

**Új, szelektívebb, várhatóan rákellenes hatású
gyógyszerjelölt fémkomplexek kifejlesztését támogató
kémiai alapkutatások**

MTA Doktori értekezés tézisei

Buglyó Péter



**Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék**

2024

1. Bevezetés és célkitűzések

Az egyes ráktípusok kemoterápiája során használt Pt(II) komplexek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mert nem szelektívek. A szelektivitás elvben növelhető olyan, több támadási pontú fémkomplexekkel, melyek csak a daganatban aktiválódva, a sejt többféle élettani folyamatába beavatkozva fejtik ki rákellenes hatásukat. A daganatban kialakuló hipoxia a normál sejtekétől redukívabb környezetet hoz létre, ami megfelelő redoxipotenciállal rendelkező, inert Co(III) komplexekbe kötött, igazoltan rákellenes hatású ligandumok szelektív felszabadulását okozhatja. Alkalmos ligandumok lehetnek pl. a flavonolok, az enzim inhibitor tulajdonságú hidroxámsavak vagy a Fe(III) nagy stabilitású komplexbe kötésével a rákos sejtek vas-háztartását megzavarni képes hidroxipiridinonok és az említett hidroxámsavak. Ezen ligandumok szerkezeti módosításával olyan új, (O,O) és (N,N) kötőhelyeket is tartalmazó ambidentát komplexképző molekulák állíthatók elő, melyek a Co(III)-hoz kötődő eredeti molekularészletük mellett egy másik, rákellenes hatású komplexeket létrehozó, pl. platinacsoportbeli fémek kationjainak a megkötésére is alkalmasak és így hatékonyságuk elvben tovább növelhető. A heterodinukleáris komplexek eredményes szintézise megköveteli annak ismeretét, hogy az említett fémionoknak milyen az affinitása az egyes kötőhelyekhez, valamint, hogy milyen paraméterek hogyan befolyásolják a Co(III)-tartalmú molekularészlet redoxi tulajdonságait és annak hangolhatóságát. A szervezetbe juttatott fémtartalmú készítmények ugyancsak disszociálhatnak és reakcióba léphetnek a kis vagy nagy molekulatömegű biomolekulákkal. Ez is indokolta azokat az oldatkémiai vizsgálatainkat, amelyek a kutatásba bevont organoruténium(II), -ozmium(II), -ródiium(III) és -irídium(III) ionok hidrolitikus sajátságainak számszerűsítésére, majd az adatok felhasználásával elsősorban a modellként választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ kation és O-donor kis (bio)molekulák közötti kölcsönhatás felderítésére irányultak. Dolgozatomban emellett a kétfémes komplexek építőköveiként szolgáló Co(III) komplexek szintézisével, analitikai jellemzésével és redoxi sajátságainak a felderítésével továbbá új, ambidentát ligandumok előállításával, fémion megkötésük vizsgálatával és humán ráksejtvonalakon nyert *in vitro* citotoxicitásukkal kapcsolatos eredményeinket foglaltam össze.

2. Vizsgálati módszerek

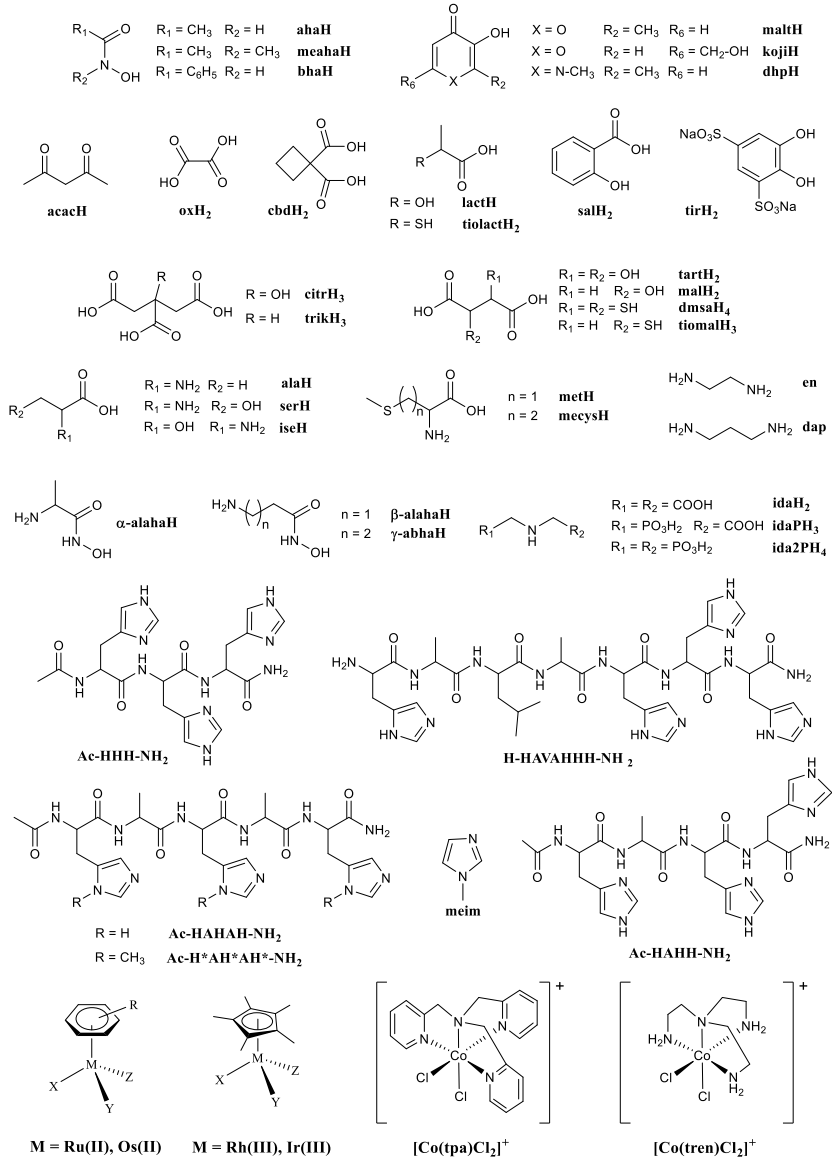
Az általunk előállított prekursorok, ligandumok és fémkomplexek tisztaságát és azonosságát ^1H NMR, IR, elemanalízis valamint ESI-MS módszerekkel vizsgáltuk illetve ellenőriztük. Az egykristályként is elkülönített anyagok molekulaszervezetét Dr. Bényei Attila határozta meg a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén, Bruker-Nonius MACH3 vagy Bruker-D8 Venture típusú diffraktométerrel.

