

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

Nagy Sándor

Témavezető: Dr. Buglyó Péter egyetemi docens



DEBRECENI EGYETEM
Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A daganatos megbetegedések eredményes kezelése egy létfontosságú cél a társadalmunkban. Ahhoz, hogy ez sikeresen megvalósuljon, nélkülözhetetlenek azok a megfelelő készítmények, amelyek eredményesen és szelektíven képesek gátolni a daganatos sejtek osztódását és növekedését, a lehető legkisebb mellékhatást okozva. A szelektivitás növelésének egyik lehetséges módja, ha kihasználjuk a normál és a ráksejtek tulajdonságai közötti különbségeket. A tumor hipoxia, azaz a tumorokban kialakuló oxigénhiányos állapot éppen egy ilyen eltérés, ami a gyors sejtosztódás következtében alakul ki a daganatos szövetekben. Hipoxia-aktivált vegyületek kifejlesztése révén ezt az eltérést igyekszünk kihasználni azért, hogy a gyógyszerjelölt molekulákat szelektíven célba juttassuk.

Hipoxia-aktivált készítmények állíthatók elő többek között kobalt(III)-komplexekből, amelyek a szervezetbe jutva inaktív állapotban maradhatnak mindaddig, amíg a célzott daganatos szövetig, hipoxiás környezetig, el nem jutnak. A daganatos szövetben jelenlévő oxigénhiányos, redukтивabb környezetben pedig megtörténhet az inert kobalt(III) redukciója és az ezt követően képződő kobalt(II) vegyületek labilis jellegéből adódóan, szelektíven felszabadulhat az ez idáig komplexben kötött, daganatellenes hatású molekularész. A megelőző irodalmi adatok alapján ilyen célra azok a kobalt(III) származékok tűnnek biztatóknak, amelyek koordinációs szférájukban 4N és 2O donoratomot tartalmaznak. A legtöbb ilyen gyógyszerjelölt esetében a 4N valamilyen tripodális tetramin, míg a 2O donor egy daganatellenes/baktericid hatású ligandum. Azonban ahhoz, hogy a vegyületek a megfelelő környezetben aktiválódjanak (redukálódjanak) elengedhetetlen a Co(III)-komplexeik redukciós potenciáljának ismerete valamint szükség szerinti finomhangolása. Annak érdekében, hogy ez megvalósuljon, a kobalt(III)-komplexbe kötött 4N valamint 2O donor ligandumok redukciós potenciálra gyakorolt hatásának vizsgálata is szükséges.

A Kutatócsoportunkban alkalmazott másik megközelítés szerint hipoxia-aktivált készítmények segítségével növelhető lenne a daganatellenes platinafémkomplexek szelektivitása is.

Mindezek alapján munkánk során célul tűztük ki a hipoxia-aktiválás szempontjából meghatározó, 4N és 2O donor ligandumokat tartalmazó Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságait befolyásoló tényezők széleskörű feltérképezését, hidroxámsav csoportot tartalmazó 2O donorok segítségével. A munka folytatásában vizsgálni kívántuk a 4N donor ligandumok 2x2N donorúra való cseréjének a hatását, a kobalt(III)-komplexek redoxi, illetve kinetikai sajátságaira vonatkozóan. Az ilyen irányú vizsgálatainkat új, $[\text{Co}(\text{2N})_2(\text{2O})]^{x+}$ összetételű vegyületek előállításával terveztük megvalósítani, ahol 2O donorként maltol és piridinon származékait alkalmaztunk. Az előbb említett 2O donorok (maltol és származékai) arra is alkalmasak voltak, hogy a munka későbbi részében előállított és tanulmányozott ambidentát piridinon származékok építőkövei és modelljei legyenek.

A kutatómunkánk folytatásaként olyan új, ambidentát, kelátképző ligandumok előállítását, jellemzését és fémmegkötő sajátságai tanulmányozását terveztük elvégezni $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ionok jelenlétében, amelyek egyszerre képesek 2O donoratomjaikon keresztül a hard sajátságú kobalt(III) megkötésére, valamint 2N donoratomjaikkal a soft sajátságú, igazoltan daganatellenes hatású platinafémionok (PGM) komplexálására. Az oldategyensúlyi eredmények alapján az ígéretesnek bizonyuló ligandumok felhasználásával csak az egyik fémiont, illetve mind a két fémiont tartalmazó vegyületek előállítása és analitikai jellemzése is a céljaink között szerepelt. Az újonnan előállított vegyületek biológiai hatásáról is szerettünk volna meggyőződni hazai és nemzetközi együttműködések keretében.

