

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Gyógyászati jelentőségű ligandumok és  
származékaik szelektivitásának és  
hatékonyságának fokozása Co(III)-  
komplexeik révén**

Kozsup Máté

Témavezető: Prof. Dr. Farkas Etelka professor emerita



**DEBRECENI EGYETEM**  
**Kémia Tudományok Doktori Iskola**

Debrecen, 2020



## I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Napjaink orvostudományának legjelentősebb feladatai közé tartozik az antibiotikum-rezisztencia visszaszorítása, illetve a rákos megbetegedések kezelése.

A baktériumok antibiotikumokkal szembeni ellenálló képessége már régóta megoldatlan probléma. Az új típusú antibiotikumok kifejlesztését követően az adott készítményekkel szemben rezisztens baktériumok is rövid időn belül megjelentek. Ezen probléma napjainkra olyan méreteket öltött, hogy a közeljövőben a rezisztens baktériumok okozta fertőzések jelenthetik az egyik legkomolyabb egészségügyi fenyegetést. A rákos megbetegedések kezelése szintén korunk súlyos problémái közé sorolható, aminek elsődleges oka a kemoterápiában alkalmazott készítmények szelektivitásának hiánya. Ennek következtében ugyanis a daganatellenes hatású gyógyszerek a rákos szövetek mellett az egészségeseket is károsítják, így súlyos mellékhatásokkal rendelkeznek.

Az antibakteriális, illetve az antitumor készítmények esetén egyaránt megoldást jelenthet a hatékonyság és a szelektivitás növelésére, valamint a rezisztencia visszaszorítására a gyógyszermolekulák fémkomplexeinek használata. A Co(III)-komplexek jól alkalmazhatóak lehetnek prodrug típusú vegyületeként a rákellenes hatású biomolekulák célzott eljuttatására a daganatos szövetekhez. Erre az ad lehetőséget, hogy igen nagy különbségek vannak a Co(III) és Co(II) komplexek között mind a kinetikai, mind a termodinamikai stabilitás tekintetében. Megfelelő donoratom környezettel elérhető, hogy a kinetikailag inert Co(III)-komplexek csak a rákos szövetekben jelenlévő oxigénhiányos (hipoxiás) állapot okozta redukzív környezetben redukálódjanak a labilis Co(II)-vé. A Co(II)-komplexek redukcióját és disszociációját követően következik

be a biológiailag aktív molekula felszabadulása. A központi fémion +3 oxidációs állapotának stabilizálása elérhető, ha a fémion négy koordinációs helyét erősen koordinálódó N-donor atomokat tartalmazó ligandumok (4N) foglalják el, az oktaéderes komplexben a maradék két helyet pedig elsősorban O-donor atomokkal rendelkező biomolekulák (O,O) kelát segítségével foglalhatják el, amelyek várhatóan szelektíven a rákos szövetekben felszabadulva fejthetik ki hatásukat. Az antitumor hatású biomolekulák szelektivitásának és hatékonyságának növelése mellett az antibakteriális hatású bioligandumok esetében is kedvező lehet azok Co(III)-komplekként való alkalmazása. Ez egyrészt megoldást jelenthet az antibiotikummal szemben kialakult rezisztencia leküzdésére, sőt akár gátolhatja a rezisztencia kialakulását, másrészt pedig a bioligandum célzott eljuttatása a kemoterápia hatására legyengült kezelt területre növelheti az adott antibiotikum hatékonyságát.

Ennek értelmében munkám céljaul tűztük ki  $[Co(4N)(O,O)]^{n+}$  összetételű komplexek szilárd fázisú előállítását, 4N ligandumként tren és tpa tripodális aminokat, míg (O,O) ligandumként az antibakteriális hatású kinolon és retrohitroxámsav alapú molekulákat, illetve a rákellenes hatású flavonol és quinizarin vegyületeket alkalmazva (**I. ábra**). A kutatás során terveztük az előállított vegyületek széles körű analitikai vizsgálatát NMR, IR, MS, elemanalízis és röntgendiffrakciós mérések elvégzésével. Fontos célunk volt a komplexek redoxi sajátságainak ciklikus voltametriás kutatása is, illetve a különböző karakterű funkciós csoportok és ligandumok a komplexek redukciós potenciál értékeire gyakorolt hatásának a felderítése. Továbbá hazai és nemzetközi együttműködések keretében terveztük vizsgálni az előállított vegyületek biológiai hatásait. A különböző típusú vizsgálatok alapján ugyancsak feltérképezni terveztük a komplexek élettani hatása és szerkezeti, biológiai vagy redoxi sajátságai közötti összefüggéseket.

