

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok
hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek
egyensúlyi és kinetikai vizsgálata**

Babinszkiné Farkas Edit

Témavezető: Dr. Tóth Imre



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2019

Bevezetés és célkitűzés

A Pozitron Emissziós Tomográfiában (PET) manapság a leggyakrabban alkalmazott készítmény a ^{18}F -fluorodezoxi-glükóz (FDG), bár emellett más radioizotópokkal jelzett készítményeket is használnak, mint pl. a ^{11}C -metionin, a ^{15}O -butanol és a ^{13}N -ammónia. A ^{18}F -izotóp ($t_{1/2}=109$ perc, $E(\beta^+)=635$ keV) ciklotronból nyerhető és a ciklotron közeli PET-centrumokig szállítható el, így viszonylag kevés helyen hozzáférhető. Az adott molekulák izotópokkal történő jelzése bonyolult szerves kémiai reakciókat igényel, ami az izotópok rövid felezési ideje miatt lecsökkenti azok *in vivo* vizsgálatokban történő széleskörű felhasználását. Az elmúlt 10 évben olyan radiofarmakonokat is kifejlesztettek, melyek esetében a jelzési folyamat, a fluorid anionként jelen lévő radioizotóp beépítésével, egyszerű komplexképződésen keresztül valósul meg. Ezek a készítmények az Al(III) és a F^- -ion közötti erős kölcsönhatást kihasználva juttatják célba a ^{18}F -izotópot. Az Al(III) -t egy szerves ligandumhoz kötik, majd a ^{18}F -izotóp nem kovalens módon kötődik az Al(III) -hoz. A szerves ligandumok módosításával, egy megfelelő bio-vektor kapcsolásával szelektívvé is tehető a készítmény. (D'Souza, et al. *Bioconjugate Chemistry* **2011**, 22 (9), 1793–1803. <https://doi.org/10.1021/bc200175c>.)

Manapság a generátorral könnyen előállítható izotópok kerültek a kutatások előtérbe, mint például a ^{68}Ga . A ^{68}Ga ($t_{1/2}=67,71$ perc, $E(\beta^+)=1900$ keV) egyszerűen nyerhető $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorból és gyors komplexképződés esetén a jelzési folyamat lerövidíthető, az aktivitás-veszteség csökkenthető.

A diagnosztika mellett a terápiában is elterjedten alkalmaznak radiofarmakonokat, ilyen például a pajzsmirigy-daganatok sugárkezelésére alkalmazott ^{131}I -izotóp is. A radioaktív ^{131}I -izotóp ($t_{1/2}=8$ nap, $E(\beta^-)=606$ keV) a jodidion „soft” karaktere miatt stabilis komplexet képez „soft” karakterű fémionokkal, például a Tl(III) -ionnal. A $\text{Tl(III)}-\text{I}^-$ rendszer így hasonlóan működhet az $\text{Al(III)}-\text{F}^-$ rendszerhez, de természetesen itt is kell egy szerves

ligandum, ami „becsomagolja” a fémiont és ugyanakkor célba is juttatja a radioizotóppal együtt. Ezzel elvileg a ^{131}I nem csak jodid anion formában és nem csak a pajzsmirigyben válhatna alkalmazhatóvá.