A fémionok és ligandumok proton disszociációs folyamatait, a fémion-ligandum rendszerekben lejátszódó komplexképződési folyamatokat vizes oldatokban $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ -on, 0,20 M (KCl vagy KNO_3) ionerősség mellett pH-potenciometriás módszerrel vizsgáltuk. A titrálási görbéket a SUPERQUAD vagy PSEQUAD programmal értékeltük ki. A ligandumok proton disszociációs folyamatainak illetve a komplexképződés követésére UV-látható spektrofotometriát, ^1H NMR és ESI-MS módszereket is alkalmaztunk. Egyes ligandumok és a Co(III) komplexek redoxi tulajdonságait ciklikus voltammetriával tanulmányoztuk, víz, metanol vagy víz-metanol elegyben BASi Epsilon EClipse készüléken, szén munkaelektrod, Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektrod ($E_0 = +209$ mV) és platina ellenelektrod segítségével.

A komplexek lipofilitását a víz/n-oktanol közötti megoszlási hányadosok ($\lg D$) meghatározásával tanulmányoztuk spektrofotometriás módszerrel, *in vitro* rákellenes hatásuk vizsgálatát hazai és nemzetközi együttműködés keretében SRB vagy MTT tesztekkel Debrecenben, Brnóban, Leidenben és Dublinban végezték normoxiás, egy esetben hipoxiás körülmények között is.

3. Új tudományos eredmények

3.1. Potenciometria, NMR, UV-látható spektrofotometria és ESI-TOF-MS módszerek kombinált alkalmazásával elsőként a szakirodalomban részletesen megvizsgáltuk egyes félszendvics szerkezetű organoruténium(II), -ozmium(II) és -irídium(III) kationok (1. ábra) vizes közegben lejátszódó hidrolitikus folyamatait és meghatároztuk a képződő részecskék termodinamikai stabilitási állandóit.



1. ábra A vizsgált platinafémionok, a velük illetve a Pd(II)-vel való komplexképzési reakciók során tanulmányozott ligandumok valamint egyes Co-tartalmú prekursorok szerkezeti képletei.

3.1.1. Megállapítottuk, hogy 0,20 M KNO₃ ionerősség mellett a pH növelésével a fémionok [$\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{]}^+$ (M = Ru, Os) illetve [$\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2\text{]}^{2+}$ és [$\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{]}^+$ összetételű hidroxido komplexeket képeznek. Részletes vizsgálatokkal megmutattuk, hogy 0,20 M KCl ionerősség esetén a [$(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\text{]}^{2+}$ kationhoz a pH 2,0-nél koordinálódó kloridionok fokozatosan hidroxidion(ok)ra cserélődnek a pH emelésével, ami ugyancsak a [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{]}^+$ képződéséhez vezet. Kloridionok jelenléte a hidrolízist valamelyest visszaszorítja.

3.1.2. A megfelelő 4d/5d platinafémion párokat összehasonlítva a nehéz platinafémionok nagyobb hidrolízishajlamát igazoltuk, míg az arén/arenil összevetésben az arenil ligandumú fémionok (Rh/Ir) kisebb hidrolízishajlamát a Cp* rendszer nagyobb elektronküldő képességével értelmeztük.

3.1.3. Kimutattuk, hogy a hexahapto kötémódú aromás rendszer elektronküldő képességének a változtatásával a [$(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\text{]}^{2+}$ (arén = benzol, toluol, *p*-cimol, 1,3,5-triizopropil-benzol) kationok hidrolízis hajlama hangolható: az aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronküldő csoportok számának növelésével az akva komplexben a koordinálódó vízmolekulák savassága csökken.

3.1.4. Igazoltuk, hogy a félszendvics szerkezetű [$(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\text{]}^{2+}$ (arén = benzol, toluol, *p*-cimol, 1,3,5-triizopropil-benzol) fémionok DFT számításokkal nyert megfelelő kötéstávolság vagy relatív töltés értékei valamint a hidroxido komplexeik stabilitási szorzat értékei között lineáris összefüggés áll fenn, ami lehetővé teszi molekulaszervezeti adatok ismeretében a hidrolitikus tulajdonságok jóslását, vagy fordítva, a hidroxido komplex stabilitási szorzatának ismeretében a fenti paraméterek értékeinek becslését.

3.2. Számszerűen jellemeztük mintegy 50, elsősorban O donoratomú kis (bio)ligandum (1. ábra) valamint a fenti négy fémorganikus kation illetve Pd(II) rendszereiben végbemenő komplexképződési folyamatokat, meghatározva a képződő részecskék stabilitási szorzat értékeit és legvalószínűbb oldatbeli szerkezetét. Részletes összehasonlító vizsgálatokkal feltártuk a ligandumok O donoratomjainak egyéb (N vagy S) donoratomokkal való kiegészítésének vagy cseréjének a hatását a fémion megkötésükre. Számos rendszerben a képződő komplexek kötémódját a

szilárd formában elkülönített egykristályok molekulaszervezetének meghatározásával is alátámasztottuk.

3.2.1. Rámutattunk, hogy a csak kis (pl. *ox*, *cbd*) vagy kis és nagy (pl. *lact*, *sal*) bázicitású O donoratomokat tartalmazó kétfogú ligandumok nem képesek megakadályozni a modellként vizsgált $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ ion hidrolízisét; fiziológiás körülmények között döntően a biológiailag inaktív $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ van jelen.

3.2.2. Igazoltuk, hogy a kétfogú (O,O) donor ligandumok közül a nagy bázicitású és deprotonált formában konjugált szerkezetű anionokat képező hidroxámsavak, hidroxipiron és hidroxipiridinon származékok (*aha*, *bha*, *meaha*, *malt*, *dhp*) hatékony fémion megkötők. Kimutattuk, hogy a heterodinukleáris komplexek építőköveiként is használt monohidroxamátokkal - egyéb egyfogú ligandumok távollétében - kétmagú $[\text{M}_2\text{A}_2]^{2+}$ összetételű részecskék képződnek szilárd fázisban a vizsgált fémorganikus kationokkal.

3.2.3. Megállapítottuk, hogy a *citr* vagy *mal* anionok valamint a $(\text{COO}^-, \text{COO}^-)$ kötés mód kialakítására képes dikarbonsavak (H_2ox és H_2cbd), a $(\text{COO}^-, \text{O}^-)$ kötés módot létrehozó *lact* vagy a $(\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{COO}^-)$ koordinációjú *trik* anion fémionmegkötő képességét összehasonlítva az 5+6 tagú csatolt kelátgyűrűk képződésével létrejövő $(\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{O}^-)$ koordináció kialakulásának lehetősége teszi igen hatékony kelátorrá a *citr* és részben a *mal* ligandumokat az organoruténium(II) ion számára.

