



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Trans-ruthenium(II) complexes for photoactivated cChemotherapy: from design to anticancer activity

Verbeet, W.

Citation

Verbeet, W. (2026, June 4). *Trans-ruthenium(II) complexes for photoactivated cChemotherapy: from design to anticancer activity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4304759>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4304759>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

“*Trans*-Ruthenium(II)-Complexen voor Licht-Geactiveerde Chemotherapie – Van Ontwerp tot Anti-Kankeractiviteit”

Geneesmiddelen op basis van overgangsmetalen spelen een belangrijke rol in moderne kankerbehandeling; op platina(II) gebaseerde geneesmiddelen worden wereldwijd toegepast in ongeveer de helft van alle chemotherapeutische behandelregimes. Ondanks hun brede inzetbaarheid kennen Pt(II)-geneesmiddelen verschillende beperkingen, waaronder systemische toxiciteit en het optreden van resistentie. Deze nadelen hebben de zoektocht gestimuleerd naar chemotherapieën op basis van andere overgangsmetalen, waaronder goud, palladium, ijzer en ruthenium. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van de klinische toepassing van op platina en ruthenium gebaseerde antikankergeneesmiddelen en bespreekt recente ontwikkelingen in licht-geactiveerde chemotherapie (PACT).

Polypyridyliganden vormen essentiële bouwstenen in vele therapieën gebaseerd op overgangsmetalen, waardoor er een grote behoefte is aan efficiënte en eenvoudige methoden voor de functionalisering van deze liganden. In **Hoofdstuk 2** wordt een nieuwe synthetische route naar *ortho*-amino-gesubstitueerde polypyridines beschreven. Uitgaande van pyridine-*N*-oxiden maakt deze methode introductie van één tot drie amine-substituenten mogelijk in diverse polypyridinederivaten, waaronder bipyridine, fenantroline, terpyridine, chinoline en isochinoline. De eenvoud, efficiëntie en selectiviteit van deze methode maken bovendien eenvoudige opschaling mogelijk, zoals geïllustreerd door de hoge opbrengst van 2,2'-bipyridine-6-amine op een schaal van meer dan 66 mmol.

Hoofdstuk 3 presenteert de ontwikkeling van een *trans*-ruthenium(II) polypyridinecomplex waarvan twee verschillende monodentate liganden sequentieel worden gesubstitueerd door bestraling met twee verschillende kleuren licht. Hiervoor is een reeks symmetrische complexen gesynthetiseerd op basis van $trans\text{-[Ru(RL)(X)(Y)]}^{2+}$, waarbij RL = HL (di([2,2'-bipyridin]-6-yl)amine) of MeL (di([2,2'-bipyridin]-6-yl)-*N*-methylamine) en X = Y = MTE (methyl(2-thioethanol)), ACN (acetonitril) of Py (pyridine). Hoewel alle complexen stabiel zijn in het donker, leidt bestraling met blauw (435 nm), groen (505 nm) of rood (625 nm) licht tot duidelijke verschillen in foto-substitutiekinetiek. Voor meerdere complexen is bovendien de kwantumopbrengst golflengte-afhankelijk, wat een zeldzaam voorbeeld vormt van anti-Kasha gedrag in fotosubstitutiereacties in ruthenium(II)-complexen. Deze bevindingen hebben geleid tot de synthese van de dissymmetrische verbinding $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{Py})(\text{MTE})]^{2+}$ via de bestraling met rood licht van $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{Py})_2]^{2+}$ in aanwezigheid van MTE. Onder bestraling met rood licht wordt van dit dissymmetrische complex selectief Py gesubstitueerd, waarna MTE met groen licht wordt vervangen. Dit vormt het eerste voorbeeld van selectieve, golflengte-afhankelijke fotosubstitutie in

ruthenium-polypyridylcomplexen en maakt tevens een eerste kwantitatieve analyse mogelijk van *trans*-effecten in tripletoestanden.

