

Beszámoló az „Új típusú ferrocenil-szubsztituált- és ferroceno-kondenzált heterociklusok szintézise és biológiai vizsgálata” című OTKA projektben (K-83874) végzett szakmai munkáról és az elért eredményekről

A projekt első, módosított résztémájában diasztereoselektív diaza-Cope átrendeződés segítségével előállítottunk egy új típusú, két ferrocenilcsoportot tartalmazó, C₂-szimmetriával rendelkező királis szalén ligandumot gyakorlatilag enantiotiszta formában. Az új ligandumnak a megfelelő átmenetifém sóval végzett reakciójával kaptunk egy sor fémkomplexet, melyek szerkezetét IR, multinukleáris NMR és egykristály röntgendiffrakciós módszerekkel határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy a vas(II)-komplexből a reakcióelegy feldolgozása során spontán oxidációval négyzetes piramisos vas(III)-kloro komplex képződik, melyben a klór ligandum az oldószerként használt diklórmétánból származik. A kobalt(II)-komplexből jóddal kivitelezett oxidációval jutottunk a nem koordinálódó trijodid elleniont tartalmazó kationos kobalt(III)-komplexhez, mely ¹H-NMR vizsgálatok szerint DMSO-*d*₆ oldatban *transz* helyzetben két oldószer molekulát koordinál, így a fémcentrum hatos koordinátságuvá válik. Kvantumkémiai számításokkal értelmeztük a diferrocenil-szubsztituált szalén komplexben levő különböző fémcentrumok oxidációs tulajdonságait. Megállapítottuk, hogy az oxidáció elsősorban a szalén egység által koordinált fémcentrumot érinti, a ferrocén egységekről elektront nehezebb eltávolítani. Ebben a résztémában elért szintetikus- és szerkezeti kémiai vonatkozású eredményeket egy publikációban [1] és egy nemzetközi konferencián tartott előadásban [2] foglaltuk össze. *In vitro* körülmények között vizsgáltuk az új típusú komplexek aktivitását két humán rákos sejtvonalon (MCF-7 és HT-29), de értékelhető eredményről nem tudunk beszámolni.

A második résztémán belül szerkezet-aktivitás összefüggések esetleges felderítése céljából ferrocén- és kinkona egységeket, valamint amid-, karbamid- és tiokarbamid funkciós csoportokat tartalmazó modellvegyületeket állítottunk elő, és négy rákos sejtvonalon (HEPG-2, SH-SY5Y, HL-60 és MCF-7) teszteltük aktivitásukat *in vitro* körülmények között. A mérések szerint a ferrocén-1,1'-dikarbonsav két amino-szubsztituált kinkona részlettel képzett diamidja és az 1,1'-diizocianatoferrocénből kapott *bisz*-karbamidszármazék már 10⁻⁹ M nagyságrendű koncentrációkban kimagasló citosztatikus- és citotoxikus aktivitást mutatottak mind a négy sejtvonalon. Az egyszeresen funkcionalizált ferrocén- és kinkonaszármazékokból képzett hatóanyagjelöltek mintegy két nagyságrenddel kisebb, de így is jelentősnek tekinthető aktivitással rendelkeznek, míg a ferrocén részletet nem tartalmazó aminokinkona vegyület inaktívnak bizonyult. A kétszeresen funkcionalizált ferrocénekből szintetizált, meglepően nagy aktivitással rendelkező vegyületekből további kémiai módosításokkal hosszabb távon esetlegesen klinikai terápiára is alkalmas hatóanyagok fejleszthetők ki. Az eredményeket egy publikációban [3] tettük közzé.

A harmadik résztémán belül 2-szubsztituált 4-halo-5-hidrazinilpiridazinonok és formilferrocén, ill. (S_p)-2-formil-1-karboxiferrocén kondenzációjával előállítottunk néhány hidrazonszármazékot. Ezek ciklizációját megpróbáltuk néhány homogénkatalitikus- és fotokémiai módszerrel, de egyelőre nem sikerült, vagy szinte csak nyomokban kimutathatóan eljutnunk a kutatási tervben célvegyületek egy csoportjának tekintett 3-ferrocenil-1H-pirazolo[4,3-*d*]piridazinonokhoz. E vegyületek előállításának céljából sikertelen kísérleteket

