Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Félszendvics szerkezetű platinafémionok hidroxamát-komplexei: oldategyensúly és szintézis

Parajdi-Losonczi Péter László

Témavezető: Dr. Buglyó Péter egyetemi docens



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

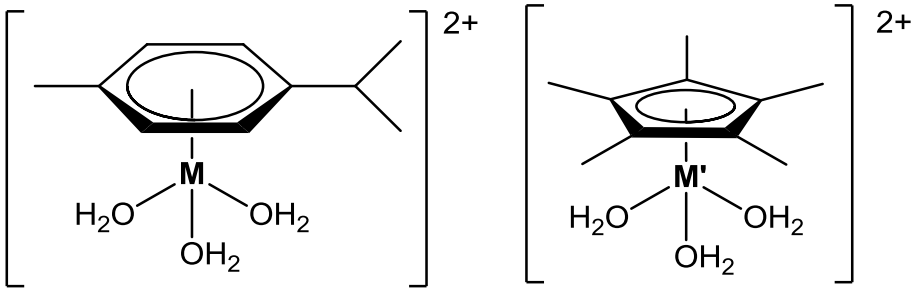
A ciszplatin és a második generációs platina(II)-komplexek ma a legsikeresebben alkalmazott fémvegyületek a rák kemoterápiájában. Ugyanakkor a velük szemben kialakuló sejtrezisztencia korlátozza az alkalmazhatóságukat, emellett pedig nem mutatnak kellő szelektivitást a rákos sejtek felé, amely toxikus mellékhatásokban nyilvánul meg.

Az elmúlt évtizedekben ezért folyamatosan kutatták az egyéb rákellenes hatású átmenetifém komplexeket, melyek közül a legígéretesebb eredményeket ruténium vegyületekkel érték el: az oktaéderes Ru(III)-komplexek három képviselője a klinikai kipróbálásig is eljutott. Mivel ezek hatásmechanizmusának fontos lépése az *in vivo* redukció a megfelelő Ru(II)-vegyületté, ezért a Ru(II)-komplexeket is vizsgálni kezdték. Ez az oxidációs állapot stabilizálható úgynevezett félszendvics típusú fémorganikus vegyületekben, ahol a fémionhoz egy aromás ligandum kapcsolódik 5 vagy 6 fém-szén kötést kialakítva, a három szabadon maradó koordinációs helyet pedig kelátképző és egyfogú ligandumok is elfoglalhatják (1. ábra). A képződő vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságai függenek az aromás és a kelátképző ligandumtól, valamint a fémcentrum minőségétől is, így ezek a tulajdonságok hangolhatók, ami előnyös lehet a biológiai alkalmazás szempontjából. A félszendvics platinafémionok számos *in vitro* rákellenes hatású komplexét állították már elő, a Ru(II) mellett az Os(II)-, Rh(III)-, és Ir(III) fémionokkal is. A vegyületek hatásmechanizmusának megértéséhez fontos tisztázni az élő szervezetben velük lejátszódó folyamatokat, amihez ismernünk kell a vizes oldatban belőlük képződő részecskék összetételét és stabilitását is. Az utóbbi időben ezért részletesen vizsgálták ezen fémionok hidrolitikus folyamatait, valamint oldatbeli kölcsönhatásukat különböző kelátképzőkkel, és kis- és nagy molekulatömegű bioligandumokkal.

Kelátképző ligandumként a kiváló komplexképző tulajdonságú hidroxámsavakat alkalmaztuk. Ezek számos fémionnal képeznek stabil komplexeket, aminek révén biológiai szerepük is jelentős (sziderofórok, metalloenzim-inhibítorok), és gyógyászati alkalmazásban is állnak terápiás fémkelátorokként. Lényeges, hogy egyes képviselőik rákellenes hatással is rendelkeznek. Ezek legfontosabb példája a szuberoilanilid-hidroxámsav (SAHA), amely a klinikai gyakorlatban alkalmazott kemoterápiás szer. Ha a hidroxámsav egyéb kelátképző donorcsoportot is tartalmaz, az jelentősen módosíthatja a molekula koordinációs sajátságait. Erre a legismertebb példát az aminosav-hidroxámsavak jelentik, ahol egy amin nitrogén a további donoratom. A kétféle kelátképző donorcsoport egyidejű jelenléte miatt ezek hídligandumok is lehetnek többmagvú komplexekben, ami gyűrűs szerkezetek képződését is jelentheti, melyeket fémkorona („metallacrown”) komplexeknek neveznek az irodalomban. Hasonló szerkezetű többmagvú komplexek a félszendvics platinafémionok esetén is gyakoriak, és az ilyen típusú vegyületeket kiterjedten tanulmányozzák különleges fizikai-kémiai tulajdonságaik miatt.

