

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Gd³⁺- és Mn²⁺-komplexek mint MRI kontrasztanyagok:
merevvázú aminopolikarboxilát ligandumok előállítása és
koordinációs kémiai jellemzése**

Tóth-Molnár Enikő

Témavezető: Dr. Tircsó Gyula



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2019.

Bevezetés és célkitűzés

A Mágneses Rezonanciás Képalkotás (MRI) során alkalmazott kontrasztanyagokkal kapcsolatban az utóbbi években számos probléma felmerült (pozitív Gd^{3+} -anomália, Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) betegség, Gd^{3+} -felhalmozódás különböző szövetekben). Ezen problémákat szem előtt tartva 2017-ben az Európai Gyógyszerügynökség három készítmény (a Magnevist, az Optimark és az Omniscan) forgalomból való kivonását, illetve a Multihance ágens korlátozott alkalmazását javasolta.

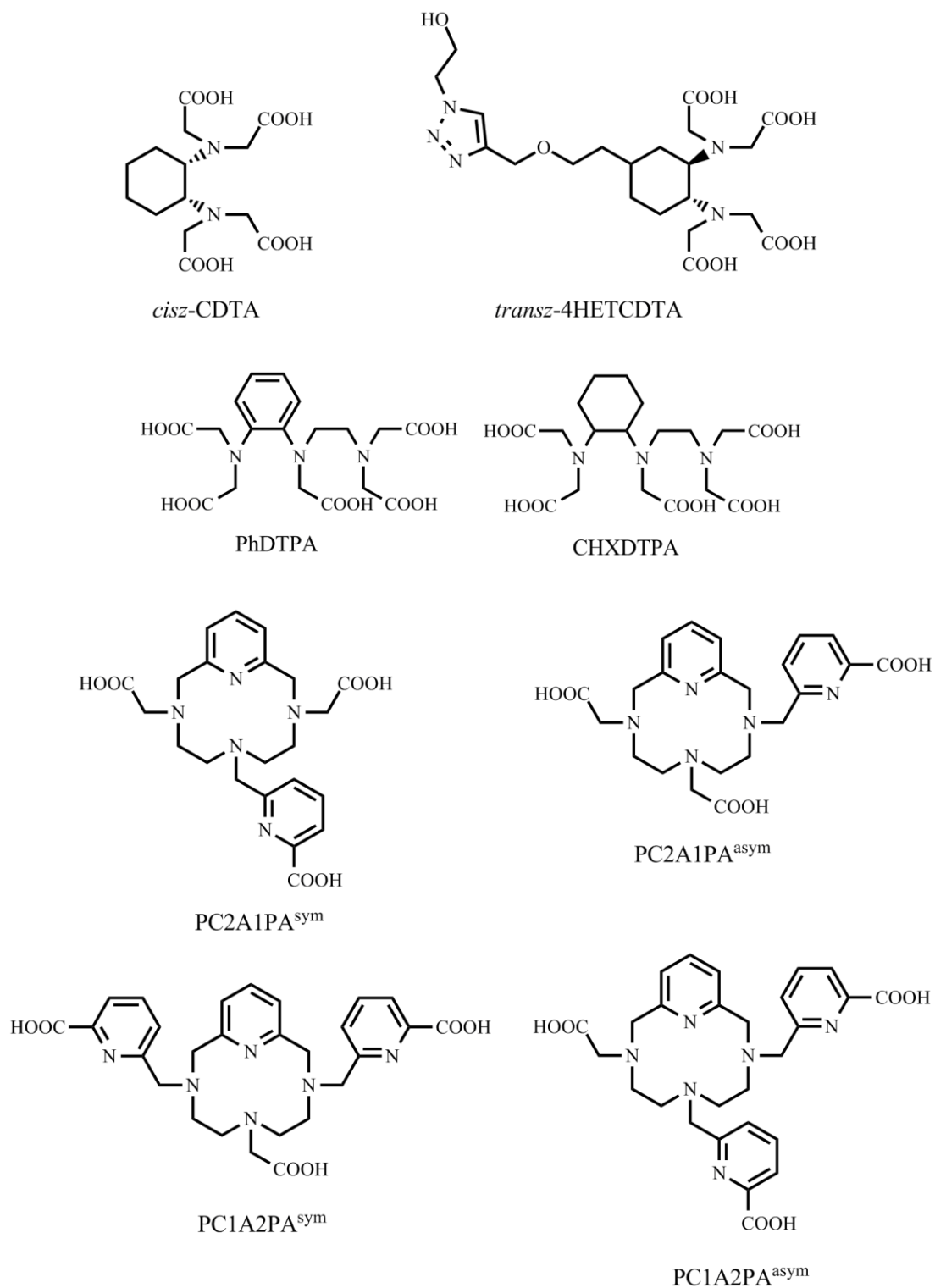
A felsorolt problémák eredményeként fellendültek azok a kutatások, amelyek az eddigieknél biztonságosabb kontrasztanyag jelöltek előállítását/jellemzését célozták. Ezen az útvonalon az egyik lehetőség a Gd^{3+} -ion szervezetközeli paramágneses fémionra történő cseréje. A Mn^{2+} -ion, valamint a nagyspinszámú Fe^{2+} - vagy Fe^{3+} -ionok és vegyületeik alkalmasak lehetnek erre a célra, ugyanakkor ezen ionok alkalmazása is stabilis és inert komplexek formájában javasolt. Irodalmi adatok alapján a Mn^{2+} -ionok komplexálására a *transz*-CDTA komplexképző jó jelöltnek számít, azonban a komplexképző *cisz*-izomerét nem vizsgálták részletesen. Ezért dolgozatomban egyik célkitűzésként a *cisz*-CDTA ligandum újbóli előállítását és komplexképző tulajdonságainak a vizsgálatát választottuk, különös tekintettel a Mn^{2+} -komplex fizikokémiai sajátosságaira.