3.2.4. Igazoltuk, hogy az aminocsoportot is tartalmazó összes vizsgált háromfogú ligandum (*ser*, *ise*, aminohidroxamátok, *mecys*, *met*, *ida*, *idaP*, *ida2P*) hatékony megkötői a tanulmányozott fémorganikus kationoknak. Felismertük, hogy az *ise* rendszerében a koordinálódó aminocsoporttal csatolt, öttagú $(\text{COO}^-, \text{O}^-)$ kelát kialakulása kimagasló fémion megkötést eredményez a *ser*-rel képződő analóg, de hattagú $(\text{COO}^-, \text{O}^-)$ keláttal szemben. Rámutattunk, hogy a primer aminohidroxamátok fémion megkötésében alapvető szerepet játszik a képződő (N,N) kelátok gyűrűtagszámtól függő stabilitása: amíg az α -származék ekvimoláris oldatokban széles pH-tartományban öttagú (N,N) keláttal kötődik az organoruténium és -ródiom ionokhoz, addig a β - és γ -származékkal (N,N) és (O,O) kötés módú kétmagvú komplexek a dominánsok pH < 7 esetén. A kis bázicitású tioéter donoratomot tartalmazó *met* és *mecys* is nagy stabilitású (S,NH₂,COO⁻) koordinációjú 1:1 komplexeket képez a vizsgált fémorganikus kationokkal,

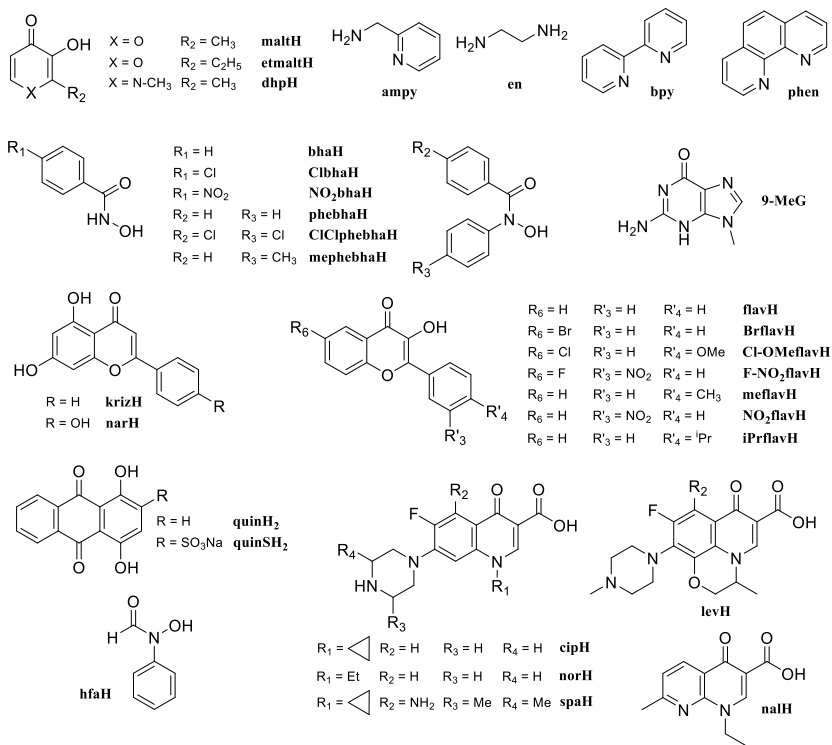
melyek kötémódját a szilárd formában jellemzett komplexek szerkezete is alátámasztotta. Megállapítottuk, hogy az *ida* és foszfonát származékai is nagy stabilitású, (COO⁻,NH₂,COO⁻) kötémódú 1:1 komplexeket képeznek mind a négy főmorgánikus kationnal. Az *ida* egy karboxilátcsoportjának a nagyobb bázicitású foszfonáttal való helyettesítése az *idaP* komplexeinek jelentős stabilitás növekedését okozta.

3.2.5. Kimutattuk, hogy a szérumban nagy molekulatömegű fehérjék felszínén található hisztidil oldalláncok fémion megkötését modellező *meim* és terminálisan védett, három His egységet különböző pozícióban tartalmazó oligopeptidek is - lassú folyamatokban - erős kölcsönhatásra képesek a vizsgált organoruténium ionnal a gyengén savas pH-tartományban, maximálisan három imidazolcsoport koordinációjával. Ugyanakkor pH 7 körül a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-Ac-HAHH-NH}_2$ és az -Ac-HAHAH-NH_2 minták eltérő CD görbéi azt sugallják, hogy az előbbi rendszerben a lejátszódhat a peptidcsoport deprotonálódása és kötődése a fémionhoz. Igazoltuk, hogy a szabad amino terminusú HAVAHHH-NH₂ és a modell HisAla azonos, hisztaminszerű (NH₂,N_{im}) koordinációval képes az organoruténium ion megkötésére igen lassú folyamatokban.

3.2.6. Megállapítottuk, hogy ha három eltérő donorcsoport koordinálódik a vizsgált félszendvics szerkezetű fémionokhoz, akkor azok sztereogén centrummá válnak és enantiomerek képződnek. Ha a koordinálódó csoportok valamelyike tioéter kén vagy aszimmetrikus szekunder aminocsoport, akkor az S vagy N donoratombok ugyancsak sztereogén centrummá válnak és diasztereomer komplexek jöhetnek létre. Felismertük, hogy számos, szilárdan elkülönített és röntgendiffrakciós módszerrel jellemzett *mecys* és *met* komplexet visszaoldva azok S-epimerjei képződtek gyors folyamatokban, lehetővé téve a diasztereomerfelesleg meghatározását a termodinamikai egyensúly beállása után.

3.3. A tervezett heterodinukleáris komplexek építőköveiként új, várhatóan hipoxia-aktiválódásra képes $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ illetve $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ (4N = tripodális amin, 2N = (N,N) donor kelátképző ligandum, 2O = (O,O) donor bioligandum (2. ábra)) általános összetételű kobalt(III) komplexeket állítottunk elő, jellemeztünk és feltártuk a redoxi tulajdonságaikat befolyásoló legfontosabb tényezőket.

3.3.1. Részben újonnan szintetizált, igazoltan biológiai aktivitással rendelkező flavonolok, (retro)hidroxámsavak, kinolonok, továbbá hidroxi-piridinonok és quinizarin származékok felhasználásával összesen 52 új, $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$, $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ vagy $[(\text{Co}(4\text{N}))_2(\text{quin})]^{4+}$ összetételű iont tartalmazó Co(III) komplexet állítottunk elő és jellemeztünk széleskörűen NMR, IR, ESI-MS és elemanalízis módszerekkel. Két ligandum és 15 komplex esetén az elkülönített egykristályok röntgendiffrakciós vizsgálatával azok molekulaszerkezetét és az oktaédres komplexek abszolút konfigurációját is meghatároztuk.



2. ábra A vegyes ligandumú kobalt(III) komplexek képzésére használt 2N és 2O kelátképző (bio)molekulák szerkezeti képletei.

3.3.2. NMR módszerrel megmutattuk, hogy a lassú ligandumcseré következében a $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexek esetén két, míg a kétmagvú $[(\text{Co}(4\text{N}))_2(\text{quin})]^{4+}$ oldatában három geometriai izomer képződhet, utóbbiak közül egy aszimmetrikus, kettő pedig szimmetrikus szerkezetű. A szimmetrikus 2N donor kelátképzőt tartalmazó $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexek csak optikai

izomereket hoznak létre, de az aszimmetrikus *ampy* vegyes ligandumú $[\text{Co}(\text{ampy})_2(2\text{O})]^{n+}$ komplexének négy geometriai izomerje létezhet.

3.3.3. Részletes ciklikus voltammetriás vizsgálatokkal feltérképeztük a vegyes ligandumú Co(III) komplexek redoxi tulajdonságait. Az eredmények elemzése alapján a következő megállapításokat tehetjük:

3.3.3.1. A 4N ligandumú komplexekben a piridil-N-ek fokozatos alifás N-re való cseréje (*tpa* → *uns-penp* → *tren*) a katódos csúcspotenciál (E_{pc}) fokozatos csökkenését, a Co(III) forma stabilitásának növekedését okozza. Az *abap* komplex további stabilitás növekedése a *tren*-éhez képest az *abap*-pal képződő (5+6+6) csatolt kelátgyűrűs szerkezet kiugró stabilitásával illetve a ligandum nagyobb összbázicitásával értelmezhető.

3.3.3.2. A $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexekben $4\text{N} = \text{tpa}$ esetén az E_{pc} mindig pozitívabb, mint a *tren* komplexeknél, mert előbbi vizontkoordinációra képes, ami csökkenti a Co(III) centrum elektronsűrűségét így a Co(III) és Co(II) komplex formák stabilitás különbsége csökken, a redukált forma jobban stabilizálódik, mint a *tren* esetén.

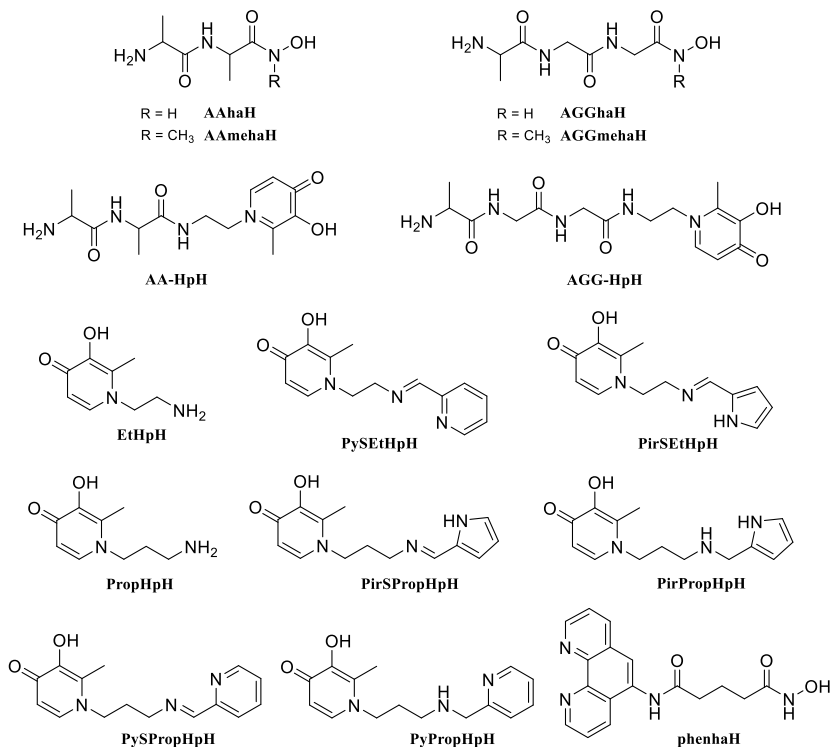
3.3.3.3. A $4\text{N} \rightarrow 2 \times 2\text{N}$ csere (adott 2O donor és azonos típusú N donor (alifás vagy aromás) esetén) növeli az E_{pc} értékét, ami – a 4N donorokkal kialakuló csatolt kelátok hiányában – az extra stabilitás megszűnésével értelmezhető.

3.3.3.4. A 2N donor ligandumokkal az *en* → *ampy* → *phen*, *bpy* sorrendben az alifás N-ek aromás N-re való cseréje az E_{pc} fokozatos növekedésével jár és a *bpy* valamint *phen* komplexei esetén reverzibilissé is teszi a redoxi folyamatokat, ami a piridil-N tartalmú ligandumokkal megvalósuló vizontkoordinációval magyarázható.

3.3.3.5. Egy adott 2O donor ligandum másikkra való cseréje nagyobb változást okoz egy $2 \times 2\text{N}$ összetételű, mint egy 4N tartalmú, vegyes ligandumú Co(III) komplex E_{pc} értékében (azonos típusú N esetén), továbbá hasonló szerkezetű 2O ligandumok növekvő bázicitása (pl. piridinonok vagy flavonolátok) korrelál a vegyes ligandumú komplexeik csökkenő E_{pc} értékeivel.

3.3.3.6. A flavonoláto ligandumok elektronszívó tulajdonságú szubsztituensei (nitro csoport) a nem szubsztituált flavonoláthez képest növelik, míg az elektronküldők (alkil, metoxi) csökkentik az adott Co(III) komplex E_{pc} értékét, ami a koordinálódó O-donorok bázicitásának megváltozásával értelmezhető.

3.4. A tervezett heterodinukleáris, várhatóan hipoxia-aktivált komplexek előállításához szükséges új, ambidentát, (N,N) és (O,O) kelátok képzésére egyaránt alkalmas ligandumokat állítottunk elő (3. ábra), jellemeztünk és vizsgáltuk félszendvics szerkezetű fémorganikus fémionokkal, Pd(II)-ionnal valamint $[Co(4N)]^{3+}$ és $[Co(2N)_2]^{3+}$ ionokkal való kölcsönhatásukat, hogy felderítsük a fémionok donoratom preferenciáját.



3. ábra A kétfémes komplexek előállítására használt ligandumok és prekursoraik szerkezeti képletei.

3.4.1. Kilenc olyan új, ambidentát ligandumot állítottunk elő és jellemeztük savbázis tulajdonságaikat, amelyek elkülönült (pirrol-2-il)-metilamino és (piridin-2-il)-metilamino, fenantrolin vagy peptid vázok által (N,N), míg hidroxamát vagy hidroxipiridinonát csoportjuk révén (O,O) koordinációval egyszerre két fémion megkötésére képesek.

3.4.2. Kimutattuk, hogy az organoruténium vagy -ródiium kationok és a peptidhidroxámsavak kölcsönhatása a ligandumok (O,O) koordinációjával indul, majd a pH emelésével a terminális aminocsoport és peptid-nitrogén(ek) kötik a fémionokat; az AAhaH és AGGhaH esetén a hidroxamát-N kötődése is megvalósul.

3.4.3. Megállapítottuk, hogy ekvimoláris oldatban a peptidhidroxamátok a Pd(II)-iont a peptidváz N-jein keresztül koordinálják már pH 2-n, de – az AGGmeHaH kivételével – fémion felesleg megkötésére is alkalmasak a hidroxamátcsoportok részvételével.

3.4.4. Igazoltuk, hogy – az AGGhaH kivételével – valamennyi Pd(II)-peptidhidroxamát rendszerben a hidroxámsavcsoport fémion katalizált hidrolízise is lejátszódik a komplexképződéssel párhuzamosan; a képződő hidroxilamin pedig a Pd(II) feleslegét elemi Pd(0)-vá redukálja. Kimutattuk, hogy a hidrolízis és redoxi reakció sebessége annál nagyobb volt, minél kevesebb N-donort tartalmazott a ligandum (AAhaH ~ AGGmeHaH < AAmehaH).

3.4.5. Részletes NMR vizsgálatokkal támasztottuk alá, hogy a (pirrol-2-il)-metilamino egységet tartalmazó PirPropHpH az organoruténium és -ródiium ionokat is (O,O) koordinációval köti a savas pH-tartományban, azonban második fémion kismértékű komplexálása az (N,N) kötőhelyen csak a hidrolízisre kevésbé hajlamos organoródiium kationnal lehetséges. A piridin-2-il származék PyPropHpH ugyanakkor igen hatékony (N,N) donor ligandumnak bizonyult: már pH 2-re befejeződött az (N,N) kötőmódú komplexek képződése, az organoródiium ionnal gyors, míg a ruténium ionnal igen lassú folyamatokban. A pH növelésével mindkét fémionnal kétmagvú komplexek is kimutathatók voltak.

3.4.6. Igazoltuk, hogy a di- és tripeptid-hidroxi-piridinon konjugátumok (AA-HpH, AGG-HpH) elsődleges Pd(II)-kötőhelyei a peptidvázak N-atomjai, de egy második fémion hatékony megkötésére is alkalmasak a hidroxi-piridinon egység (O,O) koordinációjával. Az AGG-HpH ligandummal szilárd formában elkülönített Pd(II) komplex molekulaszervezete ciszplatin-szerű (2N + 2Cl) kötőmódot tárt fel szabad hidroxi-piridinon egységgel.

3.4.7. Kimutattuk, hogy vizes oldatokban valamennyi új, ambidentát ligandum – lassú folyamatokban – kizárólag (O,O) kötőmóddal kapcsolódik $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ vagy $[\text{Co}(2\text{N})_2]^{3+}$ összetételű ionokhoz. A szilárdan is elkülönített

$[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PyPropHpH})](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ és $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]\text{Cl}(\text{BF}_4)_2$ molekulaszervezetének röntgendiffrakciós meghatározásával az (O,O) koordinációt közvetlenül is igazoltuk.

3.4.8. NMR mérésekkel bizonyítottuk, hogy a di- és tripeptid-hidroxi-piridinon konjugátumokat $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ majd $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ionokkal reagáltatva olyan heterodinukleáris komplexek képződnek vizes oldatban, melyekben az előbbi fémion (O,O), míg az utóbbi ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}$), a pH növelésével pedig ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}, \text{N}_{\text{amid}}$) kelátokban lesz található.

3.4.9. $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHpH})]^{3+}$ ionok vizes oldatát organoródiium vagy -ruténium dimerrel reagáltatva kétfémes $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHp})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}](\text{ClO}_4)_3$ illetve $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHp})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{ClO}_4)_3$ összetételű komplexeket állítottunk elő és jellemeztünk. Ugyancsak sikeresen szintetizáltuk az új phenhaH ligandum $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{phenha})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ illetve $[\text{Co}(\text{tren})(\text{phenha})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ összetételű komplexeit és igazoltuk, hogy bennük a Co(III) (O,O), míg a Ru(II) egység (N,N) koordinált.

3.5. Hazai és nemzetközi együttműködés keretében felderítettük számos új komplex, prekursor és ligandum *in vitro* citotoxicitását különböző humán ráksejt vonalakon.

3.5.1. Egyes, a tesztekbe bevont hidroxamát, aminoszénamát, *mecys* vagy *met* ligandumokat tartalmazó organoruténium, -ozmium, -ródiium és -írdium komplexek nem bizonyultak citotoxikusnak a tesztelt különböző ráksejt vonalakon. A kapott eredményeket úgy értelmeztük, hogy ezeknek a komplexeknek, bár nagy a termodinamikai stabilitásuk, így oldatban, a millimólos koncentráció tartományban pH 7,4-nél a fémionok döntően komplexálva vannak jelen, inertségük feltehetően nem megfelelően nagy ahhoz, hogy megakadályozza különböző biotranszformációs folyamatokban való részvételüket még azelőtt, hogy a célsejteket elérnék.

3.5.2. Megállapítottuk, hogy a kobalt(III) vegyületek közül mindkét $[\text{Co}(\text{4N})_2(\text{quin})](\text{ClO}_4)_4$ (4N = *tren*, *tpa*) komplex citotoxikusabbnak bizonyult, mint a karboplatin, míg kettejük közül a *tpa*-tartalmú vegyület nagyobb aktivitása igazolódott. Kimutattuk, hogy a *tren* komplexszel ellentétben a *tpa* analóg, különösen biológiai redukálószerrel jelenlétében – egyezésben könnyebb

redukálhatóságával – hatékonyan képes a DNS hasítására. Ez az eltérés magyarázatul szolgálhat a $[\text{Co}(\text{tpa})_2(\text{quin})](\text{ClO}_4)_4$ nagyobb citotoxicitására és fontos lehet a redukívabb, hipoxiás környezetben történő szelektív aktiválódás szempontjából is.

3.5.3. Kimutattuk, hogy a $[\text{Co}(\text{2x2N})(\text{2O})]^{2+}$ ($\text{2N} = \textit{phen}, \textit{bpy}, \text{2O} = \textit{malt}, \textit{dhp}$) általános összetételű, egymagvú komplexek hatékonyabbnak bizonyultak a karboplatinál, többségük a ciszplatinnál is. A belső szférás kloridiont 2O donor ligandumra cserélve a citotoxikusság növekedése volt tapasztalható a *bpy* származékoknál, de ez a hatás elhanyagolható volt a *phen* komplexeinél, ami arra enged következtetni, hogy a *phen* ligandum jelenléte döntően hozzájárul utóbbi vegyületek citotoxicitásához.

3.5.4. A Co(III) -flavonoláto komplexek *in vitro* citotoxicitását több sejtvonalon, normoxiás és hipoxiás körülmények között is kimutattuk. Megállapítottuk, hogy ezen komplexek esetén is a *tpa* származékoknak van nagyobb aktivitása, mely mértéke valamennyi esetben nagyobb volt, mint a szabad ligandumé. Az a megfigyelés, hogy hipoxia-szelektivitást azonban csak két *tren* komplex esetén észleltünk, azzal magyarázható, hogy a *tpa* komplexek nagyobb lipofilicitásuk révén nagyobb mennyiségben jutnak be a sejtekbe, mint a *tren* analógok, ugyanakkor a *tpa* származékok redukációs potenciál értéke túl pozitív a hipoxia-szelektivitás létrejöttéhez.

3.5.5. Megállapítottuk, hogy a heterodinukleáris komplexek közül a $[\text{Co}(4\text{N})(\text{phenha})(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ ($4\text{N} = \textit{tren}, \textit{tpa}$) összetételű vegyületek a ciszplatinnal összevethető citotoxicitást mutattak méhnyakrák (HeLa), emlő adenokarcinóma (MCF-7) és vastagbélrák (HCT116) humán sejtvonalakon; különösen aktívnak bizonyultak az agresszív, háromszoros negatív emlőrák (MDA-MB231) sejtvonalon.

4. Az eredmények lehetséges hasznosításai

Az egyes ráktípusok kemoterápiájában jelenleg is használt Pt(II) komplexek – szelektivitásuk hiánya miatt – súlyos mellékhatásokat okoznak, emiatt áttörést jelenthet szelektívebb, kisebb dózisban is hatékony, több támadási pontú fémkomplexek kifejlesztése.

Ezek a vegyületek a szervezetben kölcsönhatásba kerülhetnek a testfolyadékok nagy és kis molekulatömegű komponenseivel, így a biotranszformációs folyamataikat befolyásoló koordinációs kémiai információk szisztematikus feltárása hozzájárulást jelenthet biológiai hatásuk jobb megértéséhez. Ehhez kapcsolódóan az értekezés számos, elsősorban félszendvics szerkezetű fémorganikus, platinacsoportbeli fémion és kis (bio)ligandumok rendszereinek oldategyensúlyi viszonyait, a képződő asszociátumok összetételét, stabilitását befolyásoló tényezőket rendszerezi.

A várhatóan rákellenes hatású, szelektív aktiválódáson alapuló fémtartalmú vegyületek kifejlesztésének egy ígéretes iránya lehet a hipoxia-aktivált Co(III) komplexek alkalmazása, melyek oxigénhiányos körülmények melletti szelektív aktiválódásának megértéséhez fontos új ismereteket szolgáltathatnak a modellként szintetizált és a bioligandumú Co(III) komplexek szerkezetének, redoxi sajátságainak és kinetikai viselkedésének valamint előzetes *in vitro* rákellenes hatásának a feltérképezése.

Több támadási pontú, így várhatóan kisebb koncentrációban is hatékony és így kevesebb mellékhatást okozó heterodinukleáris komplexek hatékony szintéziséhez továbbá farmakokinetikai viselkedésük jobb megértéséhez és szabályozásához nyújthatnak támpontot az ambidentát ligandumokkal és komplexképző tulajdonságaikra vonatkozó eredmények. Az értekezésben összefoglalt munka döntően kémiai és alapkutatás jellegű, de a taglalt eredmények, feltárt irányvonalak, összefüggések értékes hozzájárulást jelenthetnek ígéretes, új gyógyszertjelölt molekulák kifejlesztéséhez.

5. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

Folyóirat cikkek

- K1 A.J. Godó, A.C. Béneyei, B. Duff, D.A. Egan, **P. Buglyó***
Synthesis and X-ray diffraction structures of novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes.
RSC Advances, **2012**, 2, 1486-1495.
- K2 P.L. Parajdi-Losonczy, A.C. Béneyei, É. Kováts, I. Timári, T.R. Muchova, J. Kasparkova, **P. Buglyó***
[[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ binding capability of aminohydroxamates – A solution and solid state study.
J. Inorg. Biochem., **2016**, 160, 236-245.
- K3 Zs. Bihari, V. Ugone, E. Garribba, N. Lihi, **P. Buglyó***
Complex formation between [[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ and oligopeptides containing three histidyl moieties.
J. Organomet. Chem., **2016**, 823, 116-125.
- K4 **P. Buglyó***, E.M. Nagy, E. Farkas, I. Sóvágó, D. Sanna, G. Micera
New insights into the metal-peptide hydroxamate interactions: Metal complexes of primary hydroxamic acid derivatives of common dipeptides in aqueous solution.
Polyhedron, **2007**, 26, 1625-1633.
- K5 A. Ozsváth, R. Diószegi, A.C. Béneyei, **P. Buglyó***
Pd(II)-complexes of a novel pyridinone based tripeptide conjugate: solution and solid state studies.
Dalton Trans., **2020**, 49, 9254-9267.
- K6 S. Nagy, A. Ozsváth, A.C. Béneyei, E. Farkas, **P. Buglyó***
Donor atom preference of organoruthenium and -rhodium cations on the interaction with novel ambidentate (N,N) and (O,O) chelating ligands in aqueous solution.
Molecules, **2021**, 26, 3586.
- K7 M. Kozsup, X. Zhou, E. Farkas, A.C. Béneyei, S. Bonnet, T. Patonay, K. Kónya, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of Co(III)-flavonolato complexes.
J. Inorg. Biochem., **2021**, 217, 111382.
- K8 I. Nagy, E. Farkas, J. Kasparkova, H. Kostrhunova, V. Brabec, **P. Buglyó***
Synthesis and characterization of (Ru(II), Co(III)) heterobimetallic complexes formed with a 1,10-phenanthroline based hydroxamic acid conjugate.
J. Organomet. Chem., **2020**, 916, 121265.
- K9 L. Bíró, D. Hüse, A. C. Béneyei, **P. Buglyó***
Interaction of [[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ with citrate and tricarballate ions in aqueous solution; X-ray crystal structure of novel half-sandwich Ru(II)-citrate complexes.
J. Inorg. Biochem., **2012**, 116, 116-125.