In **Hoofdstuk 4** wordt het concept “dual-targeting” PACT onderzocht waarbij twee biologisch-actieve liganden selectief vrijkomen vanuit één ruthenium(II)-complex na bestraling met licht. Daartoe zijn de pyridine-gebaseerde NAMPT-inhibitor STF31 en de thioether-gebaseerde inhibitor voor microtubulopolymerisatie MTI geïntegreerd in het dissymmetrische complex beschreven in **Hoofdstuk 3**. Dit heeft geleid tot de verbinding $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{STF31})(\text{MTI})]^{2+}$ en de symmetrische analogen $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{STF31})_2]^{2+}$ en $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{MTI})_2]^{2+}$. Deze complexen vertonen uiteenlopende fotoreactiviteit onder blauw, groen en rood licht in waterige oplossing. Belangrijk is dat de golflengte-afhankelijke, sequentiële activering behouden blijft in het dissymmetrische complex: substitutie van STF31 gebeurt door bestralen met rood licht, gevolgd door MTI als bestraald wordt met blauw licht. *In vitro* evaluatie van het bis-MTI complex in diverse menselijke kankercellijnen onder zowel normoxie en hypoxie heeft een sterke toxiciteit laten zien in het donker zonder duidelijke toename na belichting. Daarentegen neemt de toxiciteit van de bis-STF31 en STF31-MTI complexen tot 33-voudig toe na activering met groen licht. Gelijktijdige behandeling van tumorcellijnen met vrij STF31 en MTI leidt tot een synergistisch effect, dat eveneens wordt waargenomen na groen licht activering van $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{STF31})(\text{MTI})]^{2+}$, onafhankelijk van de zuurstofconcentratie. De uitzonderlijke fotochemische en biologische eigenschappen van dit dissymmetrische complex benadrukken het potentieel van dual-targeting PACT, met name voor de behandeling van hypoxische tumoren.

Voor veel van de PACT-verbindingen beschreven in de literatuur fungeert het ruthenium(II)-fragment voornamelijk als een lichtgevoelige beschermgroep die interactie tussen een organische cytotoxische inhibitor en zijn doeleiwit voorkomt. Hoewel deze benadering veelbelovend is gebleken voor het doden van kankercellen, blijft het potentieel van het ruthenium(II)-fragment dat vrijkomt door belichting als biologisch-actieve component grotendeels onbenut. Ondanks enkele observaties van interacties tussen rutheniumcomplexen en nucleïne-zuren, zijn er tot op heden geen rationeel ontworpen, licht-actieveerbare Ru(II)-gebaseerde proteïne-inhibitoren gerapporteerd. In **Hoofdstuk 5** worden twee strategieën beschreven voor het ontwerp en de ontwikkeling van nieuwe PACT-verbindingen als inhibitoren voor Heme Oxygenase 1 (HO-1). De eerste strategie betreft de functionalisering van het tetrapyridineligand di([2,2'-bipyridin]-6-yl)amine (HL) met propionzuurgroepen via kruiskoppeling- of C-H-functionaliseringsreacties. Na coördinatie vormt het resulterende ruthenium(II)-complex een nabootsing voor het natuurlijke HO-1 substraat, de heemgroep, en kan het na fotosubstitutie van de twee monodentate axiale liganden het enzym blokkeren.

Voor de tweede strategie is een reeks complexen ontwikkeld op basis van $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{QC82})(\text{X})]^{2+}$, waarbij QC82 een bekende HO-1 inhibitor is gebaseerd op imidazool

en X = QC82, pyridine of STF31. Alle complexen ondergaan fotosubstitutie onder groen of rood licht, waarbij steeds één QC82-ligand gecoördineerd blijft aan het Ru(II)-fotoproduct. Om het potentieel van dit Ru(II)-fotoproduct als HO-1 inhibitor te evalueren, zijn er *in silico*-dockingstudies uitgevoerd met $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{QC82})]^{2+}$ en HO-1, die wijzen op een bindingsmodus vergelijkbaar met die van heem. Hoewel $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{QC82})_2]^{2+}$ en $[\text{Ru}(\text{MeL})(\text{QC82})(\text{STF31})]^{2+}$ significante *in vitro* toxiciteit vertonen in menselijke melanoomcellen, kan op basis van de beschikbare data niet worden vastgesteld of deze toxiciteit het gevolg is van HO-1 inhibitie. De resultaten vormen echter een solide basis voor de verdere ontwikkeling van licht-geactiveerde HO-1 inhibitoren op basis van ruthenium(II).

In **Hoofdstuk 6** wordt het in dit proefschrift beschreven onderzoek samengevat en bediscussieerd, gevolgd door aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