A *transz*-CDTA komplexképző megfelelő módosításával bifunkciós ligandumok is előállíthatók, ezért munkánk során előállítottunk a *transz*-CDTA gerincén reaktív csoportokkal (alkil-azid, ill. alkin) rendelkező bifunkciós CDTA-származékokat. Ezen ligandumok modellezése céljából vizsgáltuk a 4HET-CDTA komplexképzőt, mely vázában már megtalálható a biokonjugáció során „click”-reakcióban keletkező triazol gyűrű.

A biztonságosabb kontrasztanyagok fejlesztésére egy másik lehetőség olyan ligandumok tervezése és előállítása, amelyek Gd^{3+} -komplexei kiemelkedő inertséggel rendelkeznek. Az inertség a ligandum „gerincének” merevítésével

növelhető, amit pl. egy etilén „egység” ciklohexán (CHXDTPA), valamint fenilénygyűrűvel (PhDTPA) történő helyettesítésével érhetünk el. Az irodalomban korábban már leírták ezen kelátorok előállítását, de komplexképző sajátosságait nem vizsgálták behatóan. Ennek megfelelően célul tűztük ki a CHXDTPA és a PhDTPA komplexképzők újbóli előállítását és néhány esszenciális fémionnal, ill. nagyméretű (La³⁺), közepes (Gd³⁺) és kifejezetten kisméretű Ln³⁺-ionokkal (Lu³⁺) képződő komplexeik részletes egyensúlyi, kinetikai (disszociáció, ill. oldószercseré) és szerkezeti vizsgálatát.

Az előzőekhez hasonlóan, makrociklusos ligandumok komplexei esetében is az inertség növelése a ligandum vázának merevítésével érhető el, ezért figyelmünk a makrociklusban piridincsoportot tartalmazó komplexképzőkre (piklényszármazékok, pl. PCTA) terelődtek. Az irodalmi előzmények azt mutatták, hogy az Ln(PCTA)-komplexek inertebbek Ln(DO3A)-komplexeinél, így a piklén platform egy kitűnő jelöltnek ígérkezik nagy inertségű komplexek tervezéséhez. A PCTA ligandum karboxilátsoportjait fokozatosan pikolinátsoporra cserélve a két karboxilátot és egy pikolinátot tartalmazó PC2A1PA, valamint az egy karboxilátot és két pikolinátot tartalmazó PC1A2PA ligandumok származtathatók. Az oldalláncok különböző kapcsolódási sorrendjének köszönhetően szimmetrikus és nemszimmetrikus elrendeződés is megvalósulhat. Így összességében négy komplexképző, a PC2A1PA^{sym}, a PC2A1PA^{asym}, a PC1A2PA^{sym} és a PC1A2PA^{asym} Gd³⁺-komplexeinek beható fizikokémiai vizsgálata is a céljaink között szerepelt.



