

DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Félszendvics ródium- és ruténiumkomplexek összehasonlító
oldatkémiai- és szerkezetvizsgálata, kölcsönhatásuk
biomolekulákkal**

Mészáros János Péter

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Enyedy Éva Anna

egyetemi docens, MTA doktora



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Kémia Doktori Iskola

Szeged

2021

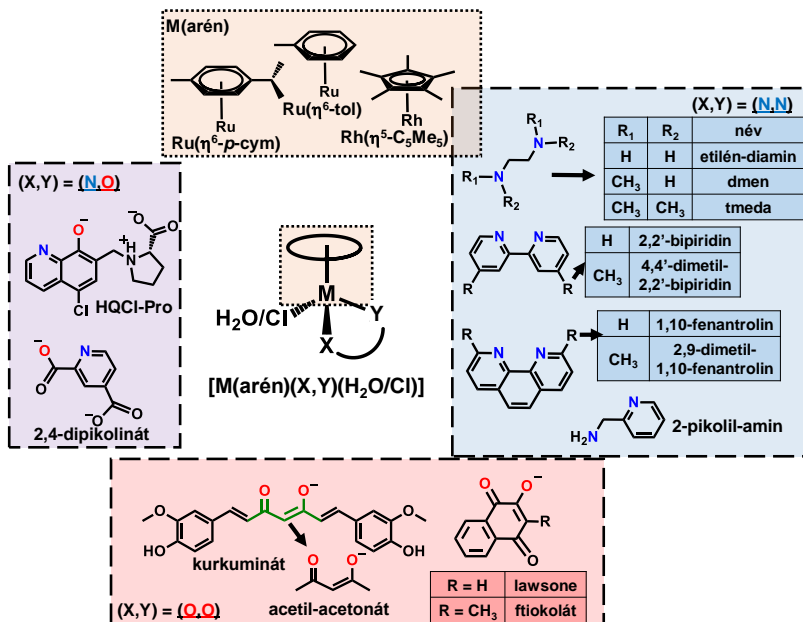
I. Bevezetés és célkitűzés

A ciszplatin és két másik törzskönyvezett származékát (karboplatin, oxaliplatin) gyakran használják daganatos megbetegedések kezelésekor. Azonban a rákellenes hatáshoz erős mellékhatások párosulnak, emellett kialakulhat a ciszplatin-rezisztencia, mely más vegyületek kereszt-rezisztenciájáért is felelős. Így a gyógyszerfejlesztés egy fontos területe olyan új fémkomplexek kifejlesztése, melyek szelektívebbek és a rezisztens sejteken is hatásosak. A szakirodalomban már számos rákellenes hatású Ru(III/II)-, Os(II)-, Ir(III)- és Rh(III)-komplex kifejlesztését mutatták be. Ezekkel párhuzamosan a fizikai-kémiai tulajdonságok és az oldategyensúlyi folyamatok vizsgálata kiemelten fontos, hiszen a fiziológiás körülmények között megjelenő domináns forma ismerete segítheti a hatásmechanizmus megértését. A klinikai vizsgálatok eredményeinek értelmezéséhez is hozzájárulhatnak az ilyen adatok.

A ruténium vegyületei közül a NAMI-A (imidazólium-*transz*-[Ru(III)Cl₄(imidazol)(DMSO)]), a BOLD-100 (nátrium-*transz*-[Ru(III)Cl₄(indazol)₂]) és a TLD1433 ([Ru(II)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin)₂-(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofén)-imidazo-[4,5-f][1,10]fenantrolin)]Cl₂) azok a komplexek, melyek előrehaladott klinikai fázis I/II vizsgálatok alatt álltak vagy állnak. A hatásmechanizmusuk alapján eltérnek ezek a komplexek. A NAMI-A áttétképződést gátló hatású, a sejtekbe nem jut be, ezzel szemben a BOLD-100 a sejtekbe belépve fejti ki citotoxikus hatását, míg a TLD1433 a fotodinamias terápiaiban használatos. A félszendvics Ru-komplexek Ru(II) fémiont tartalmaznak. Ezek döntő többségében egy kétfogú ligandum és egy egyfogú távozó csoport koordinálódik a fémionhoz az η^5/η^6 -haptocitású ligandum mellett. Az egyes ligandumok (arén, kétfogú vagy egyfogú ligandum) vagy a fémion lecserélésével (Ru(II), Os(II), Rh(III), Ir(III)) változtatható az oldatkémiai viselkedés, ezen keresztül a rákellenes hatás is fokozható. Megfelelő távozó csoporttal a szelektivitás is növelhető, kihasználva a rákos szöveteknek és sejteknek az egészségestől eltérő sajátosságait, mint pl. a redukáló közeg és a savasabb kémhatás.