Mivel a félszendvics platinafém komplexek potenciálisan rákellenes hatásúak, és ismert egyes hidroxámsavak tumorellenes hatása is, a kombinációjukkal esélyünk lehet megnövekedett aktivitású vegyületekhez jutni. Ezért munkánk során célul tűztük ki a félszendvics platinafémion – hidroxámsav kölcsönhatások oldategyensúlyi vizsgálatát, a

képződő komplexek szilárd formában való előállítását, szerkezeti vizsgálatát, és *in vitro* biológiai tesztjét is. A vizsgálatokba négy különböző fémiont, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Ru(H_2O)_3]^{2+}$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Os(H_2O)_3]^{2+}$, $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp*})Ir(H_2O)_3]^{2+}$ kationokat vontunk be, melyek szerkezete az 1. ábrán látható. A vizsgált ligandumok szerkezetét a 2. ábrán tüntettem fel.



1. ábra: A vizsgált félszendvics szerkezetű platinafémionok szerkezeti képlete (M = Ru/Os; M' = Rh/Ir)

A fenti félszendvics ruténium -és ozmiumion kutatócsoportunkban korábban előállított monohidroxamát komplexei nem mutattak citotoxikus hatást, így a vizsgálatainkat kiterjesztettük az aminohidroxámsavakra is. Ezen ligandumok esetén a hidroxamát csoporthoz képest kelátképző helyzetben egy további nitrogén donoratom található, így várhatóan inertebb, és remélhetőleg nagyobb biológiai aktivitást mutató komplexek képződnek. Emellett a további nitrogén donor minőségének szerepét vizsgálva imidazol hidroxámsavakkal is vizsgáltuk az említett fémionok oldatbeli kölcsönhatását, így arra is választ kaphattunk, hogy a félszendvics platinafémionok esetén a hidroxamát- és az imidazol csoport közül melyik a jobban preferált kötőhely.

II. AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A vizsgált amino -és imidazol hidroxámsavakat mi állítottuk elő irodalmi recepteket követve, és néhány esetben azok módosításával új szintézismódszereket kidolgozva.

pH-potenciometriás módszert alkalmaztunk a ligandumok tisztaságának ellenőrzésére, protonálódási állandóiknak a meghatározására, és a félszendvics szerkezetű platinafémionokkal képződő komplexeik összetételének és stabilitási állandóinak meghatározására. A méréseket T = 25,0 °C-on, állandó 0,20 mol/dm^3 ionerősség mellett végeztük, amit KCl vagy KNO_3 használatával állítottunk be. A méréseket Mettler Toledo DL50 és T50 automata titrátorokkal végeztük; DGi 114-SC elektróddal (KCl ionerősség mellett), vagy Metrohm double junction elektróddal (széria szám: 6.0255.100; KNO_3 ionerősség esetén). A mérési adatokból a ligandumok protonálódási állandóit a SUPERQUAD, a fémkomplexek stabilitási állandóit pedig a PSEQUAD programmal számítottuk. A kapott állandók alapján az egyes rendszerekre adott körülmények között érvényes koncentráció-eloszlási görbéket a MEDUSA programmal szerkesztettük meg.

A pH-metriás oldategyensúlyi modellek alátámasztására, és a képződő komplexek szerkezetének vizsgálatára 1D és 2D **^{1}H NMR módszereket** alkalmaztunk. Az NMR-titrálásokhoz különböző pH-ra beállított egyedi mintákat készítettünk nehézvízben, melyeket szobahőn, vagy néhány esetben 5 °C-on mértünk, állandó 0,20 mol/dm^3 ionerősség mellett. A 2D NMR mérések egy része DMSO-d^6 oldószerben történt. Az NMR méréseket Bruker WP 360 SY, és Bruker Avance 400 típusú spektrométereken végeztük, a kiértékeléshez a MestReNova programot használtuk.

A egyes rendszerekben azonosított komplexek kimutatására **ESI-TOF-MS módszert** is alkalmaztunk. A minták vízben készültek, melyeket különböző pH értékekre állítottunk be. Különböző fémion-ligandum arányokat alkalmaztunk, 0,2-0,5 mmol/dm^3 fémion koncentráció mellett. Az előállított szilárd komplexek tömegspektrometriás vizsgálata metanolban történt. A méréseket Bruker micrOTOF-Q ESI-TOF készülékkel végezték a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén. A mérések pozitív módban készültek, a kiértékeléshez a DataAnalysis programot használtuk.