1. ábra. A vizsgált ligandumok szerkezete.

Alkalmazott módszerek

A *cisz*-CDTA, PhDTPA és CHXDTPA ligandumok szintézisét irodalmi előzmények alapján valósítottuk meg és az analitikai tisztaságú komplexképzőket preparatív HPLC-s technikával kaptuk. A ligandumok szintézise során ¹H-, ¹³C-NMR, ill. ESI-MS spektroszkópiával győződünk meg a termékek szerkezetéről és tisztaságáról. A további vizsgált ligandumok külföldi partner laboratóriumokból származtak és analitikai tisztaságúak voltak.

A ligandumok protonálódási állandóit, valamint a különböző fémionokkal képződő komplexeik stabilitási és protonálódási állandóit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg 0,15 M NaCl ionerősség alkalmazása mellett 25 °C-on. A Cu²⁺-komplexek esetében a pH-potenciometriás módszerrel kapott adatokat UV-látható spektrofotometriás mérésekkel is kiegészítettük, amit a komplexek nagy stabilitása tett indokoltá. A Mn²⁺- és a Gd³⁺-komplexek stabilitási állandójának meghatározásához, továbbá a pH-potenciometriás eredmények alátámasztásához ¹H-relaxometriás méréseket is végeztünk (20 MHz proton Larmor frekvencián).

A komplexek kinetikai viselkedését fémioncsere reakciókkal, a kicserélő fémiontól függően UV-látható spektrofotometriás (Cu²⁺) vagy ¹H-relaxometriás (Zn²⁺) módszerrel végeztük. A makrociklusos komplexek disszociációkinetikai viselkedését szintén UV-látható spektrofotometriásan vagy ¹H-relaxometriásan térképeztük fel a savas közegben bekövetkező disszociációjuk követésével.

A komplexek relaxivitását, a vízcseresebességét, illetve a további relaxációs paramétereiket ¹H-relaxometria és ¹⁷O-NMR spektroszkópia segítségével határoztuk meg. A komplexek oldatbeli szerkezetének vizsgálatához szintén ¹H-NMR spektroszkópiát alkalmaztunk.

Új tudományos eredmények

1. A $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$ -komplex stabilitása és inertsége kisebb, a vízcseresebessége ugyanakkor nagyobb a *transz*-származék Mn^{2+} -komplexéhez képest. A *transz*-4HETCDTA Mn^{2+} -komplexének stabilitása hasonló az anyavegyületéhez, míg az inertsége, relaxivitása és vízcseresebessége is nagyobb a ligandum „gerincéhez” kapcsolódó triazol gyűrűnek köszönhetően.

Meghatároztuk a *cisz*-CDTA és a *transz*-4HETCDTA ligandumok protonálódási állandóit, továbbá néhány esszenciális fémionnal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} és Zn^{2+}) és Mn^{2+} -ionnal kialakuló komplexeinek a stabilitási és protonálódási állandóit. A stabilitási állandókat az EDTA és a *transz*-CDTA ligandummal képződő komplexek adatival összehasonlítva megállapítható, hogy a *cisz*-CDTA ligandum komplexeinek stabilitása, valamint pMn értéke is kisebb, mint azt a *transz*-származék esetében tapasztalták (annak ellenére, hogy a *cisz*-CDTA ligandum összbázicitása nagyobb). A *transz*-4HETCDTA összbázicitása és ennek megfelelően komplexeinek stabilitása is kisebbnek adódott a megfelelő *transz*-CDTA-komplexekhez képest, amit a triazol gyűrű elektronszívó hatásával értelmeztünk. Ugyanakkor a $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ -kompleyre jellemző pMn érték megegyezik a $\text{Mn}(\text{transz-CDTA})$ megfelelő értékével.