Munkám célja:

- Félszendvics Ru(II)- és Rh(III)-komplexek szilárd formában történő szintézise, melyek egy kétfogú és egy egyfogú ligandumot tartalmaznak az η^5/η^6 -haptocitású ligandum mellett, továbbá a komplexek karakterizálása és röntgenkristallográfiás vizsgálatra alkalmas egykristályok előállítására. A tervezett komplexekben a fémorganikus rész Rh(η^5 -C₅Me₅), Ru(η^6 -*p*-cimol) és Ru(η^6 -toloul) (rövidítve: Rh(C₅Me₅), Ru(Cym) és Ru(Tol)); a kétfogú ligandumok egyszerű kismolekulák, melyek (O,O), (N,O) és (N,N) donoratomokat tartalmaznak, míg az egyfogú ligandum kloridion (**1. ábra**) vagy egy egyfogú nitrogén-donor kismolekula (**2. ábra**).

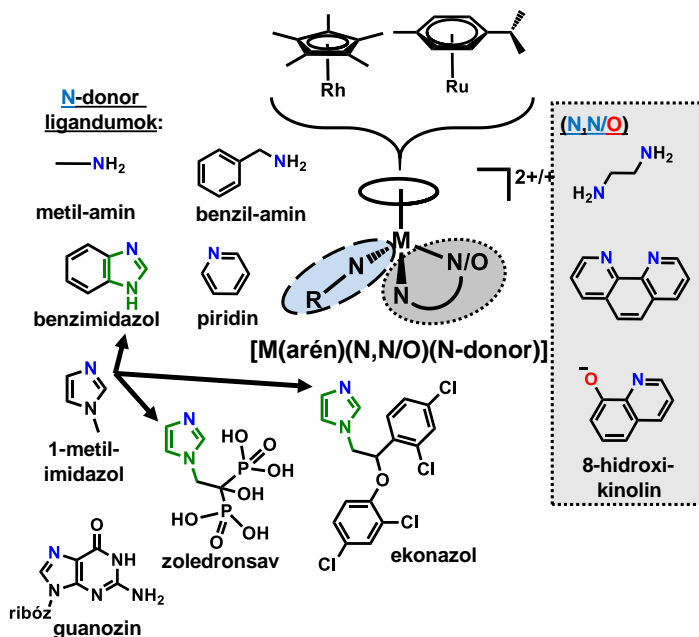


1. ábra: A dolgozatban vizsgált komplexeket alkotó fémorganikus egységek és kétfogú ligandumok szerkezeti képlete és neve. HQCl-Pro = (S)-5-kloro-7-((prolin-1-il)metil)-8-hidroxi-kinolin; dmen = *N,N'*-dimetil-etilén-diamin; tmeda = *N,N,N',N'*-tetrametil-etilén-diamin.

- Kiemelt célom az 1. ábrán lévő komplexek részletes oldategyensúlyi vizsgálata:

A ligandumok savi disszociációs állandóinak, a fémkomplexek stabilitási állandóinak és a koordinált vízmolekula deprotonálódási és egyéb szubsztitúciós folyamatait (klorid- és bromidionokra történő csere, egyfogú N-donor koordinációja) jellemző egyensúlyi állandóknak a meghatározása **pH-potenciometria**, **ultraibolya-látható (UV-vis) spektrofotometria** és **¹H mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia** alkalmazásával.

- A félszendvics fémorganikus komplexek kölcsönhatásának jellemzése biomolekulákkal (humán szérum albumin és DNS) és azok modelljeivel (1-metil-imidazol és guanozin, 2. ábra) **ultraszűrési**, **fluorimetriás** és **spektrofotometriás** módszerek segítségével, a kötőhely-modell kismolekulák alkalmazásával a fehérje vagy DNS-preferencia kimutatása.



2. ábra: A vizsgált vegyes ligandumú komplexeket alkotó egyfogú és kétfogú ligandumok és fémorganikus részek szerkezeti képlete és neve.

II. A fémkomplexek előállítása és vizsgálati módszerek

A komplexekhez szükséges ligandumok és félszendvics dimer prekursorok a Sigma Aldrich termékei és további tisztítás nélkül lettek felhasználva. A $[\text{Ru}(\text{Tol})\text{Cl}_2]_2$ prekuzort kutatócsoportunkban állították elő korábban, az *L*-prolin-8-hidroxi-kinolin hibridmolekulát (HQCl-Pro) Dr. Szatmári István laboratóriumában szintetizálták. A komplexek előállítása az adott dimer prekuzor és az adott ligandum metanolban vagy vízben való elegyítésével és szobahőmérsékletű kevertetésével történt. A leválasztás, szűrés és mosás után lassú kristályosítással több esetben is egykristályok nőttek, melyek **röntgendiffrakciós** mérésre voltak alkalmasak. A szilárd komplexek karakterizálása **nagyfelbontású elektropray ionizációs tömegspektroszkópia (HR-ESI-MS)**, ^1H és ^{13}C NMR módszerekkel történt.