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A munkám során szilárd formában előállított fémkomplexek és ligandumok analitikai jellemzését NMR, IR, ESI-MS és elemanalízis technikák segítségével is elvégeztük, míg az oldategyensúlyi méréseinkhez pH-potenciometriát, ^1H NMR és ESI-MS vizsgálatokat alkalmaztunk.

pH-potenciometria segítségével meghatároztuk a vizsgált ligandumok tisztaságát és deprotonálódási állandóit, valamint a tanulmányozott fémion-ligandum rendszerekben képződő fémkomplexek összetételét és stabilitási szorzatait. A kiértékeléshez SUPERQUAD és PSEQUAD szoftvereket használtunk. A méréseinket Mettler Toledo DGi 115-SC típusú kombinált üvegelektroddal felszerelt Mettler Toledo DL50, T50 vagy T5 titrátorokon végeztük, állandó hőmérséklet ($25,0 \pm 0,1$ °C) és ionerősség ($I = 0,20$ M KCl) mellett.

Az NMR spektroszkópiás méréseinket Bruker Avance I 400 MHz típusú készüléken végeztük. A kémiai eltolódás értékeket d^6 -DMSO-ban végzett mérések esetén az oldószer jeléhez képest (2,50 ppm), míg D_2O -ban való munkavégzés során trimetil-szilil-propánsav (TSP) nátrium sójához (0,00 ppm) képest adtuk meg. Az NMR titrálások során a minták 0,20 M KNO_3 vagy KCl ionerősséget tartalmaztak. A D_2O -ban mért pH^* értékeket DNO_3 és NaOD oldatokkal állítottuk be.

Az ESI-MS méréseket Bruker MaXis II. uhr ESI-TOF MS készüléken Dr. Gáspár Attila és munkatársai végezték. Az adatok kiértékelése Data Analysis 3.0 szoftver segítségével történt. A tanulmányozott fémkomplexek esetében a minták koncentrációja $\sim 0,01$ mg/ml, míg az 1:1 és 2:1 fémion-ligandum arányú mintákban a ligandum koncentrációja $\sim 0,03$ mM volt.

Az elemanalízis méréseket Dr. Kiss Attila végezte Elementar Vario MICRO CUBE készüléken, míg az infravörös spektroszkópiás méréseket Kónya-Ábrahám Anita végezte a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén, KBr pasztillás módszerrel, Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készüléken.