A Mn^{2+} -komplexek Cu^{2+} -ionnal lejárászódo cserereakcióinak tanulmányozása alapján megállapítottuk, hogy a $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$ -komplex rendkívül labilis, míg *transz*-4HETCDTA-komplex inertsége kismértékben meghaladja a $\text{Mn}(\text{transz-CDTA})$ -komplex esetében tapasztalt inertséget.

A $\text{Mn}(\text{II})$ -komplexek relaxitás értéke a *transz*- és *cisz*-CDTA esetén közel azonosnak adódott, míg a $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ -komplex relaxitása nagyobb, mint amit a $\text{Mn}(\text{transz-CDTA})$ esetében tapasztaltak, ami a $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ nagyobb rotációs-korrelációs idejének köszönhető. A vizsgált és összehasonlításként feltüntetett CDTA-komplexek közül a $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$

vízcsere sebessége a legnagyobb, de a *transz*-4HETCDTA esetében is gyorsabb, mint amit a Mn(*transz*-CDTA)-komplexre meghatároztak.

Összességében megállapítható, hogy a *transz*-CDTA alkalmasabb a Mn²⁺-ion komplexálására, mint a *cisz*-izomer, így a célzott diagnosztikai eljárásokhoz szükséges bifunkciós ligandumok (BFL) előállítását is erre a „platformra” kell alapozni. A *transz*-4HETCDTA vizsgálatával BFL ligandumokat modelleztünk, amelyek a kapott kedvező paraméterek (nagy termodinamikai stabilitás és inertség, megfelelő relaxációsebességet növelő hatás, gyors vízcsere sebesség) alapján megfelelőek lehetnek az ⁵⁵Mn- (MRI) és az ⁵²Mn- (PET) izotópok komplexálására duális (MRI-PET) képalkotáshoz.

1. táblázat. A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló nyíltláncú ligandumok és Mn²⁺-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei (25 °C).

	<i>transz</i> - 4HETCDTA	<i>cisz</i> -CDTA	<i>transz</i> - CDTA	EDTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	22,25	23,32	23,09	21,14
$\log K_{MnL}$	13,80 (3)	14,19 (2)	14,32	12,46
pMn ^a	8,62	7,82	8,68	7,83
k_1 (M ⁻¹ s ⁻¹)	$(2,97 \pm 0,08) \times 10^2$	$(1,02 \pm 0,09) \times 10^5$	$4,0 \times 10^2$	$5,2 \times 10^4$
$t_{1/2}$ (óra) ^a	16,2	0,47	12,1	0,076
r_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	4,56	3,79	3,65	3,23
k_{ex}^{298} ($\times 10^7$ s ⁻¹)	17,6 $\pm$ 4,4	22,5 $\pm$ 0,5	14,0	47,1

^a pH = 7,4

2. Előállítottunk fenil- (PhDTPA), valamint ciklohexil- „egységet” (CHXDTPA) tartalmazó DTPA-származékokat, melyek Gd^{3+} -ion iránti affinitása a merevebb szerkezetük miatt kisebb a DTPA-hoz képest. A Gd^{3+} -komplexek inertsége meglepő módon csak kis mértékben nőtt a ligandum „gerincének” a merevítése hatására, míg a komplexek relaxivitása és a vízcseresebességük is javult.

Meghatároztuk a PhDTPA és CHXDTPA komplexképzők protonálódási állandóit, melyek összege a CHXDTPA esetében három nagyságrenddel nagyobbak, míg a PhDTPA esetében három nagyságrenddel kisebbnek adódott a DTPA megfelelő értékénél. Ennek megfelelően a vizsgált kétértékű (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} és Zn^{2+}) fémionokkal, ill. a lantanoida(III)-ionokkal (La^{3+} , Gd^{3+} és Lu^{3+}) a CHXDTPA kelátor alkotja a legstabilabb, a PhDTPA pedig a legkisebb stabilitású komplexeket. A látszólagos állandónak tekinthető pGd értékek közül a $Gd(DTPA)$ esetében kaptuk a legnagyobb állandót, ami arra utal, hogy a DTPA-származék ligandumok gerincét érintő módosítások nem növelik a komplexek látszólagos stabilitását.