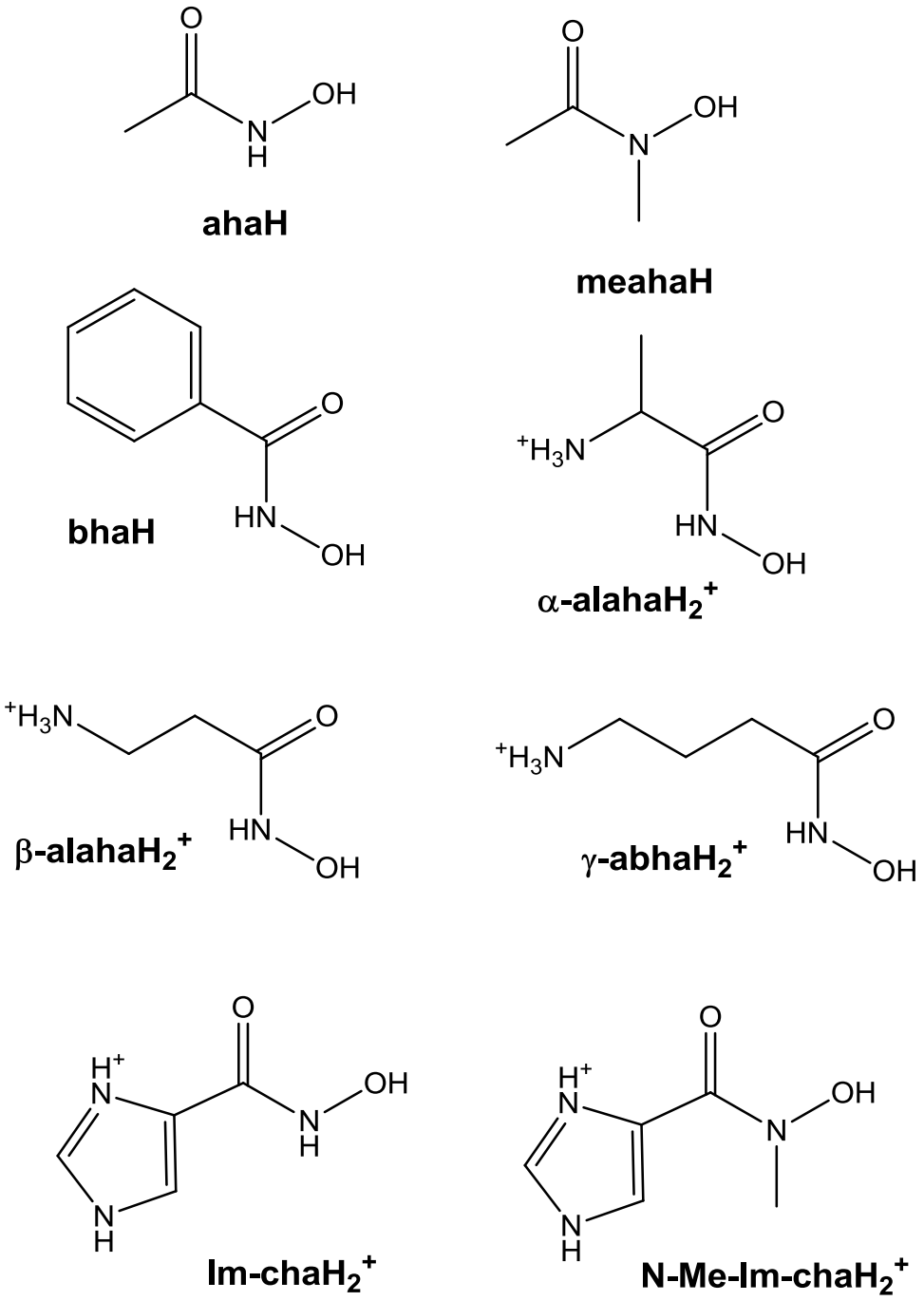
Az előállított új szilárd komplexek szerkezeti és analitikai jellemzésére a ^{1}H NMR és ESI-TOF-MS módszerek mellett **elemanalízist, infravörös spektroszkópiát és egykristály röntgendiffrakciót** alkalmaztunk. Az elemanalízist és IR spektroszkópiás méréseket Dr. Kiss Attila végezte a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén. Az infravörös spektrumokat Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készüléken rögzítették a KBr pasztillás módszerrel, az elemanalízis méréseket pedig Elementar Vario MICRO CUBE készülékkel végezték. A röntgendiffrakciós méréseket Dr. Bényei Attila végezte a Debreceni Egyetemen, Bruker-Nonius MACH3 diffraktométer használatával. A mérésekhez a Mo karakterisztikus Kα sugárzását használtuk (λ = 0,71073 Å). A mérési adatokból a szerkezeteket a SIR-92 programmal határoztuk meg a legkisebb négyzetek módszerével.

Sűrűségfunkcionál-elmélet (DFT) számításokat alkalmaztunk a vizsgált rendszerekben képződő többmagvú komplexek valószínűsített szerkezetének alátámasztására, és oldatbeli stabilitásának vizsgálatára. A számításokat Dr. Lihi Norbert

és Dr. Purgel Mihály végezték a Debreceni Egyetemen, a Gaussian09 programcsomag használatával.

Az előállított komplexek ***in vitro*** **biológiai tesztjét,** valamint **sejtfelvétel-vizsgálatát** nemzetközi együttműködés keretében Prof. Jana Kasparkova és munkatársai végezték el különböző ráksejtvonalakon. A citotoxicitás-vizsgálatokhoz a neutral red (NR)-módszert alkalmazták.

III. A VIZSGÁLT LIGANDUMOK



2. ábra: A vizsgált ligandumok teljesen protonált formáinak szerkezeti képletei, és a használt rövidítéseik.

IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A félszendvics szerkezetű platinafémionok monohidroxámsavakkal való kölcsönhatásai

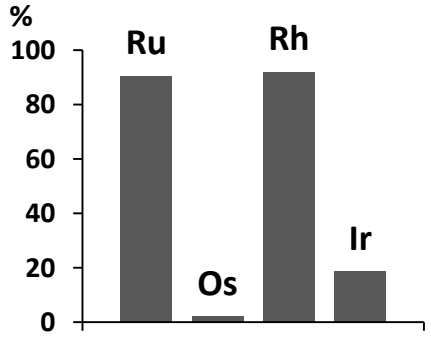
1.1. A szekunder meahaH ligandum esetében mind a négy fémorganikus kationnal végeztünk oldategyensúlyi vizsgálatokat. Kimutattuk, hogy mind a négy kation esetén nagy stabilitású monohidroxamát-komplexek képződnek $[ML]^+$ összetétellel. Megállapítottuk, hogy a különböző fémionokkal képződő komplexek termodinamikai stabilitása között összességében nincs nagy eltérés (1. táblázat). Ugyanakkor a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ és a $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ kationok összevetésében már észrevehető stabilitásbeli különbség mutatkozik az előbbi javára.

1. táblázat: A vizsgált félszendvics platinafémion – meahaH rendszerekben képződő komplexek stabilitását jellemző lgβ értékek (I = 0,20 M KNO_3; T = 25,0 °C; zárójelben az állandók 3σ standard deviáció értékeivel).

fémion	**$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru]^{2+}$**	**$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Os]^{2+}$**	**$[(\eta^5\text{-Cp}^*)Rh]^{2+}$**	**$[(\eta^5\text{-Cp}^*)Ir]^{2+}$**
$[ML]^+$	10,99(2)	10,06(2)	8,43(1)	10,09(1)
$[MLH_{-1}]$	1,84(4)	3,0(2)	–1,36(6)	2,07(11)
pK_{ML}	9,15	7,06	9,79	8,02

1.2. Kimutattuk, hogy az $[ML]^+$ komplexekből minden esetben vegyes hidroxidokomplexek alakulnak ki a fémcentrum harmadik koordinációs helyét elfoglaló vízmolekula deprotonálódásával. Az ehhez a folyamathoz rendelhető pK_{ML} érték követi azt a sorrendet, melyet a szabad félszendvics akvakationok hidrolízise esetén megállapíthattunk.

1.3. Megmutattuk, hogy a két *4d* platinafémion esetében, fiziológiás pH-n a meahaH a fémorganikus kationok szinte teljes mennyiségét a potenciálisan biológiailag aktív $[ML]^+$ komplexben köti, 1:1 fémion-ligandum arány esetén. Ugyanakkor a jóval nagyobb hidrolízis hajlamot mutató *5d* fémionoknál a meahaH semleges pH-n már nem képes megakadályozni azok teljes hidrolízisét (3. ábra).

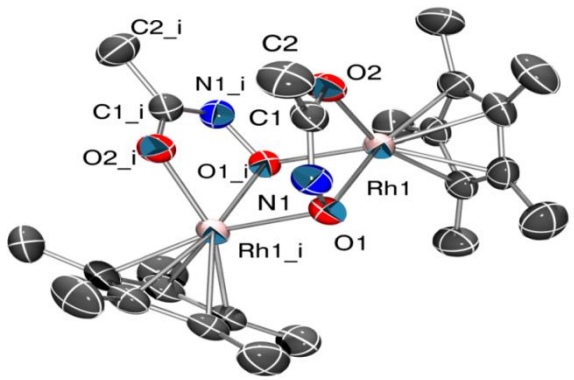


3. ábra: Az $[ML]^+$ komplex részaránya a vizsgált félszendvics platinafémion – meahaH 1:1 rendszerekben 7,4-es pH-n. I = 0,20 M KNO_3, c_M = 2 mM.

1.4. Az ahaH példáján keresztül megmutattuk, hogy a vizsgált félszendvics ruténium -és ródiumion primer

hidroxámsavakkal többmagvú komplexeket is képez oldatban. Igazoltuk, hogy a kialakulásukban a hidroxamát nitrogén is fontos szerephez jut a deprotonálódását követően, esetenként a fémionhoz történő direkt koordinációval.

1.5. A $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ kation ahaH és bhaH ligandumokkal képződő komplexeit szilárd formában is előállítottuk, jellemeztük, és az acetohidroxamát-komplex molekulaszerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel közvetlenül is meghatároztuk (4. ábra).