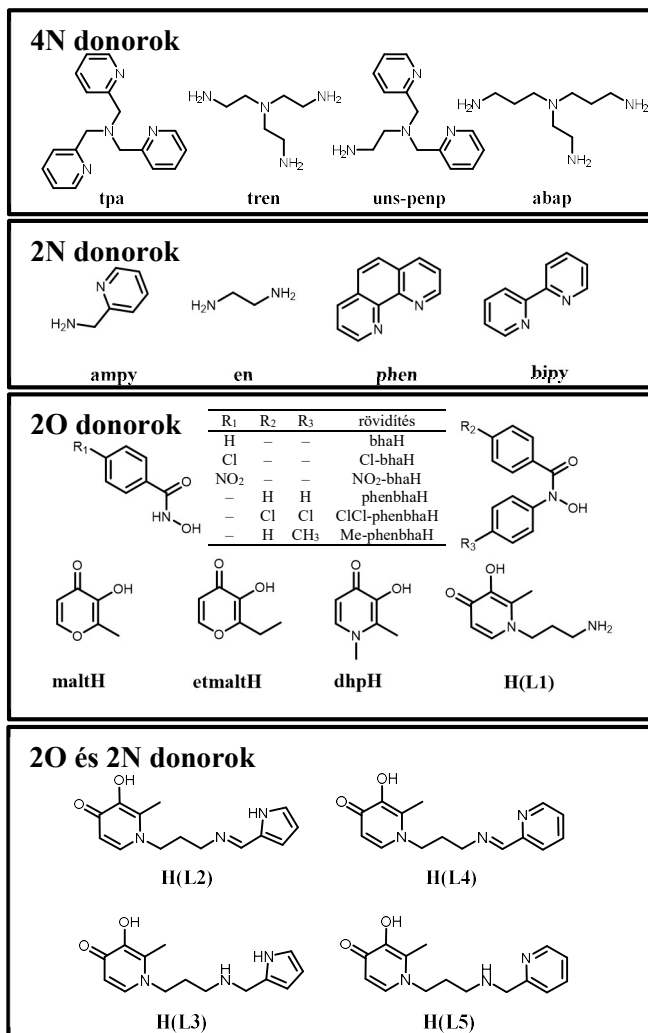
Az előállított fémkomplexek redoxi sajátságait ciklikus voltammetriával tanulmányoztuk. A méréseinket Metrohm 746 VA Trace Analyzer és BASi Epsilon ECclipse készülékeken végeztük, szén munkaelektrod (CHI104), Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektrod ($E^0 = +209$ mV) és platina ellenelektrod (ALS Co. Japán) mellett. A rendszer kalibrálásához $K_3[Fe(CN)_6]$ oldatot használtunk ($E^0 = +458$ mV, $I = 0,5$ M KCl). A méréseket $\sim 1,0$ mM koncentrációjú vizes oldatokban végeztük, $0,20$ M KNO_3 ionerősség mellett, 200 mV/s pásztázási sebességet alkalmazva.

Az egykristály röntgendiffrakcióra (XRD) alkalmas kristályokat Bruker-D8 Venture típusú diffraktométerrel, Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) vagy Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,54178$ Å) karakterisztikus sugárzást alkalmazva tanulmányoztuk. A méréseket Dr. Bényei Attila végezte a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén.

A vegyületek lipofil/hidrofíli karakterét a víz/n-oktanol (1/10 arány) közötti megoszlási hányadosok ($\lg D$) meghatározásával tanulmányoztuk 1 mM kiindulási koncentrációjú oldatokban, spektrofotometriás módszerrel a 400 - 800 nm hullámhossz tartományban.

A kiválasztott komplexek daganatellenes hatását HeLa sejtvonalon teszteltük MTT módszert alkalmazva. A sejtenyészetet a komplexek megfelelő hígítású oldatával kezeltük, majd 72 órás inkubálást követően 10 - 10 μ l, 5 mg/ml koncentrációjú PBS-ben készült MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) oldatot adtunk a sejtekhez. További $1,5$ óra inkubációt követően a médiumot eltávolítottuk a sejtekről és a visszamaradt formazan kristályokat 100 μ l DMSO-ban feloldottuk. Az egyes mélyedésekben az oldatok abszorbanciáját Thermo Scientific Multiscan Go spektrofotométerrel, 540 nm-en mértük. Az IC_{50} értékeket GraphPad Prism 8.0.1 szoftver segítségével határoztuk meg.

III. A TANULMÁNYOZOTT LIGANDUMOK



1. ábra A dolgozatban tanulmányozott vegyületek szerkezeti képletei az alkalmazott rövidítésekkel együtt.

IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

4.1 Új, $[\text{Co}(\text{2N})_2(\text{2O})]^{2+}$ általános összetételű kobalt(III)-komplexekeket állítottunk elő és jellemeztünk.

4.1.1 A kiindulási $[\text{Co}(\text{2N})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ komplexeket (ahol 2N = phen, bipy, en, ampy) bázis jelenlétében a megfelelő 2O donorral (2O = bhaH, maltH, etmaltH, dhpH) reagáltatva képeztük a célvegyületeket.