A kinetikai vizsgálatok eredményei alapján számított felezési idők összehasonlításával megállapítható, hogy a $Gd(PhDTPA)$ -komplex 2,5-szer inertebb, mint a $Gd(DTPA)$ -kelát. A $Gd(CHXDTPA)$ -komplex esetében különböző izomerek képződését tapasztaltuk, amelyek különböző sebességgel disszociálnak. Ezen izomerek közül az egyik a $Gd(DTPA)$ -hoz hasonló inertséggel rendelkezik, míg a másokra jellemző felezési idő a $Gd(DTPA)$ -komplexénél 17,5-szer nagyobb. A $Gd(CHXDTPA)$ szerkezeti izomerjeinek a létezését oldatfázisban az Eu^{3+} - és Yb^{3+} -komplexek 1H -NMR spektroszkópiás vizsgálatával is sikerült alátámasztani, ezek elválasztását ugyanakkor nem sikerült megvalósítani (HPLC, CE technikákkal).

Mindkét vizsgált komplex relaxivitása nagyobb, mint a $Gd(DTPA)$ -é (amit a ligandum molekulatömegének a növekedése okoz), valamint a $Gd(PhDTPA)$

vízcseresebessége ötször, míg a Gd(CHXDTPA)-é hússzor nagyobb, mint azt a Gd(DTPA) esetében tapasztalták.

Az eredményeink alapján a DTPA-származék ligandumok „gerincének” a merevítésével meglepő módon nem sikerült számottevően javítani a képződő Gd³⁺-komplexek inertségét, amit nem ellensúlyoz ezen Gd³⁺-kelátok Gd(DTPA)-komplexhez mért nagyobb relaxivitása. A Gd(CHXDTPA) izomerkomplexek röntgenszerkezete nem ismert, de a kinetikai, ill. az ¹H-NMR spektroszkópiás mérések alapján ezen izomerek szerkezetében jelentős a különbség, amely különbségek „megjelenítését” DFT módszerrel próbáljuk megközelíteni.

2. táblázat. A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló nyíltláncú ligandumok és Gd³⁺-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei (25 °C).

	PhDTPA	CHXDTPA	DTPA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	24,06	30,40	27,19
$\log K_{GdL}$	18,20 (1)	22,83 (3)	22,03
pGd ^a	16,37	18,81	19,44
$k_1 (M^{-1}s^{-1})$	4,1±0,4	17,1±0,1	1,23±0,03
$t_{1/2}$ (óra) ^a	530	250	3534
$r_1 (mM^{-1}s^{-1})$	5,80	5,40	4,69
$k_{ex}^{298} (\times 10^6 s^{-1})$	16,4±1,0	65,6±7,8	3,3

^a pH = 7,4

3. Pikolinát- és acetátcsoportokat tartalmazó piklénszármazékok vizsgálata során megállapítottuk, hogy az oldalláncok nemszimmetrikus elrendeződésének hatására a Gd^{3+} -komplexek kedvezőbb koordinációs kémiai paraméterekkel rendelkeznek, ami az axiális kötőhely lazító hatásával magyarázható.

A $PC2A1PA^{sym}$ és $PC2A1PA^{asym}$ oktaedentát, míg a $PCA2PA^{sym}$ és $PCA2PA^{asym}$ nonadentát ligandumok egyensúlyi és a Gd^{3+} -komplexei kinetikai viselkedésének vizsgálatai azt mutatták, hogy a két pikolinát- és egy acetátcsoportot tartalmazó származékok stabilabb és inertebb komplexet képeznek az egy pikolinát- és két acetátcsoportot tartalmazó származékok komplexeihez képest. Az utóbbiak pedig stabilabb komplexet képeznek, mint azt a PCTA-komplexek esetében tapasztalták. Megfigyeltük továbbá, hogy a nemszimmetrikus elrendeződésű ligandumok komplexei minden esetben kedvezőbb paraméterekkel rendelkeztek a szimmetrikus származékoknál az MRI alkalmazások szempontjából, amit az axiális kötőhely lazító hatásával magyaráztunk.