A törzsolatok tömeg szerinti beméréssel készültek. A fémorganikus kationok és a jó vízoldhatóságú ligandumok pontos koncentrációját és egyensúlyi állandóikat (proton disszociációs és hidrolízis állandók) **pH-potenciometriás titrálásokkal** (0,20 M (KCl vagy KNO_3) vagy 0,10 M (KCl) ionerősség mellett) határoztuk meg. A pH-t kombinált

II. A komplexek előállítása és vizsgálati módszerek

üvegelektroddal mértük, a KOH-mérőoldatot egy számítógép által vezérelt Metrohm 665 Dosimat automata bürettával adagoltuk egyensúlyra való titrálást alkalmazva. A titrálási adatsorokat a HYPERQUAD nevű programmal értékeltük ki.

Az **UV-vis spektrofotometria** számos reakció követésére alkalmas volt, mivel a ligandumok nagy része kromofór csoportot tartalmaz (UV-tartomány), emellett a komplexek töltésátviteli sávja az UV és a látható tartomány határán helyezkedik el. A koordinált vízmolekula szubsztitúciós reakcióira és az arén ligandum disszociációjára a töltésátviteli sáv érzékeny, míg a komplexképződés és kiszorítás esetén mindkét sáv jelentős változást mutat. A spektrumokat egy Agilent Cary 8454 diódasoros spektrofotométeren vettük fel és a PSEQUAD nevű programmal értékeltük ki.

Mivel a félszendvics Ru(II)- és Rh(III)-komplexek diamágneses anyagok, így **NMR spektroszkópiás** módszerrel is vizsgálhatók. A lassú komplexképződési reakciók és a ligandumok közötti kompetíció tanulmányozásakor, továbbá a speciáció alátámasztására (más módszerek mellett), illetve a savi disszociációs állandók meghatározásában is fontos ez a technika. Az előállított vegyületek karakterizálásának egyik legfontosabb lépése a ^1H (és több esetben a ^{13}C) NMR spektrumok rögzítése, mellyel az el nem reagált reaktánsok jelenléte is vizsgálható. A vizes mintákat 10% (v/v) $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ közegben mértük, míg a karakterizálásnál apolárosabb deuterált oldószereket használtunk (pl. metanol- d_4 , DMSO- d_6). Méréseinket egy 500 MHz-es, Bruker Avance III HD Ascend 500 Plus készüléken végeztük.

A nagy móltömegű biomolekulákkal való kölcsönhatás vizsgálatához elsősorban **ultraszűrést** végeztünk. Az előzetes mérések alapján megállapított inkubációs idő lejártá után a mintákat egy Millipore Amicon Ultra-0.5 membránszűrőn szűrtük le, mely a 10 kDa-nál kisebb tömegű vegyületeket engedi át. A szűrletbeli koncentrációkat UV-vis spektrofotometriásan határoztuk meg. Kiegészítő mérésként **spektrofluorimetriát** is alkalmaztunk. A humán szérum albumin Trp214 aminosavának szelektív gerjesztésével az annak közelében való kötődést vizsgáltuk annak emissziós jelének a kioltásán keresztül; emellett az etídium-bromid DNS-ből való felszabadulása is jól követhető fluorimetriásan, a fémkomplex adagolásának hatására. A méréseket Hitachi F-4500 típusú spektrofluoriméterrel végeztük.

A kiegészítő méréseket együttműködő partnereink végezték: **HR-ESI-MS** (Dr. Kele Zoltán), **egy kristály röntgenkristallográfiás szerkezetmeghatározás** (Dr. May Nóra V., Alexander Roller), **in vitro citotoxicitás rákos sejteken** (Dr. Michael A. Jakupec, Dr. Spengler Gabriella, Dr. Szakács Gergely), **antibakteriális hatás vizsgálata** (Dr. Spengler Gabriella) és fémakkumulációs mérések **totálreflexiós röntgen fluoreszcencia spektrometriával** (TXRF, Dr. Szoboszlai Norbert).