- K10 **P. Buglyó***, E. Farkas
Novel half-sandwich Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, characterization and equilibrium study in aqueous solution.
Dalton Trans., **2009**, 8063-8070.
- K11 L. Bíró, E. Balogh, **P. Buglyó***
Interaction between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and DL-serine or DL-isoserine: the role of the side chain alcoholic OH group in metal ion binding.
J. Organomet. Chem., **2013**, 734, 61-68.
- K12 P. L. Parajdi-Losonczi, **P. Buglyó***, H. Skakalova, J. Kasparkova, N. Lihi, E. Farkas*
Half-sandwich type rhodium-aminohydroxamate complexes: the role of the position of the amino group in metal ion binding.
New J. Chem., **2018**, 42, 7659-7670.
- K13 D. Hüse, L. Bíró, J. Patalenzski, A. C. Bényei, **P. Buglyó***
Complex formation between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and hydroxy-carboxylates or their sulphur analogues: The role of thiolate group in metal ion binding.
Eur. J. Inorg. Chem., **2014**, 5204-5216.
- K14 J. Patalenzski, L. Bíró, A. C. Bényei, T. R. Muchova, J. Kasparkova, **P. Buglyó***
Half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium with DL-methionine or S-methyl-L-cysteine: A solid state and solution equilibrium study.
RSC Advances, **2015**, 5, 8094-8107.
- K15 **P. Buglyó***, I. Kacsir, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A.C. Bényei, É. Kováts, E. Farkas*
Tuning the redox potentials of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates.
Inorg. Chim. Acta, **2018**, 472, 234-242.
- K16 M. Kozsup, E. Farkas, A.C. Bényei, J. Kasparkova, H. Crlikova, V. Brabec, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs.
J. Inorg. Biochem., **2019**, 193, 94-105.
- K17 M. Kozsup, O. Dömötör, S. Nagy, E. Farkas, É. A. Enyedy, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary Cobalt(III) complexes.
J. Inorg. Biochem., **2020**, 204, 110963.
- K18 S. Nagy, E. Tóth, I. Kacsir, A. Makai, A. C. Bényei, **P. Buglyó***
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., **2021**, 111372.
- K19 L. Bíró, E. Farkas, **P. Buglyó***
Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – A solution equilibrium study.
Dalton Trans., **2012**, 41, 285-291.
- K20 L. Bíró, A. J. Godó, Zs. Bihari, E. Garribba, **P. Buglyó***
Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution.
Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 3090-3100.

- K21 L. Bíró, E. Farkas, **P. Buglyó***
Complex formation between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution.
Dalton Trans., **2010**, 39, 10272-10278.
- K22 **P. Buglyó***, P. L. Parajdi-Losonczy, A. Cs. Bényei, N. Lihi, L. Bíró, E. Farkas*
Versatility of coordination modes in complexes of monohydroxamic acids with half-sandwich type ruthenium, rhodium, osmium and iridium cations.
ChemistrySelect, **2017**, 2, 8127-8136.
- K23 L. Bíró, B. Tóth, N. Lihi, E. Farkas, **P. Buglyó***
Interaction between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{II}} = \text{Ru, Os}$) or $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{III}} = \text{Rh, Ir}$) and phosphonate derivatives of iminodiacetic acid: a solution equilibrium and DFT study.
Molecules, **2023**, 28, 1477.
- K24 Zs. Bihari, Z. Nagy, **P. Buglyó***
 $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ binding capability of N-methylimidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides.
J. Organomet. Chem., **2015**, 782, 82-88.
- K25 B. D. Balogh, Zs. Bihari, **P. Buglyó**, G. Csire, Z. Kerekes, M. Lukács, I. Sóvágó, K. Várnagy*
Metal binding selectivity of an N-terminally free multihistidine peptide, HAVAHHH-NH₂.
New J. Chem., **2019**, 43, 907-916.
- K26 H. Crlikova, H. Kostrhunova, J. Pracharova, M. Kozsup, S. Nagy, **P. Buglyó**, V. Brabec, J. Kasparkova*
Antiproliferative, DNA binding and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand.
J. Biol. Inorg. Chem., **2020**, 25, 339-350.
- K27 **P. Buglyó***, E. M. Nagy, I. Sóvágó, A. Ozsváth, D. Sanna, E. Farkas*
Metal ion binding capability of secondary (N-methyl) *versus* primary (N-H) dipeptide hydroxamic acids.
Polyhedron, **2016**, 110, 172-181.
- K28 A. Ozsváth, E. Farkas, R. Diószegi, **P. Buglyó***
Versatility and trends in the interaction between Pd(II) and peptide-hydroxamic acids.
New J. Chem., **2019**, 43, 8239-8249.
- K29 A. Ozsváth, L. Bíró, E. M. Nagy, **P. Buglyó**, D. Sanna, E. 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, **2019**, 24, 3941.
- K30 L. Bíró, A. Ozsváth, R. Kapitány, **P. Buglyó***
Pd(II) binding strength of a novel ambidentate dipeptide-hydroxy-pyridinonate ligand: a solution equilibrium study.
Molecules, **2022**, 27, 4667.

Összefoglaló közlemények

- Ö1 L. Bíró, **P. Buglyó**, E. Farkas*
Factors determining the metal ion binding ability and selectivity of hydroxamate based compounds.
Curr. Med. Chem., **2021**, 28, 7209-7237.
- Ö2 L. Bíró, **P. Buglyó**, E. Farkas*
Diversity in the interaction of amino acid- and peptide-based hydroxamic acids with some platinum group metals in solution.
Molecules, **2022**, 27, 669.

6. Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások

1. L. Bíró, E. Farkas, I. Nagy, S. Nagy, A. Ozsváth, A.C. Béneyei, **P. Buglyó**, Donor atom preference of metal ions with biological relevance to construct heterobimetallic complexes having likely hypoxia activation, 2nd European NECTAR Conference, Lisbon, Portugal, 2021.08.25-27.
2. A. Ozsváth, E. Farkas, R. Diószegi, **P. Buglyó**, Versatility in the interaction between Pd(II)-ions and peptide hydroxamic acids, ISMEC 2019, Debrecen, Hungary, 2019.06.11-14.
3. **P. Buglyó**¹, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A. Ozsváth, A.C. Béneyei, E. Farkas, Cobalt(III) complexes with likely hypoxia-activation to carry biomolecules, ISABC15, Nara, Japan, 2019.06.2-5.
4. **P. Buglyó**¹, A. Ozsváth, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A.C. Béneyei, E. Farkas, Pd(II)-peptidehydroxamate interactions to develop potentially hypoxia-activated bimetallic complexes, Eurobic14, Birmingham, UK, 2018.08.26-30.
5. **P. Buglyó**¹, Model Studies for the biotransformation reactions of half-sandwich type platinum metal complexes, ISMEC 2018, Florence, Italy, 2018.06.3-7.
6. **P. Buglyó**¹, Modeling biotransformation reactions of half-sandwich platinum metal complexes, 8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Moscow, Russian Federation, 2016.09.4-8.
7. **P. Buglyó**, Platinum metal – bioligand interactions: a solution equilibrium and solid state approach, EUROBIC 13, Budapest, Hungary, 2016.08.30-09.01.
8. **P. Buglyó**, E. Farkas, Interaction between platinum metals and hydroxamates, 4th Whole Action Meeting COST Action CM1105, Palma de Mallorca, Spain, 2016.04.28-29.
9. **P. Buglyó**, A.C. Béneyei, L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzki, Interaction between half-sandwich type platinum metal ions and S-donor bioligands, ISABC13, Galway, Ireland, 2015.06.12-15.
10. **P. Buglyó**, L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzki, Zs. Bihari, E. Balogh, A.C. Béneyei, $[(\eta^6\text{-arene})M(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) binding strengths of small biomolecules capable of tridentate

¹ meghívott előadó

- coordination, 3rd Whole Action Meeting COST Action CM1105, Zurich, Switzerland, 2014.08.22-23.
11. L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, Zs. Bihari, E. Balogh, A.C. Béneyei, **P. Buglyó**, Interaction between half-sandwich type platinum metal ions and bioligands capable of tridentate coordination, 7th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Vienna, Austria, 2014.07.22-25.
 12. L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, A.C. Béneyei, **P. Buglyó**, Interaction between $[M(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) cations and hydroxy-carboxylates or their sulphur analogues, 2nd Whole Action Meeting COST Action CM1105, Barcelona, Spain, 2013.09.9-10.
 13. L. Bíró, D. Hüse, A.C. Béneyei, **P. Buglyó**, Interaction of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with an important serum component, citrate: a solution equilibrium and solid state study, 6th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Toronto, Canada, 2012.07.8-12.
 14. **P. Buglyó**, L. Bíró, E. Garribba, Zs. Bihari, Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution, ISMEC2012, Lisbon, Portugal, 2012.06.18-22.
 15. **P. Buglyó**, L. Bíró, A.J. Godó, E. Farkas, A.C. Béneyei, Novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, solid state characterization and solution studies, ICBIC15, Vancouver, Canada, 2011.08.6-12.
 16. **P. Buglyó**, L. Bíró, A.J. Godó, E. Farkas, Novel half-sandwich Ru(II)- and Os(II)-hydroxamate complexes: studies in the solid state and in aqueous solution, COST D39 „Metallo-Drug Design and Action” Final Whole Action Meeting, Dublin, Ireland, 2011.07.5-6.
 17. **P. Buglyó**, L. Bíró, E. Farkas, Solution behaviour of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ toward (O,O) donor ligands of biological importance, EUROBIC10, Thessaloniki, Greece, 2010.06.22-26.
 18. **P. Buglyó**, Novel Ru(II)-hydroxamate complexes: solid state and solution studies, COST D39 WG Meeting, Debrecen, Hungary, 2009.09.24-25.
 19. **P. Buglyó**, Synthesis and characterization of new Ru(II)-hydroxamate complexes, COST D39 WG Meeting, Leiden, The Netherlands, 2007.09.25-27.

Buglyó Péter tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása
MTA VII. Kémiai tudományok osztálya (2024.05.05)

Tudományos közlemények	Az utolsó tud. fokozat (PhD 1995) megszerzése óta	Összesen
1.0 Összes közleményeinek ¹ száma (1.1 - 1.7 sorok összege)	97	111
1.1 Közlemények SCI referált folyóiratokban	91	105
Ebből levelező szerzőként	33	34
Ebből egy szerzős közlemény	1	1
1.2 Közlemények magyar nyelvű folyóiratokban	0	0
Ebből levelező szerzőként	0	0
Ebből egy szerzős közlemény	0	0
1.3 Megadott alapszabadmunkák száma	1	1
1.4 Közlemény egyéb nemzetközi folyóiratokban	0	0
1.5 Közlemény egyéb magyar nyelvű folyóiratokban	0	0
1.6 Kongresszusi kiadványban (proceedings: teljes munka, nem rövid kivonat)	4	4
1.7 Összefoglaló művek	1	1
Összefoglaló cikk idegen nyelvű	0	0
Összefoglaló cikk magyar nyelvű	0	0
Önálló könyv	0	0
Könyvfejezet	1	1
Szerkesztett könyv	0	0
Felsőoktatási tankönyv	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	0	0

Tudományometriai adatok	i,H
Összes dolgozatának idézettsége ² , önhivatkozás nélkül (i)	1744
Szabadalmainak idézettsége ² , önhivatkozás nélkül (i)	0
Könyvfejezeteinek idézettsége ² , önhivatkozás nélkül (i)	18
Közleményeinek összesített hatása (H).	304,578

Speciális adatok	Adat	Az összes %-ában
Az utolsó tudományos fokozat (PhD 1995) utáni közlemények száma, (összesített impakt faktora) és ez utóbbi részaránya a teljes impaktfaktorösszeg százalékában	89 (288,491)	94,56%
Magyar nyelven megjelent közlemények száma és részaránya az összes közlemény százalékában	4	3,6%
A legmagasabb impaktfaktorral rendelkező 5 közleményének IF-a	32,414	---
Az öt legmagasabb független idézettségű közlemény idézettségi számai ³	409	---
Hirsch index az összéidézettségre számolva ³	32	---

Megjegyzések:

¹Teljes tudományos közlemények az MTA doktori eljárásban (részletek)

²Hivatkozások (idézések) a disszertáció és egyéb típusúak nélkül, csak WoS ID-val rendelkezők.

³Disszertációk és egyéb típusú idézők nélkül, csak WoS ID-val rendelkezők.