Az egy pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok Gd^{3+} -komplexei esetében tapasztaltuk a legnagyobb relaxivitást, mivel ezek esetében egy vízmolekula is koordinálódik a fémionhoz a ligandum donoratomjai mellett. A $PCA2PA^{sym}$ és $PCA2PA^{asym}$ Gd^{3+} -komplexei esetében a relaxitás kisebb, mivel ezekben a komplexekben nem (nemszimmetrikus) vagy csak részben (szimmetrikus) koordinálódik vízmolekula a központi fémionhoz. A $Gd(PC2A1PA^{sym})$ - és $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -kelátok vízcseresebességében hússzoros különbséget tapasztaltunk, a $Gd(PC2A1PA^{sym})$ esetében kisebb, míg az $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -komplex esetében nagyobb a vízcseresebesség, mint a $Gd(PCTA)$ esetében az irodalomban publikált érték. A partner-laboratóriumokban végzett DFT számolások alapján ezen különbségek a koordinálódó vízmolekula helyzetével magyarázhatók. A $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -komplex esetében fémionhoz koordinálódó

vízmolekula a trigonális prizma egyik csúcsán helyezkedik el, ami rövidebb Gd-O kötéstávolságot, és lassabb vízcserét eredményez, mint azt az oldalláncok nemszimmetrikus elrendeződésekor tapasztaltuk, amelyben a koordinálódó vízmolekula a trigonális hasáb oldalát „fedő” pozícióban helyezkedik el.

A termodinamikai és kinetikai (képződés, disszociáció és oldószercseré) adatok alapján a PC2A1PA ligandumok felveszik a versenyt az irodalomban „arany standardként” elfogadott DOTA kelátorral, így a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásra is megfelelőek lehetnek. Az MRI képalkotás tekintetében ugyanakkor a Gd(PC2A1PA^{asym})-komplex jobb jelöltnek számít nagyobb stabilitásának, inertségének és relaxivitásának köszönhetően.

3. táblázat. A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló makrociklusos ligandumok és Gd³⁺-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei (25 °C).

	PC2A1PA ^{sym}	PC2A1PA ^{asym}	PC1A2PA ^{sym}	PC1A2PA ^{asym}	PCTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	23,69	25,13	26,66	25,49	21,32
$\log K_{GdL}$	20,49 (2)	22,37 (3)	23,56	23,44 (2)	18,48
pGd ^a	17,74	20,25	20,69	21,83	16,81
k_1 (M ⁻¹ s ⁻¹)	(6,9±0,1) ×10 ⁻⁴	(2,13±0,08) ×10 ⁻⁴	(1,45±0,07) ×10 ⁻⁴	(6,3±0,2) ×10 ⁻⁷	5,08 ×10 ⁻⁴
$t_{1/2}$ (perc) ^a	167	542	845	75506	231
r_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	4,74	4,95	3,58	2,10	7,09
k_{ex}^{298} (×10 ⁶ s ⁻¹)	1,08±0,02	22,5±2,3	-	-	14,3

^a c_{H+} = 0,1 M

Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Vizsgálataink a poliamino-polikarboxilát típusú ligandumok koordinációs kémiai tulajdonságaihoz kapcsolódó alapkutatás jellegűek, amelynek eredményei az orvosi diagnosztikában, elsősorban PET és MRI kontrasztanyagok fejlesztése során lehetnek hasznosak.

A *cisz*-CDTA és a *transz*-4HETCDTA ligandumok vizsgálata során tett megállapításainkat már alkalmazza is az irodalom, hiszen a Mn^{2+} -ion koordinálására a *transz* helyzetű izomerek alkalmazására helyeződött a hangsúly. A *transz*-4HETCDTA modellvegyületből származtatható bifunkciós ligandumokkal a közelmúltban már jelent meg közlemény, ami PET és MRI duális képalkotására alkalmas Mn^{2+} -alapú kontrasztanyag jelölt vegyület előállítását és vizsgálatát mutatja be. Ezen vizsgálatok felfutására lehet számítani a közeljövőben, mivel a *transz*-CDTA ligandumra alapozó bifunkciós kelátorok alkalmasak lehetnek *in vivo* felhasználásra is.