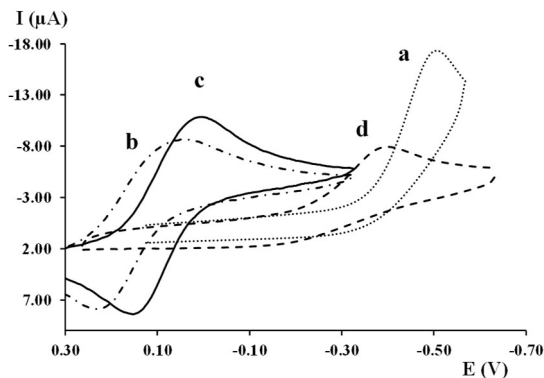
4.1.2 Az előállított vegyületek feltételezett összetételét és tisztaságát NMR, IR, ESI-MS és elemanalízis technikák segítségével is igazoltuk.

4.1.3 Egykristály röntgendiffrakció segítségével bebizonyítottuk, hogy az általunk újonnan előállított kobalt(III)-komplexek oktaéderes geometriájúak, valamint a röntgenszerkezetek segítségével a tanulmányozott kristályok abszolút konfigurációját is meg tudtuk határozni.

4.2 Feltérképeztük számos 4N és 2x2N donort tartalmazó kobalt(III)-komplex redoxi sajátságait.

4.2.1 A 4N donort tartalmazó klorido komplexek és a vegyes ligandumú céltermékek katódos csúcspotenciáljainak (E_{pc}) az ismeretében megállapítottuk, hogy a kobalt(III) forma kobalt(II)-höz viszonyított stabilitását ($\Delta\lg\beta$) az alifás részt is tartalmazó aminok (pl. tren) nagyobb mértékben növelik, mint az aromásak (pl. tpa), negatívabb a redukciós potenciáljuk. A 2x2N tartalmú vegyületeknél szintén ez a tendencia érvényesül (2. ábra). A különbség a fémion és a ligandum közötti viszontkoordinációra vezethető vissza, ami az aromás ligandumok esetén a fémion +2-es oxidációs állapotát stabilizálja.

4.2.2 Azok a kobalt(III)-komplexe, amelyek csatolt kelát kialakítására képes alifás vagy aromás amint tartalmaznak nagyobb a $\Delta\lg\beta$ értékük, mint a 2N donort tartalmazó származékoknak.



2. ábra A $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ (a), $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ (b), $[\text{Co}(\text{bipy})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ (c) és $[\text{Co}(\text{ampy})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ (d) komplexek vizes közegben mért ciklikus voltammogramjai ($c_M \sim 0,01 \text{ M}$, $I = 0,20 \text{ M}$ (KNO_3), $v = 200 \text{ mV/s}$).

4.2.3 Megállapítottuk, hogy a bhaH para helyzetben való funkcionálizálása nem okozott jelentős változást a redoxi sajátságokban, de a fenilcsoport jelenlétének következtében (phenbhaH) a detektált csúcspotenciálok $\sim 200 \text{ mV}$ -al tolódtak el a pozitív potenciál irányába.

4.2.4 Igazoltuk, hogy a maltoláto származékok esetében kapott katódos csúcspotenciál értékek csökkenése a 2O ligandumok (maltH, etmaltH, dphH) növekvő pK_s értékeivel vannak összhangban.

4.3 Meghatároztuk néhány $[\text{Co}(\text{2N})_2(\text{2O})]^{2+}$ és $[\text{Co}(\text{4N})(\text{2O})]^{2+}$ komplex IC_{50} értékét HeLa sejtvonalon.

4.3.1 A biológiai tesztek megkezdése előtt elvégzett stabilitás vizsgálatok segítségével igazoltuk, hogy a tanulmányozott komplexek kinetikailag nagyfokúan inerteek.

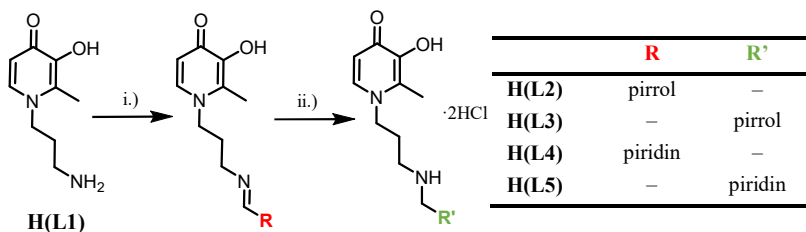
4.3.2 A meghatározott n-oktanol/víz megoszlási hányadosok azt támasztották alá, hogy a vizsgált vegyületek egységesen erősen hidrofil jellegűek.

