

DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

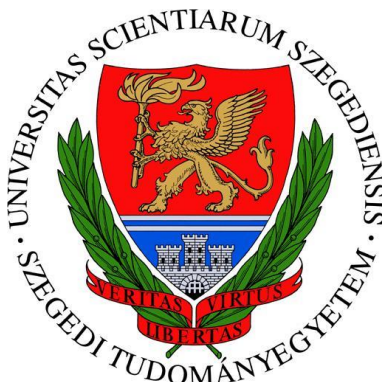
**Rákellenes Rh(III), Ru(II) és Re(I) fémorganikus komplexek előállítása,
oldategyensúlyi vizsgálata és biomolekulákkal való kölcsönhatásuk**

Pivarcsik Tamás

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Enyedy Éva Anna

tanszékvezető egyetemi tanár



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék

Kémia Doktori Iskola

Szeged

2025

1. Bevezetés és célkitűzés

A daganatos megbetegedések kezelése napjainkban is komoly kihívást jelent. A sebészeti beavatkozások és kemoterápia mellett számos új és hatékony kezelési módszer jelent meg az idő során, mint például a hormon-, immun- és sugárkezelések. Azonban, az innovatív terápiák ellenére a kemoterápia alkalmazása nem csökkent, és gyakran alkalmazzák kombinált terápiákban jelenleg is. Jól ismert, hogy a kemoterápiás kezelések során súlyos mellékhatások léphetnek fel, elsősorban a szelektivitás hiánya és a kialakuló gyógyszerrezisztencia kialakulása miatt, amelyek komoly kihívást jelentenek. E két hátrány molekuláris szinten való megértése, valamint hatékonyabb és szelektívebb kemoterápiás szerek fejlesztése napjaink intenzíven kutatott témái közé tartoznak. A ciszplatint, amely az egyik legismertebb rákellenes fémtartalmú vegyület, a mai napig elterjedten használják a kezelések során kiemelkedő hatékonyságának köszönhetően. Farmakokinetikai szempontból egy fémkomplex viselkedése messzemenően bonyolultabb, mint az egyszerű szerves molekuláké, ugyanis redoxireakciók, valamint ligandumcsere folyamatok is szerepet játszanak a transzformációs folyamataikban. Oldategyensúlyi mérések segítségével feltérképezhetők és jellemezhetők a fémkomplexek farmakokinetikai tulajdonságait befolyásoló fizikai-kémiai (oldategyensúlyi) paraméterek (pl. pK_a értékek, komplexek képződési állandói). Ezen adatok és a biológiai tulajdonságok közötti összefüggések is feltárhatók, amelyek később hozzájárulhatnak új, citotoxikusabb és szelektívebb fémkomplexek kifejlesztéséhez.

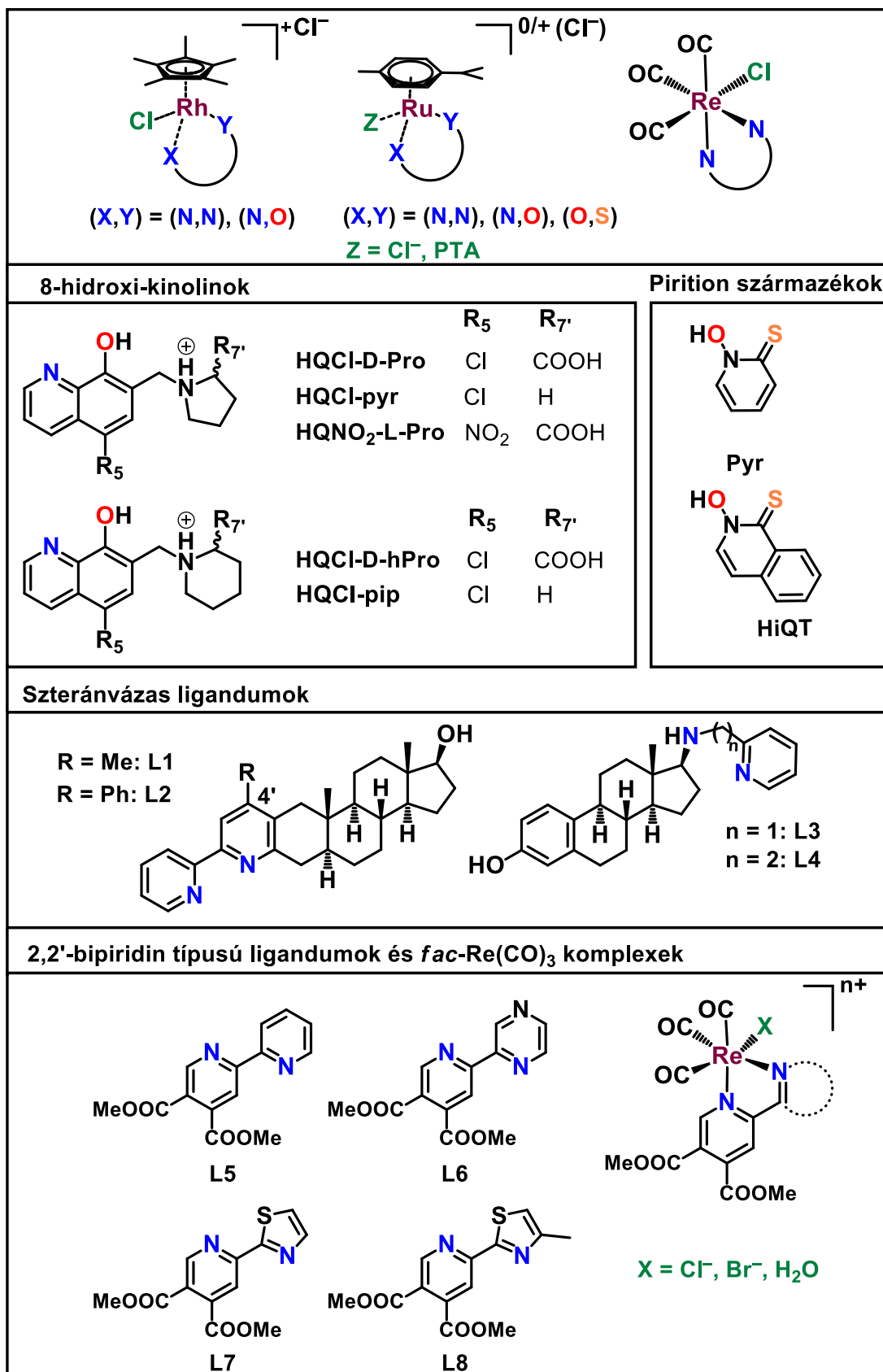
Doktori munkám során alapvetően rákellenes fémorganikus komplexekkel foglalkoztam, amelyek Rh(III), Ru(II) vagy Re(I) kationt tartalmaztak központi fémionként. A Rh(III)(η^5 -C₅Me₅), Ru(II)(η^6 -*p*-cimol), vagy *fac*-Re(I)(CO)₃ komplexek közös tulajdonsága, hogy fém–szén kötést tartalmaznak, elfoglalva három koordinációs helyet a pszeudo-oktaéderes (Rh(III), Ru(II)) ill. szabályos oktaéderes (Re(I)) szerkezetben. Továbbá egy kétfogú önállóan is farmakológiaiilag aktív ligandum és egy egyfogú távozócsoport (többnyire kloridion) telíti a koordinációs szférát.

Céljaim között szerepelt olyan félszendvics típusú Rh(III)– és Ru(II)–komplexek szintézise és részletes karakterizálása, melyekben a kétfogú ligandumok multidrog rezisztens rákos sejtek ellen is hatásos (N,O) donoratom kombinációval rendelkező 8-hidroxi-kinolin származékok, vagy (N,N) donoratomokat tartalmazó lipofil szteránvázas vegyületek.

Stratégiám része közé tartozott, hogy oldatban nagy stabilitást mutató komplexeket állítsak elő, amely az ilyen típusú ligandumok segítségével megvalósítható, továbbá, hogy a

komplexbéépítéssel javítom a ligandumok gyógyszerkémiai tulajdonságait. Továbbá, kiemelt célul tűztam ki, hogy az előbb említett, és az 1. ábrán látható ligandumok és komplexek különböző oldategyensúlyi folyamatait jellemezzem, egyensúlyi állandók meghatározásán keresztül. A félszendvics komplexek szerkezetével hasonlóságot mutató, néhány (*N,N*) donor ligandum *fac*-Re(CO)₃ komplexének a vizsgálatokba való bevonását is terveztem. Kiemelt figyelmet fordítva a ligandumok és a komplexek proton disszociációs folyamatait jellemző pK_a értékek, a komplexképződésre vonatkozó képződési állandók ($\lg\beta$), és a víz/kloridion cserefolyamatot jellemző $\lg K'$ (H₂O/Cl⁻) egyensúlyi állandók meghatározására, a vegyületek (ligandumok és komplexek) lipofilitásának jellemzése mellett. A fent említett oldategyensúlyi folyamatok jól jellemezhetők pH-potenciometriás, ultraibolya-látható (UV-vis) spektrofotometriás és ¹H mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiás módszerekkel.

További célom volt – a hatásmechanizmus, ill. a farmakokinetikai viselkedés jobb megértése szempontjából – a komplexek biomolekulákkal (pl. humán szérum albumin (HSA) vagy ct-DNS) való kölcsönhatásának részletes vizsgálata, különböző spektroszkópiai (UV-vis, ¹H NMR, spektrofluorimetria, cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia) és elválasztástechnikai (kapilláris zóna elektroforézis (CZE), ultraszűrés) módszerek segítségével. A kölcsönhatások jobb megértése érdekében olyan, egyszerű modellvegyületeket is terveztem bevonni a vizsgálatokba, amelyek a vizsgált biomolekulák kötőhelyeit reprezentálják.



1. **Ábra.** A doktori disszertációban vizsgált ligandumok és komplexek általános szerkezeti képlete és jelölésük. (PTA: 1,3,5-triaza-7-foszfadamanantán)

2. Kísérleti rész

A fémtartalmú $[\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ és $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ dimer prekursorok a Sigma-Aldrich cégtől lettek vásárolva. A $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ a Strem Chemicals-től származik. A ligandumokat és a következő komplexeket együttműködő partnereink szintetizálták: **L1–L4** (Frank Éva, SZTE, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék), **pirition származékok és félszendvics ruténiumkomplexeik**, **L5–L8 és *fac*- $\text{Re}(\text{CO})_3$ komplexeik** (Iztok Turel, University of Ljubljana), **8-hidroxi-kinolin származékok** (Szatmári István, SZTE, Gyógyszerkémiai Intézet).

A félszendvics típusú komplexek előállítása során a megfelelő dimer prekuzort és a ligandumot diklórmetánban vagy metanolban oldottam, majd az elegyet szobahőmérsékleten kevertettem 24 órán keresztül. Részleges bepárlást követően a szilárd komplexet dietil-éter hozzáadásával kaptam. A *fac*- $\text{Re}(\text{CO})_3$ típusú komplexek estén a $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$ prekuzort és a megfelelő ligandumot (**L1** vagy **L2**) toluolban oldottam, és 1 órán át 120 °C-on kevertettem.