Sokkal érdekesebbek ugyanakkor a makrociklusos ligandumok vizsgálata során kapott eredményeink. Ezek az eredmények rámutattak arra, hogy a ligandum oldalláncainak a kapcsolódási pontjai is eszközként használhatók a képződő kelátok fizikokémiai paraméterinek a finombeállítására. A PC2A1PA és a PC1A2PA ligandumok alkalmazására a franciaországi székhelyű Guerbet cég szabadalmat birtokol, így ezen vegyületek Ln^{3+} -komplexei valós alkalmazására reális esély van (a Gd^{3+} -komplex mint MRI, az Eu^{3+} , a Tb^{3+} -komplexek, mint lumineszcens próbák, valamint egyes Ln^{3+} -izotópok radiofarmakonok fejlesztését tehetik lehetővé).

Tudományos közlemények

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Le Fur, M; **Molnár, E**; Beyler, M; Fougère, O; Esteban-Gómez, D; Rousseaux, O; Tripier, R; Tircsó, G; Platas-Iglesias, C. Expanding the Family of Pyclen-Based Ligands Bearing Pendant Picolinate Arms for Lanthanide Complexation INORGANIC CHEMISTRY 57: 12 pp. 6932-6945. 14 p. (2018)

2. Le Fur, M; **Molnár, E**; Beyler, M; Kálmán, FK; Fougère, O; Esteban-Gómez, D; Rousseaux, O; Tripier, R; Tircsó, G; Platas-Iglesias, C. A Coordination Chemistry Approach to Fine-Tune the Physicochemical Parameters of Lanthanide Complexes Relevant to Medical Applications CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL 24: 13 pp. 3127-3131. 8 p. (2018)

3. **Molnár, E**; Váradi, B; Garda, Z; Botár, R; Kálmán, FK; Tóth, É; Platas-Iglesias, C; Tóth, I; Brücher, E; Tircsó, G. Remarkable differences and similarities between the isomeric Mn(II)- cis- and trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetate complexes INORGANICA CHIMICA ACTA 472 pp. 254-263. 10 p. (2018)

4. Vanasschen, C; **Molnár, E**; Tircsó, G; Kálmán, FK; Tóth, É; Brandt, M; Coenen, HH; Neumaier, B. Novel CDTA-based, Bifunctional Chelators for Stable and Inert MnII Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization INORGANIC CHEMISTRY 56: 14 pp. 7746-7760. 15 p. (2017)

További közlemények

5. Garda, Z; **Molnár, E**; Kálmán, FK; Botár, R; Nagy, V; Baranyai, Z; Brücher, E; Kovács, Z; Tóth, I; Tircsó, G. Effect of the nature of donor atoms on the thermodynamic, kinetic and relaxation properties of Mn(II) complexes formed

with some trisubstituted 12 membered macrocyclic ligands FRONTIERS IN CHEMISTRY 6 Paper: 232, 14 p. (2018)

6. Le Fur, M; Beyler, M; **Molnar, E**; Fougere, O; Esteban-Gomez, D; Tircso, G; Platas-Iglesias, C; Lepareur, N; Rousseaux, O; Tripier, R. Stable and Inert Yttrium(III) Complexes with PycLen-Based Ligands Bearing Pendant Picolinate Arms: Toward New Pharmaceuticals for beta-Radiotherapy. INORGANIC CHEMISTRY 57: 4 pp. 2051-2063. 13 p. (2018)

7. Le Fur, M; Beyler, M; **Molnar, E**; Fougere, O; Esteban-Gómez, D; Tircsó, G; Platas-Iglesias, C; Lepareur, N; Rousseaux, O; Tripier, T. The role of the capping bond effect on pycLen natY³⁺/90Y³⁺ chelates: full control of the regiospecific N-functionalization makes the difference CHEMICAL COMMUNICATIONS 53: 69 pp. 9534-9537. 4 p. (2017)

8. **Molnar, E**; Camus, N; Patinec, V; Rolla, GA; Botta, M; Tircso, G; Kalman, FK; Fodor, T; Tripier, R; Platas-Iglesias, C. Picolinate-Containing Macrocyclic Mn²⁺ Complexes as Potential MRI Contrast Agents. INORGANIC CHEMISTRY 53: 10 pp. 5136-5149. 14 p. (2014)

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.