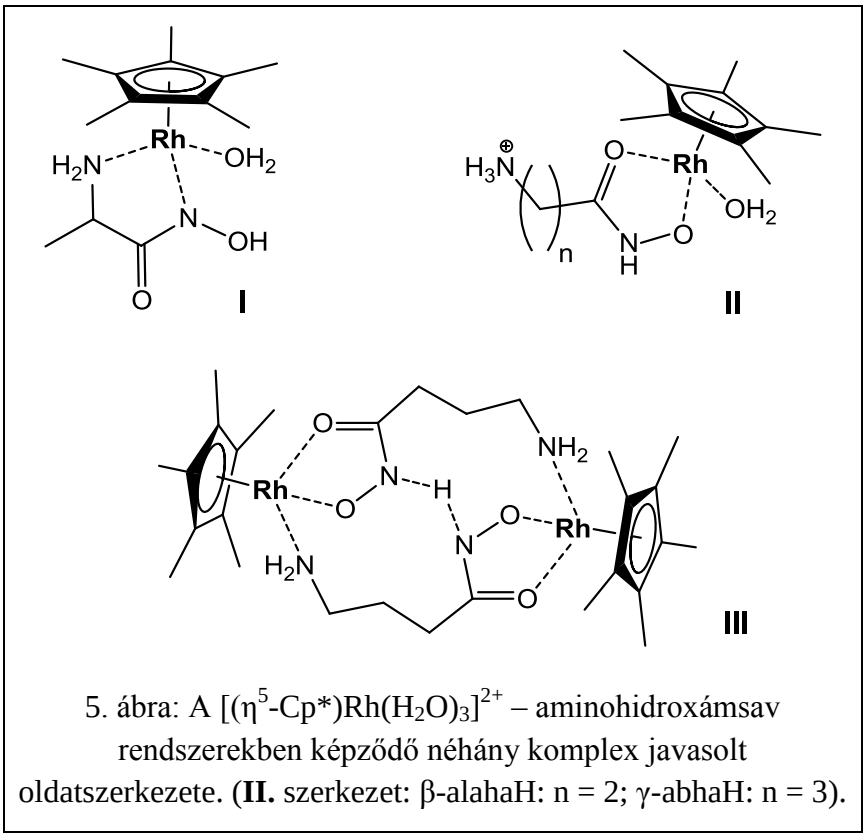
4. ábra: A $[\{(\eta^5\text{-Cp*})Rh\}_2(\mu^2\text{-aha})_2]^{2+}$ kation röntgendiffrakciós szerkezete. (A hidrogénatomokat nem tüntettük fel).

Kimutattuk, hogy a korábbi, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Os(H_2O)_3]^{2+}$ kationok esetén megfigyelt tendencia a félszendvics ródiumion esetén is érvényes: egyéb koordinálódó ligandumok hiányában szimmetrikus, $[M_2L_2]$ típusú részecskék képződnek, melyekben a hídhelyzetű hidroxamát ligandumok az oxigén donoratomjaikkal teljesen telítik a két fémion koordinációs szféráit. Koordinálódó ligandumok (például kloridionok) jelenlétében ugyanakkor „klasszikus", egymagvú hidroxamát-komplexek képződnek, melyekben az egyfogú ligandum foglalja el a fémcentrum harmadik koordinációs helyét.

2. A félszendvics szerkezetű platinafémionok kölcsönhatása az amino -és imidazol hidroxámsavakkal

2.1. Ezen ligandumokkal a komplexképződés kvantitatív leírása csak a $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ kationnál volt lehetséges (a félszendvics ruténiumion esetén a lassú komplexképződés gátolta a pontos méréseket). Ehhez először a különböző szerkezetű aminohidroxámsavakat modellező, egyszerűbb ligandumok használatával határoztuk meg a különböző ródium-kelátok pH-függő, látszólagos stabilitását (ehhez irodalmi adatokat is felhasználtunk). Kimutattuk, hogy az öttagú (N_{amino},$N_{hidroxamát}$) kelát a legnagyobb stabilitású, ugyanakkor a hattagú megfelelője széles pH-tartományban összemérhető stabilitású a hidroxamát (O,O) keláttal.

2.2. Megmutattuk, hogy a $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ – aminohidroxámsav 1:1 rendszerekben eltérő szerkezetű és stabilitású komplexek képződnek, melynek oka a kialakuló (N,N) kelátok eltérő mérete, és így eltérő stabilitása. Az α-alahaH esetén az öttagú (N,N) kelátot tartalmazó $[ML]^+$ részecske (5. ábra/I. szerkezet), valamint a benne lévő koordinált vízmolekula deprotonálódásával képződő vegyes hidroxidokomplex a meghatározó.



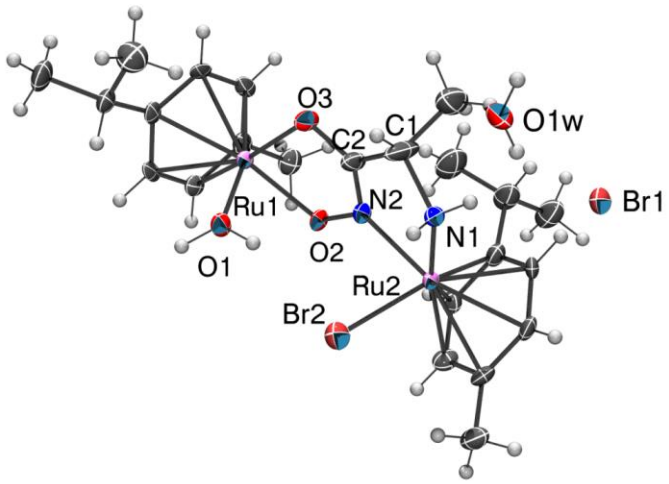
5. ábra: A $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ – aminohidroxámsav rendszerekben képződő néhány komplex javasolt oldatszerkezete. (**II.** szerkezet: β-alahaH: n = 2; γ-abhaH: n = 3).