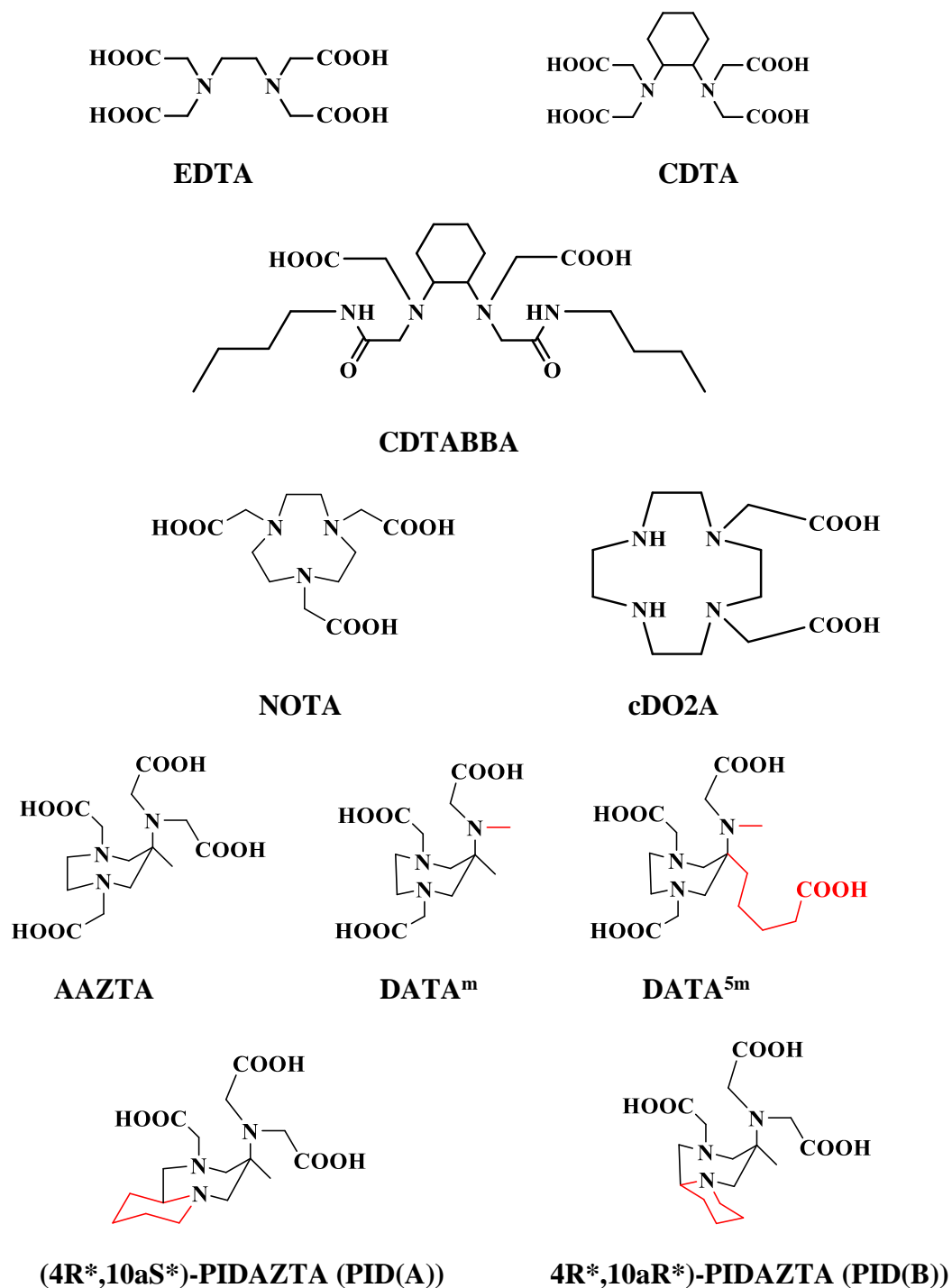
Munkám során három, potenciálisan orvosi alkalmazásban szerephez jutó fémion, az Al(III)-, a Ga(III)- és a Tl(III)-aminopolikarboxilát (APK, egyszerűsítve L) komplexeit vizsgáltam különös tekintettel azok M(L)X összetételű vegyeskomplex képződési reakcióira ($X = \text{OH}^-$, F^- , I^-). A fémion „hard-soft” karaktere, a mérete (koordinációs száma), a ligandum donoratomjainak száma (denticitása) és azok minősége és a molekula térszerkezete határozza meg a vegyeskomplexek stabilitását. A vizsgált fémionok kifejezetten hajlamosak a hidrolízisre, így a hidroxid és halogenid ligandumok kompetíciója fontos szerepet játszik. Az M(L)OH képződés lehet az ML(H₂O)_x (a hidratált törzskomplex) deprotonálódása, hidrolízise, de az M(L)X létrejöhet a törzskomplexben lévő vízmolekulák helyettesítésével, vagy az L ligandum egy donoratomjának kiszorításával is. A vegyeskomplexbépződés minden esetben változást okoz a komplex szerkezetében a törzskomplexhez képest, ami hatással lehet a fémkomplex inertségére, bomlékonyságára. (Baranyai, Zs.; et al. *Chemistry - A European Journal* **2012**, 18 (51), 16426–16435. <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>., Baranyai, Zs.; et al. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21 (12), 4789–4799. <https://doi.org/10.1002/chem.201405967>.) Ez a kinetikai hatás hasonló a komplexek protonálódásához, amit sav-asszisztált folyamatként jól ismer a szakirodalom, de a hidroxid szerepét sokkal kevésbé vizsgálták. Munkám ezekhez a területekhez kapcsolódik és a következő konkrét célokat fogalmaztuk meg:

- Az Al(III)-NOTA-F⁻ rendszer egyensúlyi jellemzése, inertségének vizsgálata.
- Olyan APK szerves ligandumok kiválasztása, amelyek ALL törzskomplexének, valamint az Al(L)F vegyeskomplexének képződése

gyorsan végbemegy, és kellően stabil és inert az orvosdiagnosztikai felhasználáshoz.

- Néhány újonnan szintetizált hibrid (szemimakrociklusos) AAZTA származék Ga(III)-komplexének, a $\text{Ga}(\text{DATA}^m)$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5m})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ - és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek egyensúlyi jellemzése, kinetikai inertségének meghatározása és a komplexek szerkezetének feltérképezése.
- Tl(III)-ligandum- I^- rendszerek egyensúlyi vizsgálata néhány nyíltláncú és makrociklusos ligandummal.

Vizsgált ligandumok szerkezeti képletei



1. ábra. A vizsgált ligandumok szerkezete.

Alkalmazott módszerek

A NOTA ligandumot Dr. Tircsó Gyula állította elő és bocsájtotta rendelkezésünkre, az EDTA és CDTA ligandumot a Sigma-Aldrich cégtől szereztük be. A CDTABBA ligandumot a csoportunkban dolgozó Garda Zoltán, a cDO2A ligandumot pedig Dr. Fodor Tamás készítette.

A DATA^m és DATA^{5m} ligandumokat Prof. Frank Rösch és Dr. Johannes Nagel a Mainzi Egyetem Radiofarmakológiai Intézetében, míg a PID(A) és PID(B) ligandumokat Prof. Giovanni Battista Giovenzana a novarai “Amedeo Avogadro” Egyetem Gyógyszerészeti Tanszékén állította elő és bocsátotta rendelkezésünkre.

A ligandumok protonálódási állandóit, valamint a különböző fémionokkal képződő komplexeik stabilitási és protonálódási állandóit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. Az Al(III)- és Ga(III)-rendszerek titrálása során 0,15 M NaCl ionerősség mellett 0,2 M NaOH-oldattal végeztük a méréseket. A Tl(III)-rendszerekben 1,0 M NaClO₄ ionerősség mellett 0,2 M NaOH-oldattal végeztük a titrálásokat. A Cu(II)-komplexek esetében a pH-potenciometriás módszerrel kapott adatokat UV-látható spektrofotometriás mérésekkel is kiegészítettük, amit a komplexek nagy stabilitása tett indokolttá.

Az Al(NOTA)-komplex egyensúlyi vizsgálata során a komplex lassú képződése miatt különmintákat állítottunk össze. Az egyensúly beállása után megmértük a minták pH-ját, illetve az ¹H- és ²⁷Al-NMR spektrumaikat. A Ga(DATA^m)-, Ga(DATA^{5m})⁻, a Ga(PID(A))⁻ és Ga(PID(B))⁻-komplexek esetében (0,15 M NaCl, 298 K) lúgos pH-ról savas pH-felé titrálva végeztük a deprotonálódási állandók meghatározását. A Ga(PID(A))⁻ és a Ga(PID(B))⁻-komplexek stabilitási állandóit szintén ¹H- és ⁷¹Ga-NMR spektroszkópia segítségével határoztuk meg különmintás technikával.

A TlL-komplexeknél a $Tl(L)OH$ és $Tl(L)I$ (L=EDTA, CDTA, CDTABBA, cDO2A) vegyeskomplexek stabilitási állandóit a pH-potenciometriás módszer mellett ^{205}Tl -NMR spektroszkópiás módszerrel is meghatároztuk.

Az Al(NOTA)-komplex savas és lúgos disszociációját ^{27}Al -NMR spektroszkópiával követtük. A Ga(III)-komplexek kinetikai viselkedését fémioncsere és ligandumcsere reakcióik követésével, UV-látható spektrofotometriás technikával vizsgáltuk.

Új tudományos eredmények

1. Meghatároztuk az Al(NOTA)-komplex képződésének egyensúlyi állandóját és disszociációjának kinetikai egyenletét. A robosztus komplex nem csak rendkívül stabilis, hanem nagyon inert is.

Különmintás technikával, pH-potenciometriás, ^1H - és ^{27}Al -NMR módszerek segítségével meghatároztuk a lassan képződő Al(NOTA)-komplex egyensúlyi állandóját, $\log K=17,9$ (1). Elvégeztük a komplex disszociációs kinetikai vizsgálatát mind savas, mind pedig lúgos közegben. A komplex 1 M HCl-oldatban csak alig mérhetően disszociált 16 nap elteltével. Lúgos pH-tartományban a komplex disszociációja mérhető sebességgel megy végbe, fiziológias körülményekre (a vérérum pH-ja 7,4) extrapolálva a disszociációs reakció felezési ideje, $t_{1/2}=94$ óra. A kísérleteink az Al(NOTA)F^- vegyeskomplex előállítására, kontrollált egyensúlyi reakcióban, sikertelenek voltak.

2. Meghatároztuk a Al(CDTABBA)^+ -komplex stabilitási állandóját, $\log K_{\text{AIL}}=7,2$ (1).

A pH-potenciometriás titrálás szerint a Al(CDTABBA)^+ -komplex stabilitási állandója 9-10 nagyságrenddel kisebb, mint az Al(CDTA)^- - és az Al(EDTA)^- -komplexek stabilitási állandói. Al(CDTA)^- -komplexnél protonált, ill. hidroxó vegyeskomplexeket is sikerült kimutatnunk, míg az Al(CDTABBA)^+ esetében ilyen komplexeket nem tudtunk azonosítani.

1. táblázat Az Al(CDTA)⁻- és az Al(CDTABBA)⁺-komplexek stabilitási állandói (25 °C, 0,15 M NaCl)

	H ₄ CDTA	H ₂ CDTABBA
logK_{AIL}	16,66 (1)	7,2 (1)
logK_{AIL}^H	1,99 (2)	-
logK_{AIL}^{OH}	-7,34 (5)	-
logK_{AIL}^{OH₂}	-11,45 (5)	-

3. Kimutattuk a Al(CDTA)F²⁻ és Al(CDTABBA)F⁻ vegyeskomplexek képződését vizes oldatokban.

Az Al(CDTA)F²⁻- és Al(CDTABBA)F⁻-komplexek képződését ¹⁹F-NMR-rel detektáltuk -49 ill. -55 ppm kémiai eltolódás értékeknél. Töményebb oldatokban 2 jelet láttunk a vegyeskomplexek kémiai eltolódás tartományában, ezek a komplexek két izomerjéhez rendelhetők. Az Al(CDTABBA)⁺-komplexből egy ekvivalens fluorid is már részben kiszorítja a szerves ligandumot, AlF_x^{+3-x} képződik, viszont csak az Al(CDTA)F²⁻ vegyeskomplex detektálható az Al(CDTA)⁻-F⁻ rendszerben.

4. Lassú cserereakciót detektáltunk az Al(CDTA)F²⁻+OH⁻ = Al(CDTA)(OH)²⁻ + F⁻ egyensúlyi rendszerben.

A cserereakciót ¹⁹F-NMR-rel követtük. A reakció során megfigyelhető volt az Al(CDTA)F²⁻-komplex intenzitás csökkenése, valamint ezzel egy időben az Al(CDTA)OH²⁻-komplex jelintenzitás növekedése. A cserereakció felezési idejére 133 percet határoztunk meg, mely kismértékben meghaladja a ¹⁸F-izotóp felezési idejét (*t*_{1/2}=109 perc).

5. Négy AAZTA származék ligandum (DATA^m, DATA^{5m} és a PIDAZTA két izomerje) Ga(III)-komplexének részletes egyensúlyi vizsgálatával meghatároztuk a ligandumok Ga(III)-kötő képességét.

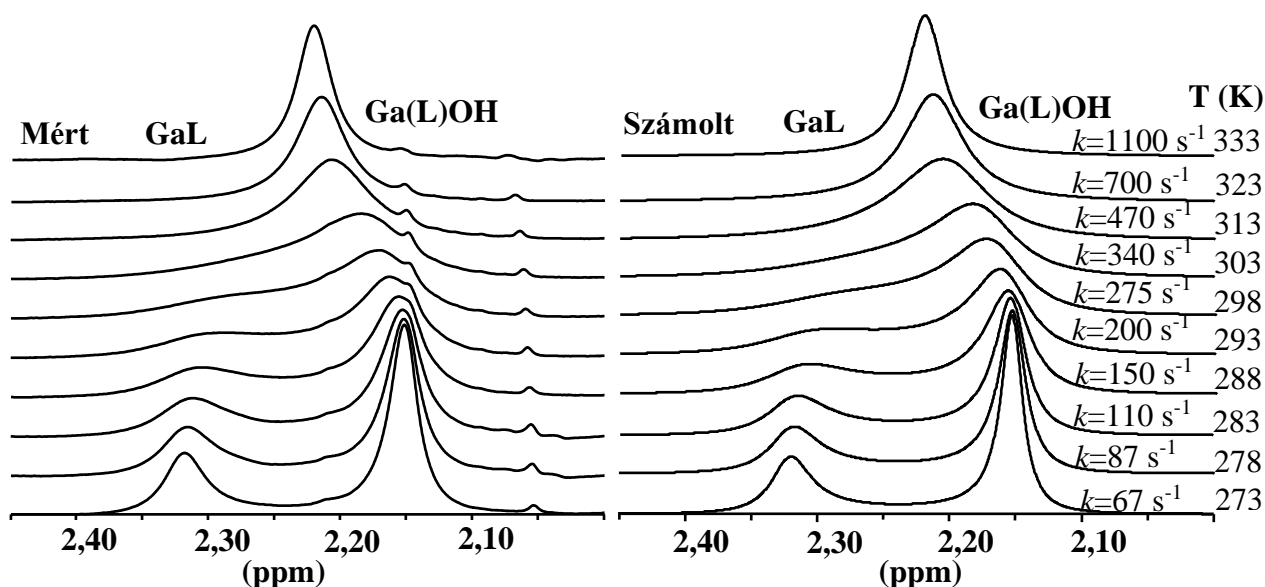
A Ga(L)-komplexeknél a Ga(PID(A))-komplex esetében mértük (pH-metria és ⁷¹Ga-NMR) a legkisebb stabilitási állandót ($\log K_{\text{GaL}}=18,84$ (6)), a többi komplexre hasonló stabilitási állandót határoztunk meg, mint a Ga(AAZTA)⁻-komplex megfelelő állandója ($\log K_{\text{GaL}}=21,15$), lsd. 2. táblázat. Minden rendszerben a vérszérum pH-ján a Ga(L)OH a meghatározó részecske. A legszélesebb pH-tartományban a Ga(III)-PID(B) rendszerénél jelenik meg a Ga(L)OH részecske (pH=5,5-10,0 között).

2. táblázat A Ga(DATA^m), Ga(DATA^{5m})⁻, Ga(PID(A))⁻ és a Ga(PID(B))⁻ stabilitási és protonálódási állandói (0,15 M NaCl, 25 °C)

	Ga(DATA ^m)		Ga(DATA ^{5m}) ⁻		Ga(PID(A)) ⁻		Ga(PID(B)) ⁻	
I	0,15 M NaCl							
Módszer	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR
pH-tart.	12→1,7	12→1,7	12→1,7	12→1,7	1,7→12 12→1,7	0,0→2,0 12→1,7	1,7→12 12→1,7	0,0→2,0 12→1,7
logK_{GaL}	21,78(2)	22,00 (4)	21,32(2)	21,45 (5)	18,88 (1) 18,66 (4)	18,84 (6)	- 21,70 (4)	21,56 (8)
logK _{GaHL}	2,42 (2)	2,25 (9)	4,44 (3)	4,40 (4)	2,35 (1)	-	2,53 (5)	-
logK _{GaH2L}	-	-	2,05 (5)	-	-	-	-	-
logK_{Ga(L)OH}	6,25 (2)	6,38 (4)	6,31 (4)	6,25 (4)	4,06 (2) 4,02 (3)	3,88 (2)	3,74 (36) 3,76 (2)	3,56 (9)
logβ _{Ga(L)OH}	15,52 (2)	15,62 (4)	15,02(4)	15,20(5)	14,83 (2) 14,64 (3)	14,90 (4)	- 17,94 (4)	17,84 (8)
pGa^[a]	19,58		19,65		19,23		22,03	

6. Leírtuk a Ga(DATA^m)- és Ga(DATA^{5m})⁻-komplexek esetében a Ga(L) és Ga(L)OH részecskék közötti kémiai cserereakciót teljes ¹H-NMR jelalak analízis segítségével (2. ábra).

A sebességi állandók hőmérséklet függéséből az Eyring egyenlettel aktiválási paramétereket számoltunk. A hasonló értékek alapján azonos mechanizmus valószínűsíthető. Feltételezzük, hogy a Ga(L)OH részecske kialakulása a Ga(DATA^m)- és a Ga(DATA^{5m})⁻-komplexek esetében (viszonylag lassú) szerkezeti átrendeződéssel jár együtt, amihez egy viszonylag nagy ΔG^\ddagger_{298} (DATA^m: 59,0 (1), DATA^{5m}:59,3 (1)) érték tartozik.



2. ábra A Ga(DATA^{5m})⁻ - és a Ga(DATA^{5m})OH²⁻-komplexek N-CH₃ ¹H-NMR jeleinek jelalak analízise

7. Megállapítottuk a Ga(L)OH-komplexek Cu(II)-ion és transzferrin jelenlétében történő disszociációjának sebességi egyenleteit, javaslatot tettünk a reakciók mechanizmusára: a komplexek az M(L)OH szétesésével és hidroxidionok által asszisztált úton disszociálhatnak. Sem a kicserélő fémion, sem a ligandum koncentrációja nem befolyásolja a disszociáció sebességét.

A Ga(L)OH-komplexben a donoratomok és a OH⁻-ion között erősebb az elektrosztatikus taszítás, mint a GaL-komplexben, ezért gyorsabb a Ga(L)OH-komplex spontán disszociációja.

3. táblázat A Ga(DATAm)-, Ga(DATA^{5m})⁻, Ga(PID(A))⁻, és a Ga(PID(B))⁻-komplexek fémcsere reakcióinak sebességi, egyensúlyi állandói és felezési idei ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) (0,15M NaCl, 25 °C).

	Ga(DATAm)	Ga(DATA ^{5m}) ⁻	Ga(PID(A)) ⁻	Ga(PID(B)) ⁻
k_0	$8,0\pm 0,2\cdot 10^{-6}$	$4,2\pm 0,1\cdot 10^{-6}$	$1,4\pm 0,1\cdot 10^{-4}$	$4,3\pm 0,2\cdot 10^{-7}$
$k_{OH}/M^{-1}s^{-1}$	31±1	1,2±0,1	–	0,6±0,1
k_d/s^{-1} (pH=7,4)	$1,7\cdot 10^{-5}$	$4,3\cdot 10^{-6}$	$7,2\cdot 10^{-4}$	$6,5\cdot 10^{-7}$
k_d/s^{-1} (sTf részben) ^[a]	$2,1\cdot 10^{-5}$	$4,2\cdot 10^{-6}$	$6,5\cdot 10^{-4}$	$7,0\pm 1\cdot 10^{-7}$

^[a]0,025 M NaHCO₃, 0,15 M NaCl, 25 °C, pH=7,4

8. Kiszámítottuk a Ga(DATAm)OH⁻-, Ga(DATA^{5m})OH²⁻-, Ga(PID(A))OH²⁻-, Ga(PID(B))OH²⁻-, Ga(CyAAZTA)OH²⁻- és a Ga(AAZTA)OH²⁻-komplexek disszociációjának felezési idejét a vérérszék pH értékén. A felezési idők rendre: 11,0; 44,0; 0,3, 295,0; 8,5 és 21,0 óra.

Legjobb tudásunk szerint a Ga(PID(B))OH²⁻ a leginertebb az ismert, nem makrociklusos Ga(III)-komplexek közül, így ez a komplex ideális jelölt radiofarmakonnak.

9. Meghatároztuk a $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{I}^{2-}$, a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$, a $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ és a $\text{Tl}(\text{cDO2A})\text{I}$ vegyesligandumú komplexek stabilitási állandóit pH-potenciometriás és ^{205}Tl NMR módszerrel is.

A $\log K_{\text{mix}}$ állandók értéke rendre: 5,69 (9), 5,02 (4), 6,90 (1) és 4,39 (7). A halogeno-vegyeskomplexek képződése a hidroxó-vegyeskomplexekkel ($\text{Tl}(\text{L})\text{OH}$) történő kompetíciós reakcióval, közvetlen pH-potenciometriás módszerrel volt tanulmányozható. A $\text{Tl}(\text{L})\text{OH}$ vegyeskomplexek (L=EDTA, CDTA, CDTABBA, cDO2A) savi állandóit rendre -6,34 (7), -6,44 (2), -5,39 (4) és -7,49 (7) értékűnek mértük. A törzskomplexek ^{205}Tl -NMR kémiai eltolódása a 2300-2500 ppm tartományba, míg a jodo-vegyeskomplexeké a 850-950 ppm tartományba esnek. Izomerekre utaló kettőzött jeleket csak a CDTABBA ligandum törzs és vegyeskomplexe mutatott. A $\text{TlL}-\text{Tl}(\text{L})\text{I}$ csererendszer egyértelműen „lassú csere” eset a ^{205}Tl -NMR időskálán, ami inert vegyeskomplexekre utal, de az eredendően széles jelek messzemenő következtetések levonására nem adnak lehetőséget. A leginkább ígéretes „jodid-hordozónak” a $\text{Tl}(\text{CDTABBA})^+$ -komplex tűnik.

4. táblázat A $\text{Tl}(\text{L})\text{I}$ vegyeskomplexek stabilitási állandói pH-potenciometriás és ^{205}Tl -NMR módszerrel meghatározva (1 M NaClO_4 , 25 °C).

	pH-pot.	^{205}Tl -NMR
$\log K_{\text{Tl}(\text{EDTA})\text{I}^{2-}}$	5,69 (9)	5,2 (4)
$\log K_{\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}}$	5,02 (4)	5,1 (2)
$\log K_{\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}^+}$	6,9 (1)	-
$\log K_{\text{Tl}(\text{cDO2A})\text{I}^+}$	4,39 (7)	4,0 (3)

Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Az Al(III)-, Ga(III)- és a Tl(III)- aminopolikarboxilát hidroxó- és halogenovegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálatait végeztük el, melynek eredményei az orvos diagnosztikában, elsősorban PET kontrasztanyagok fejlesztése során lehetnek hasznosak.

Az Al(NOTA)-F⁻ rendszer vizsgálati során szerzett információk alapján kutatócsoportunkban új NO2A származékok szintézisét tervezik, ezekben az egyik acetátcsoportot a fémionhoz nem koordinálódó csoportra cserélik, hogy az Al(III)-ion koordinációs szférájába be tudjon kerülni a F⁻-ion.

Az Al(CDTA)⁻ és az Al(CDTABBA)⁺-F⁻ rendszerek vizsgálata során beigazolódott, hogy a nyíltláncú ligandumokkal sokkal gyorsabb a komplexképződés, mint a makrociklusos ligandumok esetében, emellett a stabilitás és az inertség is megmarad olyan mértékben, ami ígéretes a további vizsgálatokhoz.

A Ga(DATA^m)-, Ga(DATA^{5m})⁻, Ga(PID(A))⁻ és Ga(PID(B))⁻-komplexek vizsgálatából kiderült, hogy bár a ligandumok fokszáma csökkent az AAZTA „alaplíandumhoz” képest, de a ligandumok merevítésével növelhetjük a komplexek egyensúlyi állandóit és az inertségüket. Az eddig ismert, nem makrociklusos Ga(III)-komplexek közül a Ga(PID(B))⁻-komplex a leginertebb, így ideális jelölt lehet PET farmakonnak.

A Tl(EDTA)⁻, Tl(CDTA)⁻, Tl(CDTABBA)⁺- és a Tl(cDO2A)⁺-I⁻ rendszerek vizsgálata alapján a Tl(CDTABBA)I vegyesligandumú komplex tűnik a leginertebbnek. A CDTABBA ligandum további átalakításaival stabilabb és inertebb I⁻ hordozóvá alakítható, ami ezáltal jó teragnosztikai ágens lehet.

Tudományos közlemények

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Farkas, E ; Vágner, A ; Negri, R ; Lattuada, L ; Tóth, I ; Colombo, V ; Esteban-Gómez D ; Platas-Iglesias, C ; Notni, J ; Baranyai, Zs ; Battista Giovenzana, G; PIDAZTA: Structurally Constrained Chelators for Efficient Formation of Stable Gallium-68 Complexes at Physiological pH

CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL

<https://doi.org/10.1002/chem.201901512> (2019)

2. Farkas, E ; Nagel, J ; Waldron, B ; Parker, D ; Toth, I ; Brücher, E ; Rösch, F, Baranyai, Zs; Equilibrium, kinetic and structural properties of gallium(III)- and some divalent metal complexes formed with the new DATA^m and DATA^{5m} ligands.

CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL 23: 43 pp. 10358-10371., 14 p.

(2017)

3. Farkas, E ; Fodor, T ; Kálmán, F K ; Tircsó, G ; Tóth, I Equilibrium and dissociation kinetics of the [Al(NOTA)] complex (NOTA = 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetate)

REACTION KINETICS MECHANISMS AND CATALYSIS 116: 1 pp. 19-33., 15 p. (2015)

További közlemény:

5. Ayass, W. W ; Fodor, T ; **Farkas, E** ; Lin, Z ; Qasim, H M ; Bhattacharya, S ; Mougharbel, A S ; Abdallah, K ; Ullrich, M S ; Zaib, S et al.

Dithallium(III)-Containing 30-Tungsto-4-phosphate,

[Tl₂Na₂(H₂O)₂(P₂W₁₅O₅₆)₂]¹⁶⁻: Synthesis, Structural Characterization, and

Biological Studies

INORGANIC CHEMISTRY 57: 12 pp. 7168-7179., 12 p. (2018)

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. Köszönettel tartozunk az NKFIH K-128201 pályázat anyagi támogatásáért.



**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/299/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Babinszkiné Farkas Edit
Neptun kód: OQR0SI
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10055217

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Farkas, E.**, Vágner, A., Negri, R., Lattuada, L., Tóth, I., Colombo, V., Esteban-Gómez, D., Plasas-Iglesias, C., Notni, J., Baranyai, Z., Giovenzana, G. B.: PIDAZTA: Structurally Constrained Chelators for the Efficient Formation of Stable Gallium-68 Complexes at Physiological pH. *Chem.-Eur. J.* 25, 1-13, 2019. ISSN: 0947-6539.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201901512>
IF: 5.16 (2018)
2. **Farkas, E.**, Nagel, J., Waldron, B. P., Parker, D., Tóth, I., Brücher, E., Rösch, F., Baranyai, Z.: Equilibrium, Kinetic and Structural Properties of Gallium(III) and Some Divalent Metal Complexes Formed with the New DATAm and DATA5m Ligands. *Chem.-Eur. J.* 23 (43), 10358-10371, 2017. ISSN: 0947-6539.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201701508>
IF: 5.16
3. **Farkas, E.**, Fodor, T., Kálmán, F. K., Tircsó, G., Tóth, I.: Equilibrium and dissociation kinetics of the [Al(NOTA)] complex (NOTA=1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetate). *React. Kinet. Mech. Catal.* 116 (1), 19-33, 2015. ISSN: 1878-5190.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11144-015-0892-6>
IF: 1.265





**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

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (1)

4. Ayass, W. W., Fodor, T., **Farkas, E.**, Lin, Z., Qasim, H. M., Bhattacharya, S., Mougharbel, A. S., Abdallah, K., Ullrich, M. S., Zaib, S., Iqbal, J., Harangi, S., Szalontai, G., Bányai, I., Zékány, L., Tóth, I., Kortz, U.: Dithallium(III)-Containing 30-Tungsto-4-phosphate, [TI₂Na₂(H₂O)₂(P₂W₁₅O₅₆)₂]₁₆:- Synthesis, Structural Characterization, and Biological Studies.
Inorg. Chem. 57 (12), 7168-7179, 2018. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00878>
IF: 4.85

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,435

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
11,585**

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, 2019.08.26.