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

Nyilvántartási szám: DEENK/120/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth-Molnár Enikő
Neptun kód: BTLO0N
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10055218

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

1. Le Fur, M., **Molnár, E.**, Beyler, M., Kálmán, F. K., Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Rousseaux, O., Tripier, R., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C.: A Coordination Chemistry Approach to Fine-Tune the Physicochemical Parameters of Lanthanide Complexes Relevant to Medical Applications.
Chem.-Eur. J. 24 (13), 3127-3131, 2018. ISSN: 0947-6539.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201705528>
IF: 5.16 (2017)
2. Le Fur, M., **Molnár, E.**, Beyler, M., Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Rousseaux, O., Tripier, R., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C.: Expanding the Family of PycLen-Based Ligands Bearing Pendant Picolinate Arms for Lanthanide Complexation.
Inorg. Chem. 57 (12), 6932-6945, 2018. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00598>
IF: 4.7 (2017)
3. **Molnár, E.**, Váradi, B., Garda, Z., Botár, R., Kálmán, F. K., Tóth, É., Tóth, I., Brücher, E., Tircsó, G.: Remarkable differences and similarities between the isomeric Mn(II)-cis- and trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetate complexes.
Inorg. Chim. Acta. 472 (1), 254-263, 2018. ISSN: 0020-1693.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.071>
IF: 2.264 (2017)
4. Vanasschen, C., **Molnár, E.**, Tircsó, G., Kálmán, F. K., Tóth, É., Brandt, M., Coenen, H. H., Neumaier, B.: Novel CDTA-based, Bifunctional Chelators for Stable and Inert Mn Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization.
Inorg. Chem. 56 (14), 7746-7760, 2017. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00460>
IF: 4.7





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 (4)

5. Garda, Z., **Molnár, E.**, Kálmán, F. K., Botár, R., Nagy, V., Baranyai, Z., Brücher, E., Kovács, Z., Tóth, I., Tircsó, G.: Effect of the Nature of Donor Atoms on the Thermodynamic, Kinetic and Relaxation Properties of Mn(II) Complexes Formed With Some Trisubstituted 12-Membered Macrocyclic Ligands.
Front. Chem. 6, 1-14, 2018. EISSN: 2296-2646.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2018.00232>
IF: 4.155 (2017)
6. Le Fur, M., Beyler, M., **Molnár, E.**, Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C., Lepareur, N., Rousseaux, O., Tripier, R.: Stable and Inert Yttrium(III) Complexes with Pyclen-Based Ligands Bearing Pendant Picolinate Arms: Toward New Pharmaceuticals for β -Radiotherapy.
Inorg. Chem. 57 (4), 2051-2063, 2018. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02953>
IF: 4.7 (2017)
7. Le Fur, M., Beyler, M., **Molnár, E.**, Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C., Lepareur, N., Rousseaux, O., Tripier, R.: The role of the capping bond effect on pyclen $\text{natY3+}/90\text{Y3+}$ chelates: full control of the regiospecific N-functionalization makes the difference.
Chem. Commun. 53 (69), 9534-9537, 2017. ISSN: 1359-7345.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C7CC05088G>
IF: 6.29
8. **Molnár, E.**, Camus, N., Patinec, V., Rolla, G. A., Botta, M., Tircsó, G., Kálmán, F. K., Fodor, T., Tripier, R., Platas-Iglesias, C.: Picolinate-Containing Macrocyclic Mn(II) Complexes as Potential MRI Contrast Agents.
Inorg. Chem. 53 (10), 5136-5149, 2014. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ic500231z>
IF: 4.762

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 36,731

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
16,824

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

Debrecen, 2019.03.27.