## II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A ligandumok és komplexek karakterizálását különböző analitikai szerkezetvizsgáló technikák segítségével végeztük.

Az **NMR spektroszkópia**s méréseket Bruker WP 360 SY és Bruker Avance 400 típusú készülékekkel, D<sub>2</sub>O vagy d<sup>6</sup>-DMSO deutertált oldószerek alkalmazásával végeztük, a spektrumokat MestReNova program segítségével értékeltük ki. A kémiai eltolódásokat az <sup>1</sup>H NMR mérések esetén a használt oldószer jeléhez (DMSO: 2,50 ppm, D<sub>2</sub>O: 4,79 ppm), míg a <sup>19</sup>F NMR méréseknél a standardként alkalmazott 10 mM koncentrációjú NaF oldat jeléhez viszonyítva, ppm értékben adtuk meg.

Az **infravörös spektroszkópia** (IR) vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készülékkel, KBr pasztillás módszer alkalmazásával Dr. Tóth László, míg az **elemanalízis** méréseket Elementar Vario MICRO CUBE készülékkel Dr. Kiss Attila végezte.

A **tömegspektrometriás** (MS) méréseket a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén, Bruker micrOTOF-Q ESI-TOF készülékkel Dr. Nagy Tibor és a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén Bruker MaXis II. uhr ESI-TOF MS készülékkel Dr. Gáspár Attila és Dr. Csire Gizella végezték. A mérések valamennyi esetben pozitív módban történtek, oldószerként vizet vagy metanolt alkalmazva. A spektrumok kiértékelését a DataAnalysis 3.4. programmal végeztük.

Az előállított egykristályok molekulaszervezetének **röntgendiffrakciós** meghatározását Bruker-Nonius MACH3, illetve Bruker-D8 Venture típusú diffraktométerekkel, a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén Dr. Bényei Attila, valamint Bruker-D8 Quest ECO diffraktométerrel, a Dublini Egyetemen Dr. Brendan Twamley végezte. A mérés során a Cu és a Mo karakterisztikus K<sub>α</sub>

sugárzását (Cu:  $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ , Mo:  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) alkalmaztuk. A komplexek szerkezeti képeinek elkészítéséhez, valamint a fontosabb kötéstávolságok és kötésszögek meghatározásához a Mercury 3.0 programot használtuk.

Metrohm 746 VA Trace Analyzer és BASi Epsilon ECLipse típusú **ciklikus voltamméter** (CV) készülékekkel vizsgáltuk a ligandumok és komplexeik redoxi sajátságait. Munkaelektrodként szén (CHI104), ellenelektrodként platina, referenciaelektrodként pedig Ag/AgCl elektródot alkalmaztunk. A minták koncentrációja minden esetben 1 mM volt, oldószerként vizet, víz : metanol = 1 : 1 elegyet vagy metanolt használtunk. A mintákban az ionerősséget szabályozó inert só koncentrációja minden esetben 0,2 M volt, vizes oldat esetén KNO<sub>3</sub>-ot, míg metanolos közegben [NBu<sub>4</sub>][BF<sub>4</sub>]-t alkalmazva. A rendszer kalibrálását K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] vizes oldatával végeztük, illetve az adott mintát mérés előtt argon gázzal 5 percre levegőmentesítettük. A pH-függés vizsgálatokhoz a pH-t 0,2 M-os HCl és 0,2 M-os KOH oldatokkal állítottuk.

Hazai és nemzetközi együttműködések keretében lehetőségünk nyílt az előállított vegyületek különböző **biológiai vizsgálatainak** elvégzésére.

A vegyületek sejtmembránon való átjutásának modellezésére az adott vegyület *n*-oktanol/pufferelt vizes fázis (PBS, pH = 7,4) elegyben történő megoszlásának vizsgálatán alapuló *lipofilitás* vizsgálatokat végeztünk. A quinizarin vegyületek esetén a méréseket a Szegedi Tudományegyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén Dr. Dömötör Orsolya végezte. A minták koncentrációja 20-100  $\mu\text{M}$ , a vizsgált hullámhossz tartomány pedig 200-500 nm volt mind a quinizarin, mind az általam mért flavonol vegyületek esetében.