III. Új tudományos eredmények

T1. Megmutattuk, hogy a természetes eredetű, (O,O) donoratomokat tartalmazó 2-hidroxi-naftokinonok (lawsone és ftiokol) és a β -diketon kurkumin félszendvics Ru(Cym)-, Ru(Tol)- és Rh(C₅Me₅)-komplexeinek vizes oldatbeli stabilitása kisebb, mint a szakirodalomban korábban jellemzett 3-hidroxi-pir(idin)on ligandumok komplexeinek. Megállapítottuk, hogy ezen ligandumoknál a rákellenes hatást nem a fémkomplex a felelős, mivel azok pH = 7,4-en és a tápoldat komponenseinek jelenlétében akár teljes mértékben disszociálnak.

T1.1 Vizes oldatban a meghatározott egyensúlyi állandók alapján megállapítottuk, hogy a naftokinonok komplexei kis stabilitásúak. Fiziológias pH-n a Ru(II)-tartalmú komplexek teljes mértékben disszociáltak, míg a [Rh(C₅Me₅)(ftiokolát)(H₂O)]⁺ komplexből ~15% van jelen (*c* = 100 μ M).

T1.2 Megmutattuk, hogy a legkisebb β -diketon molekula, az acetyl-aceton, a vízben rosszul oldódó kurkumin megfelelő modellje, mind az oldategyensúlyi vizsgálatok, mind a szilárd fázisú szerkezetek szempontjából.

T1.3 Ezen ligandumok esetén a [Ru(arén)(H₂O)₃]²⁺ kationok erősebb hidrolitikus hajlama miatt a [Ru(arén)(L)(H₂O)]⁺ komplexek nagyobb mértékben disszociálnak, mint a Rh-analógok pH = 7,4-en. Az aminosavak és fehérjék kiszorítják az acetyl-acetont komplexéből, és ezt javasoljuk a kurkumin komplexeire is. Megállapítottuk, hogy a kurkumin rákellenes hatása csökkent a Ru(arén) jelenlétében, míg változatlan maradt a [Rh(C₅Me₅)(H₂O)₃]²⁺ kationok mellett.

T2. Rámutattunk arra, hogy egy extra negatív töltés jelenléte a 2-pikolinsav-típusú ligandumon csökkenti a félszendvics Rh(C₅Me₅)- és Ru(Cym)-komplex halogenidionok (Cl⁻, Br⁻) iránti affinitását. Elsőként igazoltuk, hogy az arén ligandum disszociációja lejátszódhat 2-pikolinát-típusú ligandumok Ru-komplexeinél is, kétfogú ligandumok (pl. 2,4-dipikolinsav és 1,10-fenantrolin (phen)) feleslegének hatására.

T2.1 Az idő- és pH-függő UV-vis spektrumok elemzése azt mutatta, hogy a Ru(arén)-komplexek képződése lassabb, mint a Rh(C₅Me₅)-komplexé, azonban minden esetben nagy stabilitású komplexek képződnek. A [Rh(C₅Me₅)(2,4-dipikolinát)(H₂O)] komplex stabilitási állandóját 2-pikolináttal végzett ligandum-kiszorításos méréssel ¹H NMR spektroszkópiás módszer segítségével határoztuk meg. A Ru(Cym)-komplexnél kiszorítás helyett a *p*-cimol disszociál.

T2.2 Rámutattuk arra, hogy a halogenidion-affinitással szemben a komplexben koordinált víz deprotonálódására nincs hatással az extra karboxilátcsoport.

T3. Bizonyítottuk, hogy a 8-hidroxi-kinolin ligandum és fémkomplexeinek vízben való oldhatóságát jelentős mértékben növeli az *L*-prolinnal való összekapcsolás. Igazoltuk a korábbi feltevést, hogy a 8-hidroxi-kinolin alapváz 7. pozícióban lévő $-\text{CH}_2-\text{N}-$ csoport megnöveli a rákellenes hatást a doxorubicin-rezisztens Colo320 rákos sejteken. Ez a hatás a HQCl-Pro ligandum és $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexe esetében is megfigyelhető. Vizsgálataink alapján rámutattunk arra is, hogy a $\text{Ru}(\text{Cym})$ - és $\text{Ru}(\text{Tol})$ -komplexeknél az arén ligandum disszociációja, ill. a Rh -komplekhez képest kisebb arányú sejtbe való bejutásuk lehet az oka ezen komplexek kisebb citotoxicitásának.

T3.1 Megállapítottuk ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiai mérések alapján, hogy a HQCl-Pro ligandum félszendvics $\text{Ru}(\text{Cym})$ - és $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexei kétféle izomer formájában vannak jelen a vizes oldatban. A koordinálódott fenolat- O^- és a protonált aminocsoport között létrejött intramolekuláris hidrogénkötés eredményezi a prolin-gyűrű kétféle pozícióját.

T3.2 A HQCl-Pro félszendvics komplexeinek oldatbeli stabilitása nagy, de a $\text{Ru}(\text{Cym})$ -komplexnél az arén ligandum disszociációja ligandumfelesleg esetén megtörténik. A flexibilis etilén-diamin és az (O,O) donor deferipron nem szorítják le a *p*-cimolt, a merev (N,O) és (N,N) donoratomokat tartalmazó kétfogú ligandumok viszont igen.

T4. Megmutattuk, hogy az (N,N) donoratomokat tartalmazó diamin és polipiridin típusú ligandumok nagy stabilitású komplexeket képeznek félszendvics $[\text{M}(\text{arén})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokkal. Kivételt képeznek azok a ligandumok, melyekben metilcsoport van a nitrogén mellett, és így feszült a komplexeik szerkezete. A doxorubicin-rezisztens sejteken nagyobb citotoxicitást mutató ligandumok $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexe szintén mutatta ezt a szelektivitást, azonban a $\text{Ru}(\text{Cym})$ - és $\text{Ru}(\text{Tol})$ -komplexeknél kisebb rákellenes hatás és szelektivitás volt mérhető. Az arén gyűrű disszociációja ligandumfelesleg nélkül is lejátszódik.

T4.1 A doxorubicin-rezisztens MES-SA/Dx5 sejteken a phen és a 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridin erősebb citotoxikus hatást mutat, mint az érzékeny MES-SA sejteken. Ez a viselkedés a $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexeikre is igaz. A $\text{Ru}(\text{arén})$ -komplexek valószínűleg az arén ligandum disszociációja és az inertebb $[\text{M}(\text{arén})(\text{L})(\text{OH})]$ vegyes hidroxido-komplex nagyobb arányú képződése miatt mutatnak kisebb rákellenes hatást.

T5. Azonos körülmények között, fiziológiás pH-n az alábbi sorrendet állítottuk fel a komplexek stabilitására vonatkozóan, adott fémorganikus akvakation esetén (pM^* értékek, azaz a ligandumhoz nem kötött fémion egyensúlyi koncentrációjának negatív logaritmusán alapján):

$(\text{O},\text{O})_{\text{naftokinon}} < (\text{O},\text{O})_{\beta\text{-diketon}} < (\text{O},\text{O})_{\text{hidroxi-pir(idin)on}} < (\text{N},\text{O})_{2\text{-pikolinát}} < (\text{N},\text{O})_{8\text{-hidroxi-kinolin}} \leq (\text{N},\text{N})$.

A $pK_a[\text{M}(\text{arén})(\text{L})]$ és $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-)$ egyensúlyi állandók a $\text{Ru}(\text{Tol}) < \text{Ru}(\text{Cym}) < \text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ sorrendet mutatták.

T5.1 A komplexképződés sebessége adott akvakation esetén: $(\text{N},\text{N}) < (\text{N},\text{O}) < (\text{O},\text{O})$.

T5.2 Megmutattuk, hogy a $[\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ triakva kation kisebb hidrolitikus hajlamának köszönhetően a Rh-komplexek vannak nagyobb arányban jelen $\text{pH} = 7,4$ -en, egyedül az (N,O) donor ligandumok $\text{Ru}(\text{Cym})$ -komplexének stabilitása múlja felül a $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexekét.

T5.3 A nagyobb $pK_a[\text{M}(\text{arén})(\text{L})]$ nagyobb $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-)$ állandóval jár, mely az $\text{M}-\text{O}(\text{víz})$ kötés erősségével magyarázható: az erősebben kötött vízmolekula rosszabb távozó csoport, és jobban polarizált $\text{O}-\text{H}$ kötése savasabb protonokat eredményeznek.

T6. A víz-kloridion csereállandó predikciójára felállítottunk két modellt. Az első modell csak a $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexekre érvényes, a szerkezetek geometriai paramétereit használtuk fel. A másik, kiterjesztett modell a $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ - és $\text{Ru}(\text{arén})$ -komplexekre egyaránt érvényes.

T6.1 Tizenkét $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplex szerkezeti adatait használtuk fel az első modellben. Az egyenlet:

számolt $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-) = 27,59 \times (\text{Rh}-\text{C}_5\text{Me}_5 \text{ centroid távolság}) - 0,23 \times \text{szög}(\text{X}-\text{Rh}-\text{Y}) - 0,23 \times (\text{CH}_3 \text{ kitérése a } \text{C}_5\text{Me}_5 \text{ síkból}) + 0,46 \times [\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{L})] \text{ töltése} - 28,75$.