Az előállított komplexek karakterizálása elsősorban ^1H és ^{13}C NMR és **nagyfelbontású elektroporlasztásos ionizációs tömegspektroszkópia (HR-ESI-MS)** módszerekkel történt. Néhány esetben, a tisztaság ellenőrzésére **kvantitatív ^1H NMR spektroszkópiát (qNMR)** és **CZE-t** használtam. Kristályosítással több esetben is sikerült egykristályt növesztetni, melyek szerkezetét **röntgendiffrakciós** mérések segítségével határozták meg.

Oldatkészítéshez Milli-Q vizet használtam. A törzsoldatok bemért tömeg alapján készültek, és ahol az oldhatóság megengedte (pl. félszendvics triakva-kationok, jó vízóldhatóságú ligandumok), a törzsoldatok pontos koncentrációját **pH-potenciometriás** módszerrel határoztam meg. A mérések során kétféle kombinált üvegelektrodót használtam: kloridion-mentes közegekben 1,0 M KNO_3 elektrolitot tartalmazó elektródot (Orion 8103BNUWP ROSS Ultra Semi-Micro pH), míg a kloridiont tartalmazó közegekben (0,1 M KCl), 3 M KCl-t tartalmazó Metrohm (6.0234.100 típusú) elektródot. A pH-t Omega 710A pH-mérőt használva mértem, az erős bázist egy Metrohm 665 Dosimat automata buretta adagolta, számítógépes program vezérlésével.

Az **UV-vis spektrofotometria** többféle (egyensúlyi) folyamat követésére alkalmas módszer, hisz mind a ligandumok mind pedig a fémorganikus komplexek megfelelő fényelnyeléssel rendelkeznek az UV-látható hullámhossz tartományban. A módszer, többek között, alkalmas a komplexképződés időben való követésére, ligandumok és komplexek pK_a értékeinek, valamint komplexekre vonatkozó képződési állandók és $\text{H}_2\text{O}/\text{Cl}^-$ csereállandó

meghatározására. A mérésekhez Agilent Cary 8454 típusú spektrofotométert használtam, az egyensúlyi állandók meghatározását a HypSpec nevű programmal végeztem.

Az **NMR spektroszkópiát** elterjedten használják diamágneses fémkomplexek vizsgálatára. Az előbbi bekezdésben említett egyensúlyi folyamatok szintén vizsgálhatók ezzel a módszerrel. Az új komplexek karakterizálásához elengedhetetlen az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok felvétele, a mérésekhez szerves, deuterált oldószerként CD_3OD -t vagy $\text{DMSO-}d_6$ -ot használtam. A vizes közegű mérések esetén a minták 10% (v/v) D_2O -t tartalmaztak, továbbá, egyes minták különböző mennyiségben (5–30% (v/v)) $\text{DMSO-}d_6$ -t tartalmaztak az oldhatóság javítása érdekében. A mérések egy 500 MHz-es, Bruker Avance III HD Ascend 500 Plus készüléken történtek. Egyensúlyi állandók számításához szintén a HypSpec nevű programot alkalmaztam.

Spektrofluorimetria segítségével a HSA-nal és ct-DNS-sel való kölcsönhatást követtem. Előbbi esetben a fémkomplex megkötődését vizsgáltam a HSA hidrofób kötőzsebeiben, utóbbi esetben a DNS nukleobázisai között interkalálódott etídium-bromid (EB) kiszorítását követtem a fémkomplex hatására, egy Fluoromax (Horiba Jobin Yvon) típusú fluoriméter segítségével. A HSA esetén, egyensúlyi állandók számításához szintén a HypSpec nevű programot alkalmaztam. A **CD spektroszkópia** szintén alkalmazható mindkét biomolekula esetén. Ilyen esetben a fémkomplex hatására bekövetkező konformációváltozást (pl. fehérje esetén α -hélix – β -redő átalakulás) tudjuk követni spektrális változások révén. A mérések egy JASCO-J-1500 spektrométer segítségével történtek.

Elválasztástechnikai módszerek közül az **ultraszűrést** és a **CZE** technikát alkalmaztam. Az előbbi esetében, Millipore Amicon Ultra-0.5 membránszűrőn szűrtem a fémkomplexet és HSA-t tartalmazó mintát, a szűrletben lévő szabad fémkomplex koncentrációját pedig UV-vis spektrofotometriás módszerrel határoztam meg. **CZE** esetében az elektroferogramon először jelenik meg a pozitívan töltött fémkomplex jele, majd később, jól elkülöníthető csúcsként, a HSA és a HSA-kötött fémkomplex együttes jele. Külső kalibráció segítségével meghatározható a fehérjéhez nem kötött frakció koncentrációja. A méréseket egy Agilent G7100 készüléken végeztem.