Az előállított vegyületek véráramban történő szállítása szempontjából vizsgáltuk azok *humán szérum albuminhoz (HSA) történő kötődését*. A folyamatot spektrofotometriásan és

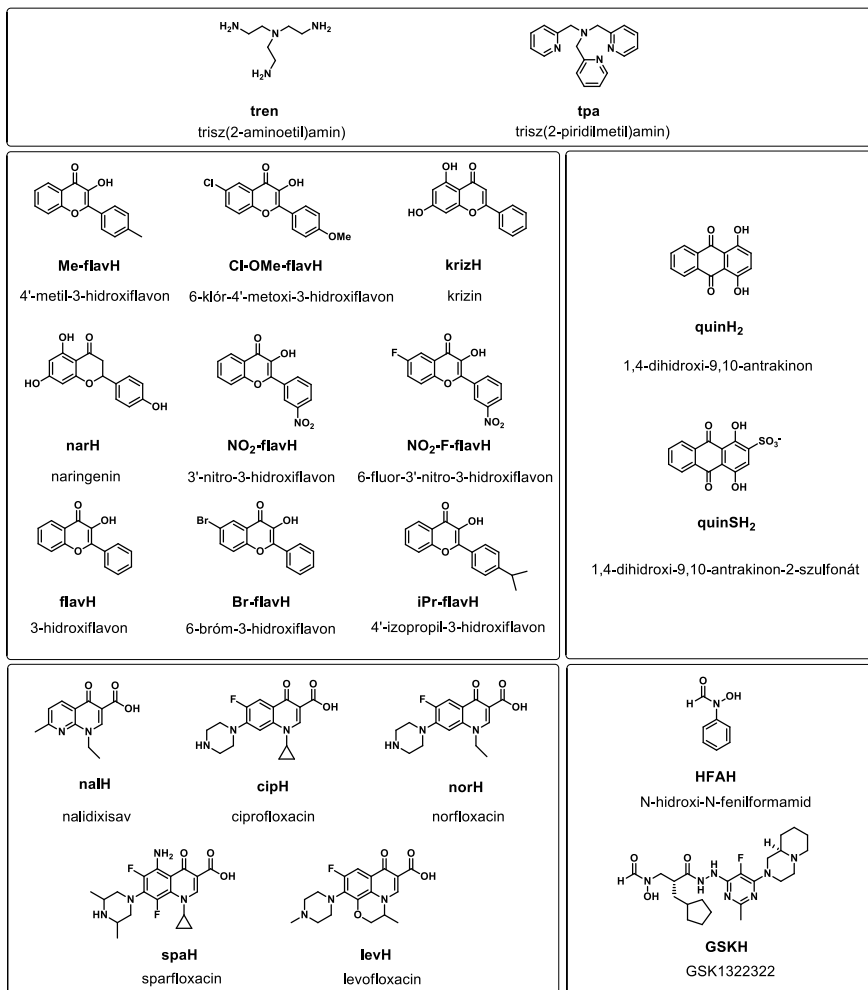
spektrfluorimetriásan is követtük. A méréseket a Szegedi Tudományegyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén, Dr. Dömötör Orsolya segítségével végeztem Agilent Cary 8454 típusú spektrofotométert és Hitachi F-4500 típusú spektrofluorimétert alkalmazva. Marker molekulaként warfarint (W) és danzil-glicint (DG) használtunk. A gerjesztési hullámhossz a kioltásos technika esetén 295 nm, a W-kiszorításnál 310 nm, míg a DG-kiszorításnál 380 nm volt. A valamennyi mérésnél alkalmazott egyedi minták HSA-t és marker molekulát 1  $\mu\text{M}$ , míg vizsgált vegyületet 0-15  $\mu\text{M}$  koncentrációban tartalmaztak. A minták PBS pufferben ( $\text{pH} = 7,4$ ) készültek és mérés előtt fél óráig 37 °C-on termosztálva voltak. A megfelelő korrekciók elvégzését követően a spektrumok alapján a kötési állandókat a PSEQUAD program használatával állapítottuk meg.

A vegyületek *antibakteriális aktivitásának* vizsgálatát különböző baktérium sejtvonalakon végeztük. A méréseket a Dublini Egyetemen Dr. Deirdre Fitzgerald-Hughes, illetve a Brno-i Egyetemen Prof. Jana Kasparkova és kutatócsoportja végezte, előbbinél 18, míg utóbbinál 24 órás inkubációs időt alkalmazva.

A vegyületek biológiai aktivitásának szempontjából fontos *DNS-hez való kötődés* vizsgálatát spektrfotometriás, etidium-bromid kiszorításos, vizkozimetriás és olvadáspont mérésen alapuló módszerekkel vizsgáltuk. Szintén az élettani hatás okának felderítésére készültek *DNS-hasítási* és *enzim inhibíciós* mérések. Ezen vizsgálatokat Prof. Jana Kasparkova és kutatócsoportja végezte.

A vegyületek *antitumor aktivitásának* vizsgálatát a flavonol vegyületek esetén SRB tesztekkel a Leiden-i Egyetemen végeztem normál és hipoxiás körülmények között egyaránt. A kinolon és quinizarin vegyületek MTT tesztjeit Prof. Jana Kasparkova és kutatócsoportja végezte.

### III. A VIZSGÁLT LIGANDUMOK



1. ábra. A kutatás során alkalmazott ligandumok szerkezeti képletei és rövidítéseik.

## **IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK**

**4.1 Új, elektronszívó csoportokat tartalmazó kalkon és flavonol ligandumokat állítottunk elő és elvégeztük széles körű analitikai jellemzésüket.**

**4.1.1** A különböző karakterű szubsztituensek a komplexek redoxi sajátságaira gyakorolt hatásának vizsgálatához kibővítettük az elsősorban elektronszívó csoportokkal rendelkező flavonol (flavH) ligandumok körét elektronszívó csoportokat tartalmazó származékokkal. Ennek értelmében megfelelően szubsztituált hidroxiacetofenonból és 3-nitrobenzaldehydből állítottunk elő hidroxikalkon származékokat, amelyek Algar-Flynn-Oyamada gyűrűzárási reakciójával 3'-nitro-3-hidroxiflavon típusú vegyületeket szintetizáltunk.

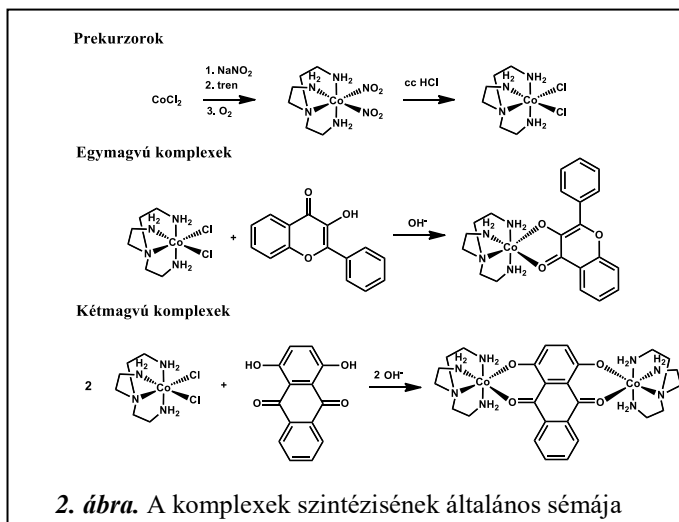
**4.1.2** Elvégeztük az előállított termékek analitikai jellemzését NMR és IR spektroszkópiás valamint elemanalízis mérések alkalmazásával. Megállapítottuk, hogy a mérések valamennyi esetben igazolták a molekulák összetételét és nagy tisztaságú vegyületek keletkeztek.

**4.1.3** Az általunk szintetizált NO<sub>2</sub>-F-flavH, illetve további két ligandum, a GSKH és a Me-flavH esetén sikerült egykristályokat előállítanunk, amelyek röntgendiffrakciós vizsgálatával megállapítottuk a molekulák pontos szerkezetét.

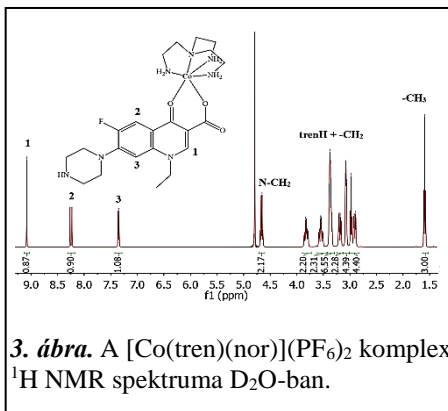
**4.2 Új, [Co(4N)(O,O)]<sup>n+</sup> összetételű Co(III) komplexeket szintetizáltunk és különböző analitikai technikák segítségével jellemeztük a termékeket.**