A β-alahaH esetében még az ekvimoláris rendszerben is az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplex az uralkodó pH = 4-7 között, a hidroxamáto-kelát és a hattagú (N,N) kelát összemérhető stabilitása miatt. A γ-abhaH esetén emellett már nagyobb szerephez jut a csak hidroxamát (O,O) kelátot tartalmazó $[MLH]^{2+}$ is (5. ábra/II. szerkezet). A két utóbbi ligandumnál pH = 7 felett hasonló összetételű, de eltérő szerkezetű $[M_2L_2]$ típusú komplexek képződnek. A szerkezeti alapegységük a β-alahaH esetén az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplex alapváza (lásd következő pont), a γ-abhaH ligandumnál viszont a hidroxamát (O,O) kelát (5. ábra/III. szerkezet). Az utóbbi ligandum esetén a valószínűsített szerkezetet DFT számításokkal is alátámasztottuk.

2.3. Megmutattuk, hogy a három vizsgált aminohidroxámsavval fémionfelesleg esetén az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ összetételű komplex, és annak deprotonált formái a meghatározók. Ebben a részecskében a ligandumok hídként kötnek össze két fémorganikus kationt az (O,O) -és (N,N)-kelátképző donorcsoportjaikkal, a fémcentrumok harmadik koordinációs helyét pedig vízmolekula, hidroxidion, vagy kloridion foglalja el (lásd a 6. ábrát). Emellett az aminohidroxamátok lúgos közegben is stabilan kötik a félszendvics ródiumiont, melynek hidrolízise még 11-es pH-nál sem számottevő.

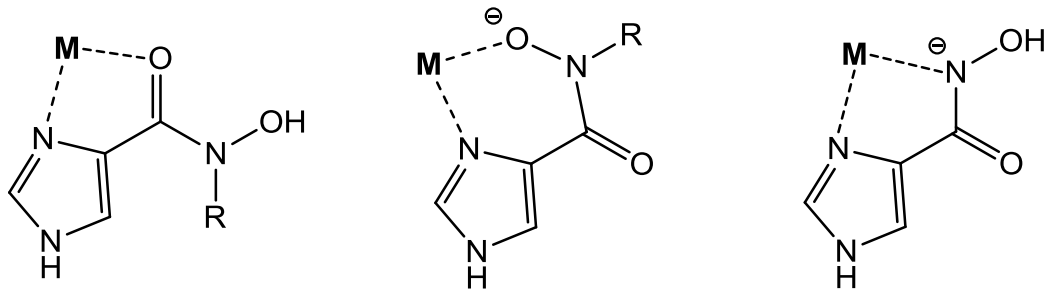
2.4. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ kation csak a γ-abhaH ligandummal mutat gyors komplexképződési reakciókat. Megállapítottuk, hogy itt a képződő komplexek hasonló összetételűek, ugyanakkor valamivel nagyobb stabilitásúak, mint a félszendvics ródiumion esetén. A lúgos pH-tartományban más összetételű komplexeket jeleztek a pH-metriás számítások, mint a ródiumionnal, ugyanakkor NMR vizsgálatokkal azt is megmutattuk, hogy a képződő komplexek többféle izomer szerkezetben is jelen lehetnek egyidejűleg.

2.5. A félszendvics ruténiumion $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ összetételű α-alaninhidroxamát komplexét két vegyület formájában szilárd fázisban is előállítottuk, különböző ellenionokkal. Mindkét komplex szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós módszerrel határoztuk meg (6. ábra). A mérések igazolták a 2.3. pontban leírt szerkezetet. Emellett előállítottuk a $[(\eta^5\text{-Cp*})Ir(H_2O)_3]^{2+}$ kation α-alaninhidroxamát komplexét is. Megmutattuk, hogy ez a vegyület a félszendvics ródiumion esetén fent leírt szerkezettel analóg, melyben az α-alaha$^-$ ligandum öttagú (N,N) kelátot képezve kötődik a fémionhoz.



6. ábra:
A $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru\}_2(\mu^2\text{-α-alahaH}_{-1})(H_2O)Br]Br\cdot H_2O$ röntgendiffrakciós szerkezete.

2.6. Megállapítottuk, hogy a két vizsgált imidazol hidroxámsav savas közegben hasonló összetételű egymagvú komplexeket képez a félszendvics ródiumionnal alkotott ekvimoláris rendszereikben (7. ábra). Ezen komplexek egyike sem tartalmazza a hidroxamáto-kelátot, a ligandumok N3 imidazol nitrogénje ugyanakkor mindegyikük esetén részt vesz a koordinációban. Vagyis igazoltuk, hogy a $[(\eta^5\text{-Cp*})Rh(H_2O)_3]^{2+}$ kation esetén a ligandumok imidazol N3 donoratomja az a horgonycsoport, amelyen a komplexképződés elkezdődik.