A kiegészítő méréseket együttműködő partnereink végezték: HR-ES-MS (Dr. Kele Zoltán, SZTE, továbbá University of Ljubljana és University of Vienna), röntgenkristallográfia (Dr. May Nóra Veronika, HUN-REN, TTK és Dr. Jakob Kljun, University of Ljubljana), *in vitro* citotoxicitás, antibakteriális hatás (Dr. Spengler Gabriella és Dr. Nové Márta; SZTE SZÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, és Dr. Szakács Gergely és Dr. Tóth Szilárd; HUN-REN, TTK). Továbbá, a nanoformulálást Dr. Feczko Tivadar

(Veszprémi Egyetem) kutatócsoportja, illetve az *in vitro* DNS hasítási kísérleteket Dr. Hajdu Bálint (SZTE) végezte.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

T1: Megmutattam, hogy a vizsgált multidrog rezisztens (MDR) szelektív toxicitással rendelkező 8-hidroxi-kinolin Mannich bázis származékok félszendvics $\text{Ru(II)}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{--}(\text{RuCym})$ és $\text{Rh(III)}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{--komplexei}$ (RhCp^*) nagy stabilitásúak. A vizsgált vegyületeknél rámutattunk arra, hogy a HQCl-D-(h)Pro ligandumokon a karboxilátcsoport jelenléte növeli a komplexek $\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})$ értéket és stabilitását, és csökkenti azok kloridion affinitását. Az általam előállított $\text{Rh(III)}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{--komplexek}$ több esetben megőrizték a szabad ligandum erős rákellenes és MDR szelektív hatását, miközben a ligandumok rákos sejtekkel szemben mutatott szelektivitása és gyógyszerkémia tulajdonságai is javultak (pl. vízoldhatóság).

T1.1: A röntgenkristallográfiásan meghatározott egykristály szerkezet alapján a $[\text{RhCp}^*(\text{HQCl-D-hPro})\text{Cl}]\text{Cl}\times\text{H}_2\text{O}\times\text{CH}_3\text{OH}$ komplexben a fenolos oxigén (O1) és az alifás nitrogén (N2A) között hidrogénhíd található, addig a $[\text{RhCp}^*(\text{HQCl-pip})\text{Cl}]\text{Cl}\times\text{H}_2\text{O}\times\text{OC}_4$ komplex szerkezetében ez nem volt tapasztalható. Mindkét komplexben a ligandum a várt módon az (N,O) donorcsoporton keresztül koordinálódott.

T1.2: Megmutattam, hogy a komplexképzés nagymértékben növelte a HQCl-pyr és HQCl-pip ligandumok vízben való oldhatóságát és a humán szérum albuminhoz való kötődés erősségét. Ezen utóbbi hatás a többi, vízben jól oldódó származék esetében is megfigyelhető volt.

T1.3: A HQCl-pyr illetve HQCl-pip $\text{RhCp}^*\text{--komplexei}$ hasonló MDR szelektív citotoxicitással rendelkeznek, mint maguk a ligandumok, amely alapján a vegyületek hasonló hatásmechanizmusa feltételezhető.

T1.4: Az $\text{R}_5\text{-ös}$ pozícióban lévő klóratom nitrocsoporthoz való cseréje jelentősen csökkentette mind a ligandum mind pedig a komplex rákellenes aktivitását, amely a vegyületek megnövekedett hidrofilitásának tudható be.

T2: Megmutattam, hogy PTA jelenléte a $[\text{Ru(II)}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{pyr}/\text{HiQT})(\text{PTA})]\text{Cl}$ komplexekben a citotoxicitás szempontjából hátrányos, csökkenti a rákellenes hatást. Bizonyítottam, hogy a PTA közel kvantitatíven kötődik a fémionhoz a klorid vagy akva ko-ligandum párhuzamos távozásával, és nem disszociál a komplexből, még nagy kloridion felesleg ($>10^4$) hatására sem.

T2.1: Rámutattam, hogy a PTA koordinációja hatására a komplexek lassabban kötődnek a humán szérum albuminhoz, mint a megfelelő klorido analógok, amely összefüggésbe hozható azok csökkent citotoxikus aktivitásával is.

T3: Bizonyítottam, hogy a lipofil karakterű szteránvázas (*N,N*) donoratomokat tartalmazó vegyületek Ru(II)(η^6 -*p*-cimol)– és Rh(III)(η^5 -C₅Me₅)–komplexei stabilitása kiemelkedő és vízben jobban oldódnak, mint a megfelelő ligandumok. Ugyanakkor a *fac*-Re(CO)₃ komplexek hasonló lipofilitással rendelkeznek, mint a ligandumaik. A komplexképzés megőrizte, sőt több esetben növelte a ligandumok erős rákellenes hatását. Rámutattam arra, hogy a Ru(II)(η^6 -*p*-cimol)–komplexek az említett előnyös tulajdonságok mellett, jelentős szelektivitást mutattak a rákos sejteken normál sejtekkel szemben, amelyek alapján ezek a legígéretesebb komplexek a vegyületszoporton belül.

T3.1: Az előállított RuCym– és RhCp*–komplexekben a fémion sztereocentrumként viselkedik, a képződött diasztereomerek közel 50–50 %-ban vannak jelen vizes oldatukban.

T3.2: Oldategyensúlyi mérések segítségével, rámutattam, hogy a RuCym– és RhCp*–komplexek hasonló stabilitással, p*K*_a (H₂O) értékkel és kloridion affinitással rendelkeznek, összehasonlítva analóg komplexekkel, amelyben a szteránváz nincs jelen.

T3.3: A félszendvics RuCym és RhCp* triakva–kationokkal való komplexképzés jelentősen csökkentette a ligandumok lipofilitását, miközben a rákellenes hatás nem romlott. Kiemelendő, hogy a RuCym–komplexek esetén növekedett az aktivitás, emellett jelentős, rákos sejtekkel szemben mutatott szelektivitással is rendelkeznek.

T4: Bizonyítottam, hogy az aromás (*N,N*) donoratomokat tartalmazó ligandumok fémorganikus *fac*-Re(CO)₃ komplexei vízben nagy stabilitásúak széles pH-tartományban. A semleges halogenido-komplexekeket vízben oldva egy lassú X[–] (pl. Cl[–]) → H₂O ligandumcsere jellemzi, amely szintén lassú, kinetikailag gátolt oldódást eredményez. Az akvakomplexek gyengébb rákellenes hatása azok nagyobb reaktivitásával magyarázható, ami gátolja a célba érést, összehasonlítva a megfelelő, kémiaiailag inertebb halogenido-komplexszel.

T4.1: A koordinált vízmolekula deprotonálódásához tartozó p*K*_a (H₂O) értékek hasonlóak a rokonszerkezetű félszendvics RuCym– és RhCp*–komplexekkel. A komplexek kis kloridion affinitással (lg*K*' (H₂O/Cl[–]) ~1) jellemezhetők, és az anion koordinációja nem pillanatszerű.

T4.2: A komplexek lipofilitása növekszik a kloridion koncentráció növelésével, azonban az idő előre haladtával a komplexek hidrofilebbé válnak a ligandumon jelenlévő észterkötések hidrolízise miatt.

T4.3: Az észterhidrolízis – amely a szabad ligandum esetén nem volt tapasztalható pH 7,4-en – hatására lecsökkent a rákellenes aktivitás, amely az akvakomplexeknél még gyengébb ($IC_{50} > 100 \mu M$), ami azok nagyobb kémiai reaktivitásával magyarázható.

T5: Eredményeim alapján a félszendvics $Ru(II)(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})$ – és $Rh(III)(\eta^5\text{-}C_5Me_5)$ –komplexek humán szérum albuminnal való kölcsönhatása jelentősen függ a koordinált kétfogú ligandum donoratomjainak típusától is. A kötődés erőssége a $RhCp^*(N,O) \sim RuCym(N,O) > RhCp^*(N,N) > RuCym(N,N)$ sorrendben csökken, és korrelál a komplexek lipofilitásával és ösztöklésével. A vizsgált komplexek a fehérjéhez annak nitrogén (hisztidin) donoratomján keresztül koordinatív kötással kötődnek, miközben sem a kétfogú sem az arén ligandum disszociációja, sem a fehérje konformációváltozása nem következik be.

T5.1: A (N,N) és (N,O) donoratomokat tartalmazó modelligandumok félszendvics komplexeinek vizsgálata alapján a kölcsönhatás hatására sem az arén gyűrű, sem pedig a kétfogú ligandum nem disszociál a komplexből.

T5.2: A vegyületcsoporton belül a $RuCym(N,N)$ típusú komplexek még 8 nap elteltével sem mutattak kimutatható kötődést a fehérjén, ami az ilyen típusú komplexek kinetikai inertségével magyarázható.

T5.3: Az albuminhoz kötődést mutató komplexek esetén az akva/klorid ko-ligandum távozásával és párhuzamosan a fehérjén található egyik donoratom kötődésével alakul ki a koordinatív kölcsönhatás. Spektroszkópiai módszerek alapján rámutattunk arra, hogy a kölcsönhatás kialakításában a fehérje egyik nitrogén (hisztidin) donoratomja vesz részt, amely nem okoz jelentős konformációváltozás a fehérje szerkezetében.

T6: Választott félszendvics komplexek segítségével bizonyítottam, hogy a komplexek képesek a DNS-sel is kölcsönhatni. Spektrofluorimetriás mérések alapján a komplexek kiszorítják az interkalálódó etídium kationt, azonban az interkalációs kötődésük a szerkezetük alapján nem valószínűsíthető.

T6.1: A 8-hidroxi-kinolin származékokon jelenlévő kiralitáscentrum jelentőséggel bír a kölcsönhatás szempontjából: a D-konfigurációval rendelkező ligandumok (HQCl-D-(h)Pro) komplexei nagyobb affinitást mutattak, összehasonlítva az L-konfigurációjú (HQCl-L-Pro) származék komplexeivel.

T6.2: Guaninnel és adeninnel – mint DNS modellek – végzett mérések, többek között, alátámasztották, hogy a komplexek képesek koordinatíván kötődni a biomolekulához, amely nem idéz elő DNS hasítást.

4. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10071916

A dolgozat alapját képező közlemények:

1. **Tamás Pivarcsik**, Gábor Tóth, Nikoletta Szemerédi, Anita Bogdanov, Gabriella Spengler,* Jakob Kljun, Jerneja Kladnik, Iztok Turel,* Éva A. Enyedy*

Comparison of solution chemical properties and biological activity of ruthenium complexes of selected β -diketone, 8-hydroxyquinoline and pyridine ligands

PHARMACEUTICALS 14 (2021) 518., IF: 5,215; D1, független hivatkozások száma: 7

2. Orsolya Dömötör*, **Tamás Pivarcsik**, János P. Mészáros, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Éva A. Enyedy*

Critical factors affecting the albumin binding of half-sandwich Ru(II) and Rh(III) complexes of 8-hydroxyquinolines and oligopyridines

DALTON TRANSACTIONS 50 (2021) 11918–11930., IF: 4,569; Q1, független hivatkozások száma: 8

3. **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Oszkár Csuvi, István Szatmári, Éva A. Enyedy*

8-Hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Rh and Ru complexes: synthesis, anticancer activities, solution chemistry and interaction with biomolecules

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22 (2021) 11281., IF: 6,208; D1, független hivatkozások száma: 11

4. **Tamás Pivarcsik**, Vivien Pósa, Hilda Kovács, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja P. Pósa, Szilárd Tóth, Zeinab Nezafat Yazdi, Csilla Özvegy-Laczka, Imre Ugrai, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy*

Metal complexes of a 5-nitro-8-hydroxyquinoline-proline hybrid with enhanced water solubility targeting multidrug resistant cancer cells

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 24 (2023) 593., IF: 4,9; D1, független hivatkozások száma: 6

5. **Tamás Pivarcsik**, Márton A. Kiss, Uroš Rapuš, Jakob Kljun, Gabriella Spengler, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy*

Organometallic Ru(II), Rh(III) and Re(I) complexes of sterane-based bidentate ligands: Synthesis, solution speciation, interaction with biomolecules and anticancer activity

DALTON TRANSACTIONS 53 (2024) 4984–5000., IF: 4,0; Q2, független hivatkozások száma: 3

6. **Tamás Pivarcsik**, Jakob Kljun, Sergio Clemente Rodriguez, David Cortéz Alcaraz, Uroš Rapuš, Márta Nové, Egon F. Várkonyi, József Nyári, Anita Bogdanov, Gabriella Spengler, Iztok Turel,* Éva A. Enyedy*

Structural and solution speciation studies on fac-tricarbonylrhenium(I) complexes of 2,2'-bipyridine analogues

ACS OMEGA 9 (2024) 44601–44615., IF: 4,0; Q1, független hivatkozások száma: 1

7. **Tamás Pivarcsik**, Szilárd Tóth, Szonja P. Pósa, Nóra V. May, Éva Kovács, Gabriella Spengler, Izolda Kántor, Alexandra Rolya, Tivadar Feczko, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy*

Organometallic half-sandwich complexes of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases with enhanced solubility: targeting multidrug resistant cancer

INORGANIC CHEMISTRY 63 (2024) 23983–23998., IF: 4,3; Q1, független hivatkozások száma: 1

8. **Tamás Pivarcsik**, Ferenc Kovács, Gabriella Spengler, Márta Nové, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandioller, Éva Frank, Éva A. Enyedy*

Anticancer half-sandwich organometallic complexes bearing estrone-based (N,N) donor ligands

JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 267 (2025) 112858., IF: 3,8; Q2, független hivatkozások száma: 0

$$\Sigma IF = 36,99$$

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások, poszterek:

1. **Orsolya Dömötör, Tamás Pivarcsik, János P. Mészáros, Éva A. Enyedy**
Human serum albumin binding of high stability Rh(III)(η^5 -C₅Me₅) and Ru(II)(η^6 -p-cymene) complexes (poszter)
1st European NECTAR Conference (COST Meeting), 2020.03.05-06, Belgrade, Serbia
2. **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Oszkár Csuvik, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler, István Szatmári, Éva A. Enyedy
Anticancer 8-hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Ru and Rh complexes: Solution chemistry and interaction with biomolecules (poszter)
26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 2020.11.23-24, Szeged, Hungary (online)
3. **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Oszkár Csuvik, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler, István Szatmári, Éva A. Enyedy
8-hidroxikínolin-aminosav hibridek és félszendvics Ru és Rh komplexeik előállítása és vizsgálata (előadás)
54. Komplexkémiái Kollokvium és Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, 2021.02.26-27, online, Magyarország
4. **Orsolya Dömötör, Tamás Pivarcsik, János P. Mészáros, Oszkár Csuvik, Ferenc Fülöp, István Szatmári, Éva A. Enyedy**
A comprehensive study on the human serum albumin binding of half-sandwich organoruthenium and organorhodium complexes (előadás)
International Symposium Thermodynamics of Metal Complexes, ISMEC, 2021.06.16-18, online, Białystok, Poland
5. **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Oszkár Csuvik, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler, István Szatmári, Éva A. Enyedy
8-Hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Ru and Rh complexes with anticancer aspects: solution chemistry and interaction with biomolecules (poszter)
International Symposium Thermodynamics of Metal Complexes, ISMEC, 2021.06.16-18, online, Białystok, Poland
6. **Tamás Pivarcsik**, Hilda Kovács, Gabriella Spengler, István Szatmári, Oszkár Csuvik, Éva A. Enyedy
A water-soluble 8-hydroxyquinoline-amino acid hybrid and its half-sandwich rhodium and ruthenium complexes to target multidrug resistant cancer cells (poszter)
4th Annual Conference, New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumours, 2021.09.06-08, Prague, Czechia
7. **Hilda Kovács, Tamás Pivarcsik, Gabriella Spengler, István Szatmári, Éva A. Enyedy**

- Egy vízdoldható, rákellenes 8-hidroxi-kinolin-aminosav hibrid és félszendvics ródium és ruténium komplexeinek vizsgálata (előadás)*
XLIV. Kémiai Előadói Napok, 2021.10.26-27, (online)
8. **Tamás Pivarcsik**, Ferenc Kovács, Gabriella Spengler, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Sterane-based bidentate ligands with (N,N) donor set: synthesis, biological activity, solution chemistry and interaction with half-sandwich Ru and Rh cations (poszter)
ISMEC 2022 International Symposium on Metal Complexes, 2022.06.05-08, Valencia, Spain
9. **Tamás Pivarcsik**, Gergő Egri, Szilárd Tóth, Gergely Szakács, Gabriella Spengler, Imre Ugrai, István Szatmári, Éva A. Enyedy
Half-sandwich rhodium and ruthenium complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives targeting multidrug resistant cancer cells (poszter)
First International Symposium on Bioorganometallic chemistry 20 ans après / 20 years after, 2022.07.08, Paris, France
10. Orsolya Dömötör, **Tamás Pivarcsik**, János P. Mészáros, Oszkár Csuvik, István Szatmári, Éva A. Enyedy
Binding of half-sandwich organorhodium(III) and organoruthenium(II) complexes towards human serum albumin: kinetics, affinity, binding mode (poszter)
16th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC-16), 2022.07.17-21, Grenoble, France
11. Éva A. Enyedy, Vivien Pósa, Inna Safyanova, János P. Mészáros, **Tamás Pivarcsik**, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja Pósa, Gergely Szakács, Oszkár Csuvik, István Szatmári
Water-soluble 8-hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their interaction with various metal ions: relationship between solution chemistry and cytotoxicity (előadás)
16th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC-16), 2022.07.17-21, Grenoble, France
12. **Tamás Pivarcsik**, Márton A. Kiss, Uros Rapus, Hilda Kovács, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Complexes formed with $[Ru(\eta^6\text{-p-cymene})(Cl)_2]_2$, $[Rh(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(Cl)_2]_2$ and $[Re(Cl)(CO)_5]$ organometallic cations of sterane-based ligands bearing (N,N) donor set (poszter)
3rd European NECTAR Conference, 2022.08.24-26, Ljubljana, Slovenia
13. **Tamás Pivarcsik**, Gábor Tóth, Nikoletta Szemerédi, Anita Bogdanov, Gabriella Spengler, Jakob Kljun, Jerneja Kladnik, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Solution chemical properties and biological activity of organoruthenium(II) complexes with O,O-, N,O- and O,S-ligands (előadás)
3rd European NECTAR Conference, 2022.08.24-26, Ljubljana, Slovenia
14. **Tamás Pivarcsik**, Nóra V. May, Éva Kovács, Gabriella Spengler, Szilárd Tóth, Imre Ugrai, Tivadar Feczkó, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy
Két 8-hidroxi-kinolin és vízdoldható fémorganikus komplexeik, mint multidrog rezisztencia ellen szelektíven ható vegyületek (előadás)
56. Komplexkémiai Kollokvium és Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, 2023.05.30-06.01, Szeged, Magyarország
15. **Tamás Pivarcsik**, Ferenc Kovács, Gabriella Spengler, Éva Frank, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandioller, Éva A. Enyedy
Half-sandwich Ru(II) and Rh(III) organometallic complexes with sterane-based bidentate ligands bearing (N,N) donor set (poszter)
16th ISABC, 2023.06.11-14, Ioannina, Greece

16. Gabriella Spengler, **Tamás Pivarcsik**, Gergő Egri, Imre Ugrai, István Szatmári, Éva A. Enyedy
Organorhodium complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives with antibacterial and antitumor effect (poszter)
19th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, 2023.07.05, Budapest
17. **Tamás Pivarcsik**, Márton A. Kiss, Uroš Rapuš, Jakob Kljun, Gabriella Spengler, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Rákellenes, kétfogú dihidrotesztoszteron származékok és fémorganikus Ru(II), Rh(III) és Re(I) komplexeik (előadás)
Az MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottság ülése, 2023.11.23, (online)
18. **Tamás Pivarcsik**, Márton A. Kiss, Uroš Rapuš, Jakob Kljun, Gabriella Spengler, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Rákellenes, (N,N) donoratomokat tartalmazó szteránvázas ligandumok és fémorganikus Ru(II), Rh(III) és Re(I) komplexeik (előadás)
Az MTA Koordináció Kémiai Munkabizottságának tudományos ülése, 2023.12.08, Debrecen
19. **Tamás Pivarcsik**, Uroš Rapuš, Sergio Clemente Rodriguez, David Cortéz Alcaraz, Jakob Kljun, Egon F. Várkonyi, Márta Nové, Gabriella Spengler, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Organorhenium tricarbonyl complexes bearing (N,N) bidentate ligands: synthesis, solution speciation and pharmacological activity (poszter)
4th European NECTAR Conference, and Final Action Meeting, 2024.02.26-27, Milazzo, Italy
20. Éva A. Enyedy, **Tamás Pivarcsik**, Vivien Pósa, Hilda Kovács, Éva Frank, Isabel Correia, Iztok Turel, Gabriella Spengler
Modulation of the anticancer and solution chemical properties of 8-hydroxyquinolines and oligopyridines via metal complexation (poszter)
4th European NECTAR Conference, and Final Action Meeting, 2024.02.26-27, Milazzo, Italy
21. F. Várkonyi Egon, **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, Nóra V. May, Szilárd Tóth, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy
Multidrog rezisztencia szelektivitást mutató félszendvics komplexek fejlesztése fenantrolin-származékokkal (előadás)
57. Komplexkémiai Kollokvium és Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, 2024.05.27-29, Szeged, Magyarország
22. Uroš Rapuš, **Tamás Pivarcsik**, Jakob Kljun, Sergio Clemente Rodriguez, David Cortéz Alcaraz, Egon F. Várkonyi, Márta Nové, Gabriella Spengler, Éva A. Enyedy, Iztok Turel
Synthesis and physico-chemical properties of fac-tricarbonylrhenium(I) complexes (poszter)
9th EuChemS Chemistry Congress, 2024.07.07-11, Dublin, Ireland
23. **Tamás Pivarcsik**, Egon F. Várkonyi, Éva Frank, István Szatmári, Iztok Turel, Gergely Szakács, É.A. Enyedy
Organometallic half-sandwich complexes of bidentate anticancer ligands with improved druglike properties (előadás)
17th European Conference on Biological Inorganic Chemistry, EuroBIC-17, 2024.08.25-29, Münster, Germany

Alulírott **Dr. Enyedy Éva Anna**, mint Pivarcsik Tamás jelölt doktori témavezetője a „*Rákellenes Rh(III), Ru(II) és Re(I) fémorganikus komplexek előállítása, oldategyensúlyi vizsgálata és biomolekulákkal való kölcsönhatásuk*” című doktori értekezéshez kapcsolódó, lentebb felsorolt publikációkkal és a jelölt tézispontjaival kapcsolatban ezúton nyilatkozok arról, hogy az értekezésben felhasznált eredmények tükrözik a jelölt önálló hozzájárulását. A tézispontokhoz kapcsolódó eredmények elérésében a jelölt szerepe meghatározó fontosságú volt, ezért ezeket nem használtuk fel más tudományos fokozat megszerzésekor, és ezt a jövőben sem tesszük:

T1, T1.1 – T1.4: **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Oszkár Csuvik, István Szatmári, Éva A. Enyedy*, *8-Hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Rh and Ru complexes: synthesis, anticancer activities, solution chemistry and interaction with biomolecules*. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22 (2021) 11281.

Tamás Pivarcsik, Szilárd Tóth, Szonja P. Pósa, Nóra V. May, Éva Kovács, Gabriella Spengler, Izolda Kántor, Alexandra Rolya, Tivadar Feczko, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy*, *Organometallic half-sandwich complexes of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases with enhanced solubility: targeting multidrug resistant cancer*. INORGANIC CHEMISTRY 63 (2024) 23983–23998.

T2, T2.1: **Tamás Pivarcsik**, Gábor Tóth, Nikoletta Szemerédi, Anita Bogdanov, Gabriella Spengler,* Jakob Kljun, Jerneja Kladnik, Iztok Turel,* Éva A. Enyedy*, *Comparison of solution chemical properties and biological activity of ruthenium complexes of selected β -diketone, 8-hydroxyquinoline and pyridine ligands*. PHARMACEUTICALS 14 (2021) 518.

T3, T3.1 – T3.3: **Tamás Pivarcsik**, Márton A. Kiss, Uroš Rapuš, Jakob Kljun, Gabriella Spengler, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy*, *Organometallic Ru(II), Rh(III) and Re(I) complexes of sterane-based bidentate ligands: Synthesis, solution speciation, interaction with biomolecules and anticancer activity*. DALTON TRANSACTIONS 53 (2024) 4984–5000.

Tamás Pivarcsik, Ferenc Kovács, Gabriella Spengler, Márta Nové, Bernhard K. Keppler, Wolfgang Kandoller, Éva Frank, Éva A. Enyedy*, *Anticancer half-sandwich organometallic complexes bearing estrone-based (N,N) donor ligands*. JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY 267 (2025) 112858.

T4, T4.1 – T4.3: **Tamás Pivarcsik**, Jakob Kljun, Sergio Clemente Rodriguez, David Cortéz Alcaraz, Uroš Rapuš, Márta Nové, Egon F. Várkonyi, József Nyári, Anita Bogdanov, Gabriella Spengler, Iztok Turel,* Éva A. Enyedy*, *Structural and solution speciation studies on fac-tricarbonylrhenium(I) complexes of 2,2'-bipyridine analogues*. ACS OMEGA 9 (2024) 44601–44615

T5, T5.1 – T5.3: Orsolya Dömötör*, **Tamás Pivarcsik**, János P. Mészáros, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Éva A. Enyedy*, *Critical factors affecting the albumin binding of half-sandwich Ru(II) and Rh(III) complexes of 8-hydroxyquinolines and oligopyridines*. DALTON TRANSACTIONS 50 (2021) 11918–11930

T6, T6.1 – T6.2: **Tamás Pivarcsik**, Orsolya Dömötör, János P. Mészáros, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Oszkár Csuvik, István Szatmári, Éva A. Enyedy*, *8-Hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Rh and Ru complexes: synthesis, anticancer activities, solution chemistry and interaction with biomolecules*. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22 (2021) 11281.

Tamás Pivarcsik, Márton A. Kiss, Uroš Rapuš, Jakob Kljun, Gabriella Spengler, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy*, *Organometallic Ru(II), Rh(III) and Re(I) complexes of sterane-based bidentate ligands: Synthesis, solution speciation, interaction with biomolecules and anticancer activity*. DALTON TRANSACTIONS 53 (2024) 4984–5000.

A fentiek alól kivételt képez a **Tamás Pivarcsik**, Vivien Pósa, Hilda Kovács, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Szonja P. Pósa, Szilárd Tóth, Zeinab Nezafat Yazdi, Csilla Özvegy-Laczka, Imre Ugrai, István Szatmári, Gergely Szakács, Éva A. Enyedy, *Metal complexes of a 5-nitro-8-hydroxyquinoline-proline hybrid with enhanced water solubility targeting multidrug resistant cancer cells*, International Journal of Molecular Sciences, 24 (2023) 593. publikáció, mely a jelölt **T1, T1.4** tézispontjainak alapjául szolgál. A publikáció egy része, melyet a jelölt nem tárgyal a doktori értekezésében, az alábbi doktori fokozat megszerzésekor használták fel:

Kormányosné Pósa Vivien, *Többfogú komplexképző vegyületek rákellenes és oldatkémiai tulajdonságaik közötti összefüggések vizsgálata*, PhD dolgozat (2025) (<http://doktori.ek.szte.hu/12453>).

Szeged, 2025. 05. 28.



.....
Dr. Enyedy Éva Anna