**4.2.1** A Co(III) komplexek előállításához (O,O) ligandumként a bizonyítottan biológiai aktivitással rendelkező kinolon, quinizarin, flavonol és retrohidroxámsav típusú vegyületeket alkalmaztunk. 4N ligandumként a tren és tpa tripodális aminokat választottuk, amelyek használatával először előállítottuk a [Co(4N)(Cl)<sub>2</sub>]Cl összetételű

prekursorokat. A komplexek szintézisének általános sémája a  $[\text{Co}(\text{tren})\text{Cl}_2]^+$ ,  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{flav})]^{2+}$ , és  $[(\text{Co}(\text{tren}))_2(\text{quin})]^{4+}$  komplexek példáján keresztül bemutatva, a **2. ábrán** látható.



**4.2.2** NMR, IR, ESI-MS és elemanalízis technikák segítségével igazoltuk az előállított komplexek összetételét. A  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{nor})](\text{PF}_6)_2$  komplex  $^1\text{H}$  NMR spektrumát példaként a **3. ábrán** mutatom be. A kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a quinizarin ligandumokkal kétmagvú, míg a flavonol, kinolon és retrohidroxámsav típusú ligandumokkal egymagvú komplexek képződtek.

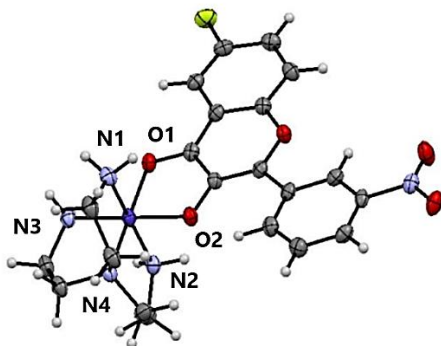


**4.2.3** NMR mérésekkel kimutattuk, hogy számos komplex esetén a termék izomerek keveréke. Azt találtuk, hogy az egymagvú komplexek esetén két geometriai izomer megjelenése lehetséges, attól függően, hogy a bioligandumban lévő aromás szubsztituenshez képest a 4N donor ligandum tercier nitrogénje ugyanazon (*cisz*), vagy ellentétes (*transz*) oldalon helyezkedik el. A kétmagvú komplexek esetén szintén ennek a két geometriai izomernek a képződése lehetséges, azonban ez megvalósulhat a bioligandum mindkét kötőhelyén, így összesen három, egy aszimmetrikus és két szimmetrikus izomert lehetett megkülönböztetni.

**4.2.4** Mivel a sparfloracin esetén a molekula szerkezetéből adódóan (O,O) és (O,N) koordinációs mód is megvalósulhat, így  $^{19}\text{F}$  NMR mérésekkel igazoltuk, hogy a többi bioligandumhoz hasonlóan, a sparfloracin is (O,O) koordinációval kötődött a Co(III) ionhoz.

**4.2.5** Az elemanalízis eredmények alapján megállapítottuk, hogy a komplexek több esetben vegyes ellenionnal, illetve oldószer molekulákkal együtt kristályosodtak. A ligandumok karbonil-csoportjainak koordinációban történő részvételét IR spektroszkópiás mérésekkel támasztottuk alá. Az ESI-MS mérések során a mért és számolt izotópeloszlás minden azonosított részecske esetén megegyezett, amely valamennyi analitikai technikával összhangban egyértelműen igazolja a komplexek összetételét.

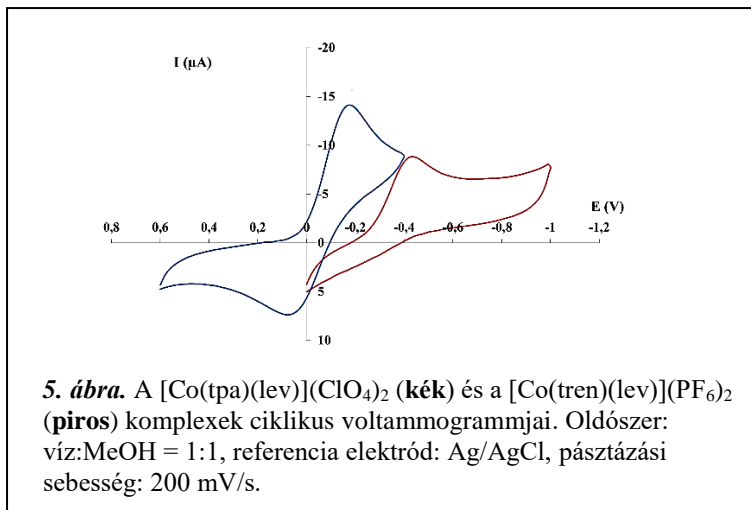
**4.2.6** Tizenegy komplex esetén sikerült egykristályt is előállítani, amelyek röntgendiffrakciós vizsgálata segítségével igazoltuk a termékek molekulaszerkezetét. A bioligandum minden esetben O-donor atomjaival koordinálódott a fémionhoz, létrehozva az oktaéderes geometriájú komplexet. A példaként feltüntetett  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{NO}_2\text{-F-flav})]^{2+}$  komplex röntgendiffrakcióval meghatározott molekulaszerkezete a **4. ábrán** látható.



**4. ábra.** A  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{NO}_2\text{-F-flav})]^{2+}$  komplex molekulaszervezete. Az ellenionokat és az oldószer molekulákat a könnyebb átláthatóság érdekében nem tüntettem fel.

### 4.3 Ciklikus voltammetriával felderítettük a komplexek redoxi sajátosságait.

**4.3.1** Megállapítottuk, hogy alapvető különbség van a tren és a tpa származékok redoxi sajátosságai között. A tren komplexek redukciós potenciál értékei szignifikánsan negatívabbak, mint a tpa analógokéi, ezáltal redukciójuk nehezebben megy végbe. Emellett valamennyi egymagvú komplex esetén azt tapasztaltuk, hogy a tpa komplexek redukciója reverzibilis, míg a tren származékoké irreverzibilis (**5. ábra**). Mindkét eltérés feltehetően a tpa-ban lévő aromás N donoratomokhoz rendelhető, amelyek révén a ligandum viszontkoordinációra képes a fémionnal, ami jobban stabilizálja a kisebb oxidációs állapotú Co(II) formát.



**4.3.2** Kimutattuk, hogy a megfelelő kinolon, illetve flavonol tartalmú komplexek  $E_{pc}$  értékei megközelítőleg azonos tartományba esnek, így arra lehet következtetni, hogy a két különböző bioligandum esetén megvalósuló eltérő, öt- és hattagú kelátgyűrűt kialakító koordinációs módok a komplexek redoxi sajátosságait jelentősen nem befolyásolják. Ezzel ellentétben a naringenin és krizin tartalmú komplexek nehezebben redukálhatónak bizonyultak, mint a többi flavonol származék komplexei, ami feltehetően a koordinálódó –OH csoportjuk eltérő pozíciójának, így ezen ligandumok eltérő koordinációs módjának köszönhető.

**4.3.3** Valamennyi komplex esetén megállapítottuk, hogy a biomolekula eltérő szubsztituáltsága a komplex  $E_{pc}$  értékét jelentősen kisebb mértékben befolyásolja, mint a 4N donor ligandum típusa. Elsősorban a flavonoláto komplexek esetén tapasztaltuk, hogy az elektronküldő karakterű funkciócsoportok a negatívabb, míg az elektronszívó tulajdonságúak a pozitívabb potenciál tartomány felé tolják el az adott komplex redukciós potenciál értékét.

**4.3.4** A CV eredmények alapján megállapítottuk, hogy biológiai szempontból egyértelműen a tren analógok alkalmazhatósága tűnik jobbnak. Ezen komplexek  $E_{pc}$  értékei közelebb esnek a hipoxiás szövetekre jellemző potenciál tartományhoz, így lehetőség nyílt a komplexek szelektív redukciójára. Mivel a kinolon, illetve flavonol tren komplexeinek redukciója irreverzibilis, ez ugyancsak előnyösen hathat a biológiailag aktív ligandum szabadbá válására a komplex szelektív redukcióját követően.

**4.4 Együtműködések keretében felderítettük a kinolon és a retrohidroxámsav típusú molekulákat tartalmazó [Co(4N)(O,O)]<sup>m+</sup> összetételű komplexek néhány biológiai tulajdonságát és antibakteriális aktivitásukat.**

**4.4.1** Kimutattuk, hogy a vizsgált [Co(tpa)(GSK)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, [Co(tren)(cip)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> és [Co(tpa)(cip)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> komplexek egyaránt rendelkeznek antibakteriális aktivitással. A GSK komplex az antibiotikum-érzékeny *S. aureus* sejtvonalon a szabad liganduménál is aktívabbnak bizonyult, míg a vizsgált rezisztens baktériumokkal szemben az ismert antibiotikum ciprofloxacinnál egy nagyságrenddel nagyobb hatékonyságot mutatott.

**4.4.2** Megállapítottuk, hogy a ciprofloxacinnal tartalmú komplexek közül a vizsgált *E. coli* sejtvonalon a tpa származék nagyobb aktivitással rendelkezik mint a tren analóg. Az elvégzett vizsgálatok eredményei alapján ez feltételezhetően a [Co(tpa)(cip)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> komplex DNS-hez való erősebb kötődésére vezethető vissza.

**4.5 Meghatároztuk a quinizarin és flavonol tartalmú komplexek rákellenes hatását és egyes biológiai sajátosságait.**

**4.5.1** A quinizarin vegyületek esetén felderítettük a vegyületek kötődését a véráramban legnagyobb koncentrációban jelenlévő fehérjéhez, a HSA-hoz. A kapott adatok alapján megállapítottuk, hogy

a quinSH<sub>2</sub> és quinH<sub>2</sub> szabad ligandumok egyaránt kötődnek a fehérjéhez, azonban a Co(III) komplexeik esetén ez nem kimutatható.

**4.5.2** Együttműködés keretében meghatároztuk a quinizarin tartalmú komplexek antitumor aktivitását, amely valamennyi vizsgált sejtvonalon nagyobbak adódott az ismertén rákellenes hatású karboplatinénál mindkét komplex esetében. A komplexek hatékonysága a karboplatinval ellentétben a ciszplatin-rezisztens sejtvonalon sem csökkent. Megállapítottuk, hogy a [(Co(tpa))<sub>2</sub>(quin)](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> minden vizsgált sejtvonalon nagyobb aktivitással rendelkezik, mint a tren származék. A tpa származék nagyobb hatékonysága többek között feltehetően lipofilebb karakterének és DNS-hasító tulajdonságának köszönhető.

**4.5.3** A flavonol komplexek rákellenes aktivitását több sejtvonalon, normoxiás és hipoxiás körülmények között is kimutattuk. Megállapítottuk, hogy a quinizarin komplexekkel összehangban, a flavonol komplexek esetén is a tpa származékoknak van nagyobb aktivitása, mely mértéke valamennyi esetben nagyobb volt, mint a szabad bioligandumé. Hipoxia-szelektivitást azonban két tren komplex esetén tapasztaltunk. Ezek az eredmények feltételezhetően azzal magyarázhatóak, hogy a tpa komplexek nagyobb lipofil karakterük révén nagyobb mennyiségben jutnak be a sejtekbe, ezáltal hatékonyabbak is, mint a tren analógok. Azonban a tren komplexekkel ellentétben, a tpa származékok redukciós potenciál értéke túl pozitív a hipoxia-szelektivitás eléréséhez.

## **V. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI**

Munkánk során előállítottunk harminckét új  $[\text{Co}(4\text{N})(\text{O},\text{O})]^{n+}$  összetételű Co(III) komplexet 4N ligandumként tren és tpa tripodális aminokat, (O,O) ligandumként pedig kinolon, quinizarin, flavonol és retrohidroxámsav típusú molekulákat alkalmazva. Elvégeztük a termékek széles körű analitikai jellemzését NMR, IR, MS és elemanalízis technikákkal, valamint több esetben röntgendiffrakciós mérésekkel igazoltuk a molekulák szerkezetét. Vizsgáltuk a komplexek redoxi sajátságait ciklikus voltammetriás mérések alkalmazásával, illetve hazai és nemzetközi együttműködések keretében a termékek biológiai sajátságait és aktivitását is teszteltük.

Több biomolekula alkalmazásával is sikeresen állítottunk elő olyan Co(III) komplexeket, amelyek esetén a biológiai aktivitás mértéke nem változott, sőt, egyes esetekben növekedett a szabad liganduméhoz képest. Ez alapján valószínűsíthető, hogy kifejleszthetők olyan Co(III) komplexek, melyek alkalmazása alternatíva lehet a rezisztencia leküzdésére és a hatékonyság növelésére, mind rákellenes, mind antibakteriális hatású készítmények esetén. Eredményeink alapján lehetségesnek tűnik a szelektivitás és a hatékonyság növelésének együttes elérése a megfelelő ligandumok megválasztásával. A munka során elért eredmények hasznos segítségként szolgálhatnak a gyógyászati célra szánt új komplexek kifejlesztésében.

## TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

### Az értekezés alapját képző közlemények (4)

1. *Máté Kozsup*, Etelka Farkas, Attila Bényei, Jana Kasparkova, Hana Crlikova, Viktor Brabec, Péter Buglyó  
**Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs**  
*J. Inorg. Biochem* **193** (2019) 94-105  
IF: 3,212 (2019)
2. *Máté Kozsup*, Orsolya Dömötör, Sándor Nagy, Etelka Farkas, Éva A. Enyedy, Péter Buglyó  
**Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes**  
*J. Inorg. Biochem* **204** (2020) 110963  
IF: 3,212 (2019)
3. Hana Crlikova, Hana Kostrhunova, Jitka Pracharova, *Máté Kozsup*, Sándor Nagy, Péter Buglyó, Viktor Brabec, Jana Kasparkova  
**Antiproliferative, DNA binding and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand**  
*J. Biol. Inorg. Chem.* **25** (2020) 339-350  
IF: 3,246 (2019)
4. *Máté Kozsup*, Donal M. Keogan, Deidre Fitzgerald-Hughes, Éva A. Enyedy, Branden Twamley, Péter Buglyó, Darren Griffith  
**Synthesis and characterization of Co(III) complexes of N-formylhydroxylamines and antibacterial activity of a Co(III) peptide deformylase inhibitor complex**  
*Dalton Trans.* **49** (2020) 6980 – 6988  
IF: 4,174 (2019)

**Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (2)**

1. Péter Buglyó, Krisztina Lénárt, *Máté Kozsup*, Attila Bényei, Éva Kováts, Imre Sóvágó, Etelka Farkas  
**[Pd(en)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> and [Pd(pic)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> complexation by monohydroxamic acids: A solution equilibrium and solid state approach**  
*Polyhedron*, **100** (2015) 392-399  
IF: 1,926
2. Péter Buglyó, István Kacsir, *Máté Kozsup*, Imre Nagy, Sándor Nagy, Attila Bényei, Éva Kováts, Etelka Farkas  
**Tuning the redox potentials of ternary Co(III) complexes containing various hydroxamates**  
*Inorg. Chim. Acta* **472** (2018) 234-242  
IF: 2,304



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/367/2020.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kozsup Máté  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10072622

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

1. Crlíkova, H., Kostrhunova, H., Pracharova, J., **Kozsup, M.**, Nagy, S., Buglyó, P., Brabec, V., Kasparkova, J.: Antiproliferative, DNA binding, and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand.  
*J. Biol. Inorg. Chem.* 25 (2), 339-350, 2020. ISSN: 0949-8257.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-020-01765-4>  
IF: 3.246 (2019)
2. **Kozsup, M.**, Dömötör, O., Nagy, S., Farkas, E., Enyedý, É. A., Buglyó, P.: Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes.  
*J. Inorg. Biochem.* 204, 1-9, 2020. ISSN: 0162-0134.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110963>  
IF: 3.212 (2019)
3. **Kozsup, M.**, Keogan, D. M., Fitzgerald-Hughes, D., Enyedý, É. A., Twamley, B., Buglyó, P., Griffith, D. M.: Synthesis and characterisation of Co(III) complexes of N-formyl hydroxylamines and antibacterial activity of a Co(III) peptide deformylase inhibitor complex.  
*Dalton Trans.* 49 (21), 6980-6988, 2020. ISSN: 1477-9226.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0DT01123A>  
IF: 4.174 (2019)
4. **Kozsup, M.**, Farkas, E., Bényei, A., Kasparkova, J., Crlíkova, H., Brabec, V., Buglyó, P.: Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs.  
*J. Inorg. Biochem.* 193, 94-105, 2019. ISSN: 0162-0134.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.005>  
IF: 3.212





**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikacio@lib.unideb.hu

### További közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

5. Buglyó, P., Kacsir, I., **Kozsup, M.**, Nagy, I., Nagy, S., Béneyi, A., Kováts, É., Farkas, E.: Tuning the redox potentials of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates.  
*Inorg. Chim. Acta.* 472, 234-242, 2018. ISSN: 0020-1693.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.026>  
IF: 2.433
6. Buglyó, P., Lénárt, K., **Kozsup, M.**, Béneyi, A., Kováts, É., Sóvágó, I., Farkas, E.:  
[Pd(en)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> and [Pd(pic)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> complexation by monohydroxamic acids: a solution equilibrium and solid state approach.  
*Polyhedron.* 100, 392-399, 2015. ISSN: 0277-5387.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2015.08.036>  
IF: 2.108

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,385**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
13,844**

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.12.01.