T6.2 Tizenhét $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplex + kilenc $\text{Ru}(\text{Cym})$ -komplex + hat $\text{Ru}(\text{Tol})$ -komplex adatait felhasználva a második modellben:

számolt $\lg K'(\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-) = -0,24 \times \lg \beta[\text{M}_2(\text{arén})_2\text{H}_{-3}] - 0,63 \times pK_a[\text{M}(\text{arén})(\text{L})] + 4,53$.

T7. Olyan félszendvics $\text{Ru}(\text{Cym})$ - és $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexeket állítottam elő, melyek a rákos szövet savas pH -ján aktiválódnak. Aktiválódás (azaz az egyfogú ligandum disszociációja) érhető el imidazol-jellegű ligandumok (zoldronsav és ekonazol) választásával mind a rákellenes, mind az antibakteriális hatásban.

T7.1 Egyfogú N-donor ligandumok koordinációját vizsgáltuk nagy stabilitású etilén-diamin, phen és 8-hidroxi-kinolin komplexekhez. A heterociklusos egyfogú ligandumok komplexei kellően stabilisak, az imidazol nitrogént tartalmazó ligandumok a legígéretesebbek, melyeknek fokozott disszociációja lejártszódik a savasabb pH -n.

T7.2 A $\text{Ru}(\text{Cym})$ -komplexek többsége nem mutatott hajlamot vegyes ligandumú komplexek képzésére, szemben a $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexekkel.

III. Új tudományos eredmények

T7.3 A biológiai vizsgálatok során kis változás utal a savas aktiválódásra a $[\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{phen})(1\text{-metil-imidazol/piridin})]^{2+}$ komplexek esetén, Colo320 sejteken. A $[\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{phen})(\text{ekonazol})]^{2+}$ komplex antibakteriális hatása nagyobb volt érzékeny és rezisztens *E. coli* sejteken pH = 6-on, mint pH = 7-en.

T8. Bizonyítottuk a hisztidin koordinációját a fémkomplexekhez, melyhez hasonló folyamat játszódik le a humán szérum albuminnal (HSA) való kölcsönhatás esetén is. Ezen kisméretű $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexek közül több citotoxikus és nem citotoxikus komplex is azonos mértékben kötődik a DNS-hez. Kötőhely modell vegyületekkel történt vizsgálataink azt mutatták, hogy az $[\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{-}(2\text{-pikolinát})(\text{H}_2\text{O})]^+$ komplexekhez a fehérje-modellként alkalmazott 1-metil-imidazol nagyobb mértékben kötődött, mint a DNS-modell guanozin.

T8.1 A hisztidin koordinációja az acetyl-aceton esetén a ligandum kiszorítását jelenti, míg a HQCl-Pro komplexeknél vegyes ligandumú komplexek képződnek.

T8.2 Ultraszűrési méréseink alapján elmondható, hogy azonos körülmények között az akvakation kötődött a legnagyobb mértékben a DNS-hez, melyet a 8-hidroxi-kinolin komplexe, majd az $(\text{N},\text{O})_2\text{-pikolinát}$ és (N,N) donor ligandumok komplexei követnek.

T8.3 Fluorimetriás mérésekkel bizonyítottuk, hogy a DNS-bázisok közé interkalálódott etídium-bromid a komplexek megkötődésekor felszabadul. Valószínűleg a fémkomplex kötődésének hatására a DNS szerkezete torzul, ami az etídium-bromid részleges felszabadulásával jár.

IV. Az eredmények alkalmazási területei

A dolgozatomban bemutatott komplexek ligandumai kisméretű vegyületek, melyek adott ligandumtípusok legkisebb képviselői, a dolgozatban bemutatott oldategyensúlyi tulajdonságok a nagyobb, hatásosabb ligandumokra is jó közelítést adnak. Az arén ligandum disszociációjának bizonyítása az (N,O) és (N,N) donoratomekat tartalmazó ligandumok komplexeinél segíti az adott komplex inaktivitásának megértését, valamint a fémcentrum cseréjének hatását a reakciókra több oldalról is bemutattuk. A kloridion-víz csereállandó predikciójára bemutatott modellek lehetőséget adnak a fizikai-kémiai tulajdonságok tervezésére, már a komplexek előállítása előtt. A ligandumok és komplexeik előállítása és tisztítása anyagigényes, ezért hasonló, pontosabb modellek felállításával és okos tervezéssel elkerülhetők bizonyos zsákutcák a fejlesztésben.