4.3.3 A tren és tpa tartalmú dhp komplexek nem mutattak daganatellenes hatást az alkalmazott kísérleti körülmények között. A 4N donort 2N donorra cserélve viszont az IC_{50} értékek jelentős csökkenését tapasztaltuk. A $[Co(phen)_2(malt)](ClO_4)_2$, $[Co(phen)_2(dhp)](ClO_4)_2$ és $[Co(bipy)_2(dhp)](ClO_4)_2$ származékok a klinikai használatban lévő ciszplatinnál is hatásosabbnak bizonyultak.

4.4 Új, két fémion egyidejű megkötésére alkalmas piridinon-származékokat állítottunk elő és feltérképeztük a H(L3) és a H(L5) ligandumok $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)Rh]^{2+}$ ionokkal való oldatbeli kölcsönhatását.

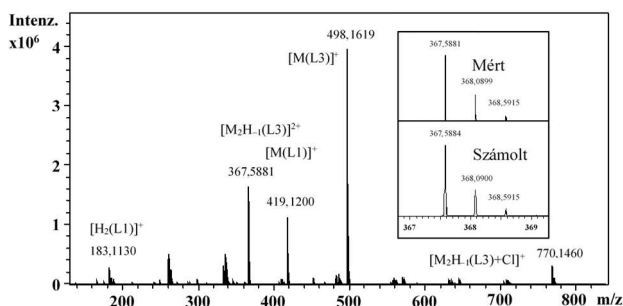
4.4.1 Két új Schiff-bázist és azok redukált származékait állítottuk elő (3. ábra). Elvégeztük a vegyületek teljes analitikai jellemzését (1H NMR, IR, ESI-MS, elemanalízis, XRD), valamint az iminek protonálódási állandóit is meghatároztuk pH-potenciometriát alkalmazva.

4.4.2 Oldategyensúlyi mérések alapján megállapítottuk, hogy a H(L3) ligandum esetében a komplexképződés az oxigén donoratomokon keresztül indul, míg a H(L5) (N,N) koordinációval képes megkötni az első fémiont.



3. ábra Az ambidentát ligandumok előállításának általános reakciósémája. Az alkalmazott reagensok és körülmények: i) absz. EtOH, pirrol-2-karbaldehid/piridin-2-karbaldehid, 85 °C, 2 h. ii) MeOH, NaBH₄, 0 °C (~2h), szobahőmérséklet egy éjszakán keresztül, 6M-os HCl, absz. EtOH.

4.4.3 Az oldategyensúlyi vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy a H(L3) ligandum esetén a koordináció a vizsgált két fémion esetén az oxigén donoratomokon keresztül indul. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-L3}$ rendszerekben csak (O,O) koordinált, 1:1 összetételű részecskéket tudtunk kimutatni, míg ezzel ellentétben, a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-L3}$ rendszerben kétmagvú komplexek képződése is valószínűsíthető (4. ábra).



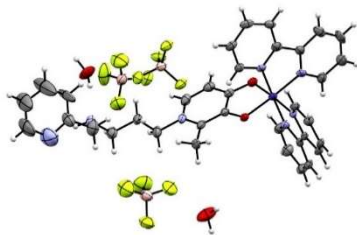
4. ábra A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-L3}$ rendszer 1:1 arányú mintájának tömegspektruma (pH = 7,0) és a $[\text{M}_2\text{H}_{-1}\text{L}]^{2+}$ részecske mért és számolt izotópeloszlása.

4.4.4 Igazoltuk, hogy a H(L5) ligandum mind az organoródium mind az organoruténium feleslegét képes megkötni, kétmagvú komplexek képződése révén.

4.5 Új, [Co(4N)H(L5)]³⁺, [Co(2N)₂H(L3/L5)]³⁺ és kétfémes, hipoxia aktiválásért felelős kobalt(III)-at és ígéretes daganatellenes tulajdonságokat mutató platinafémiont (Ru vagy Rh) tartalmazó Co/PGM típusú komplexeket állítottunk elő és jellemeztünk.

