

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Ambidentát peptidkonjugátumok
kölcönhatásának vizsgálata
platinafémionokkal**

Ozsváth András

Témavezető: Dr. Buglyó Péter egyetemi docens



DEBRECENI EGYETEM
Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2020

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A kemoterápiás kezelések során évtizedek óta alkalmazzák a *cis*-diammino-diklorido-platina(II)-t, azaz a ciszplatint. Ez a készítmény azonban nem csak a rákos, hanem a normál szöveteket is pusztítja, így a szelektivitás hiányából adódóan számos mellékhatása van. A mellékhatások oly módon is kiküszöbölhetők, ha a komplex központi fémionját valamilyen más, potenciálisan rákellenes komplexek kialakítására képes platinafémionra, például félszendvics szerkezetű Ru(II)- vagy Rh(III)-ionokra cseréljük. A szelektivitás növelésének másik kulcseleme, ha kihasználjuk a normál és ráksejtek között fennálló fiziológiás különbségeket. Az egyik ilyen, a rákos szövetek gyors növekedéséből, és rossz vérellátottságából adódóan a szövetek belsejében uralkodó oxigénhiányos állapot. Ez az úgynevezett tumorhipoxia redukív környezetet teremt a rákos szöveten belül, ami lehetőséget biztosít arra, hogy egy oxigénhiányos környezetben aktiválódó szerrel szelektíven célozzuk meg a ráksejteket. Ilyenek lehetnek olyan Co(III)-komplexek, amelyekben az oktaédes geometriájú komplex hat koordinációs helyéből négyet egy 4N-donor, míg kettőt egy (O,O)-donor kelátképző ligandum foglal el. Ezek az inert Co(III)-komplexek a ráksejtbe kerülve a redukívabb környezet hatására labilis Co(II)-komplexszé redukálódhatnak, ami ezáltal disszociálhat. Amennyiben a komplex (O,O)-donor egységének valamilyen biológiai, pl. rákellenes hatása van, az a redukció következtében felszabadulhat, így ráksejtbeli szelektív aktiválódás történhet. Ha ez a felszabaduló molekuláris rész valamilyen egyéb, várhatóan rákellenes hatású fémiont (Pt(II), Ru(II)) is tartalmaz, akkor a biológiai hatás még tovább növelhető. Ilyen, két fémiont tartalmazó komplexek előállításához olyan ambidentát ligandumra van szükség, ami a hard karakterű Co(III)-iont az O-donorokon, míg a szoft karakterű platinafémionokat az N-donoratomokon keresztül képes megkötni. A

lehetséges oxigéndonor egységek lehetnek hidroxámsavak, vagy hidroxipiridinon származékok, melyek önmagukban is rákellenes hatásúak. A síknégyzetes Pt(II)-, vagy félszendvics szerkezetű Ru(II)/Rh(III)-ionok megkötésére egyszerű oligopeptidek és azok származékai lehetnek alkalmasak, melyek a terminális amino- és amidcsoportjaik révén alakítanak ki stabil komplexeket ezen platinafémionokkal. Ebből következően hidroxámsav vagy hidroxipiridinon alapú peptidkonjugátumok alkalmazásával lehetőség nyílna hipoxia-aktívált, várhatóan rákellenes hatású kétmagvú komplexek szintézisére.

A fentiek alapján célul tűztük ki olyan ambidentát peptidkonjugátumok szintézisét melyek az oldalláncban donoratomot nem tartalmazó peptidváz mellett egy (O,O)-donor kelátképző hidroxámsavcsoportot, vagy hidroxipiridinon egységet tartalmaznak. Vizsgáltuk ligandumok komplexképződési folyamatait a potenciálisan rákellenes hatású, félszendvics szerkezetű $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ illetve $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ mellett a síknégyzetes komplexek kialakítására képes Pt(II) modelljeként szolgáló Pd(II)-ionnal. Kíváncsiak voltunk a vizsgált fémionok ezen ambidentát ligandumokkal szembeni donoratom preferenciáira, valamint a peptidlánc aminosav tagszámának változtatásával kívántuk felderíteni a molekulában rendelkezésre álló N-donorok számának hatását a képződő platinafém-komplexek összetételére és stabilitására vonatkozóan. Az egyensúlyi vizsgálatokba a $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ iont is bevontuk, és vizsgáltuk a $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ és Pd(II) tartalmú rendszerekben kialakuló komplexek szerkezetét, stabilitását. Az így kapott eredmények birtokában lehetőségünk adódik felderíteni azt, hogy a majdani kétfémes komplex milyen átalakulásokon mehet keresztül a szervezetbe kerülve, ezáltal lehetővé téve az esetleges biológiai hatásának megértését.

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

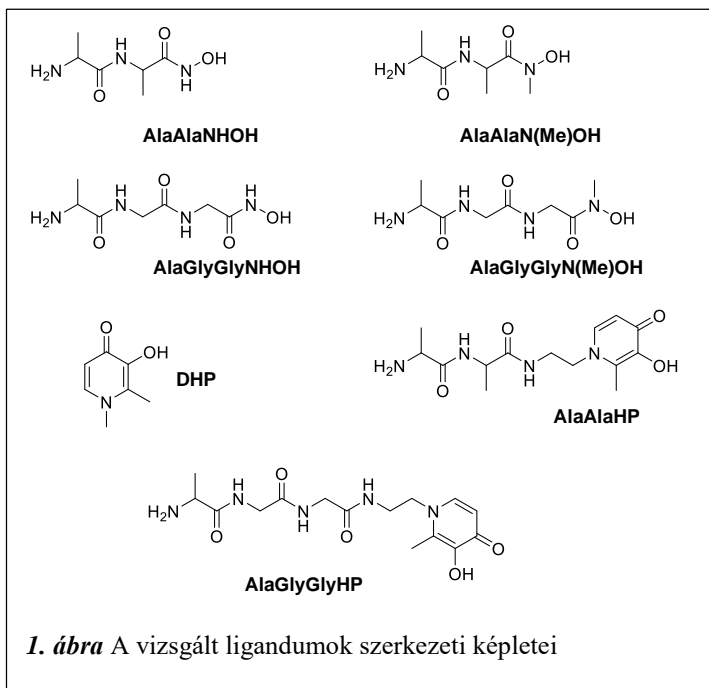
Valamennyi vizsgált peptidkonjugátumot (*I. ábra*) klasszikus oldatfázisú szintézissel állítottuk elő.

A ligandumok tisztaságát és hatóanyag tartalmát **pH-potenciometriás** módszer segítségével ellenőriztük. Szintén ezzel a módszerrel határoztuk meg a ligandumok deprotonálódási állandóit, valamint az egyes fémkomplexek összetételét és stabilitási állandóját. A titrálási görbék illesztéséhez a SUPERQUAD és PSEQUAD programokat használtuk. A titrálásokat Mettler Toledo DL50, T5 és T50 készülékekkel végeztük, 25,0 °C-on, vizes közegben, különböző fémion-ligandum arányok mellett. A titrálásokat a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -tartalmú rendszerek esetén 0,20 M KNO_3 , míg a Pd(II)-tartalmú rendszerek esetén 0,10 M KCl és 0,10 M KNO_3 ($I = 0,20$ M) ionerősségek mellett végeztük. Az adott rendszerre jellemző koncentráció-eloszlási diagramokat a rendszerben képződő komplexek összetételének és stabilitási állandójának ismeretében a MEDUSA programmal szerkesztettük meg.

A ligandumok deprotonálódási folyamatainak, valamint a fémkomplexek szerkezetének meghatározásához 1D és 2D **NMR spektroszkópiás** vizsgálatokat is végeztünk. A méréseket Bruker AM 360 MHz FT-NMR és Bruker Avance DRX 400 MHz FT-NMR készülékeken végeztük. A mintákat Euroisotop gyártmányú, 99,8% izotóptisztaságú D_2O -ban oldottuk, pH-jukat NaOD és DNO_3 oldatokkal állítottuk be, állandó $I = 0,20$ M ionerősség mellett. A kapott spektrumokat a MestReNova programmal értékeltük ki. Az egyes jelek kémiai eltolódását a mintákhoz adott TSP jeléhez viszonyítva, ppm-ben adtuk meg.

A ligandumok, valamint az oldatban képződő komplexek összetételét **ESI-TOF-MS** módszerrel is igazoltuk. A méréseket Bruker Biotof II ESI-TOF készüléken végeztük, a minták különböző pH-jú és fémion-

ligandum arányú vizes oldatok voltak, melyek koncentrációja ligandumra nézve 0,10-1,0 mM volt. Az adatgyűjtést BioTOF v 2.2, míg az adatfeldolgozást XmassBioTOF v 6.0.0 szoftverrel végeztük. Az előállított szilárd komplex szerkezetének meghatározását **röntgendiffrakciós** módszerrel Dr. Bényei Attila (Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék) végezte. A mérést Bruker-D8 Venture készüléken vitelezte ki, 0,71073 Å hullámhosszú Mo K α röntgensugár besugárzásával 100 K hőmérsékleten. A reflexiókból nyert adatokból a szerkezet megoldásához APEX 3 szoftvert használt, és az F² értékek finomítását a SHELIX program végezte.



1. ábra A vizsgált ligandumok szerkezeti képletei

3.2 Jellemeztük a peptidkonjugátumok sav-bázis tulajdonságait.

3.2.1 Megállapítottuk, hogy a peptidhidroxámsavak deprotonálási állandói nem függenek az alkalmazott háttéreelektrolit minőségétől. Az általunk $I = 0,20$ M KNO_3 és $0,10$ M $\text{KCl} + 0,10$ M KNO_3 jelenlétében meghatározott deprotonálódási állandók jó egyezést mutattak a korábban $I = 0,20$ M KCl mellett mért értékekkel.

3.2.2 Felderítettük a peptid-hidroxipiridinon konjugátumok protondiszociációs folyamatokban résztvevő csoportjainak bázicitás sorrendjét, és megállapítottuk, hogy ezen ligandumok három lépésben deprotonálódnak, mely folyamatok a hidroxipiridinon gyűrű piridíniumcsoporthoz, a terminális ammóniumcsoporthoz, valamint a piridinon egység hidroxilcsoportjához rendelkeznek. A peptidkonjugátumok megfelelő pK értékei néhány tizeddel alacsonyabbnak adódtak, mint az önálló egységek értékei.

3.3 Jellemeztük a peptidhidroxámsavak $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -komplexeit oldatfázisban.

3.3.1 Kimutattuk, hogy az AlaAlaNH₂OH ligandummal mind a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ mind $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -ionok azonos összetételű és szerkezetű komplexeket képeznek. A fémionok megkötése hidroxamát kelát kialakulásával indul, majd a pH-t növelve kétmagvú részecskék képződnek, és pH = 6 fölött a második fémiont a ligandum (NH_2 , N_{amid} , $\text{N}_{\text{hidr.}}$) kötésmóddal koordinálja.

3.3.2 Az AlaAlaN(Me)OH ligandummal szinte kizárólag egymagvú részecskéket mutattunk ki mindkét fémionnal, $[\text{MHL}]^{2+}$, $[\text{ML}]^+$ és $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ összetétellel. Megállapítottuk, hogy míg ezutóbbi részecske a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ esetén egy (O,O) koordinációjú vegyes hidroxidokomplex, addig a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ esetén egy (NH_2 , N_{amid} , $\text{O}_{\text{hidr.}}$) kötésmódú részecske.

3.3.3 Megmutattuk, hogy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}]^{2+}$ -ionok a primer tripeptidhidroxámsavakkal $[\text{MHL}]^{2+}$ és $[\text{ML}]^+$ összetételű, míg a szekunder tripeptidhidroxámsavakkal (O,O) kötésmódú $[\text{MHL}]^{2+}$ összetételű komplexeket képeznek pH ~ 6 alatt.

3.3.4 Igazoltuk, hogy a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ – AlaGlyGlyN(Me)OH rendszerben a kölcsönhatás (O,O) kelát kialakulásával indul, majd a pH-növelésével a koordinációs mód átrendeződése (NH_2 , N_{amid} , N_{amid}) donorú csatolt kelátrendszer kialakulását eredményezi. Kimutattuk, hogy ez a ligandum fémion felesleg jelenlétében a pH 3-9 tartományban kétmagvú komplexeket is képez, melyekben a második fémion (NH_2 , $\text{O}_{\text{karb.}}$), majd (NH_2 , N_{amid}) kötésmóddal kötődik a ligandumhoz. A pH növelésével a hidroxamát kelát kiszorul a fémion koordinációs szférájából és egymagvú komplexek képződnek.

3.3.5 Megmutattuk, hogy a primer tripeptidhidroxámsav esetében is a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -ionnal való kölcsönhatás hidroxamát koordinációval indul, majd a kötésmód (NH_2 , N_{amid}) kelátra rendeződik át. Ugyanakkor igazoltuk, hogy a rendelkezésre álló hidroxamát-N döntően befolyásolja a ligandum $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -megkötő képességét; a pH 7-10 tartományban kialakuló $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ komplexben (NH_2 , N_{amid} , $\text{N}_{\text{hidr.}}$) kötésmód alakul ki, ami nagyobb pH-n (NH_2 , N_{amid} , N_{amid}) donorú csatolt keláttá alakul.

3.4 Részletesen feltérképeztük a vizes oldatban megvalósuló Pd(II)-peptidhidroxámsav kölcsönhatásokat.

3.4.1 Kimutattuk, hogy a peptidhidroxámsavak elsődleges Pd(II)-megkötő helye a peptidváz; a kölcsönhatások valamennyi vizsgált ligandum esetén pH ~ 2-n (NH_2 , N_{amid}) kelát kialakulásával kezdődnek.

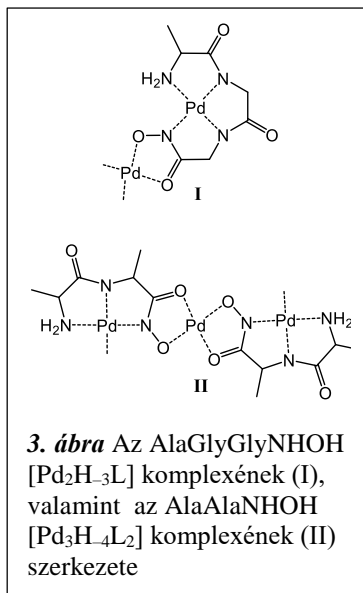
3.4.2 Megmutattuk, hogy a primer di- és tripeptidhidroxámsavak esetén az amino- és amidcsoport(ok) mellett a hidroxamát-N is részt vesz a fémion megkötésében, ami az AlaGlyGlyNHOH ligandum

esetében a fémion koordinációs szférájának N-donorok általi telítését eredményezi.

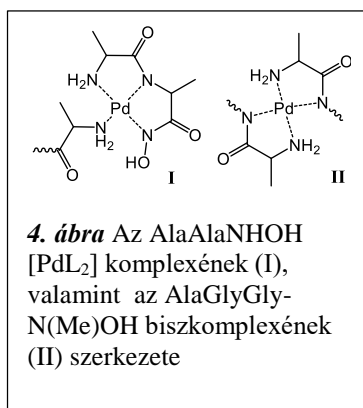
3.4.3 Igazoltuk, hogy a vizsgált primer peptidhidroxámsavak Pd(II)-felesleg megkötésére is képesek a ligandumok hidroxamátcsoportjainak részvételével. Megállapítottuk, hogy míg az AlaGlyGlyNHOH esetén kétmagvú $[Pd_2H_3L]$ részecske (**3. ábra**, I. szerkezet), addig az AlaAlaNHOH-val hárommagvú, $[Pd_3H_4L_2]$ összetételű komplex keletkezik (**3. ábra**, II. szerkezet).

3.4.4 Kimutattuk, hogy az AlaGlyGlyN(Me)OH ligandum a N-donoratomjain kívül hidroxamát-oxigén atomjával is koordinálódik a Pd(II)-höz, egymagvú $[PdH_2L]$ összetételű részecske képződése közben. Megállapítottuk, hogy ezen ligandum a fenti kötésmód kialakulása miatt nem képes fémionfelesleg megkötésére.

3.4.5 Biszkomplexek képződését mutattuk ki az AlaAlaNHOH és AlaGlyGlyN(Me)OH ligandumokkal. A dipeptid származékkal a titrálás időtartama alatt mérhető mennyiségű $[PdL_2]$ komplex keletkezett, melyben az egyik ligandum háromfogú (NH_2 , N_{amid} , $N_{hydr.}$) kötésmóddal, míg a másik a terminális aminosoportján keresztül egyfogú ligandumként



3. ábra Az AlaGlyGlyNHOH $[Pd_2H_3L]$ komplexének (I), valamint az AlaAlaNHOH $[Pd_3H_4L_2]$ komplexének (II) szerkezete



4. ábra Az AlaAlaNHOH $[PdL_2]$ komplexének (I), valamint az AlaGlyGlyN(Me)OH biszkomplexének (II) szerkezete

koordinálódik a fémionhoz (**4. ábra**, I. szerkezet). ^1H NMR kísérletekkel igazoltuk, hogy az AlaGlyGlyN(Me)OH esetén a biszkomplex kialakulása sokkal lassabb folyamat, aminek eredményeképpen öt nap alatt alakul ki a szimmetrikus, $(\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}})_2$ kötőmódú részecske (**4. ábra**, II. szerkezet).

3.4.6 Megmutattuk, hogy az AlaGlyGlyNHOH tartalmú rendszerek kivételével, valamennyi Pd(II)-peptidhidroxámsav rendszerben a komplexképződéssel párhuzamosan a ligandum fémion indukált hidrolízise is bekövetkezik. Igazoltuk, hogy ennek eredményeképpen a megfelelő peptid és annak Pd(II)-komplexe, valamint a megfelelő hidroxilamin keletkezik, ami az oldatban szabadon lévő Pd(II)-ionokat Pd(0)-vá redukálja. Megállapítottuk, hogy a Pd(II)-indukált ligandumhidrolízis mértéke korrelál a ligandumban lévő N-donoratomok számával, így lassú, közel összemérhető sebességű hidrolízis játszódott le a 3N-donor AlaAlaNHOH és AlaGlyGlyN(Me)OH ligandumokkal, míg gyors folyamatot tapasztaltunk a mindössze 2N-donor AlaAlaN(Me)OH ligandummal. Ezutóbbi esetben a hidrolízis már a titrálás időtartama alatt jelentős mértékben előrehaladottá vált, megakadályozva ezzel az egyensúlyi vizsgálatokat.

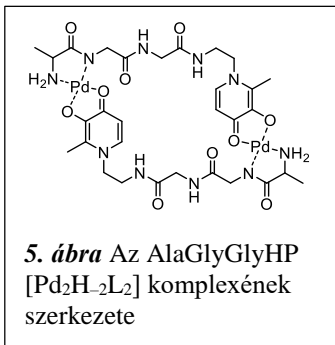
3.5 Jellemeztük a Pd(II)-ionok kölcsönhatását di- és tripeptidek hidroxipiridinon konjugátumaival.

3.5.1 Kimutattuk, hogy a Pd(II)-ion a peptidkonjugátumok (O,O)-donor egyégének modelljeként szolgáló DHP-vel a pH ~ 3-6 tartományban nagy stabilitású $[\text{PdHL}]^{2+}$ és $[\text{PdL}]^+$ komplexeket, míg pH ~ 6 fölött rosszul oldódó $[\text{PdL}_2]$ összetételű biszkomplexet képez.

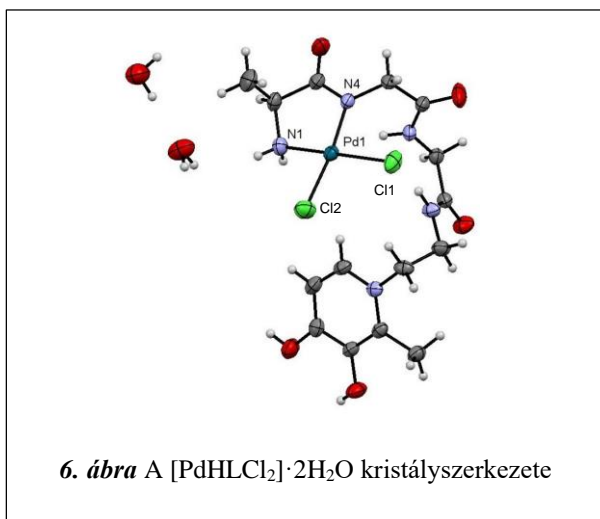
3.5.2 Megmutattuk, hogy a hidroxipiridinon alapú peptidkonjugátumok elsődleges Pd(II)-kötőhelyeinek a peptidváz N-donoratomjai számítanak. A dipeptid származék esetében ekvimoláris oldatban kizárólag a peptidváz koordinációja következik be,

ugyanakkor a tripeptidszármazék esetén, noha a komplexképződés a peptidváz (NH_2 , N_{amid}) donorainak koordinációjával indul, a $\text{pH} \sim 3,5\text{-}8,5$ tartományban az O-donor egység részvételével egy (NH_2 , N_{amid}) + (O,O) kötémódú $[\text{Pd}_2\text{H}_2\text{L}_2]$ összetételű dimer részecske is megjelenik (**5. ábra**).

3.5.3 Megállapítottuk, hogy a peptid-hidroxipiridinon konjugátumok fémionfelesleg jelentésében kétmagvú komplexeket képeznek a Pd(II)-ionnal, amikor is az (NH_2 , N_{amid}) kelát kialakulását követően egy második fémion a szabadon maradt hidroxipiridinon egységhez kötődik. Az így képződött kétmagvú komplexek a teljes vizsgált pH-tartományban kimutathatóak.



3.5.4 Előállítottunk és jellemeztünk egy AlaGlyGlyHP ligandummal képződött, $[\text{PdHLCl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ összetételű komplexet, melynek szerkezetét többek között egykristály röntgendiffrakcióval is igazoltuk (**6. ábra**). Kimutattuk, hogy az így nyert komplexben ciszplatinszerű, $2\text{N}+2\text{Cl}$ koordinációs mód figyelhető meg, miközben a hidroxipiridinon egység szabadon marad.



3.5.5 Igazoltuk, hogy a $[\text{PdHLCl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ komplex képes kölcsönhatást kialakítani az egyszerű DNS-modellként szolgáló 9-metilguaninnal. A komplex egy ekvivalens 9-metilguanint képes megkötni, ami a 7-es pozícióban lévő N-atomjával kötődik az (NH_2 , N_{amid}) kelátban lévő fémionhoz, míg annak negyedik koordinációs helyét kloridion vagy vízmolekula foglalja el.

3.6 Felderítettük a peptid-hidroxipiridinon konjugátumok Co(III)- és Pd(II)-tartalmú heterodinukleáris komplexeinek oldatbeli viselkedését.

3.6.1 Kimutattuk, hogy a $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ ion szelektíven a peptidkonjugátumok (O,O)-donor egységéhez kötődik $[\text{Co}(\text{tren})\text{HL}]^{3+}$ összetételű komplexek képződése közben, így alátámasztottuk a Co(III)-ion O-donor preferenciáját.

3.6.2 Megállapítottuk, hogy a di- és tripeptid származékok $[\text{Co}(\text{tren})\text{HL}]^{3+}$ komplexei pH ~ 3 alatt részleges disszociációt szenvednek.

3.6.3 Igazoltuk, hogy a $[\text{Co}(\text{tren})\text{HL}]^{3+}$ oldatokban Pd(II)-ionok jelenlétében Pd(II)- és Co(III)-tartalmú, kétmagvú komplexek képződnek. Ezen komplexekben a $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ (O,O), míg a Pd(II) (NH_2 , N_{amid}) majd a pH növelésére (NH_2 , N_{amid} , N_{amid}) kelátokban helyezkedik el. Kimutattuk, hogy a fiziológias pH-tartományban ez utóbbi kötésmódú komplexek jelenléte a meghatározó mind a dipeptid, mind a tripeptid származék esetében.

IV. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

Munkánk során részletesen tanulmányoztuk (O,O)-donor egységet is tartalmazó peptidkonjugátumok kölcsönhatását félszendvics szerkezetű Ru(II)- és Rh(III)-, valamint a síknégyzetes Pt(II) modelljeként szolgáló Pd(II)-ionokkal. Jellemeztük a platinafém-peptidkonjugátum kölcsönhatások során képződő komplexek összetételét, szerkezetét és stabilitását, valamint feltérképeztük a Pd(II)- és Co(III)-tartalmú részecskék – mint várhatóan hipoxia-aktivált, rákellenes hatású kétmagvú komplexek – oldatbeli viselkedését.

Noha az általunk elvégzett vizsgálatok alap kutatás jellegűek, eredményeink irányt mutathatnak új típusú terápiás komplexek kifejlesztéséhez. A különböző körülmények mellett képződő komplexek kötésmódjainak, valamint a fémionok donoratom preferenciáinak ismerete hasznos segítséget nyújthat a komplexek szintéziséhez alkalmazható reakciókörülmények optimalizálásában. Az egyensúlyi eredmények segíthetnek megérteni a majdan előállított és szervezetbe juttatott komplexek biotranszformációs folyamatait, valamint nagy szolgálatot tehetnek a szerkezet-hatás összefüggés felderítésében.

TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapját képző közlemények (3)

1. *András Ozsváth*, Róbert Diószegi, Attila Csaba Bényei, Péter Buglyó
Pd(II)-complexes of a novel piridinone based tripeptide conjugate: Solution and solid state studies
Dalton Trans., **49** (2020) 9254-9267
IF: 4,174 (2019)
2. *András Ozsváth*, Linda Bíró, Eszter Márta Nagy, Péter Buglyó, Daniele Sanna, Etelka Farkas
Trends and Exceptions in the Interaction of Hydroxamic Acid Derivatives of Common Di- and Tripeptides with Some 3d and 4d Metal Ions in Aqueous Solution
Molecules, **24** (2019) 3941
IF: 3,267
3. *András Ozsváth*, Etelka Farkas, Róbert Diószegi, Péter Buglyó
Versatility and trends in the interaction between Pd(II)-ions and peptide hydroxamic acids
New Journal of Chemistry, **43** (2019) 8239-8249
IF: 3,288

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (2)

1. Aisling L. Ryan, Marie-Claire Fitzgerald, *András Ozsváth*, Brendan Twamley, Péter Buglyó, Brona M. Murphy, Darren M. Griffith
Ni(II), Pd(II), and Pt(II) Complexes of the Hedgehog Pathway Inhibitor GANT61-D
Inorg. Chem., **58**, 23 (2019) 16075-16086
IF: 4,825

2. Péter Buglyó, Eszter M. Nagy, Imre Sóvágó, *András Ozsváth*,
Daniele Sanna, Etelka Farkas

**Metal ion binding capability of secondary (N-methyl) versus
primary (N-H) dipeptide hydroxamic acids**

Polyhedron, **110** (2016) 172-181

IF: 1,926



**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/235/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ozsváth András
Neptun kód: P5SG9A
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10069143

A PhD értekezés alapján szolgáló közlemények

Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

- Ozsváth, A.**, Diószegi, R., Béneyi, A., Buglyó, P.: Pd(II)-Complexes of a novel pyridinone based tripeptide conjugate: solution and solid state studies.
Dalton Trans. 49 (27), 9254-9267, 2020. ISSN: 1477-9226.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0DT01396J>
IF: 4.174 (2019)
- Ozsváth, A.**, Biró, L., Nagy, E. M., Buglyó, P., Sanna, D., Farkas, E.: Trends and Exceptions in the Interaction of Hydroxamic Acid Derivatives of Common Di- and Tripeptides with Some 3d and 4d Metal Ions in Aqueous Solution.
Molecules. 24 (21), 1-25, 2019. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24213941>
IF: 3.267
- Ozsváth, A.**, Farkas, E., Diószegi, R., Buglyó, P.: Versatility and trends in the interaction between Pd(II) and peptide hydroxamic acids.
New J. Chem. 43 (21), 8239-8249, 2019. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C9NJ00296K>
IF: 3.288





**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)

4. Ryan, A. L., Fitzgerald, M. C., **Ozsváth, A.**, Twamley, B., Buglyó, P., Murphy, B. M., Griffith, D. M.:
Ni(II), Pd(II), and Pt(II) Complexes of the Hedgehog Pathway Inhibitor GANT61-D.
Inorg. Chem. 58 (23), 16075-16086, 2019. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b02632>
IF: 4.825
5. Buglyó, P., Nagy, E. M., Sóvágó, I., **Ozsváth, A.**, Sanna, D., Farkas, E.: Metal ion binding capability of secondary (N-methyl) versus primary (N-H) dipeptide hydroxamic acids.
Polyhedron. 110, 172-181, 2016. ISSN: 0277-5387.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.031>
IF: 1.926

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,48

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
10,729**

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

Debrecen, 2020.07.28.