V. Tudományos publikációk

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10061312

A dolgozat alapját képző közlemények:

1. **János P. Mészáros***, Veronika F. S. Pape, Gergely Szakács, Gábor Németi, Márk Dénes, Tamás Holczbauer, Nóra V. May, Éva A. Enyedy*

Half-sandwich organometallic Ru and Rh complexes of (N,N) donor compounds: effect of ligand methylation on solution speciation and anticancer activity

DALTON TRANSACTIONS 50 (2021) 8218–8231., IF: 4,174

2. **János P. Mészáros**, Gábor Németi, Jelena M. Poljarevic, Tamás Holczbauer, Nóra V. May, Éva Anna Enyedy*

Effect of the additional carboxyl group in half-sandwich organometallic 2,4-dipicolinate complexes on solution speciation and structure

EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY 19 (2021) 1858–1868., IF: 2,529

3. **János P. Mészáros**, Jelena M. Poljarevic, István Szatmári, Oszkár Csuvik, Ferenc Fülöp, Norbert Szoboszlai, Gabriella Spengler, Éva A. Enyedy*

An 8-hydroxyquinoline-proline hybrid with multidrug resistance reversal activity and solution chemistry of its half-sandwich organometallic Ru and Rh complexes

DALTON TRANSACTIONS 49 (2020) 7977–7992., IF: 4,052

4. **János P. Mészáros**, Heiko Geisler, Jelena M. Poljarević, Alexander Roller, Maria S. Legina, Michaela Hejl, Michael A. Jakupec, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandioller, Éva A. Enyedy*

Naphthoquinones of natural origin: Aqueous chemistry and coordination to half-sandwich organometallic cations

JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY 907 (2020) 121070., IF: 2,066

5. **János P. Mészáros**, Jelena M. Poljarević, G. Tamás Gál, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Éva A. Enyedy*

Comparative solution and structural studies of half-sandwich rhodium and ruthenium complexes bearing curcumin and acetylacetone

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 195 (2019) 91–100., IF: 3,063

6. **János P. Mészáros**, Orsolya Dömötör, Carmen M. Hackl, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandioller, Éva A. Enyedy*

Structural and solution equilibrium studies on half-sandwich organorhodium complexes of (N,N) donor bidentate ligands

NEW JOURNAL OF CHEMISTRY 42 (2018) 11174–11184., IF: 3,201

ΣIF=19,085

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények:

1. Éva A. Enyedy*, **János P. Mészáros**, Gabriella Spengler, Muhammad Hanif, Christian G. Hartinger*
Comparative solution studies and cytotoxicity of gallium(III) and iron(III) complexes of 3-hydroxy-2(1H)-pyridinones
POLYHEDRON 172 (2019) 141–147., IF: 2,067

2. Éva A. Enyedy*, **János P. Mészáros**, Orsolya Dömötör, Carmen M. Hackl, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandioller
Comparative solution equilibrium studies on pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of 2,2'-bipyridine and ethylenediamine and their interaction with human serum albumin
JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 152 (2015) 93–103., IF: 3,205

ΣIF=5,272

ΣΣIF=24,357

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások, poszterek:

1. **János P. Mészáros**, Jelena M. Poljarevic, István Szatmári, Oszkár Csuвик, Ferenc Fülöp, Norbert Szoboszlai, Gabriella Spengler, Éva A. Enyedy* (előadás)
An 8-hydroxyquinoline-proline hybrid with multidrug resistance reversal activity and solution chemistry of its half-sandwich organometallic Ru and Rh complexes
International Symposium on Metal Complexes, 2021.06.16-18., Białystok, Lengyelország

2. **Mészáros János P.**, Németi Gábor, May Nóra V., Enyedy Éva A. (előadás)
A 2,4-dipikolinát félszendvics ródium és ruténium komplexei: oldategyensúly és szerkezet
XLIII. Kémiai Előadói Napok, 2020.10.27-28., Szeged

3. **Orsolya Dömötör**, Tamás Pivarcsik, **János P. Mészáros**, Éva A. Enyedy (poszter)
Human serum albumin binding of high stability Rh(III)(η^5 -C₅Me₅) and Ru(II)(η^6 -p-cymene) complexes
1st European NECTAR Conference (COST Meeting), 2020.03.05-06. Belgrád, Szerbia

4. **János P. Mészáros**, Wolfgang Kandioller, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Éva A. Enyedy (poszter)
Activation by acidosis: synthesis and solution equilibrium studies of half-sandwich Rh complexes containing monodentate N-donor ligands
9th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2019.07.28-08.01., York, Egyesült Királyság