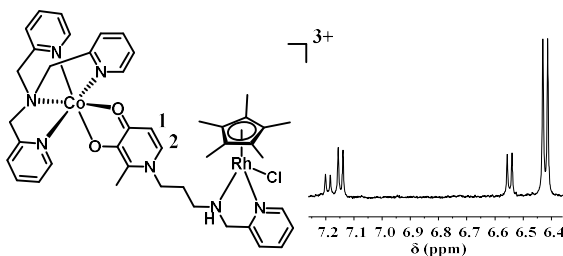
4.5.1 [Co(tren)Cl₂]Cl és [Co(tpa)Cl₂]Cl H(L5)-el való reakciójában sikeresen előállítottunk új, vegyes ligandumú kobalt(III)-komplexekeket. A vegyületek összetételét számos analitikai technikával igazoltuk (NMR, IR, MS, elemanalízis, egykristály röntgendiffrakció), amelyek alapján megállapítható, hogy a ligandum (O,O) koordinációval kapcsolódik a fémionhoz.

4.5.2 Sikeresen előállítottunk $[\text{Co}(\text{2N})_2\text{H}(\text{L3/L5})]^{3+}$ összetételű komplexeket és a $[\text{Co}(\text{bipy})_2\text{H}(\text{L5})](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott molekula szerkezete alapján (5. ábra) igazoltuk, hogy a ligandumok (H(L3) és H(L5)) a piridinongyűrű O-donoratomjain keresztül koordinálódnak a fémionhoz.



5. ábra A $[\text{Co}(\text{bipy})_2\text{H}(\text{L5})](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott molekula szerkezete.

4.5.3 A $[\text{Co}(\text{tpa})\text{H}(\text{L5})]^{3+}$ oldatához fél ekvivalens $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ vagy $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}_2]_2$ komplexet adva képeztük a kétfémes $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{L5})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}](\text{ClO}_4)_3$ és a $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{L5})(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}](\text{ClO}_4)_3$ komplexeket. A termékek analitikai jellemzése alátámasztotta a sikeres előállítást és négyféle izomer képződését (6. ábra).



6. ábra A $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{L5})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}](\text{ClO}_4)_3$ vegyület ^1H NMR spektrumában az „l” jelű proton jelei ($\text{d}^6\text{-DMSO}$).

V. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A munkánk során 47 fémkomplexet vizsgáltunk meg, amelyek közül 31-et saját magam állítottam elő. Az újonnan szintetizált vegyületek tisztaságát, feltételezett összetételét és szerkezetét számos analitikai technikával is igazoltuk. Ciklikus voltammetriát alkalmazva a kobalt(III)-komplexek redoxi sajátságait is feltérképeztük, amely megteremtette a lehetőségét, hogy a hipoxia-aktiválás szempontjából kulcsfontosságúnak tekinthető kobalt(III)/kobalt(II) átmenetekről további információkat szerezzünk. Megállapításaink lehetővé tehetik, a bízható daganatellenes hatással rendelkező vegyületek szelektivitásának fokozását redoxi átmeneteik finomhangolhatóságán keresztül.

Mindezekon felül egy új ligandumcsaládot is előállítottunk, amely (N,N) és (O,O) kelátok kialakításával képes lehet kobalt(III) és organoruténium/organoródium kationok egyidejű komplexálására. Az eredményeink alapján előállíthatók olyan kétfémes Co(III)/PGM vegyületek, ahol a PGM (N,N) kelátban míg a Co(III) rész (O,O) kelátban koordinálódik, tükrözve a fémionok donatorom preferenciáját. Ezen eredményeink alapján lehetőség nyílhat új típusú kemoterápiás készítmények kifejlesztésére, ahol a platinafém komplexek nem kívánt mellékhatásait hipoxia-aktivált fémkomplexek segítségével próbáljuk meg csökkenteni.

TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapiját képző közlemények (3)

1. 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: 2,433
2. Sándor Nagy, Emese Tóth, István Kacsir, Attila Makai, Attila Csaba Bényei, Péter Buglyó
Effect of the replacement of tripodal 4 N donors by two 2 N chelators on the redox and cytotoxic activity of maltolato and deferipronato containing Co(III) complexes
J. Inorg Biochem. **220** (2021) 111372
IF: 4,155 (2020)
3. Sándor Nagy, András Ozsváth, Attila Csaba Bényei, Etelka Farkas, Péter Buglyó
Donor atom preference of organoruthenium and organorhodium cations on the interaction with novel ambidentate (N,N) and (O,O) chelating ligands in aqueous solution
Molecules **26** (2021) 3586
IF: 4,441 (2020)

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (5)

1. Daniele Sanna, Valeria Ugone, Péter Buglyó, Sándor Nagy, István Kacsir, Eugenio Garribba
Speciation of potential anticancer agent $[V^{IV}O(oda)(H_2O)_2]$ and its interaction with low and high molecular mass blood bioligands
Inorg. Chim. Acta **472** (2018) 127–138
IF: 2,433

2. Daniele Sanna, Jessica Palomba, Giuseppe Lubinu, Péter Buglyó, Sándor Nagy, Franc Predih, Eugenio Garribba
Role of Ligands in the Uptake and Reduction of V(V) Complexes in Red Blood Cells
J. Med. Chem. **62** (2019) 654-664
IF: 6,205
3. Máté Kozsup, Orsolya Dömötör, Sándor Nagy, Etelka Farkas, Éva Anna Enyedy, Péter Buglyó
Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes
J. Inorg. Biochem. **204** (2020) 110963
IF: 4,155
4. 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: 3,358
5. Daniele Sanna, Péter Buglyó, Sándor Nagy, Franc Predih, Jessica Palomba, Valeria Ugone, Eugenio Garribba
Interaction of V(V) complexes formed by picolinic acid and pyrazinecarboxylic acid derivatives with red blood cells
Polyhedron, (2021) 115590
IF: 3,052 (2020)



**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/7/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Sándor
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10068222

A PhD értekezés alapján szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Nagy, S.**, Ozsváth, A., Bényei, A., Farkas, E., Buglyó, P.: Donor Atom Preference of Organoruthenium and Organorhodium Cations on the Interaction with Novel Ambidentate (N,N) and (O,O) Chelating Ligands in Aqueous Solution.
Molecules. 26 (12), 1-23, 2021. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26123586>
IF: 4.411 (2020)
2. **Nagy, S.**, Tóth, E., Kacsir, I., Makai, A., Bényei, A., Buglyó, P.: Effect of the replacement of tripodal 4N donors by two 2N chelators on the redox and cytotoxic activity of maltolato and deferipronato containing Co(III) complexes.
J. Inorg. Biochem. 220, 1-10, 2021. ISSN: 0162-0134.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111372>
IF: 4.155 (2020)
3. Buglyó, P., Kacsir, I., Kozsup, M., Nagy, I., **Nagy, S.**, Bényei, 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

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (5)

4. Sanna, D., Buglyó, P., **Nagy, S.**, Perdih, F., Palomba, J., Ugone, V., Garribba, E.: Interaction of V(V) complexes formed by picolinic and pyrazinecarboxylic acid derivatives with red blood cells.
Polyhedron. 212, 1-7, 2022. ISSN: 0277-5387.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2021.115590>
IF: 3.052 (2020)





**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

5. 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: 3.358
6. Kozsup, M., Dömötör, O., **Nagy, S.**, Farkas, E., Enyedy, 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: 4.155
7. Sanna, D., Palomba, J., Lubin, G., Buglyó, P., **Nagy, S.**, Perdi, F., Garribba, E.: Role of Ligands in the Uptake and Reduction of V(V) Complexes in Red Blood Cells.
J. Med. Chem. 62 (2), 654-664, 2018. ISSN: 0022-2623.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01330>
IF: 6.054
8. Sanna, D., Ugone, V., Buglyó, P., **Nagy, S.**, Kacsir, I., Garribba, E.: Speciation in aqueous solution and interaction with low and high molecular mass blood bioligands of [V IV O(oda)(H₂O)₂], a V compound with in vitro anticancer activity.
Inorg. Chim. Acta. 472, 127-138, 2018. ISSN: 0020-1693.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.064>
IF: 2.433

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 30,051

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
10,999

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, 2022.01.05.