tettünk tioacilhidrazidok 6-szubsztituált-3-ferrocenil-1*H*-piridazino[4,5-*e*][1,3,4]tiadiazinonokká történő gyűrűzárását követő, elemi kén eliminációján alapuló kerülő reakcióút kidolgozására. Ezzel szemben további hatóanyag-jelöltként egy sor új típusú, N2 atomon aril- vagy heteroarilcsoportokkal szubsztituált (*S_p*)-ferroceno[*d*]piridazin-1(2*H*)-ont állítottunk elő aromás hidrazin komponenseknek planárisan királis 2-formilferrocén-1-karbonsavval végzett kondenzációjával, s az így kapott hidrazonok karbonildiimidazollal (CDI) kiváltott gyűrűzárásával. A vegyületek konstitúciós- és térszerkezetét multinukleáris NMR mérésekkel és egykristály röntgendiffrakciós analízissel egyértelműen meghatároztuk. A ferrocénnel kondenzált, valamint ferrocén- és piridazin egységeket tartalmazó, változatos módon szubsztituált *mono*- és *bisz* hidrazonok néhány képviselője az A2780 petefészekrák- és MCF-7 mellrák sejtvonalakon jelentős, a ciszplatinével összevethető *in vitro* antiproliferatív hatást mutattak. Megállapítottuk, hogy az antiproliferatív hatást jelentős mértékben fokozza a molekulába épített kondenzált ferroceno[*d*]piridazin gyűrűrendszer. Ezekből az eredményekből egy közlemény született [4]. Az utóbb említett szerkezet-hatás összefüggés figyelembevételével előállítottunk egy sor 2-szubsztituált, planáris és centrális kiralitással egyaránt rendelkező 2,3-dihidroimidazo[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazint és 3,4-dihidro-2*H*-pirimido[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazint, és tanulmányoztuk *in vitro* antitumor aktivitásukat két human rákos sejtvonalon [HepG2 hepatoma és HT-29 kolorektális adenokarcinóma sejtek]. A triciklusos bázisok 10⁻⁶ M koncentrációs nagyságrendben jelentős, és jól reprodukálható aktivitást mutattak a tesztekben. Konstitúciós szerkezetüket és relatív-, valamint ebből következő abszolút konfigurációjukat ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR módszerekkel határoztuk meg. Szintézisüket az általunk korábban előállított (*S_p*) ferroceno[*d*]piridazinonból a következő lépésekben valósítottuk meg. Laweson reagenssel előállítottuk a megfelelő tiolaktámot, majd ennek királis- és akirális aminoalkoholokkal Hg(II)-sók jelenlétében végzett kapcsolásával jutottunk 1-(2/3-hidroxialkilamino)-ferroceno[*d*]piridazinokhoz. Ezek gyűrűzárását Appel- és Mitsunobu reakciókkal sikerrel hajtottuk végre. Megfigyeltük, hogy a két enantiomer fenilglicinol beépítésével kapott diasztereomer aminoalkoholokból képződő diasztereomer imidazolinok az alkalmazott körülmények között dehidrogéneződhetnek ugyanazt, a már csak planáris kiralitással jellemezhető aromás kondenzált terméket szolgáltatva. A tapasztalt szubsztrát-szelektivitást kvantumkémiai modellezéssel értelmeztük, miszerint az oxidációs reakcióban képződő gyökös vagy kationos intermedierek stabilitását a kondenzált ferrocén részlet és a fenilcsoport együttesen biztosítják. Lényeges szerkezet-hatás összefüggésként megállapítottuk, hogy az aromás termék, valószínűleg csökkent bázicitásának köszönhetően, mérsékeltebb antiproliferatív aktivitást mutat, mint a jóval bázisosabb imidazolinok, vagy a 3,4-dihidro-2*H*-pirimido[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazin. Az eredményekből egy folyóiratcikk született [5].

Részletesen tanulmányoztuk a kiváló antiproliferatív hatással rendelkező (*S*)-2-fenil-2,3-dihidro-(*S_p*)-ferroceno[*d*]imidazo[1,2-*b*]piridazin királis aciltranszfer katalizátorként való alkalmazhatóságát is. Megállapítottuk, hogy segítségével lehetséges szekunder alkoholok racemátjának szelektív acetilezésen alapuló igen hatékony kinetikus reszolválása. A nukleofil katalizátor szerkezetéből adódó reaktivitását kvantumkémiai modellezés alapján értelmeztük, javaslatot tettünk a katalitikus reakció mechanizmusát. Ezek reális voltát intermedierek és átmeneti állapotok szerkezetének azonosításával támasztottuk alá. Az elért eredményekből eddig egy, házi tudományos diákköri konferencián kiemelt első díjjal jutalmazott, az Országos Tudományos Diákköri Konferencián pedig díjazott dolgozat [6], két szakdolgozat [7,8], valamint két, nemzetközi fórumokon bemutatott poszter prezentáció [9, 10] született. További katalizátor-

modellek szintézise, illetve ezek aktivitásának vizsgálata folyamatban van. Néhány kontroll kísérletet követően az eredmények teljes körét két éven belül egy nivós nemzetközi tudományos folyóiratban is tervezzük publikálni. A katalizátorként használt diasztereomer (S_pS és S_pR) 2-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazinok összehasonlító kísérleti és elméleti VCD analízisét is elvégeztük, és megállapítottuk, hogy kiroptikai tulajdonságaikat a planáris kiralitás határozza meg döntő mértékben. A publikálandó eredményekből eddig egy szakdolgozat született [11].

Szintén az organokatalízis témakörét érintve összehasonlító elméleti modellezéssel tanulmányoztunk cinkona-bázisú potenciális katalizátorokat, melyek hasznosak lehetnek a csökkent reaktivitású ferrocenil enonok és nukleofil partnerek reakcióiban. A számítások eredményeinek a figyelembe vételével előállítottunk egy új, 3,5-dinitrofeniltiokarbamid egységet tartalmazó cinkona vázas katalizátor-jelöltet és vizsgáltuk aktivitását. Kiváló enantioszelektivitás mellett sikeresen katalizálta a nitrometánnak az 1,3-difenilpropenonra történő, modellreakcióként választott Michael addícióját. A főtermék mellett új vegyületként optikailag aktív formában képződő (3*R*,5*R*)-4-nitro-1,3,5,7-tetrafenilheptán-1,7-diont is sikerült izolálnunk. Az eredményekből egy nemzetközi folyóiratban már megjelent közlemény született [12].

Egy további résztémán belül a ferrocénből és borostyánkősav anhidridből három lépésben előállított ferrocenociklohexenonból kiindulva aromás aldehidekkel kivitelezett kondenzációs reakciók segítségével „*E*”-konfigurációjú, a planáris- és konformációs kiralitás elemeit is tartalmazó kalkonszármazékok racém elegyeihez jutottunk, melyek relatív konfigurációját ^1H - és ^{13}C -NMR mérésekkel határoztuk meg. Tioszemikarbazid reagenssel savas körülmények között végrehajtott ciklizációkkal előállítottunk változatos módon továbbalakítható, planáris-, centrális- és konformációs kiralitással rendelkező diasztereomer 3-aril-1-tiokarbamoil-3,3a,4,5-tetrahydroferroceno[*g*]indazolokat, melyek egy új gyűrűrendszer első képviselői. A kalkon prekursorok kísérletileg megfigyelt, szubsztituensektől erősen függő reaktivitását összehasonlító DFT modellezéssel, többek között az akceptor pályák (LUMO és LUMO+1) analízisével értelmeztük. Az eredményekből egy már megjelent közlemény [13] született. Az előállított új vegyületek humán rákos sejtvonalakon történő *in vitro* tesztelése folyamatban van. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy egyes kalkonszármazékok kiváló antiproliferációs aktivitással rendelkeznek. További analóg kalkonszármazékok előállításáról, kémiai módosításáról és összehasonlító biológiai tesztek eredményeiről a projekt lezárását követően egy közleményben tervezünk beszámolni.

Újabb ferroceno-kondenzált heterociklusok szintéziséhez a ferrocenociklohexenon és dimetilkarbonát Claisen kondenzációjával NMR vizsgálatok szerint deprotonálódás-protonálódás mechanizmus révén gyorsan egymásba alakuló diaszteteromer β -oxoésztereket állítottunk elő. Az inert atmoszféra alatt végzett reakciót oxidációs folyamat is kísérte, melynek révén sikerült izolálnunk egy α -hidroxi- β -oxoésztert, és ennek dehidratációjából származó aromás vegyületet, mely NMR mérések szerint a metil-szalicilát ferrocénnel kondenzált változatának bizonyult. Elkészítettük a formilszármazékot is, mely gyakorlatilag csak enol formában mutatkozott stabilnak. Utóbbiból és az oxoészterből hidrazin komponensekkel új típusú, angulárisan kondenzált ferrocenoindazolokat állítottunk elő. Ugyanezen résztémán belül a ferrocenociklohexenont bázikus körülmények között glioxilsav-hidrátal, ezt követően hidrazinnal reagáltatva egy további új angulárisan kondenzált gyűrűrendszer első képviselőiként

előállítottuk 4-hidroxi-4,4a,5,6-tetrahydroferroceno[*h*]cinnolin-3(2*H*)-ont, és az ebből vízvesztéssel képződő 5,6-dihydroferroceno[*h*]cinnolin-3(2*H*)-ont. Az említett heterociklusos ferrocénszármazékok humán rákos sejtvonalakon történő tesztelése folyamatban van. Az elért eredmények egy részéből eddig egy szakdolgozat született [14], az összehasonlító biológiai tesztek befejezését követően egy közleményt nyújtunk be nemzetközi folyóirathoz.

Kondenzált ferrocénszármazékok területét érintő további résztémán belül a triptamin és a formilferrocén Pictet-Spengler reakciójával előállítottuk az 1-ferrocenil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolt és optimalizáltuk a reakció körülményeit. Mivel az általánosan bevált katalitikus rendszerek alkalmazása mellett a formilferrocének triptaminnal és triptofánszármazékokkal végzett Pictet-Spengler ciklizációi igen alacsony hozamokkal járnak, megpróbáltunk új módszert kifejleszteni a formilferrocén komponensek felhasználása előtt aromás aldehidek reakciójára. Vizsgáltuk különböző formilkarbonsavak beépítésével kapott karboxiaril-szubsztituált β -karbolinok, s ezek kondenzált laktámokhoz vezető ciklizációinak a gyűrű tagszámától való függését. Az összehasonlító preparatív vizsgálatokban mikrohullámú besugárzás mellett a bórsav/ecetsav kombináció bizonyult a leghatékonyabb katalitikus rendszernek [15]. Ezt követően a formilferrocén beépítésére legalkalmasabbnak a bórsav/ecetsav rendszert találtuk mikrohullámú besugárzás nélkül, mivel az több teljesítmény mellett is próbálva bomlási folyamatokat idézett elő. Az eljárást kiterjesztettük (S_p)-2-formil-1-karboxiferrocénre is, melynek diasztereoselektív Pictet-Spengler reakciójával sikerült eljutnunk az (S_p,S)-1-(2-karboxiferrocenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indolhoz. Ennek cianurfluoriddal kiváltott gyűrűzárásával 5,6,11,11*b*-tetrahydroferroceno[1,2]indolizino[8,7-*b*]indolt kaptunk. A reakciókat elvégeztük az *L*-triptofán metilészterével is, és a diasztereomer metil-karboxiferrocenil β -karbolin-karboxilátokat karbonil-diimidazol (CDI), mint karboxil-aktivátor segítségével tudtuk polikondenzált diasztereomer laktámokká alakítani. Egy új tandem gyűrűzárást is sikerült kifejlesztenünk, minek során az intermedierek imin- karbonsavat CDI reagenssel melegítettük DMF oldószerben. Ekkor az elsődlegesen képződő, DFT számítások által igazolt módon a kondenzált ferrocén egység által stabilizált ciklikus *N*-acilimminium ionon keresztül történik meg a Pictet-Spengler típusú gyűrűzárás. Ezzel, a ferrocén egységre nézve korrozív savas körülmények alkalmazását elkerülő módszerrel végezve az immár egyedényessé egyszerűsödött reakciót, a diasztereomer policiklusos laktámok aránya jelentősen megváltozott. A szelektivitásban tapasztalt különbségeket az intermedierek és átmeneti állapotok DFT modellezésével kielégítően tudtuk értelmezni. Érdekes melléktermékeként tudtuk izolálni az indol NH-részletét érintő, gyűrűzárással, és a tetrahidropiridin részlet aromatizációjával képződő metil 7-oxo-7*H*-ferroceno[*c*]indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naftiridin-2-karboxilátot, valamint az egyik diasztereomer metil 4-oxo-6,7,12,12*b*-tetrahydro-4*H*-ferroceno[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-6-karboxilátból gyűrűtágulással, és a kondenzált ferrocén részlet fragmentációjával képződő, szintén egy új gyűrűrendszert képviselő metil (*S,Z*)-4-oxo-5,6,7,12-tetrahydro-4*H*-ciklopenta[7,8]azonino[5,4-*b*]indol-6-karboxilátot. Az új vegyületek szerkezetét ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR mérések egy- és kétdimenziós változatainak a segítségével határoztuk meg. Ezen eredmények egy részéről eddig egy nemzetközi konferencián kiállított poszteren számoltunk be [16], az eredmények teljességéről beszámoló kézirat összeállítás alatt van, melyet hamarosan beküldünk egy nemzetközi folyóirathoz.

Az (S_p)-2-formil-1-karboxiferrocént további kondenzált királis heterociklusok szintéziséhez is felhasználtuk. A savfluoridját ciszteamin, és *L*- ill. *D*-cisztein metilészter-hidroklorid komponensekkel reagáltatva biológiai vizsgálatok céljából optikailag aktív formában

előállítottunk diasztereomer 5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydroferroceno[*f*]pirrolo[2,1-*b*]tiazolokat és további funkcionálisra (pl. peptid-konjugátumok képzésére) is alkalmas metil 5-oxo-2,3,5,7a-tetrahydroferroceno[*f*]pirrolo[2,1-*b*]tiazol-3-karboxilátokat. E vegyületek szintén egy új, kondenzált metallocént tartalmazó gyűrűrendszer első képviselői. Pontos konstitúciós- és térszerkezetüket ^1H -, ^{13}C -NMR- és ^{15}N -NMR mérésekkel sikerült egyértelműen meghatározni. A ciklizációs reakciókban tapasztalt diasztereoszelektivitást kvantumkémiai számításokkal értelmeztük. Az eredményekről egy nemzetközi konferencián bemutatott poszteren adtunk számot [17], és egy néhány héten belül benyújtásra kerülő közlemény is összeállítás alatt van.

Hantsch típusú eljárásokkal előállítottunk egy sor biológiai szempontból ígéretes 4-ferrocenil-szubsztituált 1,4-dihidropiridin- és 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-karboxilátot. Reaktánsként barbiturátokat, formilferrocént és metil 3-aminokrotonátot használva diasztereoszelektív kondenzáció eredményeként metil (7*R**,8*S**,11*S**)-7,11-diferrocenil-1,3,5,9-tetraoxo-2,4-diazaspiro[5.5]undekán-8-karboxilátokhoz jutottunk. A reakciókat aromás aldehidekkel is végrehajtottuk, így sikerült előállítanunk az említett gyűrűrendszer 7,11-diaril-szubsztituált származékait. Annak figyelembe vételével, hogy spirociklusok alkil acetoacetátok alkalmazása mellett nem képződtek, javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára. A termékek pontos konstitúciós- és térszerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR- és ^{15}N -NMR mérésekkel, valamint egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg. Legutóbb az aldehid komponensek körét a planárisan királis metil (*S_p*)-2-formilferrocén-1-karboxiláttal bővítettük. Az izolált termékek pontos szerkezetének meghatározása jelenleg folyamatban van. A szintetikus eredmények alapján nemzetközi folyóirathoz fogunk kéziratot benyújtani. Az eddig szintetizált spirociklusos vegyületek antiproliferatív hatásának a vizsgálatára a közeljövőben kerül sor.

Dimetilaminometilferrocénből hat lépésben (irányított lítiálást követő jódozással, a dimetilamino funkció azidocsoportra történő cseréjével, ennek iminoszfánon keresztül történő redukciójával, s az így kapott primer amin aromás karbonsav komponensekkel, köztük ferrocénkarbonsavval végzett acilezésével, majd a képződött amidok tionamiddá történő alakításával, végül ezek rézzel katalizált gyűrűzárásával) racém formában sikerült előállítani néhány 2-aril-4*H*-ferroceno[*e*][1,3]tiazint. Ezek a vegyületek szintén egy új gyűrűrendszer első képviselői, melyeknek *in vitro* vizsgálata oldékonysági problémák miatt egyelőre nehézségekbe ütközött. Mivel az aromás kémiában az [1,3]benzotiazinok előállításához rendelkezésre álló 2-merkaptobenzilaminnal ellentétben - nyilván fokozott érzékenységének köszönhetően - a megfelelő merkaptoferrocén analógon nem ismert vegyület, szükséges volt egy alternatív szintézisút kidolgozására. A szintetikus munka eredményeinek egy részéből nemzetközi fórumon bemutatott poszter prezentáció készült [18]. Ennek a résztémának a projekt lezárását követő folytatásaként a 2-aril-4*H*-ferroceno[*e*][1,3]tiazinokból Fodor Lajossal és Csomós Péterrel szoros együttműködésben klórral és arilcsoporttal szubsztituált β-laktámokat, ezekből a megfelelő metil 3-aril-4,5-dihydroferroceno[*f*][1,4]tiazepin-2-karboxilátokat állítunk elő, melyektől a benzo-kondenzált analogonokon végzett tesztek kedvező eredményeinek az ismeretében jelentős antiploriferatív aktivitást várunk. A 2-nitrofenil-4*H*-ferroceno[*e*][1,3]tiazinból több, a benzotiazinok analogonokkal végzett munka során optimalizált lépésekben [19] tervezzük megvalósítani a várható biológiai aktivitás szempontjából általunk kiemelten ígéretesnek tartott indolo[2,3-*b*][1,4]ferroceno[*f*]tiazepinek, és ebből elemi kén eliminációjával a megfelelő polikondenzált ferrocenopiridinek szintézisét.

Mivel a beszámoló elején említett korábbi tapasztalataink szerint a kinkona- és ferrocén részletek amid- és urea funkciókon keresztül történő kombinációja antiproliferatív hatás szempontjából igen sikeresnek mutatkozott, olyan újabb származékokat állítottunk elő, melyekben az alkaloid és a metallocént tartalmazó molekularészletek ezúttal nem a kinkona váz C9 atomján, hanem a kinuklidin gyűrűn keresztül kapcsolódnak egymáshoz. Ennek megfelelően a kinint és a kinkonint a vinilcsoportot érintő hagyományos eljárással a megfelelő terminális alkinekké alakítottuk, s ezeket előzetesen több lépésben szintetizált, különböző pozíciókban azidocsoportot tartalmazó ferrocén komponensekkel reagáltattuk réz(I)-katalizátorok jelenlétében. A regioszelektív [2+3] cikloaddíciós reakciókban képződő 1,4-diszubsztituált [1,2,3]triazolok – melyek konstitúcióját, valamint relatív (egyben abszolút) konfigurációját ^1H -, ^{13}C -NMR- és ^{15}N -NMR mérésekkel egyértelműen igazoltuk - néhány vizsgált humán, köztük az igen agresszív emlőrákért felelős, számos klinikai terápiás szerrel szemben kevésbé érzékeny MDA-MB-231 tumoros sejtvonalon kiváló, néhányszor 10^{-6} M nagyságrendű IC_{50} értékkel jellemezhető antiproliferatív hatást mutatnak. Az alkalmazott reakciókörülmények között a kinkona részlet C9 aszimmetria-centrumán részleges epimerizáció történt. Ez az átalakulás valószínűleg a réz(I)-ionoknak a kinolin nitrogénhez történő koordinációjának köszönhető, mely elősegítheti a C9 atom reverzibilis deprotonálódását. A triazol-tartalmú ígéretes, és viszonylag könnyen hozzáférhető hatóanyagjelöltek későbbiekben a kinkona részlet hidroxilcsoportjának módosításán keresztül szelektív transzportot biztosító peptid hordozókhoz is kapcsolhatók. Ebből a témából eddig elért eredményeket egy nemzetközi konferencián mutattuk be [20], egy rangos nemzetközi folyóirathoz beküldésre kerülő kézirat pedig összeállítás alatt van.

A projekt időszakában végzett kutatómunka eredményeinek alapján két, sikerrel megvédett PhD dolgozat is elkészült [21, 22].

Az idézett publikációk [1-22] a szövegben való előfordulási sorrendjüknek megfelelően az online felületen kerültek rögzítésre.