5. Éva A. Enyedy, **János P. Mészáros**, Orsolya Dömötör, Jelena M. Poljarević, Nóra V. May, G. Tamás Gál, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler (előadás)
Solution equilibria of various antitumor half-sandwich organometallic complexes of 8-hydroxyquinolines and 2-picolinates: structure, stability and activity
 9th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2019.07.28-08.01., York, Egyesült Királyság
6. Orsolya Dömötör, **János P. Mészáros**, Jelena M. Poljarević, Éva A. Enyedy (előadás)
Variations on a theme: different ways of albumin binding of half-sandwich organoruthenium and organorhodium complexes
 9th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2019.07.28-08.01., York, Egyesült Királyság
7. **Mészáros János P.**, Wolfgang Kandioller, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Enyedy Éva A. (poszter)
Potenciálisan rákellenes félszendvics ródiump komplexek: savra aktiválódó fémkomplexek
 MKE Vegyészkonferencia 2019, 2019.06.24-26., Eger
8. **János P. Mészáros**, Jelena M. Poljarević, Heiko Geisler, Fanni Veréb, Nóra V. May, Wolfgang Kandioller, Bernhard K. Keppler, Éva A. Enyedy (poszter)
A novel 8-hydroxyquinoline derivative with multidrug resistance selectivity and its half-sandwich Ru and Rh complexes
 International Symposium on Metal Complexes, 2019.06.11-14., Hajdúszoboszló
9. **J. P. Mészáros**, J. M. Poljarević, H. Geisler, F. Veréb, N. V. May, W. Kandioller, B. K. Keppler, É. A. Enyedy (poszter)
Comparative solution equilibrium studies on complexes of Ru(η^6 -toluene), Ru(η^6 -p-cymene) and Rh(η^5 -C₅Me₅) formed with (O,O) donor ligands of natural origin
 35th International Conference on Solution Chemistry, 2018.08.26-30., Szeged
10. M. Mészáros, **J. P. Mészáros**, É. A. Enyedy (poszter)
Comparative solution equilibrium studies on complexes of organometallic half-sandwich cations formed with (N,N) donor ligands
 35th International Conference on Solution Chemistry, 2018.08.26-30., Szeged
11. **Mészáros J.P.**, Enyedy É.A. (előadás)
Potenciálisan rákellenes ruténium- és ródiump komplexek oldatkémiaja
 Pro Scientia Aranyérmesek XIV. Konferenciája, 2018.08.23-25., Budapest

12. **János P. Mészáros**, Wolfgang Kandioller, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Éva A. Enyedy (poszter)

Synthesis and solution equilibrium studies of half-sandwich Rh-complexes containing bidentate (N,N) and monodentate N-donor ligands

International Symposium on Metal Complexes, 2018.06.03-07., Firenze, Olaszország

13. Éva A. Enyedy, Jelena M. Poljarevic, Orsolya Dömötör, **János P. Mészáros**, Nóra V. May, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler (előadás)

Comparative solution equilibrium studies on various antitumor half-sandwich organometallic complexes of 2-picolinates and 8-quinolinols

International Symposium on Metal Complexes, 2018.06.03-07., Firenze, Olaszország

14. **Mészáros János P.**, Jelena M. Poljarević, Heiko Geisler, Veréb Fanni, May Nóra V., Wolfgang Kandioller, Bernhard K. Keppler, Enyedy Éva A. (előadás)

Természetes eredetű (O,O) donoratomokat tartalmazó vegyületek félszendvics fémorganikus komplexeinek oldatkémiai vizsgálata

52. Komplexkémiai Kollokvium, 2018.05.22-24., Balatonvilágos

15. Enyedy É.A., Dömötör O., J.M. Poljarevic, **Mészáros J.P.**, May N.V., Gál T.G., Szatmári I., Fülöp F., Spengler G. (előadás)

8-Hidroxi-kinolin- és 2-pikolinsav-származékok fémorganikus félszendvics komplexeinek oldatkémiai vizsgálata

52. Komplexkémiai Kollokvium, 2018.05.22-24., Balatonvilágos

16. **Mészáros J.P.**, Enyedy É.A. (előadás)

Félszendvics Rh(η^5 -C₅Me₅)-komplexek oldatkémiaja és szerkezetvizsgálata

XL. Kémiai Előadói Napok, 2017.10.16-18., Szeged

17. **J.P. Mészáros**, O. Dömötör, C.M. Hackl., A. Roller, W. Kandioller, B.K. Keppler, É.A. Enyedy (előadás)

Half-sandwich rhodium(III) complexes formed with (N,N) ligands: structural characterization and solution chemistry

XXVI. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2017.06.04-09., Smolenice, Szlovákia