7. ábra: Az imidazol hidroxámsavak rendszereiben képződő egymagvú komplexek legvalószínűbb oldatszerkezetei. (M = félszendvics platinafémion; R = metilcsoport (N-Me-Im-chaH), vagy hidrogén (Im-chaH)).

2.7. Megmutattuk, hogy a semleges és lúgos pH-tartományban mindkét imidazol hidroxámsav többmagvú komplexeket képez a vizsgált félszendvics platinafémionokkal. Ezen részecskék szerkezete a primer és a szekunder ligandum esetén eltérő; de hasonló

összetételű, gyűrűs szerkezetű komplexekről van szó. A feltételezett négymagvú komplex szerkezetét a szekunder ligandum esetében DFT számításokkal is alátámasztottuk.
2.8. Kimutattuk tehát, hogy az imidazol hidroxámsavak vizsgált rendszereiben egész más szerkezetű komplexek képződnek, mint az aminohidroxámsavak esetén. Ezen komplexek egyike sem hidroxamát-koordinációjú, vagyis igazoltuk, hogy az imidazol csoport és az ezt tartalmazó kelátok preferáltabb kötőhelyek a félszendvics platinafémionok számára.

3. Az előállított komplexek biológiai tesztje

3.1. Az *in vitro* biológiai tesztek során az öt új előállított komplex nem mutatott citotoxikus hatást a vizsgált ráksejtvonalakon a μmol/dm^3-es koncentráció tartományban. Ezzel igazoltuk, hogy a korábban vizsgált félszendvics ruténium -és ozmium – monohidroxamát komplexek ródium analógjai is inaktívak, tehát a fémion minősége úgy tűnik nem befolyásolja a rákellenes hatást. Másrészt megmutattuk, hogy bár az aminohidroxámsavakkal valóban inertebb komplexek képződnek, ez nem járt a biológiai aktivitás növekedésével.
3.2. Az irídium – α-alaninhidroxamát komplex rákos sejtek általi felvételét is vizsgáltuk az A2780 sejtvonalon a ciszplatinnal való összehasonlításban. Megmutattuk, hogy a vegyületet a sejtek hatékonyabban képesek felvenni, mint a ciszplatint. A citotoxikus hatás ennek ellenére tapasztalt hiánya így valószínűleg a sejten belüli célmolekulákkal való korlátozott kölcsönhatásra vezethető vissza.

V. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A munkánk során különböző, félszendvics szerkezetű platinafémionok kölcsönhatását tanulmányoztuk hidroxámsav típusú ligandumokkal. Az oldatban lejátszódó folyamatok leírása mellett több vegyületet szilárd formában is előállítottunk, meghatároztuk a szerkezetüket, és vizsgáltuk a biológiai aktivitásukat is rákos sejteken.

Vizsgálataink alapkutatás jellegűek, az eredményeink ugyanakkor a jövőben gyakorlati alkalmazásokhoz is használhatók lehetnek: munkánk nyomán tovább bővült a potenciálisan rákellenes hatású félszendvics platinafém-komplexek családja, eredményeink pedig hozzájárulhatnak új vegyületek kifejlesztéséhez, melyek megfelelő termodinamikai és kinetikai tulajdonságokkal rendelkezhetnek a kívánt biológiai hatás eléréséhez. Az előállított vegyületeken elvégzett biológiai tesztek pedig segíthetnek majd a rákellenes hatású fémkomplexekre vonatkozó szerkezet-hatás összefüggések felállításában is.

TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK (PUBLICATIONS)

Az értekezés alapját képező közlemények (articles related to the dissertation):

3. Péter László Parajdi-Losonczi, Péter Buglyó, Hana Skakalova, Jana Kasparkova, Norbert Lihi and Etelka Farkas: **Half-sandwich type rhodium(III)–aminohydroxamate complexes: the role of the position of the amino group in metal ion binding**, *New Journal of Chemistry*, **42** (2018) 7659-7670. (IF: 3,269 (2016))

2. Péter Buglyó, Péter L. Parajdi-Losonczi, Attila C. Bényei, Norbert Lihi, Linda Bíró and Etelka Farkas: **Versatility of Coordination Modes in Complexes of Monohydroxamic Acids with Half-Sandwich Type Ruthenium, Rhodium, Osmium and Iridium Cations**, *ChemistrySelect*, **2** (2017) 8127-8136.

1. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó**: [(η^6-*p*-cymene)Ru(H_2O)$_3$]$^{2+}$ Binding Capability of Aminohydroxamates – A Solution and Solid State Study**, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **160** (2016) 236-245. (IF: 3,348 (2016))

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (articles not related to the dissertation):

2. Daniele Sanna, Valeria Ugone, Giuseppe Sciortino, Péter Buglyó, Zsolt Bihari, Péter László Parajdi-Losonczi and Eugenio Garribba: **$V^{IV}O$ complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins**, *Dalton Transactions*, **47** (2018) 2164-2182 (IF: 4,029 (2016))

1. Etelka Farkas, Orsolya Szabó, Péter L. Parajdi-Losonczi and István Pócsi: **Mn(II)/Mn(III) and Fe(III) binding capability of two *Aspergillus fumigatus* siderophores, desferricrocin and *N*$^{'}$, *N*$^{''}$, *N'''*-Triacetylfusarinine C,** *Journal of Inorganic Biochemistry*, **139** (2014) 30-37 (IF: 3,348 (2016))

Előadások (lectures):

5. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila Csaba, Lihi Norbert, Bíró Linda, Mikó Diána, Horváth Anita, Farkas Etelka és Buglyó Péter: **Félszendvics platinafémionok monohidroxamát-komplexei: a hidroxamát-N szerepe oldat- és szilárd fázisú kölcsönhatásokban.** *51. Komplexkémiai Kollokvium*, Balatonvilágos, Magyarország, 2017. május 29.-31.

4. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Organometallic ruthenium- and rhodium aminohydroxamate complexes**. *8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Moszkva, Oroszország, 2016. szeptember 4.-8.

3. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Godó Attila, Mikó Diána, Horváth Anita, Lihi Norbert, Farkas Etelka és Buglyó Péter: **Félszendvics szerkezetű platinafémionok kölcsönhatása primer és szekunder monohidroxámsavakkal**. *50. Komplexkémiai Kollokvium*, Balatonvilágos, Magyarország, 2016. május 30. - június 1.

2. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Kováts Éva, Timári István, Buglyó Péter, Tereza Radosova Muchova, Jana Kasparkova és Vojtech Novohradsky: **A $[(\eta^6$-*p*-cimol)$Ru(H_2O)_3]^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata aminohidroxámsavakkal.** *I. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal*, Debrecen, Magyarország, 2016. január 20.

1. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Kováts Éva, Timári István és Buglyó Péter: **A $[(\eta^6$-*p*-cimol)$Ru(H_2O)_3]^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata aminohidroxámsavakkal**. *49. Komplexkémiai Kollokvium*, Siófok, Magyarország, 2015. május 26.-28.

Poszterek (posters):

3. Péter László Parajdi-Losonczi, Norbert Lihi, Attila Csaba Bényei, Diána Mikó, Anita Horváth, Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó: **Monohydroxamate complexes of half-sandwich platinum metal ions – A solution and solid state study**. *14th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry*, Toulouse, Franciaország, 2017. június 7.-10.

2. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Organometallic ruthenium- and rhodium aminohydroxamate complexes**. *8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Moszkva, Oroszország, 2016. szeptember 4.-8.

1. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Interaction of half-sandwich ruthenium, and –rhodium ions with aminohydroxamic acids**. *13th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, Budapest, Magyarország, 2016. augusztus 28. – szeptember 1.

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/295/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Parajdi-Losonczi Péter László
Neptun kód: OBXEKM
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10056731

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Parajdi-Losonczi, P. L.**, Buglyó, P., Skakalova, H., Kasparkova, J., Lihi, N., Farkas, E.: Half-sandwich type rhodium(III)-aminohydroxamate complexes: the role of the position of the amino group in metal ion binding.
   New J. Chem. 42 (10), 7659-7670, 2018. ISSN: 1144-0546.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1039/C7NJ04711H
   IF: 3.201 (2017)

2. Buglyó, P., **Parajdi-Losonczi, P. L.**, Bényei, A., Lihi, N., Bíró, L., Farkas, E.: Versatility of Coordination Modes in Complexes of Monohydroxamic Acids with Half-Sandwich Type Ruthenium, Rhodium, Osmium and Iridium Cations.
   ChemistrySelect. 2 (26), 8127-8136, 2017. ISSN: 2365-6549.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1002/slct.201701858
   IF: 1.505

3. **Parajdi-Losonczi, P. L.**, Bényei, A., Kováts, É., Timári, I., Muchova, T. R., Novohradsky, V., Kasparkova, J., Buglyó, P.: [(η6 -p-cymene)Ru(H2O)3] 2+ Binding Capability of Aminohydroxamates : A Solution and Solid State Study.
   J. Inorg. Biochem. 160, 236-245, 2016. ISSN: 0162-0134.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.032
   IF: 3.348



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

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

4. Sanna, D., Ugone, V., Sciortino, G., Buglyó, P., Bihari, Z., **Parajdi-Losonczi, P. L.**, Garribba, E.: V(IV)O complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins.
   Dalton Trans. 47 (7), 2164-2182, 2018. ISSN: 1477-9226.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1039/C7DT04216G
   IF: 4.099 (2017)

5. Farkas, E., Szabó, O., **Parajdi-Losonczi, P. L.**, Balla, G., Pócsi, I.: Mn(II)/Mn(III) and Fe(III) binding capability of two Aspergillus fumigatus siderophores, desferricrocin and N', Nı, N"-triacetylfusarinine C.
   J. Inorg. Biochem. 139, 30-37, 2014. ISSN: 0162-0134.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.06.005
   IF: 3.444

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,597
A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,054

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, 2018.09.05.

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *