



1949

**FÉMKOMPLEXEK MINT POTENCIÁLIS
DIAGNOSZTIKAI KÉSZÍTMÉNYEK:
ELŐÁLLÍTÁS ÉS KÉMIAI JELLEMZÉS**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

szerző: Csupász Tibor

témavezetők: Dr. Tóth Imre professzor emeritus
Dr. Tircsó Gyula egyetemi tanár

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2023

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács **Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/2 Koordinációs és analitikai kémia programja** keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi/műszaki doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából. Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.*

Debrecen, 2023. szeptember 7.

.....
a jelölt aláírása

*Tanúsítom, hogy **Csupász Tibor** doktorjelölt **2017- 2023** között a fent megnevezett Doktori Iskola **K/2 Koordinációs és analitikai kémia** programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javaslom.*

Debrecen, 2023. szeptember 7.

.....
a társtémavezető aláírása

*Tanúsítom, hogy **Csupász Tibor** doktorjelölt **2017- 2023** között a fent megnevezett Doktori Iskola **K/2 Koordinációs és analitikai kémia** programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javaslom.*

Debrecen, 2023. szeptember 7.

.....
a társtémavezető aláírása

FÉMKOMPLEXEK MINT POTENCIÁLIS DIAGNOSZTIKAI KÉSZÍTMÉNYEK: ELŐÁLLÍTÁS ÉS KÉMIAI JELLEMZÉS

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a **Kémia** tudományágban

Írta: **Csupász Tibor** okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem **Kémiai Tudományok Doktori Iskolája**
(K/2 Koordinációs és analitikai kémia programja) keretében

Témavezetők: Dr. Tóth Imre
Dr. Tircsó Gyula

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2023.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretnék köszönetet mondani Dr. Tóth Imrének, aki 2016-ban befogadott a kutatócsoportba és vállalta témavezetésem. Az évek során a kémia tudomány számos területén kipróbálhattam magam, szakmai tudásával és segítségével pedig idejét nem sajnálva segítette előrehaladásomat és fejlődésemet. Köszönetet szeretnék mondani Dr. Tircsó Gyulának is, aki szintén befogadott a kutatócsoportba és segítette munkámat a preparatív és analitikai kémia világában. Idejére bármikor számíthattam kérdéseim megválaszolására, szakmai tapasztalatát mind az oktatás, mind a kutatás terén szívesen megosztotta velem, ezzel segítve fejlődésemet.

Továbbá szeretném megköszönni Dr. Brücher Ernőnek, Dr. Kálmán Ferencnek és Dr. Baranyai Zsoltnak, hogy szintén számíthattam rájuk szakmai kérdések megvitatásában és a felmerülő problémák megoldásában. Köszönet illeti a Ritka(föld)fém Kutatócsoport jelenlegi és korábbi tagjait is, Takács Katalint, Dr. Garda Zoltánt, Dr. Tóth-Molnár Enikőt, Dr. Babinszkiné Farkas Editet, Botár Richárdot, Bunda Szilviát, Várad Balázst, Silyéné Madarasi Enikőt, Kapus Istvánt, Szilágyi Balázst, Sajtos Gergőt, Dahman Bayar Abdulghafoor Wahab-t és Debretsion Abraham Estifanos-t. Baráti szavaik motiváltak, a csoport felhőtlen légköre pedig biztosította számomra, hogy jól érezzem magam közöttetek. Szeretnék köszönetet mondani azon hallgatók felé is, akik bizalmukkal megtiszteltek és témavezetőként segíthettem a kutatói pályájuk első lépéseiben. Köszönöm Lakatos Gergőnek, Fekete Zsuzsának, Nagy Antóniának, Szabó Attilának, Tankóczy Ádámnak, Maruzsi Domonkosnak, Olajos Dávidnak, Zsoldos Patriknak, Tety Izzati-nak, Happy Fignes-nek és Douangdara Kongphaly-nak.

Szeretném megköszönni feleségemnek, Csupász-Szabó Hanna Juditnak azt a biztatást és szeretetet, amellyel segítette előrehaladásomat, minden támogató szaváért és motivációjáért nagyon hálás vagyok. Köszönettel tartozom szüleimnek, testvéreimnek és feleségeiknek, keresztszüleimnek és a családom összes tagjának, akik megteremtették annak a lehetőségét, hogy eljussak idáig. Fáradtságos munkájuk és segítségük könnyebbé tette számomra az utat az életben. Köszönöm Dr. Sebestyén Annamáriának az őszinte barátságát és támogatását.

Kutatásainkat a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) K-128201, NKFIH K-120224 és K-134694 sz. pályázatai és a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és GINOP-2.3.3-15-2016-00004 projektek támogatták. Továbbá köszönöm a DE Kémiai Tudományok Doktori Iskola vezetőségének a programban való részvétel lehetőségét.

TARTALOMJEGYZÉK

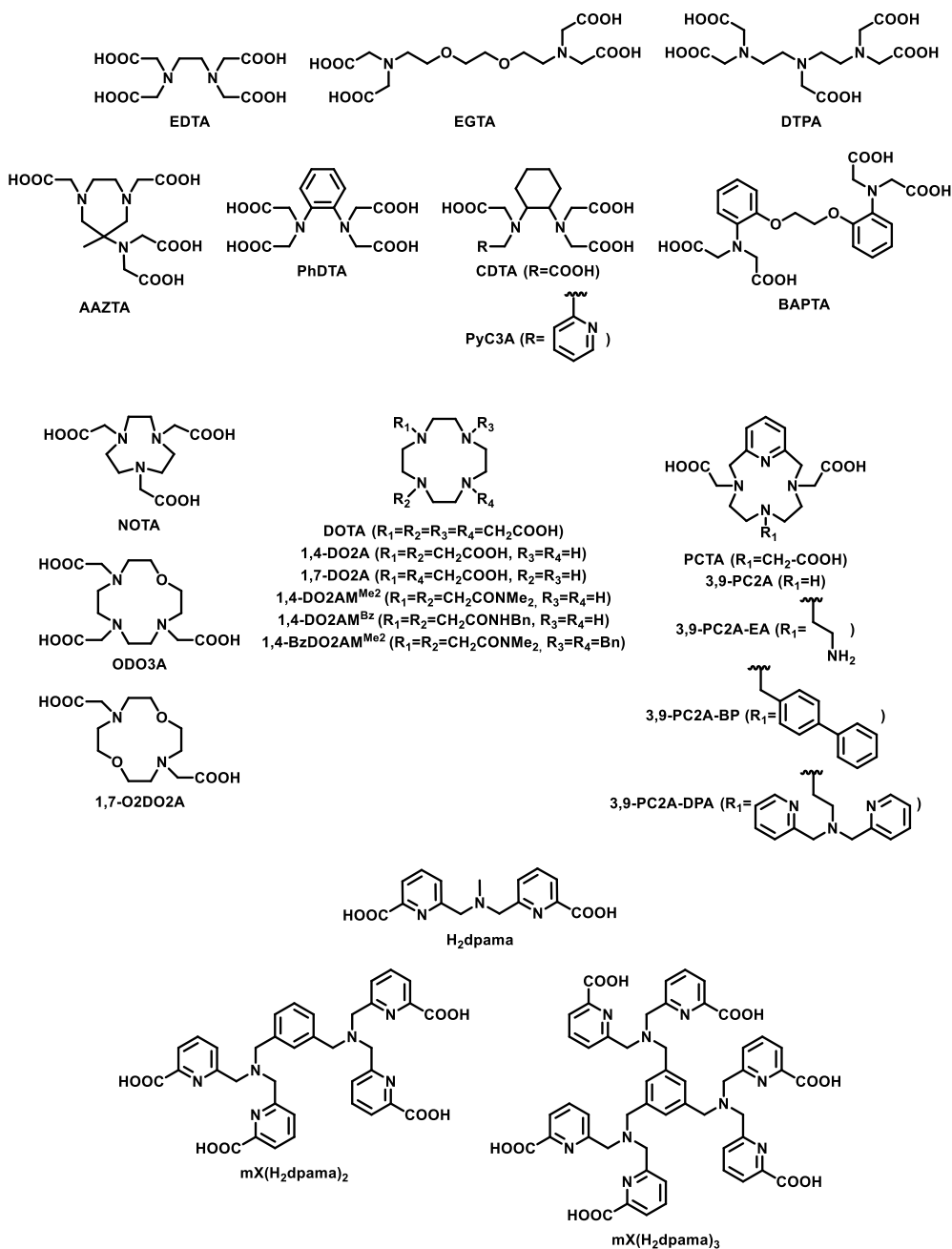
1. Bevezetés és célkitűzés	1
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Orvosdiagnosztikai módszerek és a fémkomplexek kapcsolata	6
2.1.1. Az alkalmazott PET-izotópok és felhasználásuk	7
2.1.2. Mágneses rezonanciás képalkotás és a relaxivitás	9
2.1.3. Mágneses rezonanciás képalkotás kontrasztanyagai	13
2.2.1. A Mn(II)-komplexek koordinációs kémiai jellemzése.....	16
2.2.2. A Mn(II)-komplexek érzékenyítésének lehetőségei	20
2.3. A polioxopalladát (POP) komplexek szerkezete oldatokban	24
3. Alkalmazott módszerek és kísérleti körülmények	31
3.1. Ligandumok/komplexek előállítása és szerkezetük igazolása során alkalmazott eljárások.....	31
3.2. Az előállított ligandumok és fémkomplexek egyensúlyi vizsgálata ...	32
3.3. A Mn(II)-komplexek disszociációs vizsgálata során alkalmazott módszerek.....	35
3.4. A Mn(II)-komplexek relaxációs sajátságainak jellemzésére használt módszerek.....	36
3.5. ¹ H- és ¹⁷ O-NMR relaxometriás módszerek alkalmazása	38
3.6. A POP komplexek jellemzésére alkalmazott NMR módszerek	39
4. Eredmények és értékelésük	40
4.1.1. A makrociklusban oxigénatomot tartalmazó ligandumok előállítása	40
4.1.2. Az <i>O</i> -piklén alapú ligandumok és fémionokkal alkotott komplexeinek egyensúlyi jellemzése	50
4.1.3. A Mn(II)-komplexek inertségének vizsgálata	64
4.1.4. A Mn(II)-komplexek relaxivitása.....	77
4.1.5. A [Mn(3,9-OPC2A)]- és [Mn(3,9-OPC2AM)]-komplexek vízcseresebessége és relaxitásuk térerő függése (NMRD).....	80

4.1.6. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AMP^{pipBn}})]^{2+}$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ - komplexek kölcsönhatása HSA-val	85
4.2.1. M(III)-fémiont tartalmazó polioxo-palladátok multinukleáris NMR vizsgálatai	89
4.2.2. Ga(III)-, In(III)- és Tl(III)-POP komplexek jellemzése	90
4.2.3. Bi(III)-POP komplexek jellemzése	102
5. Összefoglalás	109
6. Summary	113
7. Irodalomjegyzék	I
8. Függelék	XIII

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ RÖVIDÍTÉSEK

BOM:	Benziloximetilcsoport (B enzyloxy m ethyl group)
CE-MRA:	Kontrasztos Mágneses Rezonanciás Angiográfiás vizsgálat (C ontrast enhanced- M agnetic R esonance A ngiography)
CPMG :	Carr-Purcell-Meiboom-Gill szekvencia
DFO :	Deferoxamin B
DFT :	Sűrűségfunkcionál elmélet (D ensity- F unctional T heory)
FDG :	¹⁸ F-fluor-dezoxi-glükóz
HSA :	Humán Szérum Albumin (H uman S erum A lbumin)
KA :	Kontrasztanyag (C ontrast A gent)
MEP :	Molekuláris Elektrosztatikus Potenciál (M olecular E lectrostatic P otential)
MRA :	Mágneses Rezonanciás Angiográfia (M agnetic R esonance A ngiography)
MRI :	Mágneses Rezonanciás Képalkotás (M agnetic R esonance I maging)
NMR :	Mágneses magrezonancia (N uclear M agnetic R esonance)
NMRD :	N uclear M agnetic R elaxation D ispersion (relaxációs idő változása a térerő függvényében)
NSF :	Nefrogén Szisztémás Fibrózis (N ephrogenic S ystemic F ibrosis)
PET :	Pozitron Emissziós Tomográfia (P ositron E mission T omography)
POM :	Polioxometallát
POP :	Polioxopalladát
PSMA :	Prosztata specifikus membránantigén (P rostate- S pecific M embrane A ntigen)
SSTR :	Szomatosztatin receptorok (S omatostatin R eceptor)
TAT :	Célzott alfa-terápia (T argeted A lpha T herapy)

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ SZERKEZETEK



1. Bevezetés és célkitűzés

A fémkomplexek előállítása és felhasználása számos tudományterületen fontossá vált az elmúlt évtizedekben, az orvostudomány és a gyógyítás pedig ma már elképzelhetetlen lenne ilyen vegyületek nélkül. A történelem során ugyan számos fémiont tartalmazó vegyületet használtak főként betegségek kezelésében (pl. rézsók alkalmazása gyulladásos területeken¹ vagy az ezüst vegyületek antimikrobiális hatása),² azonban felhasználásuk csupán tapasztalati úton szerzett tudáson alapult, sok esetben hatásosságuk oka nem volt bizonyítható. A huszadik század technikai fejlődésével és a modern fizika, kémia és biológia kialakulásával kezdődött meg a készítmények hatásának értelmezése és igazolása, manapság pedig a kutatások főként a fémkomplexek fejlesztésére és alkalmazhatóságuk kiterjesztésére irányulnak. A fémkomplexek kémiáját a Debreceni Egyetemen több mint 50 éve kutatják. A Ritka(föld)fém kutatócsoport az MRI kezdete óta (1985) foglalkozik a Gd(III)-alapú kontrasztanyagok kutatásával. Ez a kutatási irány az elmúlt évtizedben kiegészült más, főleg Mn(II)-alapú kontrasztanyag-jelöltek fejlesztéssel, de elkezdődött egyéb diagnosztikai és/vagy terápiás alkalmazást célzó fémkomplexek kutatása is.

Az MRI és a PET diagnosztikai módszereket az 1980-as évektől kezdve alkalmazzák és fejlesztésüknek köszönhetően napjainkban az orvosi diagnosztika mindennapi részévé váltak. Számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik mindkét módszer és a technika fejlődésével létrejövő bimodális PET-MRI képes ezeket ötvözni is. Az MRI módszer segédanyagok nélkül is működik, de hatékonyságát paramágneses fémiont (pl. Gd(III), Mn(II), Fe(III). stb.) tartalmazó származékok, kontrasztanyagok alkalmazásával növelhetjük, míg a PET módszerben alkalmazott pozitront emittáló izotópok használata megkerülhetetlen.

Az emberi szervezet számára toxikus fémionokat kelátképző vegyületekkel alkotott komplexként lehet alkalmazni, amelyek általában szerves ligandumok. A forgalomban lévő MRI kontrasztanyagok nyíltláncú és makrociklusos származékok komplexeiként elérhetők, melyekben jelenleg kizárólag a paramágneses Gd(III)-ion található. Alkalmazásának fő oka a kiváló mágneses és relaxációs tulajdonságaiban (pl. 7 párosítatlan elektront tartalmaz, nagy mágneses momentum stb.) rejlik. Azonban az elmúlt évek néhány eredménye megkérdőjelezte a Gd(III)-tartalmú kontrasztanyagok addig kiemelkedőnek tekinthető biztonságosságát. A bizalom megingásának

egyik oka a diagnosztikai központok környezetében lévő felszíni vizek Gd(III)-koncentrációjának növekedése.³ A Gd(III)-származékok szennyvízhálózaton keresztül történő kijutása nem szabályozott, ráadásul a természetbe kerülő Gd(III)-származékok (akár szabad, akár komplexált formája) toxikus hatása a bioszférában nyilvánvaló. A felhalmozódási jelenséget pozitív gadolinium anomáliának nevezzük.⁴ Továbbá a Gd(III)-komplexek alkalmazását összefüggésbe hozták az NSF nevű betegséggel, amelyet elsősorban az MRI vizsgálatokon átesett vesebetegek esetében tapasztaltak. A betegség megjelenése⁵ és a Gd(III)-komplexek alkalmazásával való összekapcsolása⁶ között közel egy évtized telt el. Később már az egészséges vesefunkciójú betegek esetében is megfigyelték a kontrasztanyagok felhalmozódását és akkumulálódását a páciensekben, ennek hatására a betegről készült diagnosztikai képek idővel állandó háttér jelet mutatnak a felhalmozódás helyén, mellyel a diagnózis nehezebbé válik. Ráadásul bizonyos Gd(III)-kontrasztanyagok ismételt injektálását követően (főként a nyíltláncú származékok esetében) a toxikus fémion felszabadulhat a komplexből és a szervezet szöveiteiben (pl. agy és csont) felhalmozódhat.

Ugyan a Gd(III)-tartalmú kontrasztanyagok fejlesztése továbbra is fontos részét képezi a kutatásoknak (elsősorban a komplexek inertségének növelésével kapcsolatban), egy másik alternatíva lehet olyan endogén fémionok komplexeinek előállítása, amelyek biztonságosabban alkalmazhatóak a diagnosztikai eljárások során. Az esszenciális Mn(II)-ion mágneses és relaxációs paraméterei ugyan elmaradnak a Gd(III)-ionétól (5 párosítatlan elektron, kisebb mágneses momentum, rövidebb elektronrelaxációs idő), azonban a szervezet metabolikus útvonalai képesek megszabadulni az esetlegesen felhalmozódott Mn(II)-iontól. Emellett nagy előnye a Gd(III)-ionnal szemben, hogy izotópjai közül az ⁵⁵Mn mint MRI, míg az ⁵²Mn mint PET diagnosztikai ágensek alapjait képezhetik.

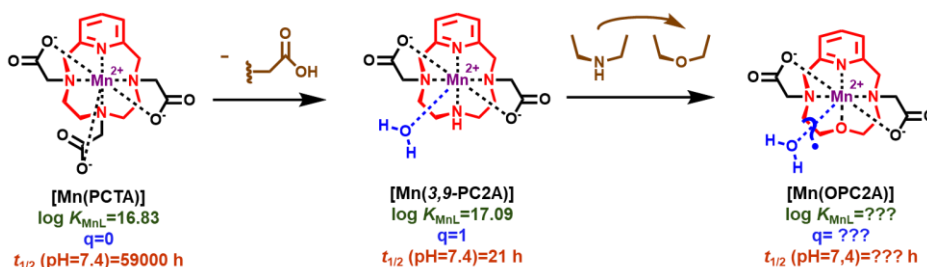
A szabad Mn(II)-ion nagy mennyiségben történő alkalmazásának (pl. MnCl₂ formában) a fémion toxicitása szab gátat (intravénás injekciós esetben az LD₅₀ = 0,3 mmol/kg),⁷ így elsősorban a neurotoxikus hatás elkerülése miatt fontos a fémion „becsomagolása”. A biztonságos alkalmazás feltétele olyan Mn(II)-ion komplexálására alkalmas ligandumok előállítása, melyek stabil komplexet képeznek a fémionnal és a képzett komplex inertsége kielégítő, a szervezetben történő esetleges disszociációja minimalizálható. Mivel a szervezetben előforduló endogén fémionok (pl. Cu(II), Zn(II), Ca(II), Mg(II)) vagy bioligandumok (pl. szervesen bioanionok fehérjék stb.) a szervezetben

kicserélődési reakciók sorával próbálják a véges termodinamikai stabilitással rendelkező komplexekből a fémionokat kiszorítani, így a kutatások főként a komplexek inertségének javítására fókuszálnak. Emellett értelemszerűen az MRI ágensként való felhasználás nélkülözhetetlen feltétele a komplex megfelelő relaxivitása is, amit legegyszerűbben a fémionhoz koordinálódó vízmolekula segítségével tudjuk elérni.

A Mn(II)-ion koordinációs kémiai tulajdonságai alapján is kihívást jelenthet olyan ligandumok előállítása, amelyek eleget tesznek az alkalmazhatóság feltételeinek (gondoljunk csak a 3d átmenetifémek Irving–Williams sorára, melyek az általuk képzett komplexek relatív stabilitására utal: $\text{Mn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Co(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)} > \text{Zn(II)}$)⁸, azonban az irodalomban található ismeretek és kutatócsoportunk eddigi eredményei alapján jól tervezhető módon a Mn(II)-ion megkötésére alkalmas ligandumokat állíthatunk elő. 2017-ben ebbe a munkába bekapcsolódva az alábbi *célkitűzéseket* fogalmaztuk meg:

- Kutatócsoportunk eddigi eredményei alapján várható, hogy a **PCTA** ligandum megfelelően stabil ($\log K_{\text{MnL}} = 16,83$) és kiváló inertséggel rendelkező ($t_{1/2} = 59000$ óra, pH = 7,4) komplexet képez a Mn(II)-ionnal, azonban a megfelelő relaxációs hatást biztosító, fémionhoz koordinált vízmolekula hiányzik a vegyületből a fémion koordinációs szférájának telítettsége miatt.⁹ A **PCTA** makrociklus *transz*-nitrogénjén található acetát kar eltávolításával kapott [Mn(**3,9-PC2A**)]-komplex már rendelkezett a fémionhoz koordinált vízmolekulával, ugyanakkor a ligandum „csonkítása” a komplex inertségének lényeges romlását eredményezte ($t_{1/2} = 21$ óra, pH = 7,4). Ez azzal magyarázható, hogy a ligandumban található *transz*-nitrogén nagy bázicitással rendelkezik, így protonálódása révén a komplex gyorsabban disszociál.¹⁰ Ha a makrociklusban található bázikus szekunder aminocsoportot kicseréljük egy sav-bázis szempontból semleges, éteres -O- donorcsoporttal, azzal jó eséllyel lassítható a komplex proton-asszisztált disszociációja. Ezen gondolatmenet alapján született meg a „tervezőasztalunkon” a makrociklusos oxatria-za-biciklopentadeka-trién (röviden: **O-piklén**) alapú vegyületcsalád előállításának a lehetősége. Ezen ligandumok Mn(II)-ionnal alkotott komplexei várhatóan nagyobb inertséggel rendelkeznek a hasonló szerkezettel rendelkező, 4 N-donoratomot tartalmazó makrociklusos komplexekéhez képest. Így a kutatásaink elsődleges célja

a makrociklusos **O-piklén** és a **3,9-OPC2A** ligandum (1. ábra) előállítása és Mn(II)-ionnal alkotott komplexének jellemzése volt.



1. ábra: Célkitűzés – A $[Mn(3,9-OPC2A)]$ -komplex tervezésének háttere^{9,10}

- A makrociklusok aminos csoportjaihoz kapcsolt oldalláncok (pl. acetát, pikolinát, amid stb.) minősége befolyásolja a képződő komplexek stabilitását, inertségét és relaxációs sajátságait egyaránt. Ennek a szemléltetésére az irodalomban található néhány példa,^{11,12} azonban kevés olyan munka van, amelyben széles spektrumban vizsgálták ugyanannak a makrociklusnak a származékait. Az **O-piklén** vegyületcsalád néhány tagjának előállításával (**3,9-OPC2MA**, **3,9-OPC2AM^{gly}**, **3,9-OPC2AM^{sarc}**, **3,9-OPC2AM^{pipcarb}**) és Mn(II)-komplexeinek koordinációs kémiai jellemzésével szisztematikus vizsgálatokat terveztünk. A kapott eredményeinktől pedig azt vártuk, hogy kijelölnek egy olyan ligandumcsaládot, amely alapként szolgálhat más típusú ligandumok tervezések során.
- Megfelelően stabil és inert Mn(II)-kompleksszel a kezünkben lehetőség nyílik a kelátok érzékenyítésére, ill. szerv, vagy szövetspecifikus ágensek állíthatók elő. Ennek egyik lehetősége, hogy olyan molekuláris részeket építsünk be a ligandumok szerkezetébe, amelyek a vérben található fehérjékkel (pl. HSA) nemkovalens kölcsönhatások eredményeként javulnak a kelátok relaxációs paraméterei. Így célul tűztük ki olyan **O-piklén** alapú származékok előállítását is (**3,9-OPC2AM^{pipBn}** és **13-BnO-3,9-OPC2A**), amelyek Mn(II)-komplexei várhatóan képesek másodlagos kölcsönhatásokat kialakítani a HSA-val és ezzel MRA ágenseket hozhatunk létre.

A diagnosztikában alkalmazható fémionok komplexálására nemcsak a klasszikus értelemben vett szerves poliamino-polikarboxilát, -poliamidát stb. típusú ligandumok alkalmasak. A fémorganikus vázszerkezetek (metal organic frameworks),¹³ illetve a szupramolekuláris koordinációs komplexek (supramolecular coordination complexes)¹⁴ képződése önszerveződő módon történik és változatos szerkezet alakíthatók ki.¹⁵ Az ilyen típusú komplexek több előnyös tulajdonsága (pl. méretezhető koordinációs üreg, a komplexálni kívánt fémion stabilizálható adott oxidációs állapotban, funkcionálizálhatóság, stb.) vezetett ahhoz, hogy akár az orvosi gyakorlatban is alkalmazható ágenseket állítsanak elő és vizsgáljanak.^{16–18} A polioxopalladát (POP) vegyületcsalád is ezekhez a típusú vegyületekhez tartozik, történetük szűk két évtizedre tekint vissza.¹⁹ Felhasználásukkal a teragnosztikában (ahol a diagnosztikai és a terápiás célokat egyszerre valósítják meg) alkalmazott izotópok (pl. α -terápia: ^{225}Ac , ^{213}Bi ; PET: ^{68}Ga , ^{44}Sc ; SPECT: ^{111}In ^{201}Tl) „becsomagolhatók”, ezáltal javítható a sugárterápia hatékonysága az izotópok külső hatásokból irányuló védelmével, illetve a diagnosztikai képalkotás biztonságosabbá válhat. Továbbá a fémionok antitumor vagy antivirális készítményekként történő alkalmazásához elengedhetetlen, hogy a fémion megfelelő oxidációs állapotban jusson el a gyógyítani kívánt célterületre.

- Ulrich Kortz és kutatócsoportja (Jacobs University, Bréma, Németország) olyan POP típusú komplexképzőket állított elő, amelyekben a komplex központi üregébe különböző fémionok koordinálhatók. Feladatunk volt az általuk előállított Bi-POP, Ga-POP, In-POP és Tl-POP komplexek oldatban történő vizsgálata NMR módszerekkel, mellyel szerkezeti és oldatbeli stabilitásra vonatkozó információkat gyűjthetünk.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Orvosdiagnosztikai módszerek és a fémkomplexek kapcsolata

Fémiont tartalmazó gyógyhatású készítményeket évszázadok óta használ (több-kevesebb sikerrel) az orvostudomány.²⁰ A modern orvosdiagnosztika és a terápia elképzelhetetlen ilyen származékok nélkül. Manapság számos képalkotó módszerrel lehet nem-invazív módon anatómiai információkhoz jutni az élő szervezet részeiről vagy akár egészéről. A képalkotás, szövetek „átvilágítása” történhet különböző energiájú sugárzásokkal (pl. ultrahang, rádiófrekvenciás-, Röntgen-sugárzás), vagy olyan készítményeknek a szervezetbe juttatásával, amelyek szelektív eloszlását követően radioaktív sugárzást (pl. gamma-sugárzást vagy pozitront) vagy optikai jelet (pl. fluoreszcenciát) bocsátanak ki, és ezeket detektálva lehet diagnosztikai értékű képet kapni. Az első csoportba tartozó eljárások nem feltétlenül kívánják meg diagnosztikai készítmények alkalmazását, de a gyakorlatban igen gyakran javítják a kép minőségét kontrasztanyagok alkalmazásával, így garantálják az egészséges és beteg szövetek közötti különbség képi megjelenítését. A második csoport esetében, amibe például a radioaktív sugárzáson alapuló eljárások tartoznak, a radioizotóp (legyen az nemfémes vagy fémes elem izotópja) nyilvánvalóan elengedhetetlen, alapvető részét képezi az eljárásnak. Fontos megjegyezni, hogy ha egy diagnosztikai készítménynek elkészíthető egy olyan párja, amiben terápiára alkalmas radioizotóp (általában elektron-, β -, vagy az elvileg sokkal hatékonyabb sejtpusztításra alkalmas α -sugárzó izotóp), akkor teragnosztikáról beszélhetünk, ami a daganatos betegségek molekuláris sugárkezelését teszi elérhetővé. Az orvosi képalkotásban használt vegyületek (elsősorban a jelen munka szempontjából fontos fémkomplexek) teljesen különböző szerkezettel rendelkeznek és felhasználásuk eltérő fizikai módszeren alapszik, a készítmények kémiai hátterének, a velük szemben megfogalmazott elvárásoknak azonban több közös pontjuk van. A fémionokat rendszerint szerves ligandumok kötik meg, amelyek gyakran bifunkciós tulajdonsággal rendelkeznek, vagyis a fémion megkötése mellett olyan funkciócsoportot is tartalmaznak, amelyek akár szelektíven képesek kölcsönhatást kialakítani biológiai szempontból fontos, a célbajuttatást elősegítő „taxi” molekulákkal.

Az orvosdiagnosztika két fontos képalkotási eljárása az MRI és a PET. Mindkettő nem-invazív módon képes a betegek állapotáról anatómiai

információkat nyújtani és további nagy előnyük az, hogy információt kaphatunk a szervek, szövetek különböző funkcionális jellemzőiről is még a kóros anatómiai változások előtt. Az ilyen, ún. okos/intelligens készítmények akár biokémiai folyamatok követésére is alkalmazhatók. A PET vizsgálatok nagy előnye az érzékenységiükben rejlik, ugyanis akár 0,5 nM-os koncentráció tartományban²¹ alkalmazva is kiváló diagnosztikai információt szolgáltató képek készülhetnek. Az MRI vizsgálatok mentesek az ionizáló sugárterheléstől, kontrasztanyagként (ha szükséges) paramágneses ionokat alkalmaznak jellemzően jóval nagyobb (mM-os) koncentrációban, melyeket szükségszerűen valamilyen kelátképző ligandummal komplexálnak.²² Az MRI jobb felbontóképessége (0,3 mm) további előnyt mutat a PET vizsgálatok felbontásához képest. A koncentráció-viszonyokból következően az MRI-kontrasztanyagok alkalmazása jelenetős toxicitási problémákat okozhat, míg ez a kérdés a PET esetében kisebb jelentőségű. Azonban fontos megjegyezni, hogy a radioizotópok előállításában, illetve a diagnosztikai központban dolgozó személyzet és a páciensek extra sugárterhelését (dozimetria) minimalizálni szükséges bizonyos munkavédelmi szabályok betartása mellett. A PET készítményeknél komoly kémiai és technikai kihívást jelent az alkalmas radioizotópok rövid felezési ideje (jellemzően perc, néhány óra, legfeljebb nap nagyságrendű), ezért a PET izotópok előállítását és a jelöléseket többnyire a helyszínen szükséges végezni. Ezzel ellentétben az MRI kontrasztanyagok akár 2-3 évig is eltarthatók, a komplexek disszociációja minimális a gyártását követő időszakban megfelelő körülmények megtartása mellett.²³

2.1.1. Az alkalmazott PET-izotópok és felhasználásuk

A PET vizsgálatok során neutronhiányos (pozitron emittáló) izotópokat alkalmaznak, amelyeket általában a diagnosztikai központok közelében állítanak elő ciklotronban, vagy nyerik generátorokból.²⁴ Több elem is rendelkezik pozitront emittáló izotóppal, azonban többségük rövid idő alatt elbomlik, így diagnosztikai célra csak korlátozottan alkalmazhatók. Jelenleg elsősorban négy izotópot használnak a mindennapi orvosi vizsgálatok során (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O és ^{18}F), ezen nemfemes elemek izotópjainak a felezési ideje perces nagyságrendű.²⁵ Emellett ún. „technikai izotópokat is alkalmaznak a PET kamerák kalibrálásához és a leképezési módszerek minőségbiztosításához (pl. ^{68}Ge).

Az első széles körben alkalmazott, és így legfontosabb diagnosztikai PET izotóp a ^{18}F , amely könnyen és gazdaságosan előállítható ciklotronban.²⁶ Az izotóp viszonylag könnyen beépíthető szerves molekuláris szerkezetekbe, melynek kivitelezésére az iparban jól kidolgozott, automatizált szintetikus módszerek léteznek.^{27,28} Relatív hosszú felezési ideje (109,8 perc) biztosítja az izotóp szállításának lehetőségét is, ugyanakkor a gyors bomlásának köszönhetően a vizsgálat során kialakuló sugárterhelés minimális, így a szövetek roncsolódásának kisebb az esélye. A rövid penetráló képességének köszönhetően jó felbontású képeket készíthetnek vele. Leggyakrabban használt radiofarmakon a FDG,²⁹ melynek beinjektálást követő szöveti eloszlásának ismeretében fiziológiás folyamatok (pl. szívizom működés) és patológiás elváltozások (pl. tumorok, gyulladások) mutathatók ki.³⁰ Újabb típusa a terner, azaz Al^{3+} -ligandum- $^{18}\text{F}^-$ készítmények, melyek esetében fluoridionként található az izotóp a fémkomplexben, ami egyszerűsíti a jelölt származék előállítását és a jelölés hozamát is lényegesen javítja, így megfelelő ligandumok alkalmazásával lehetőséget biztosít a komplexek speciális PET technikákban (pl. SSTR vizsgálata, PSMA jelölése a prosztaták kimutatására) történő felhasználására.^{31,32}

A ciklotronban készült vagy $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorból nyerhető ^{68}Ga izotóppal jelölt származékokat főként prosztata rákos szövetek és neuroendokrin daganatok vizsgálatára használják.^{33,34} A pozitron emittálását kísérő nagy energia ($E_{\text{max}} = 1900 \text{ keV}$) rontja a felhasználásával készített kép minőségét, mivel hatására csökken a mérés felbontása és kicsi lesz a jel/zaj arány. Előnyként ugyanakkor megemlíthető, hogy a ^{68}Ga előállítása nem feltétlenül igényel ciklotront, ezért lehetőséget biztosít új típusú radiofarmakonok fejlesztésére, azonban a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorban³⁵ előállítható kis aktivitás csak korlátozott számú páciens vizsgálatát teszi lehetővé egy adott időintervallumon belül. További problémát jelent a felhasználás szempontjából az izotóp rövid felezési ideje (67,6 perc),³⁶ valamint a generátorban történő előállítása során megjelenő $^{66/67}\text{Ga}$ szennyeződés is.

A ^{68}Ga alkalmazásának egyes hátrányait kiküszöbölve, a ^{44}Sc izotóp potenciális helyettesítője lehet a ^{68}Ga izotópnak. Előállítása szintén megvalósítható generátorban ($^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$), ill. akár ciklotronban is.³⁷ Az alkalmazhatóság szempontjából további fontos előny a ^{44}Sc izotóp ^{68}Ga izotópnál hosszabb felezési ideje is (3,97 óra),³⁸ így akár az FDG szintézisét megelőzően, ^{44}Sc izotópot is lehet a ciklotronban előállítani. Ezzel akár

egyszerre lehet szállítani a két izotópjelölt származékait a diagnosztikai központba. A szkandiumnak szintén létező, β^- -sugárzó ^{47}Sc izotópja ($t_{1/2} = 3,35$ nap, $E_{\beta^-} = 162$ keV)³⁸ ciklotronban előállítható és terápiás izotópként alkalmazható, bár a ma már általánosan alkalmazott ^{177}Lu terápiás izotóphoz képest nehezebben előállítható. A hosszabb felezési ideje, valamint könnyebb szállíthatósága miatt a szkandium izotópjai a jövőben felválthatják a ^{68}Ga alkalmazását.

Antitestek farmakokinetikai vizsgálatai során a hosszú felezési idejű ^{89}Zr PET-izotópot alkalmazzák ($t_{1/2}=78,4$ óra), melyet ciklotronban állítanak elő ^{89}Y fólia protonokkal történő bombázásával.³⁹ Az izotóp koordinációjára DFO-t használnak, a komplexet már humán diagnosztikai vizsgálatok során is alkalmazzák. Mivel azonban állatkísérletek során a komplex disszociációját figyelték meg, Gasser és munkatársai a DFO szerkezetének módosításával elérték a Zr(IV)-komplex *in vivo* stabilitását.⁴⁰

A jó koordinációs kémiai és képalkotási paraméterekkel bíró ^{52}Mn izotóp ($t_{1/2}=5,59$ nap, $E_{\beta^+}=240$ keV) szintén potenciális jelöltje lehet egy PET diagnosztikában is alkalmazható származéknak.⁴¹ Pozitron penetráló képessége 0,63 mm, ami a ^{89}Zr izotóp értékének fele, így jobb felbontású diagnosztikai kép hozható létre. Ráadásul a Mn(II)-ion DOTA ligandummal képzett komplexének disszociációs paraméterei kedvezőbbek, mint a [Zr(DFO)]-komplexre jellemző adatok, így a fentebb említett farmakokinetikai vizsgálatok során jobban teljesít.⁴² Az izotópot protonbesugárzással állítják elő természetes krómból (^{52}Cr).⁴³ A Mn(II)-ion koordinációs kémiája újabban nagyon aktívan kutatott terület ezen komplexek MRI képalkotásban (lásd később) való hasznosulásuk miatt is. A kutatások eredményeként a ligandumok széles spektruma áll rendelkezésre, amelyek stabil és inert kelátok képzésére alkalmasak. A Mn(II)-fémion további előnye, hogy egy jól megtervezett komplex alkalmazható lenne MRI során is, így lehetőség nyílik bimodális PET/MRI kontrasztanyagok fejlesztésre is.

2.1.2. Mágneses rezonanciás képalkotás és a relaxivitás

Az orvosi gyakorlatban szintén gyakran alkalmazott MRI készülékek a páciens szervezetének teljes letérképezésére használhatók.⁴⁴ A készülék működésének fizikai háttere megegyezik az NMR technikáéval, ahol a jelek a nem zérus spinű atommagok Zeeman felhasadásából származnak külső mágneses tér hatására. A klinikai vizsgálat során a beteget egy erős mágneses

térbe helyezik és megfelelő rádiófrekvenciás impulzus hatására a szövetekben található, feles spinnel rendelkező vízprotonok gerjeszthetők. Miután megszűnik a külső rádiófrekvenciás (RF) gerjesztés, visszaáll a mágnesezettség termodinamikai egyensúlya a protonok spin-rács (longitudinális) és a spin-spin (transzverzális) relaxációja révén. A vizsgált területen detektált jel korrelál a vízprotonok mennyiségével, így az elkészített MRI kép információt mutat a szövetek víztartalmáról, sűrűségéről. Mivel a daganatos sejtek víztartalma és relaxációs ideje eltér az egészséges szövet esetében tapasztalt értékektől, így a szervezetben kialakult anatómiai elváltozások a vizsgálatok során láthatóvá válnak. A technika jól alkalmazható lágy szövetek elváltozásainak vizsgálatára (pl. izom, agy, gerincvelő, de megfelelő ágenst alkalmazva a vérkeringés is).

Az MRI-ben leggyakrabban alkalmazott impulzusszekvencia a spin-echo (SE),⁴⁵ mely az egymást követő rádiófrekvenciás gerjesztés és jeldetektálás hatására folyamatosan növeli a jelintenzitást és javítja a jel/zaj arányát. A szekvencia első lépésében a 90° impulzus (P1) hatására az eredő longitudinális mágnesezettség az eredeti, külső mágneses tér irányával párhuzamos Z-tengely irányából a keresztirányú X-Y síkba kibillen. A spin-spin kölcsönhatások révén kialakuló transzverzális mágnesezettség fázisvesztést eredményez, továbbá a protonok longitudinális relaxációja (T_1) révén folyamatosan csökken a jelintenzitás. Ezért az első impulzus kiadását követően egy 180° impulzus (P2) hatására a gerjesztett protonok azonos fázisba rendeződnek, amely megnöveli a detektálható jel mennyiségét és csak ezt követően mérik a jelintenzitást. A protonok teljes relaxációját követően pedig újra megismétlik a szekvenciát.⁴⁶

A kapott jelintenzitást (SI) az alábbi egyenlet segítségével írható fel:

$$SI = N(H) \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right] e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (1)$$

, ahol az $N(H)$ a szövetben található vízprotonok sűrűségére utal, a T_1 és a T_2 pedig a vízprotonok longitudinális és transzverzális relaxációs ideje. Ismételt spin echo szekvencia esetében az echo idő (TE) a 90° rádiófrekvenciás impulzus (P1) kiadása és jel detektálása között eltelt idő. (Az echo idő felénél történik a 180° impulzus kiadása). Az echo ismétlési idő (TR) pedig két egymást követő gerjesztés között eltelt időt jelenti. Az egyenlet alapján látható, hogy a longitudinális relaxációs idő (T_1) csökkenése a jelintenzitás növelését,

míg a transzverzális relaxációs idő (T_2) csökkenése a jelintenzitás csökkenését eredményezi.

Az elvégzett vizsgálatok jelentős része (agydaganatok diagnosztizálása során mindegyike) ún. kontrasztos vizsgálat. A relaxációs hatásuk alapján megkülönböztetünk T_1 és T_2 kontrasztanyagokat, előbbiek az MR képek világosodását, míg utóbbiak azok sötétédését okozzák. A T_1 kontrasztanyagok jellemzően több párosítatlan elektronnal és hosszú elektronrelaxációs idővel rendelkező fémionok komplexei (pl. Gd(III)-, Mn(II)-, Fe(III)-komplexek), mely komplexek relaxációja többnyire a fémion koordinációs szférájában található vízmolekulán keresztül valósul meg. A T_2 ágensek általában szuperparamágneses nanorészecskéket tartalmaznak (pl. vas-oxid).

A kontrasztanyagok relaxivitása (r_1 , mM⁻¹s⁻¹) az MRI képalkotásban történő felhasználás hatékonyságát jellemzi, amely definíció szerint az a relaxációsebesség növelő hatás ($1/T_{1,p}$), ami a komplex 1 mM-os oldatának paramágneses hozzájárulását mutatja a diamágneses környezethez képest. A paramágneses komplex jelenléte ezáltal a vízprotonok relaxációs sebességét megnöveli, melyet a (2) egyenlet alapján írhatunk le:

$$\frac{1}{T_{1,obs}} = \frac{1}{T_{1,d}} + \frac{1}{T_{1,p}} = \frac{1}{T_{1,d}} + r_1 \times c \quad (2)$$

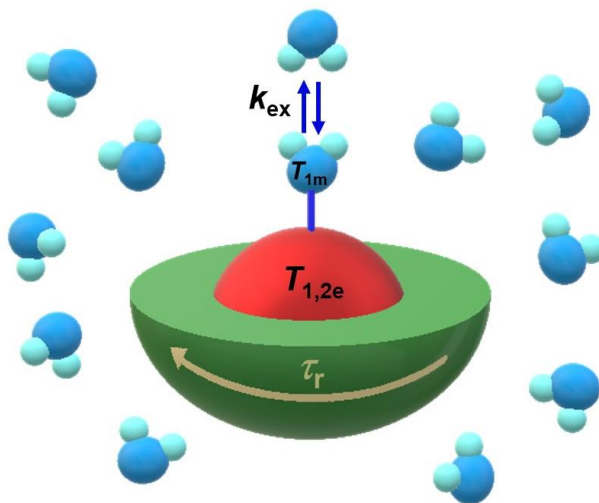
, ahol a $T_{1,obs}$ azt a longitudinális relaxációs időt jelenti, amikor a paramágneses környezet jelen van, míg a $T_{1,d}$ annak hiányában jellemzi azt. A paramágneses részecskék koncentrációja (c) ebben az egyenletben mM-ban van kifejezve. A relaxitás nagysága arányos az $S(S+1)$ szorzat értékével (melyben az S a központi fémion spin kvantumszáma), így a nagyobb spinű fémionok relaxációs hatása általában nagyobb.

A relaxitás a komplex belső, második és külső koordinációs szférájában végbemenő folyamatokon keresztül valósulhat meg. A belső szférás hozzájárulást a központi fémion és a fémionhoz koordinált vízmolekula protonjai között, míg a külső szférás hozzájárulást a komplex környezetében lévő diffundáló vízmolekulák elektron- és magproton spinjei között kialakuló dipoláris kölcsönhatás adja. Utóbbi hozzájárulást a Freed-féle közelítés írja le,^{47,48} a Gd(III)-komplexek esetében ez a teljes relaxitás akár 40%-a is lehet, nagysága pedig közel kétszer akkora, mint a Mn(II)-komplexek esetében mérték.⁴⁹

A komplexek relaxivitásának belső szférás hozzájárulását számos paraméter befolyásolja (**2. ábra**), melyet a Swift-Connick elmélet⁵⁰ az alábbi egyenlettel írja le:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{cq}{55,55} \times \frac{1}{T_{1m}^H + \tau_M} \quad (3)$$

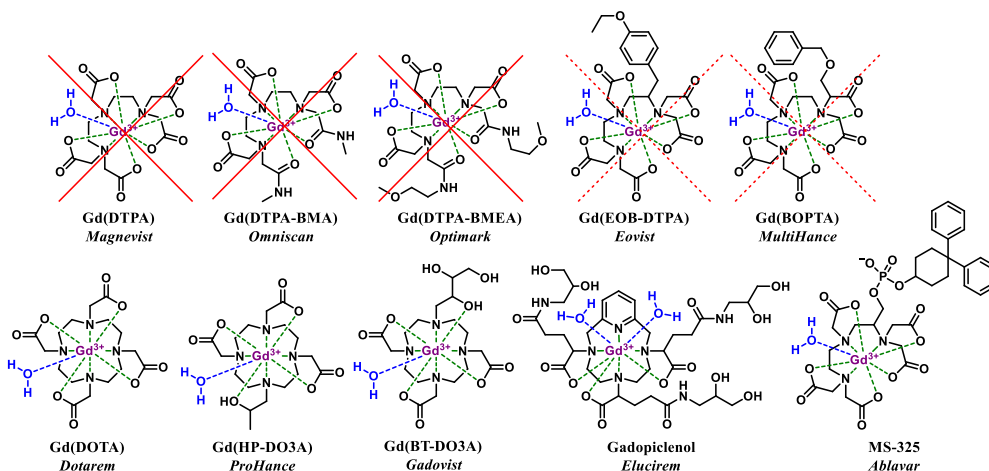
Ezek közül a legfontosabb a központi fémionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekulák száma (q), melynek növelésével javul a komplex relaxációja. A fémion paramágneses hatása a komplex környezetében lévő vízmolekulákra vízcserén keresztül valósul meg (vízcseresebesség: $k_{ex}=1/\tau_M$), melynek optimális tartományon belül kell lennie. Ha ez a vízcseresebesség túl gyors a fémion elektronrelaxációs idejéhez képest ($T_{1,2e}$), akkor a fémionhoz koordinált vízmolekula gerjesztett protonjainak nincs elég idejük a relaxációra (T_{1m}^H). Ha viszont a vízcseresebesség túl lassú, akkor kevesebb vízmolekulára terjed át a paramágneses hatás, így a relaxációs hatás kisebb lesz. A komplex relaxációját annak rotációs-korrelációs ideje is befolyásolja (τ_R), melynek növekedése javítja a komplex relaxációs sajátosságát.



2. ábra: A fémkomplexek relaxivitását befolyásoló tényezők

2.1.3. Mágneses rezonanciás képalkotás kontrasztanyagai

Jelenleg a kereskedelmi forgalomban lévő MRI kontrasztanyagok Gd(III)-ionokat tartalmaznak komplexált formában, amelyek hét párosítatlan elektronjuk, nagy mágneses momentumuk és lassú elektronrelaxációjuknak köszönhetően a legjobb relaxációs ágenseknek tekinthetők. A **3. ábrán** megtalálható a kereskedelmi forgalomban megvásárolható kontrasztanyagok szerkezete. Az MRI kontrasztanyagokba vetett bizalom a kétezres évek derekán komolyan megrendült, mivel egyes nyíltláncú komplexeiből felszabaduló toxikus Gd(III)-ion súlyos betegséget, az NSF-et idézte elő csökkent vesefunkciójú, illetve májátültetésen átesett betegek esetében. Az NSF és a Gd(III)-alapú kontrasztanyagok közötti összefüggés tényét a kontrasztanyag vizsgálatokon átesett páciensek szövettani leletei alapján igazolták, a kutatások eredményét a betegség 2000-es évek elején történő megjelenését követően 2006-ban publikálták.⁵¹ Globálisan a regisztrált esetek száma 600-2000 körül alakult és a kontrasztanyagok alkalmazását szigorító intézkedéseknek köszönhetően sikerült teljesen megfékezni. Az elmúlt 6-8 évben publikált eredmények azonban azt mutatják, hogy az egészséges vesefunkciójú betegek esetében is felhalmozódhat Gd(III)-ion a szervezetben (főként az agy- és a csontszövetekben) többszöri kontrasztanyag MRI vizsgálat után.⁵² Frenzel és munkatársai 2008-ban publikálták azon vizsgálataik eredményét, amelyben a különböző kontrasztanyagok hatóanyagainak és kereskedelmi forgalomban kapható készítményeinek Gd(III)-ion felszabadulását vizsgálták humán szérumban.⁵³ Az eredmények alapján két nyíltláncú Gd(III)-komplex esetében az injektlást követően jelentős mennyiségű gadolínium szabadult fel. E két komplex megtalálható az Optimark® ([Gd(DTPA-BMEA)] és az Omniscan® ([Gd(DTPA-BMA)] nevű kontrasztanyagokban. Az Európai Gyógyszerügynökség 2017-ben döntött arról, hogy 3 nyíltláncú, kereskedelmi forgalomban lévő kontrasztanyag piacról való kivezetését javasolják (Magnevist® ([Gd(DTPA)]), Optimark® és az Omniscan®),⁵⁴ melyek közül az Optimark® forgalomba hozatali engedélye azóta meg is szűnt. A nyíltláncú Eovist® ([Gd(EOB-DTPA)]) és a MultiHance® ([Gd(BOPTA)]) kontrasztanyagokat pedig csak a máj, ill. az utóbbi esetében az ízületek diagnosztikájára⁵⁵ korlátozták.



3. ábra: Gd(III)-iont tartalmazó MRI kontrasztanyagokban található komplexek szerkezete (folytonosan áthúzott vonallal a bevonásra javasolt, szaggatott vonallal a korlátozott felhasználású komplexet jelöltük)

2018-ig világszerte több mint 450 millió Gd(III)-ion alapú kontrasztanyag dózist alkalmaztak diagnosztikai célra,⁵⁶ ami 4500 tonna felhasznált komplexet jelent. A vizsgálatokat követően a betegek közül kiválasztódott kontrasztanyag a szennyvíz-rendszerbe kerül, ami jelentősen megnöveli a felszíni vizek Gd(III)-koncentrációját a diagnosztikai központok közelében. Ezt a jelenséget „pozitív gadolínium anomáliának” nevezi az irodalom.³ Bár eddig nem számoltak be káros biológiai hatásról, a felmerülő környezeti aggályok nyilvánvalóak.

Az újabb kutatások egyik irányvonala elsősorban a kereskedelmi forgalomban lévő komplexeknél inertebb, de továbbra is Gd(III)-alapú kontrasztanyagok kifejlesztésére törekednek. Napjaink újabb kutatási eredményként megemlíthető a nagy relaxivitással rendelkező Gadopichlenol® előállítása (**3. ábra**), amely diagnosztikai hatékonyságát és biztonságos használatát a III. fázisú klinikai vizsgálatban is igazolták. A megfelelő minőségű diagnosztikai kép előállításához fele akkora mennyiségű Gadopichlenol® beinjektálása is elegendő az eddig kereskedelmi kontrasztanyagokból felhasznált mennyiséghez képest, mivel a Gd(III)-ion két vízmolekulát is koordinál.⁵⁷ (2023-ban pedig már elérhető piaci kontrasztanyagként alkalmazzák is az USA-ban.)⁵⁸ A Bayer AG cég kutatói pedig olyan tetramer szerkezetű komplexet alkottak (Gadoquatran®), melyben a négy Gd(III)-iont négy DO3A makrociklusos molekularészlet köt

meg stabilan, így ez a származék is jobb relaxációsebesség növelő hatással rendelkezik, mint az eddig felhasznált kontrasztanyagok.⁵⁹

Egy másik fontos kutatási irány alapja az emberi szervezet által jobban tolerálható, esszenciális fémionokat tartalmazó komplexek bevezetése lenne, ami biztonságosabb megoldást nyújtana a diagnosztikai vizsgálatok során. Ezek közül a Mn(II)-tartalmú komplexek ígéretes helyettesítői lehetnének az eddigi kontrasztanyagoknak. A szintén nagy mágneses momentummal rendelkező Mn(II)-ionnak 5 párosítatlan elektronja van ($S=5/2$), lassú elektronrelaxációval és gyors vízcseresebességgel rendelkezik, így relaxációs szempontból előnyös tulajdonságokkal bír. A Mn(II)-komplexek nagy előnye a korábban már említett bimodális kontrasztanyagoként történő alkalmazás lenne, így a készítmények kombinálva is alkalmazhatók lennének PET és MRI vizsgálatokban. További előnye a Gd(III)-tartalmú komplexekkel szemben, hogy az emberi szervezet ismert metabolizmussal rendelkezik az esszenciális Mn(II)-tartalom szabályzására (homeosztázisra, amely elsősorban a májban történik), így a komplexekből esetlegesen felszabaduló szabad fémion nem, vagy kevésbé toxikus a szervezet számára. Korábban a Mn(II)-iont diagnosztikai vizsgálatok során $MnCl_2$ -ot tartalmazó injekció formájában alkalmazták is az agyterületek *in vivo* vizsgálatára és az idegpályák nyomon követésére.⁶⁰ A vizsgálatok alapját az képezte, hogy a Ca(II)-ionhoz hasonló méretű Mn(II)-ion a kalciumcsatornákon keresztül képes bejutni az idegsejtekbe és az axonokon keresztül tovább áramlani a szomszédos idegsejtekbe. Érdemes azonban megjegyezni, hogy esszenciális sajátsága ellenére a Mn(II)-ion nagy koncentrációban neurotoxikus hatással rendelkezik (patkányok esetében az $LD_{50}=0,22$ mmol/kg),⁶¹ és a Parkinson-kórhoz hasonló tüneteket okozhat.⁶² Ezért a $MnCl_2$ önmagában nem használható kontrasztanyagként. Így az alkalmazhatóság és az egészségügyi kockázatok szempontjából is (hasonlóan a Gd(III)-komplexekhez) fontos a Mn(II)-ionok ligandumokkal történő komplexálása. A $MnCl_2$ -ot diagnosztikai célra próbálták felhasználni orálisan, liposzómás kapszulázást követően (LumenHance®),⁶³ azonban a készítmény nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket és kivonták a forgalomból. A Mn(II)-ion tartalmú komplexek iránti érdeklődés nem újkeletű, a kétezres évek elején már jelentek meg olyan publikációk, amelyben lehetőséget láttak azok kontrasztanyagként történő alkalmazásában.⁶⁴ Ezen túl, korábban már alkalmaztak Mn(II)-ion tartalmú komplexet szervspecifikus kontrasztanyagként Európában és az USA-ban. A Teslascan® (ami a fodipir (DPDP) ligandum Mn(II)-komplexe) specifikusan a

májban és a hasnyálmirigyben halmozódott fel, a komplex gyors disszociációjából felszabaduló fémion pedig helyileg segítette a diagnosztikai kép kontrasztosságát.⁶⁵ Azonban a korábban említett, a szabad fémion felszabadulásának egészségügyi kockázata, valamint piaci keresletének fokozatos csökkenése miatt ezt a készítményt is kivonták a forgalomból.⁶⁶ A Mn(II)-komplexekkel kapcsolatos további, részletes koordinációs kémiai áttekintést a következő fejezetben ismertetjük.

2.2.1. A Mn(II)-komplexek koordinációs kémiai jellemzése

Az elmúlt időszakban számos kutatást végeztek azzal kapcsolatban, hogyan érdemes a Mn(II)-komplexekben található ligandumok szerkezetét módosítani annak érdekében, hogy megfelelően alkalmazható MRI vagy PET diagnosztikai ágensekhez jussunk. Mindkét esetben fontos a megfelelő termodinamikai stabilitás (jellemezhető a $\log K_{\text{MnL}}$ és a $p\text{Mn}$ értékekkel) és inertség (k_i disszociációs sebességi együtthatókkal és a folyamatokat jellemző $t_{1/2}$ felezési idővel jellemezhető) elérése. Emellett MRI képalkotás szempontjából fontos a komplex relaxivitása. A megfelelő relaxitás elérésének legegyszerűbb módja az, ha legalább egy, a paramágneses fémionhoz koordinálódó vízmolekulát is tartalmaz a komplex. A megfelelő relaxitás elérése irodalmi, ill. a „Ritka(föld)fém” kutatócsoportban kapott eredmények alapján is viszonylag könnyen megvalósítható, azonban a Mn(II)-komplexek termodinamikai stabilitása és inertsége általában elmarad a megfelelő átmenetifém- és lantanoidakomplexek paramétereitől. A Mn(II)-komplexek kisebb termodinamikai és kinetikai paramétereit, illetve relaxivitása elvileg megfelelő ligandum tervezéssel javíthatók, de emellett nem szabad elfeledni azt sem, hogy ezek az alapvető tulajdonságok egymástól nem függetlenek, így minden esetben meg kell találni azt az „arany középutat”, amellyel jól használható fémion-kötő ágenseket kaphatunk.

A Mn(II)-ionok inert és termodinamikailag stabil formában történő komplexálása nem egyszerű feladat. A Mn(II)-komplexekben a központi fémion általában 6-os vagy 7-es koordinációs számmal rendelkezik, így a megfelelő relaxációs hatással is rendelkező komplexekben (melyben a Mn(II)-ionhoz legalább egy vízmolekula is koordinálódik) csak 5 vagy 6 donoratomnak/csoportnak kell megfelelően kötni a fémiont. A nagy spinszámú Mn(II)-komplexek d^5 elektronkonfigurációja a d-d elektronátmenetek tiltását, valamint a kristálytér stabilizációs energiájának hiányát okozza, ezért a fémion

alapvetően kevésbé stabil komplexeket képez ligandumokkal, mint a többi 3d átmenetifémion. Továbbá összehasonlítva a Gd(III)-ion paramétereivel, a Mn(II)-ionok kisebb mérete és töltése miatt kevesebb donoratom koordinációjára van lehetőség, így a Mn(II)-ionok komplexálása kevesebb csoport részvételével valósulhat meg, ami szintén kisebb stabilitású komplexeket eredményez. A Mn(II)-komplexeknél (ellentétben a Gd(III)-komplexekkel) számolnunk kell a redox-stabilitással is, ugyanis a komplexben található fémion esetleges oxidációját követően a Mn(III)-ion csökkent paramágneses tulajdonsággal bír, így ezáltal csökken a komplex relaxivitása. Ugyanakkor a Mn(II)-komplexeiről az a korábbi, elsődleges koordinációs kémiai jellemzése alapján elterjedt negatívum, miszerint a Mn(II)-ion nem igazán képezhet stabil és inert komplexeket ligandumokkal, nem teljesen fedi a valóságot. Ugyanis az elmúlt évek kutatásai alapján olyan módosításokat hajtottak végre korábban ismert, illetve más fémionok (pl. Gd(III)-ion) komplexálására alkalmas ligandumok szerkezetében, mellyel a Mn(II)-ionokat is megfelelő stabilitással lehet komplexben tartani. Emellett szisztematikus disszociációs vizsgálatok elvégzésével a Mn(II)-komplexek inertségével kapcsolatos, néhány általános trendet is megfigyeltek. (A fejezetben található Mn(II)-komplexek koordinációs kémiai paramétereit az **1. táblázatban** tüntettük fel.)

1. táblázat: A fejezetben tárgyalt ligandumok Mn(II)-ionnal alkotott komplexeinek stabilitási állandói ($\log K_{MnL}$; 25 °C), pMn értékei ($pMn = -[Mn^{2+}]_{szabad}$, $c_{Mn^{2+}} = c_{lig} = 10^{-5}$ M, pH = 7,4), a disszociációt jellemző felezési idők ($t_{1/2}$, pH = 7,4, 10^{-5} Zn(II) vagy 10^{-6} Cu(II) koncentráció jelenlétében), a ligandum koordinációs száma (CN) és a Mn(II)-komplexben koordinált vízmolekulák száma (q)

	$\log K_{MnL}$	pMn	$t_{1/2}$ (h)	CN	q
EDTA ⁶⁷	12,46 ^a	7,83 ^a	0,076	7	1
cCDTA ⁶⁷	14,19 ^a	7,82 ^a	0,47	7	1
tCDTA ⁶⁸	14,32 ^a	8,68 ^a	12,2	7	1
PhDTA ⁶⁹	11,79 ^c	8,38 ^c	19,1	7	1
AAZTA ⁷⁰	14,19 ^c	8,15 ^c	0,7 ⁶⁷	7	0
DOTA ⁷¹	19,89 ^b	9,02 ^b	1037 ⁷²	6	0
1,4-DO2A ⁷³	15,68 ^c	7,27 ^c	48,3	6-7	0,87
1,4-DO2AM ^{Me2 11}	12,64 ^d	-	556	6	0,87
PCTA ⁹	16,83 ^c	9,74 ^c	59000	6	0
NOTA ⁷²	14,90 ^a	11,80 ^a	74 ⁷²	6	0
ODO3A ⁹	13,88 ^c	8,57 ^c	180	6	0

^a 0,1 M NaCl; ^b 0,1 M Me₄NCl; ^c 0,15 M NaCl; ^d 0,1 M KCl

A Mn(II)-komplexek közül elsőként részletes kinetikai vizsgálatokat (elsősorban savkatalizált, illetve szélesebb pH-tartományban végzett, Zn(II)- és Cu(II)-ionok által indukált disszociációs vizsgálatokat) a $[\text{Mn}(\text{NOTA})]^-$ és $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ makrociklusos komplexekkel végeztek, az eredmények alapján a komplexek spontán és proton-asszisztált disszociációját tapasztalták a $\text{pH} = 3,5\text{--}5,5$ tartományban.⁷² Kutatócsoportunk tagjai további összehasonlítás céljából vizsgálták a $[\text{Mn}(\text{EDTA})]^{2-}$, a $[\text{Mn}(\text{CDTA})]^{2-}$ és a $[\text{Mn}(\text{AAZTA})]^{2-}$ komplexek disszociációs viselkedését,⁶⁷ mely során bizonyították a $[\text{Mn}(\text{transz-CDTA})]^{2-}$ -komplex nagyobb inertségét az összehasonlító vegyületek disszociációs adataihoz képest. (10^{-5} M Cu(II)-ion koncentráció és $\text{pH} = 7,4$ körülmény mellett a folyamat 12 órás felezési idővel jellemezhető.) A javulást a komplexképző ligandum merevebb szerkezetével magyarázták, amely a Mn(II)-ion számára egy előre kialakított, kompakt és rigid üregméretet biztosít. Érdekesség, hogy jelentős eltérés tapasztalható a két konfigurációs CDTA izomer Mn(II)-komplexének disszociációs viselkedése között, a $[\text{Mn}(\text{transz-CDTA})]^{2-}$ -komplex inertebbnek tekinthető.⁶⁸ További javulás érhető el az inertségben azzal is, ha a CDTA származékokban található ciklohexán molekularészletet aromás gyűrűvel helyettesítjük. A PhDTA ligandum Mn(II)-ionnal alkotott komplexe jobb inertséggel rendelkezik, mint a $[\text{Mn}(\text{transz-CDTA})]^{2-}$ -komplex, ugyanakkor a két komplex stabilitásában és relaxációs sajátosságában nincs nagy különbség.⁶⁹ Az inertség javulása mellett a transz-CDTA, a PhDTA és az AAZTA ligandumok Mn(II)-ion kötő képessége ($p\text{Mn}$) is jobb az EDTA származékhoz képest, így ebben az esetben a szerkezet merevítése az inertség és a komplex stabilitásának javulását is eredményezte.⁶⁷ A nyíltláncú, koordinált vízmolekulát nem tartalmazó $[\text{Mn}(\text{DTPA})]^{3-}$ -komplex Cu(II)-ion indukált disszociációja azonos körülmények mellett pillanatszerű, ami feltehetően a ligandum központi tercier aminocsoportjának nagy bázicitásával magyarázható, illetve a nem-koordinálódó donoratombok jelenléte a protonált vagy kétmagvú komplex kialakulását segíti elő, amely a komplex disszociációjához vezethet. Forgács A. és munkatársai olyan nyíltláncú származékokat vizsgáltak, amelyek a Mn(II)-ion megkötésére szolgáló pikolinátcsoportokat tartalmaztak.^{74,75} A H₂dpama ligandum két pikolinátcsoporttal képes stabil komplexet képezni a Mn(II)-ionnal ($\log K_{\text{MnL}} = 10,13$). A koordinált Mn(II)-ionok száma további H₂dpama molekularészletek beépítésével növelhető, így az $m\text{X}(\text{H}_2\text{dpama})_2$ ligandum 2 db, míg az $m\text{X}(\text{H}_2\text{dpama})_3$ ligandum 3 db Mn(II)-iont képes megkötni.

Az ismert 12-tagú tetraaza makrociklusos származékok nagy száma lehetőséget biztosít arra, hogy vizsgálják a szerkezet merevítésének, a donoratomok minőségének, illetve a makrociklus donoratomjaihoz kapcsolódó oldalláncok változtatásának hatását a képződő komplex stabilitására és inertségére.⁹ Ugyan a $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ -komplex kiváló stabilitással és inertséggel rendelkezik,⁷¹ relaxációs ágensként nem alkalmazható, mivel a nagy denticitással rendelkező komplexben nem található a fémionhoz koordinálódó vízmolekula, ami pedig feltétele a jó relaxivitásnak. Így az oldalláncok részleges eltávolításával nyílik lehetőség a Mn(II) -ion koordinációs szférájának felszabadítására, ezáltal megtörténhet a vízmolekula koordinációja a fémionhoz. A **DOTA** makrociklus oldalláncainak fokozatos eltávolításával először az **1,4-DO2A** ligandum Mn(II) -ionnal alkotott komplexében jelenik meg a koordinált vízmolekula, mely a komplex mérhető relaxivitását eredményezi. Ugyanakkor a denticitás csökkenése (az acetát karok eltávolítása) a bázicitás csökkenésével jár, így a komplex stabilitása négy nagyságrenddel csökken a $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ -komplexszéhez képest.⁷¹ Ráadásul a $[\text{Mn}(\text{1,4-DO2A})]$ -komplexben található szekunder aminocsoportok jelenléte növeli a komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi együtthatót, így az jóval kevésbé inert, mint a $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$. A makrociklusos származékok esetében is a váz merevítése hatásosan képes javítani a ligandum Mn(II) -ionnal alkotott komplexének inertségét. Erre jó példa a merev vázzal rendelkező **PCTA** ligandum, melynek Mn(II) -ionnal alkotott komplexének inertsége közel 60-szor jobb felezési időt mutat, mint a $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ -komplex megfelelő értéke. Ugyanakkor a 4 acetátkarral rendelkező **DOTA** stabilabb komplexet képez a Mn(II) -ionnal, mint a három acetátkarral rendelkező **PCTA** származék, ami a makrociklus gerincéhez kapcsolódó karok számával korrelál. (A fiziológiás körülményekre felírt pMn érték alapján viszont a **PCTA** jobb Mn(II) -kötő ágens, mint a **DOTA**.) A makrociklus vázában található donoratomok cseréje szintén befolyásolja a ligandumokkal alkotott Mn(II) -komplexek stabilitását és inertségét. A három acetátkarral rendelkező **NOTA** és **ODO3A** ligandumok közül az előbbi stabilabb komplexet képez Mn(II) -ionnal, azonban az **ODO3A** esetében a makrociklusba beépített kevésbé bázikus csoport csökkenti a ligandummal alkotott Mn(II) -komplex savkatalizált disszociációjának a sebességét, ami növeli a Mn(II) -komplex inertségét. A donoratomokhoz kötött acetát karok amid karokra történő cseréje csökkenti a komplexek disszociációs hajlamát, ugyanakkor ez a szerkezeti módosítás a komplex stabilitására negatív

hatással van, mivel csökkenti a makrociklus vázában található, az amid oldalláncokhoz kapcsolódó nitrogén atomok bázicitását. Azonban egyértelmű javulást lehet elérni az inertség szempontjából, így a $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2A})]$ -komplex Zn(II)-ionok feleslegében lejátszódó disszociációját jellemző 50 órás felezési idejéhez képest a $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Me2}})]^{2+}$ -komplex tízszer lassabban disszociál pH=7,4 körülmény mellett.¹¹ További lehetőség az inertség növelésére az oldalláncok merevítése, amelynek egyik lehetősége egy metilcsoport alkalmazásában rejlik.¹² A makrociklus donoratommaira kapcsolt foszfonátcsoportok csökkentik a Mn(II)-komplexek stabilitását és inertségét egyaránt, így azok beépítését a központi Mn(II)-ion koordinációs szférájának közelében érdemes elkerülni.

2.2.2. A Mn(II)-komplexek érzékenyítésének lehetőségei

Ha sikerült olyan Mn(II)-ion kötő ágenseket létrehozni különböző szerkezeti „tuningolások” alkalmazásán keresztül, amelyek termodinamikailag stabil, megfelelően inert komplexet képeznek a fémionnal, ráadásul a képzett komplex relaxivitása is kiemelkedő (utóbbi csak az MRI szempontjából fontos), akkor lehetőség nyílik a komplex ún. érzékenyítésére. Ennek lényege, hogy a ligandum fémion koordinációjára alkalmas ürege mellett olyan molekularészek találhatók, melyek kontrasztanyagként való alkalmazásukkor a szervezet biológiai entitásaival (vérplazma, fehérjék, enzimek, fémionok stb.) kölcsönhatásba léphetnek. Ennek hatására a kontrasztanyag akár érzékenyebbé válhat (pl. megnő a relaxációja) vagy képes a vizsgált környezet folyamatait indikálni. A kontrasztanyagok ilyen speciális alkalmazása, valamint specifikus fejlesztése ennek a kutatási területnek jelenleg talán a legfontosabb irányvonala és a Mn(II)-komplexek fejlesztésének is egyik célpontja.^{76–79}

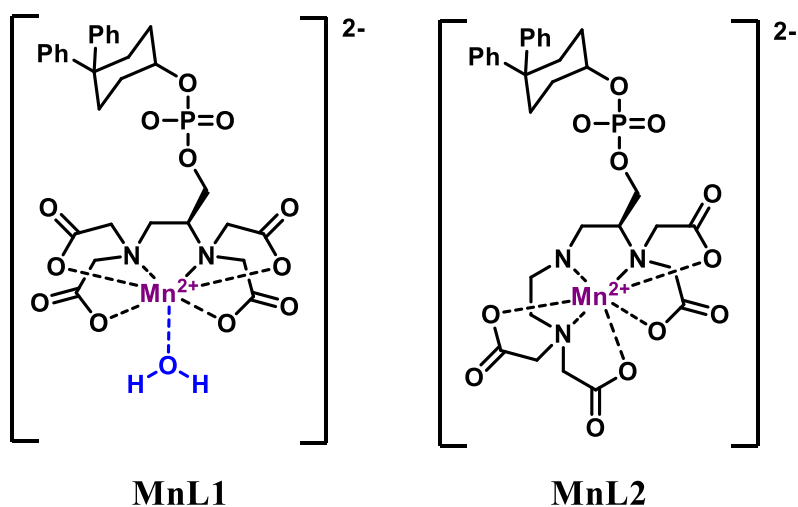
Az MRI egyik speciális alkalmazása a mágneses rezonanciás angiográfia (MRA), mellyel a szervezet teljes érrendszere feltérképezhető és az azzal kapcsolatos betegségekről, szerkezeti elváltozásokról is információt kaphatunk. A vizsgálatok kontrasztanyag beinjektálása nélkül is megvalósíthatók, azonban a zavartűrése jelentősen csökken a kisebb méretű véredények vizsgálata során. Ugyanakkor kontrasztanyag alkalmazásával a módszer érzékenysége is növelhető. A CE-MRA (Kontrasztos Mágneses Rezonanciás Angiográfiás vizsgálat) technika legnagyobb előnye az, hogy a

paramágneses fémion nagymértékben csökkenti az áramló vér T_1 relaxációs idejét, így a mérés időtartama is jelentősen rövidül.⁸⁰

A CE-MRA technika során használt „blood-pool” kontrasztanyagok alkalmazásának alapvető feltétele a HSA-hoz történő nem kovalens kötődés, melynek két előnye is van. Egyrészt a kontrasztanyag beinjektálását követően a HSA-val kialakult adduktum kiürülése hosszabb időt vesz igénybe, mely hosszabb mérési idő javítja a képek minőségét. Emellett a kölcsönhatás kialakulása a kontrasztanyagok hatékonyságát is jelentősen növeli, a fémkomplex oldatbeli dinamikáját a nagy molekulatömeggel bíró fehérjével történő kölcsönhatás lelassítja (az adduktum rotációs-korrelációs ideje megnő) és ezzel az adduktum relaxációs hatása jelentősen javul.⁸¹ A kölcsönhatás kialakításának feltétele a HSA szerkezetének megismerését követően vált egyértelművé.⁸² A fehérjében található hidrofób kötőhelyek külső felülete pozitív töltésű, így ahhoz olyan vegyületek képesek nagy affinitással kapcsolódni, amelyek hidrofób, illetve negatív töltésű hidrofíl molekularészleteket tartalmaznak.⁸¹

Ugyan a komplexek közül először a Gd(III)-iont tartalmazó ciklén származékokkal vizsgálták a HSA fehérjéhez történő affinitás mértékét,⁸³ nem sokkal később már a szerkezetanalóg Mn(II)-komplexekkel végeztek hasonló vizsgálatokat.⁸⁴ A kutatások célja annak megállapítása volt, hogy hogyan befolyásolja a fémion-kötő vegyületeken található benziloximetilcsoportok (BOM) száma és helyzete a komplexek HSA irányába mutatott affinitását. Mind a Gd(III)-, mind a Mn(II)-komplexek esetében arra a megállapításra jutottak, hogy minden egyes hidrofób BOM-csoport beépítése a komplexképző szerkezetébe négy nagyságrenddel képes növelni a komplex HSA-hoz való affinitását és ezzel párhuzamosan egy jelentős relaxivitás növekedést is meg lehet figyelni. A korábban említett **H₂dpama** származékok esetén szintén vizsgálták a belőlük képzett Mn(II)-komplexek HSA fehérjéhez történő affinitását.⁷⁴ Az $[mX(Mn(\mathbf{dpama})(H_2O)_2)_3]$ -komplexszel és a HSA-val kialakuló adduktum $K_{aff} = 1286 \text{ M}^{-1}$ stabilitási állandóval jellemezhető, ami egy stabil komplex-fehérje kölcsönhatást mutat. Ráadásul az adduktum relaxivitása ($r_{1p}^b = 45,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1} / 20 \text{ MHz}$, 37 °C) közel hatszorosára nőtt a Mn(II)-komplex megfelelő értékéhez képest ($r_{1p}^f = 8,3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), a vizsgálataik alapján ugyanis csak az egyik $[Mn(\mathbf{dpama})]$ egység kötődik a HSA-hoz, a másik két egység nem lép kölcsönhatásba a fehérjével. A **4. ábrán** látható nyíltláncú Mn(II)-komplexek esetében ismert evidenciák alapján^{85,86} új szerkezeti elemmel bővítették a „blood-pool” KA jelölteket.⁸⁷ A Gd(III)-iont

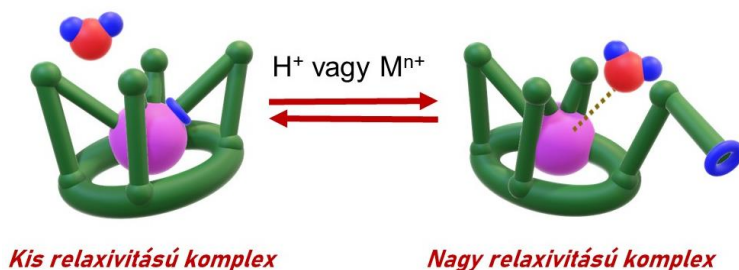
tartalmazó **MS-325** vegyületben szintén megtalálható egy hidrofób bifenilciklohexilcsoport, amely a komplexképző ligandum vázához egy foszfodiészteres kötésen keresztül kapcsolódik. Az aromás bifenilcsoportok jelenléte biztosítja a megnövekedett affinitást a HSA fehérjéhez, míg a foszfodiészter kötés megnöveli a kontrasztanyag kiürülésének idejét. A koordinált vízmolekulát tartalmazó **EDTA** származék (**4. ábra** – MnL1) albuminnal képzett adduktumának relaxivitása megközelíti a Gd(III)-kontrasztanyagok relaxitás értékét, így ez a példa egy újabb lehetőséget mutat biztonságosabban alkalmazható, Mn(II)-alapú kontrasztanyagok fejlesztésére.



4. ábra: Mn(II)-komplexek, mint lehetséges „blood-pool” kontrasztanyagok első generációja⁸⁷

A Mn(II)-komplexek esetében az általános, az anatómia képet javító KA-ok mellett újabban a Gd(III)-alapú KA-ok analógiájára vizsgáltak olyan kontrasztanyag-jelölteket is, amelyek a beinjektálást követően képesek a vizsgált terület körülményeit indikálni, mellyel specifikusan alkalmazható ágenseket kaphatunk. Ezen vegyületeket okos/intelligens („smart”) kontrasztanyagoknak nevezzük, amelyek több típusa is létezik, azonban a hatásmechanizmusuk a legtöbb esetben a fémionhoz koordinálódó vízmolekula számának a befolyásolását jelenti (**5. ábra**). Az alkalmazott Mn(II)-komplex „kikapcsolt” állapotában a koordinációs szférában vízmolekula nem található, a kelát relaxivitása kicsi. Az injektálást követően azonban a vizsgált környezet paraméterének változásával a komplexben

található funkciós molekularész leválhat a komplexben található paramágneses fémionról és koordinálódik pl. a Ca(II) vagy Zn(II) -ionhoz (vagy savasabb közeget jelezve a H^+ -ionhoz). A megüresedett koordinációs helyet vízmolekula foglalja el a Mn(II) -ion koordinációs szférájában, ami „bekapcsolt” állapotba helyezi a kontrasztanyagot, azaz a relaxivitás növekedését eredményezi. Így eltérő környezetben a komplexre más-más relaxitás jellemző, amely különbségek információt nyújtanak a képalkotás során.



5. ábra: Egyes „smart” kontrasztanyagok működésének sematikus ábrája (a komplexált fémion (lila), a ligandum (zöld) és a hozzá kovalensen kötött funkciós molekularészlet (sötétkék))

Ilyen kontrasztanyag-jelölt pl. a $[\text{Mn(3,9-PC2A-EA)}]$, amely képes a szöveti pH követésére a fiziológiához közeli pH-tartományban, akár *in vivo* körülmények között is.⁸⁸ A $[\text{Mn(3,9-PC2A-DPA)}]$ kontrasztanyag-jelölt segítségével a szervezetben található Zn(II) -koncentráció határozható meg, amelyet a prosztatában glükóz-stimulált Zn(II) -ion felszabadítással modellezték.⁸⁹ Ebben az esetben a nagyobb Zn(II) -koncentráció hatására kialakuló kétmagvú komplex és a HSA közötti interakció indikál relaxitásnövekedést anélkül, hogy a koordinált vízmolekulák száma változna ($q=1$).

2.3. A polioxopalladát (POP) komplexek szerkezete oldatokban

A POM-ok olyan polioxoanionok, amelyeket részben vagy teljes egészében átmenetifémionok alkotnak, megkülönböztetve ezzel a főcsoportbeli analógjaiktól (pl. szilikátok, aluminoszilikátok, polifoszfátok), amelyek kémiai és szerkezeti tulajdonságai is eltérőek.⁹⁰ A többnyire szimmetrikus POM-ok szerkezetében a centrum általában az 5. és 6. főcsoportoz tartozó, magas oxidációs állapotban levő átmenetifémion (pl. Mo(VI), W(VI) vagy a V(V)).⁹¹ A POM szerkezetek másik fontos építőelemei az oxigénatomok, melyek oxocsoportokként képesek koordinálni a fémiont. Attól függően, hogy a fémion koordinációs környezete milyen térszerkezetű (pl. oktaéderes vagy köbös), az oxigénatomok elhelyezkedhetnek a kapcsolódó oxoanionok éleiben vagy csúcaiban. A „polioxometallát” elnevezés az oxocsoportok (és a fémcentrumok) nagy számára utal, ezek a szerkezetben hídképző, illetve terminális helyzetben is megtalálhatók, utóbbi pozícióban az oxigénatomok akár protonálódhatnak is. Ha csak egyféle átmenetifémion az alkotó (ami a POM-ok szimmetriaközpontját is biztosítja), akkor izopolisavakról beszélünk. Ha a POM más átmenetifémiont tartalmaz (többnyire a szimmetriacentrumban: pl. molibdátok esetén V(V)-öt vagy főcsoportbeli elem atomját, pl. Si(IV), P(V), As(V)), akkor heteropolisav anionokról beszélünk. A legfontosabb típusok áttekintése (pl. Keggin- és Dawson-szerkezet) klasszikus és újabb művekben,^{92–94} számtalan alkalmazásuk (anyagtudomány, katalízis) pedig könyvekben^{95–97} és részletes összefoglaló cikkekben¹⁹ olvashatók. Az információk túlnyomó többsége szerkezeti adat, amit egykristály röntgen diffrakcióval határoztak meg, így értelemszerűen a szilárd fázisra vonatkozik. A preparatív módszerek többsége oldatreakción alapul, ennek ellenére az oldatra vonatkozó egyensúlyi adatok meghatározása,⁹⁸ a képződés kinetikájának leírása, a szerkezet oldatban való ellenőrzése⁹⁰ csak kevés esetben történik meg. Az elmúlt évtizedekben a rendszerek oldatban való viselkedésének feltérképezésében már fontos szerepet játszott a multinukleáris NMR (pl. ^{17}O -, ^{51}V -, ^{183}W -NMR), manapság pedig a tömegspektroszkópia (ESI-MS) is gyakran használt módszer az összetétel jellemzésére.

A POM-ok legkorábbi alkalmazása az analitikai kémiában történt, a kolorimetriás mérések során Keggin-anionok használhatók fel.⁹⁹ Jelentős szerepük van krisztallográfiás vizsgálatok során biomolekulák jelzésében/festésében is, a $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ -komplexet a riboszómák nagy

felbontású szerkezetmeghatározására használták markerként, ezt az eredményt 2009-ben Nobel-díjjal is elismerték.¹⁰⁰ A POM komplexeket ipari katalizátorokként is felhasználják,^{101–103} a volfrám alapú foszforsavszármazékokat hidroxialkánok előállításában alkalmazzák, míg a molibdén-vanado-foszfátok az alkének és aromás szénhidrogének oxidációját képesek katalizálni. Az orvostudományban alkalmazható, kisebb méretű vanadátok és molibdátok szelektíven képesek gátolni bizonyos enzimek működését¹⁰⁴ és néhány volframát típusú származék antibakteriális és vírusellenes aktivitást mutatnak.^{105–107}

Az elmúlt években jelentős előrelelések történtek a POM-ok képződési mechanizmusában szerepet játszó különböző reakciókörülmények (pl. koncentráció, komponensek aránya, pH, hőmérséklet, reakcióidő) hatásának tisztázására. Mégis hiányoznak az olyan szisztematikus vizsgálatok, amelyek célja az önszerveződési vagy aggregációs folyamatokhoz kapcsolódó hajtóerők egyértelmű azonosítása. A templát hatáson alapuló reakciók fontos szintetikus stratégiát jelentenek az új POM-ok előállítására. A termékek szerkezete, mérete és a bennük található szimmetria centrumok száma erősen függ a templáló ionok méretétől és töltésétől. Emellett az alkalmazott anionok típusa (pl. AsO_3^{3-} , SbO_3^{3-} , SiO_4^{4-} , GeO_4^{4-} , PO_4^{3-} vagy AsO_4^{3-}) szintén képes befolyásolni a képződő POM-ok paramétereit.^{19,108}

A klasszikus POM-ok mellett az elmúlt évtizedben egy olyan új vegyületcsalád előállításában és vizsgálatában zajlottak eredményes kutatások, amelyek kizárólag Pd(II)-, Pt(III)- vagy Au(III)-nemesfémiont tartalmaznak.¹⁰⁹ Ezek a közepes elektronegativitású átmenetifémek alacsony oxidációs állapotban, kellően savas vizes oldatban hidratált kationként vannak jelen, a pH növelése hidrolízist okoz és egymagvú, illetve polinukleáris hidroxó-komplexek képződnek egy viszonylag szűk pH-tartományban, majd rosszul oldódó hidroxidok, oxidok képződnek, mely rácsokban általában már nem azonosíthatók diszkrét molekulák. A molekulák létrejöttéhez pl. a polioxo-palladát(II) esetében feltétlenül szükséges „capping group” jelenléte. A magyar megfelelő szakszó talán a „fedőcsoport” lehet, mely szerepet főcsoportbeli elem anionja (pl. leginkább az arsenát-, a foszfát-, illetve ezek fenil-származékai) vagy acetátcsoporthoz kötheti be.

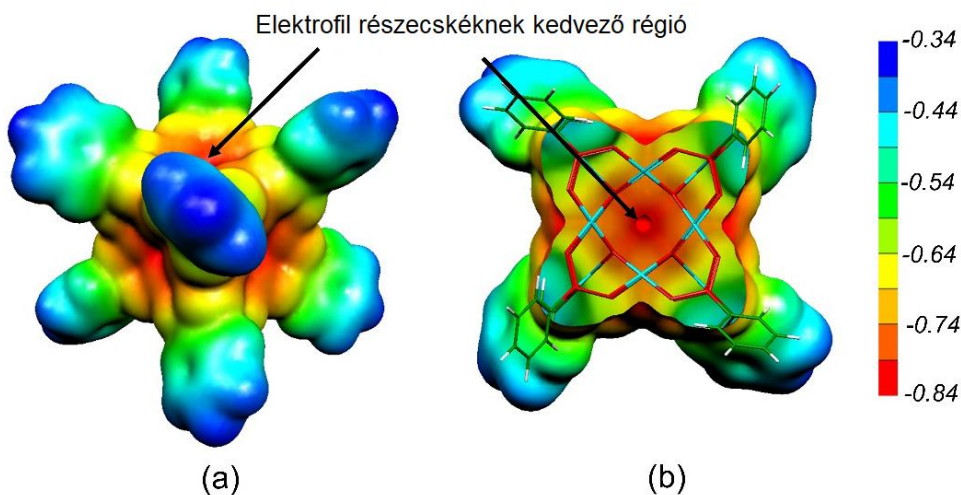
Wickleder és munkatársai 2004-ben szintetizálták az első polioxoplatinátot, a $[\text{Pt(III)}_{12}\text{O}_8(\text{SO}_4)_{12}]^{4-}$.¹¹⁰ Azóta Kortz és kutatócsoportja úttörő munkát végzett a polioxopalladátok (POP), illetve a polioxoaurátok osztályának létrehozásában. A POP vegyületek alapvetően Pd(II)-ionokból,

oxocsoportokból (O^{2-}) és ún. fedő (capping) anionokból épülnek fel, szilárd fázisban és oldatban is egyértelműen önálló anionokat képeznek. Az első POP a $[H_6Pd_{13}O_8(AsO_4)_8]^{8-}$ (Pd_{13}) volt, amelyet Pd(II)- (illetve annak acetát komplexei) és arzenáionok (AsO_4^{3-}) egyszerű kondenzációjával állítottak elő vizes közegben.¹¹¹ Ezt követően sikeresen helyettesítették az arzenáionokat más fedőcsoportokkal, például szelenittel ($[Pd_{13}O_8(SeO_3)_8]^{6-}$, $Pd_{13}Se$) vagy fenilarzonáttal ($[Pd_{13}O_8(PhAsO_3)_8]^{6-}$, $Pd_{13}AsPh$).¹¹² A fedőcsoportok változtatásával a központi Pd(II)-ion koordinációs száma is változhat, így a Pd_{13} komplexben található 4-es koordináció helyett a $Pd_{13}Se$ komplexben 6-os, míg a $Pd_{13}AsPh$ komplexben 8-as koordinációs számmal rendelkezik a központi fémion. Lehetőség van olyan POP komplexek előállítására is, amelyben a központi palládium(II)-iont helyettesítik más fémionokkal. Ezt a központi fémiont „addenda” atomnak is nevezik, (nem ismerünk elfogadott magyar kifejezést, ami talán lehetne „vendég”, vagy egyszerűen „hetero” atom), így általánosan felírható a $MPd_{12}L_8$ POP komplex, melyben az „M” központi fémion lehet lantanoida (pl. Y(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III), Lu(III))¹¹³ és átmenetifémion (Fe(III), Sc(III), Mn(II), Co(II), Cu(II), Zn(II))¹¹⁴ is. További, változatos szerkezetek kialakulására is van lehetőség abban az esetben, ha az addenda fémion nátrium,¹¹⁵ kálium, ezüst vagy bárium, ebben az esetben egy $MPd_{15}L_{10}$ képlettel felírható csillagszerű szerkezet alakul ki, a Sr(II)-ionok felhasználásával pedig egy félig nyitott köbös szerkezetű, vegyes ligandumot tartalmazó szerkezetet sikerült előállítani ($SrPd_{12}L_6L'_3$, melyben az L fenilarzonát-, az L' pedig acetátcsoporthoz tartozó jelöl).¹¹⁶

A központi addenda fémion mérete, töltése, karaktere, valamint a fedőcsoportok mérete és töltése kulcsszerepet játszanak a POP-ok képződési mechanizmusában és a termék szerkezetében, de a részletek még nem ismertek. Ezért a kívánt alakú, méretű és összetételű új POP szerkezet típusok szintézisének racionális leírása nehéz, gyakorlatilag majdnem lehetetlen. Ugyanakkor maguk a vegyületek általában viszonylag egyszerűen, „one pot” szintézissel előállíthatók. A sűrűségfüggvény-elmélet (DFT) módszereit az elmúlt két évtizedben kiterjedten alkalmazták a POM komplexek szerkezetének megjelölésére, különös tekintettel az elektronszerkezetre, a fizikai-kémiai tulajdonságokra és az addenda fémion komplexképző sajátságaira alapozva.¹¹⁷ Kortz és munkatársai ezeknek a kérdéseknek a megválaszolására elméleti elemzéseket is végeztek, különös tekintettel a $MPd_{12}L_8$ köbös- és a $MPd_{15}L_{10}$ nanocsillag POP szerkezet típusok esetén. (Számításait a Gaussian 09 programcsomaggal végezték,¹¹⁹ az

optimalizálási folyamatok során pedig a B3LYP, M06 és ω B97XD szinteket alkalmazták szimmetria megkötések nélkül.)

A POP vegyületcsalád első tagjának, a Pd_{13} -nak 2008-as felfedezése óta Kortz csoportja nagyszámú (több, mint 70) köbös $\text{MPd}_{12}\text{L}_8$ származékot szintetizált az arzenát fedőcsoportok szelenit-, fenilarzonát- és fenilfoszfonátcsoportokkal történő helyettesítésével, illetve a központi Pd(II) -ion cseréjével is. Az addenda kation templáló szerepének jobb megértése érdekében szisztematikus DFT-számításokat végeztek különböző fémionok köbös Pd_{12} és nanocsillag Pd_{15} szerkezetekbe történő bevezetésével.¹¹⁸ A molekuláris elektrosztatikus potenciál (MEP) eloszlások alapján a „szabad” Pd_{12} ligandum legnegatívabb parciális töltéseloszlása a belső ketrec középpontjában található, ami arra utal, hogy az elektrofilek (a fémionok) nagy valószínűséggel a köbös szerkezet központi pozíciójában helyezkednek el (**6. ábra**). Ez az előrejelzés összhangban van a kísérleti eredményekkel, amelyek azt mutatják, hogy az addenda kation valóban ilyen pozíciót foglal el. A DFT számítások továbbá azt is megmutatták, hogy az addenda fémion számára a magasabb spin állapot a kedvezőbb a köbös $\text{MPd}_{12}(\text{AsPh})_8$ szerkezetben, mely számításokat mágneses és EPR vizsgálatokkal kísérletileg is megerősítették.¹¹⁴



6. ábra: A $[\text{Pd}_{12}\text{O}_8(\text{PhAsO}_3)_8]^{8-}$ komplex MEP eloszlásának oldalsó (a) és felső (b) molekula nézete (A kék az elektrofil, míg a vörös szín a nukleofil régiókat mutatja.)

Az addenda fémion hatékony komplexálásához jól kell illeszkednie a vendégionnak a palladátsoportok környezetében. A 8 oxigénatom által biztosított koordinációs hely kis rugalmassága miatt minden vendégkation

optimálisan a kocka közepén helyezkedik el, és az átlagos O-O kötéstávolságok általában megnyúlnak a fémion effektív ionrádiuszának növekedésével. Ez a tendencia pedig összhangban van az M-O kötéstávolságok növekedésével is. Az 1,12 Å-nél kisebb sugarú vendégkationok a koordinációs kalitka összehúzódását idézhetik elő, melyek közül néhányat már szintetikus módszerekkel elő is állítottak (pl. Sc(III), Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Mn(II), Lu(II)). A nagyon kis méretű (0,95 Å-nél kisebb ionsugárral rendelkező) fémionok (pl. Be(II), a Fe(III), a Ga(III) és az Sn(IV)) kis mérete miatt ahhoz, hogy hatékonyan lehessen a köbös szerkezetben komplexálni, nagymértékű összehúzódásra van szükség a fémion és az oxigénatomok közötti kölcsönhatás növelése érdekében. Ha az addenda ion mérete 1,13 és 1,26 Å között van (a Th(IV)-ion kivételével), akkor a kalitka mérete csak kicsit nő meg. Az 1,28 Å-nél nagyobb ionok esetében (pl. Cs, Rb, K, Ba és Ra) viszont akár 0,4 Å-nél nagyobb megnyúlásokat is megfigyeltek az alapszerkezet méreteihez képest. A szintetikus úton már előállított származékok esetében ez a fajta torzulás általában 0,1 Å-nél kisebb mértékű (függetlenül az ionok töltésétől), az alkalmazott fémionok ionsugara 0,97-1,26 Å között található, így ez a mérettartomány alkalmas lehet a köbös $\text{MPd}_{12}\text{L}_8$ szerkezet kialakítására.¹¹⁸

A nagyobb méretű addenda ionok nagyobb valószínűséggel képesek nagyobb méretű koordinációs kalitkában elhelyezkedni. Ezért vizsgálták a fémionok Pd_{15} csillag szerkezetbe történő elhelyezkedésének lehetőségét is. A Pd_{15} ligandum egy pentagonális-prizma térszerkezetű belső koordinációs teret biztosít, amelyben 10 oxocsoport található. A kisméretű kationok ($r < 1,2$ Å) eltávolodnak a Pd_{15} kalitka C_5 szimmetriatengelyétől, és nem minden oxocsoporttal képesek koordinálni, így az eredeti szimmetriától eltérő, centrumon kívüli koordinációs módot lehet megfigyelni. A Na, K, Rb, Cs, Ag, Ca, Sr, Ba és Ra ($r > 1,2$ Å) ionok komplexálására ideális lehet a csillag szerkezetű Pd_{15} ligandum, amelyet több ion esetében kísérletileg is megvalósítottak már.¹¹⁵

Vizsgálták a komplexképződés részfolyamatainak hatását is.¹¹⁸ A két- és háromértékű addenda fémionok komplexképződési energiája (E_{komplex}) az ion-dipól és az ionos kölcsönhatások növekedése miatt kétszer, illetve háromszor exotermebb, mint az egyértékű kationoké. A ligandum deformációját kísérő pozitív energiaváltozás abszolút értéke lényegesen kisebb, mint a másik két folyamatot érintő energiaváltozása ($\Delta E_{\text{dehidr.}}$ és a $\Delta E_{\text{kötési}}$), ez utóbbi két energia nagyon függ a kation töltésétől. Az addenda fémion dehidratációs energiája

($\Delta E_{\text{dehidr.}}$) nagy pozitív értéket, míg a fémion és a POP ligandum közötti elektrosztatikus kölcsönhatás ($\Delta E_{\text{kötési}}$) nagy negatív értékeket mutat. Azonban minden kation esetében a $\Delta E_{\text{kötési}}$ energiaváltozás nagyobb, mint a $\Delta E_{\text{dehidr.}}$ és a $\Delta E_{\text{def.}}$ összege, következésképpen az E_{komplex} értéke mindig negatív, a folyamat tehát exoterm. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a $\Delta E_{\text{kötési}}$ önmagában elegendő az E_{komplex} trend leírásához. Kísérleti munkák alapján megállapítható, hogy a Ga(III)- és In(III)-addenda fémionok alkalmazása során kedvezőbb az In-POP komplexek képződése.¹¹⁸ Bár a $\Delta E_{\text{kötési}}$ lényegesen nagyobb a Ga(III)-ionok esetében, abszolút értékben közel megegyeznek a $\Delta E_{\text{dehidr.}}$ és a $\Delta E_{\text{kötési}}$ értékek mindkét ion esetében, így lényegében kioltják egymást. Viszont a Ga(III)-ion hatására kialakuló deformációs energia (+107,6 kJ/mol) közel háromszor nagyobb, mint az In(III)-ion esetében számolt (+35,2 kJ/mol), így az utóbbi ion javára fordítja a komplexképződés megvalósulását. Ennek magyarázata pedig az In(III)-ionok kisebb méretére vezethető vissza.¹¹⁸

Mint láthattuk, a POP komplexek képződésének vizsgálatához nagy segítséget nyújtanak a DFT számolások, hiszen ezekből az eredményekből tudatosan lehet tervezni a komplexeket és kiválasztani a legalkalmasabb jelölteket. Emellett az eddigi szintetikus munkák eredményeit is képesek igazolni és magyarázatot adni a folyamatok hátteréről.

A POP-vegyületek „egy edényes” előállítása, a kristályok kiválása gyakran heteket vesz igénybe, így nehezen eldönthető, hogy a sok lépés melyike jelenti a szűk keresztmetszetet, a sebességmeghatározó lépést. A kristályszerkezet megadja, hogy az adott vegyület köbös vagy csillag, netán dimer vagy oligomer szerkezettel rendelkezik. Mivel az anyagok többnyire vízben jól (vagy elfogadhatóan) oldódnak, és természetesen már nem tartalmazzák a szintézis segédanyagait, illetve a reagensek esetleges feleslegét, kézenfekvő annak a kérdésnek a felvetése, hogy a szilárd állapotban mutatott szerkezet megmarad-e a visszaoldást követően. A lehetséges vizsgálati módszerek között a nagyfelbontású NMR fontos szerepet játszik. Maga a ^{105}Pd természetes izotóp (22.23%) is NMR aktív, azonban kvadrupólus mag ($I=5/2$ spin) révén olyan széles jelet eredményez, hogy csak az oktaéderes $[\text{PdCl}_6]^{2-}$ komplex jele detektálható oldatban.¹²⁰ Ugyanakkor ha az addenda fémion NMR aktív, akkor elvileg detektálható(ak) a jel(ek), mely(ek)nek kémiai eltolódása és relaxációs tulajdonsága(ik) szerkezeti információt szolgáltatnak. A POP komplexekben sok, többféle kémiai környezetben lévő O-atom van, ennek ellenére nincs említésre érdemes irodalmi (vagy saját) eredmény ^{17}O -

NMR technikával történő méréssel. Jól mérhető ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat lehet kapni, ha a fedőcsoport szerves anion vagy tartalmaz szerves szubsztituens, emellett természetesen a foszfát- és fenilfoszfonátcsoportok jelenlétében a ^{31}P kedvező NMR paramétereit is jól ki lehet használni.¹¹⁴ Jelen munkánk során három kvadrupólus addenda atom (^{71}Ga , ^{115}In és ^{209}Bi) és a feles spinű ^{205}Tl mag NMR kémiai eltolódásának (kiegészítve ^{31}P -NMR mérésekkel) és spin-rács relaxációs (T_1) idejének mérésével kerestünk választ az oldat és a szilárd szerkezet hasonlóságát vagy eltérését felvető kérdésre.

3. Alkalmazott módszerek és kísérleti körülmények

3.1. Ligandumok\komplexek előállítása és szerkezetük igazolása során alkalmazott eljárások

A ligandumok előállításához szükséges kiindulási reaktánsokat (2,6-bisz-klórmetil)piridin [CAS: 3099-28-3]; bisz(2-klóretil)-éter [CAS: 111-44-4]; 4-hidroxipiridin-2,6-dikarbonsav [CAS: 138-60-3]) és reagenseket a Sigma-Aldrich, Tokyo Chemical Industry és Fluorochem, míg a szintézishez használt oldószereket a Molar Chemicals Kft. és a VWR International Kft. cégektől vásároltuk. A szintézis során at. és alt. minőségű reagensekkel\reaktánsokkal dolgoztunk, az oldószerek pedig további tisztítás nélkül alkalmaztuk laboratóriumi célú, purum és puriss. minőségben.

A mikrohullámú aktiválást CEM Discover-S #908860 mikrohullámú reaktorban kiviteleztük. A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alurolle, Kieselgel F254 (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokon szeparált komponenseket UV-fény segítségével, illetve KMnO_4 -os előhívóval tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás tisztításhoz a.r. és puriss minőségű oldószereket (hexán, etil-acetát) használtunk, az elválasztást pedig UV-Vis detektorral felszerelt CombiFlash® EZ Prep kompakt flash kromatográfon (#68-5230-026) végeztük, melyhez Redisep® Rf Gold szilikagél tartalmú flash oszlopot (40 g-os töltet, 60 Å) használtunk 40 mL/perc áramlási sebesség mellett. A reakciók lejátszódását, illetve a termékek tisztaságát Waters 2690 Separation Module analitikai HPLC rendszerrel ellenőriztük, melyhez Waters 996 diódasoros detektort és Phenomenex Luna® 5 μm C18(2) 100 Å, 150 x 4,6 mm (Part No: 00F-4252-E0) kolonnát kapcsoltunk. Az analitikai HPLC-s injektálások során a mozgó fázis (gradiens elúció: A: MeCN; B: trifluorecetsav 5 %-os vizes oldata) 1 mL/perc sebességgel áramlott, a kolonnát 25 °C-on termosztáltuk és a kapott jeleket 220 és 260 nm-en detektáltuk. A reakciótermékek és a végső ligandumok tisztítását egy YL9120S UV/VIS detektorral kapcsolt YL9100 HPLC rendszerrel (Youngin Chromass) valósítottuk meg, a szeparációhoz Phenomenex Luna® 5 μm C18(2) 100 Å, 250 x 21,2 mm (Part No: 00G-4252-P0-AX) kolonnát használtunk, az alkalmazott gradiens elúció (A: MeCN; B: trifluorecetsav 5 %-os vizes oldata) 25 mL/perces sebességgel áramlott. Az analitikai és a preparatív HPLC-s vizsgálatokhoz használt oldószereket HiPerSolv Chromanorm gradient grade HPLC minőségben (VWR International Kft.) használtuk. Az analitikai HPLC-

s injektlások során alkalmazott gradiens összetételt az **2. táblázat** tartalmazza:

2. táblázat: Az analitikai HPLC injektlások során alkalmazott gradiens összetétel

	<u>A eluens</u> (MeCN)	<u>B eluens</u> (TFA 5 %-os vizes oldata)
0,0 perc	0%	100%
15,0 perc	90%	10%
16,0 perc	0%	100%

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz-es (5 mm-es QNP mérőfejjel felszerelt) és Bruker Avance I 400 MHz-es (5 mm z-gradiens BBI mérőfejjel felszerelt) spektrométerrel vettük fel. Az NMR spektrumokban szereplő jelek kémiai eltolódása (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtuk meg, a spektrumok kalibrálásához a deuterált oldószer (CDCl₃, CD₃CN, D₂O, CD₃OD) jelének kémiai eltolódását használtuk.¹²¹ A tömegspektrumokat a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének munkatársai (Dr. Gáspár Attila, Nagy Cynthia Nóra) vették fel, a méréseket Bruker maXis II UHR ESI-QTOF MS készülékkel végezték.

3.2. Az előállított ligandumok és fémkomplexek egyensúlyi vizsgálata

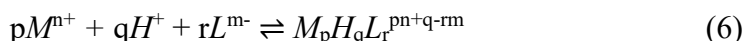
A ligandumok és fémkomplexek oldatainak elkészítése, valamint az egyensúlyi/kinetikai/relaxációs vizsgálatai során Milli-Q ioncserélt vizet használtunk. A vizsgálatokhoz használt kétértékű fémsó oldatok standardizálását komplexometriás titrálással, ismert koncentrációjú (0,01 M-os) Na₂H₂EDTA mérőoldat felhasználásával végeztük el, a felhasznált szilárd fémsók legalább 99,995 %-os analitikai tisztasággal rendelkeztek. A fémsó oldatok pontos koncentrációjának meghatározása a CaCl₂ és a CuCl₂ oldatok esetében murexid indikátor, a MgCl₂ oldat esetében eriokróm fekete T indikátor, a ZnCl₂ oldat esetében xilenolnarancs és hexametilén-tetramin, míg a MnCl₂ oldat során aszkorbinsav és kálium-hidrogén-tartarát hozzáadásával eriokróm fekete T indikátor jelenlétében történt.

A ligandumok protonálódási állandóit a (4) reakcióséma alapján az (5) egyenlettel definiálhatjuk:



$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad (5)$$

, melyben a $[H^+]$, a $[H_{i-1}L]$ ($i = 1$) és a $[H_iL]$ ($i = 2, 3, \dots$) a hidrogénion, a ligandum és annak protonált formáinak egyensúlyi koncentrációját jelenti. A fémkomplexek képződése az alábbi reakcióséma lapján játszódik le:



Feltételezve, hogy a vizsgált ligandumok csak egymagvú komplexeket képeznek (vagyis a fém:ligandum arány 1:1), a komplexeket jellemző stabilitási és ezek különböző protonáltsági fokú komplexeinek protonálódási állandóit az alábbi egyenletekkel jellemezhetjük (az egyszerűsítés kedvéért a töltések jelölésétől eltekintünk):

$$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (7)$$

$$K_{ML}^H = \frac{[MHL]}{[ML][H^+]} \quad (8)$$

$$K_{MHL}^H = \frac{[MH_2L]}{[MHL][H^+]} \quad (9)$$

$$K_{ML}^{OH} = \frac{[M(OH)L][H^+]}{[ML]} \quad (10)$$

A ligandumok és azok fémkomplexeinek protonálódási és stabilitási állandóit, illetve a ligandumoldatok koncentrációit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg, mely során Metrohm 6.00234.100 kombinált üvegelektóddal csatlakoztatott Metrohm 785 DMP típusú Titrino automata titrátort használtunk. (A kapott koncentrációkat relaxometriás módszerrel ellenőriztük – lásd később.) A titrálások 1,75-11,80 pH tartományban zajlottak, a pH-elektrod beállítására kétpontos kalibrációt alkalmaztunk (alkalmazott pufferek: 0,05 M KH-ftalát (pH = 4,005), 0,01 M bórax (pH = 9,117)). A titrálások során ~0,15 M NaOH oldatot használtunk, melynek pontos koncentrációját KH-ftalát pufferrel határoztuk meg. A mintákat 25 °C-on ($\pm 0,1$ °C) termosztáltuk, kevertettük és N₂ gázt buborékolattunk a rendszerbe, mellyel biztosítottuk az inert feltételeket és kiküszöböltük a CO₂ jelenlétének hatását. A mérések során használt, ~0,01 M HCl oldat pontos

koncentrációját NaOH oldattal történő titrálással határoztuk meg 0,15 M és 1,00 M NaCl ionerősség mellett. Ezzel a titrálással a rendszert jellemző Irving faktort is meghatároztuk ($\text{pH} < 2,4$ tartományban), amely a valódi és mért pH értékek közötti különbséget mutatja,¹²² illetve a vízionszorzatot ($\text{pH} > 11$ tartományban), amely $I = 0,15$ M NaCl ionerősség mellett 13,845-nek, míg $I = 1,0$ M NaCl ionerősség mellett pedig 13,825-nek adódott.

A ligandumok és fémkomplexeinek vizsgálata során a mintatérfogat 5,00 vagy 6,00 mL volt, a titrált minták 0,15 M vagy 1,00 M NaCl-ot tartalmaztak az ionerősség biztosításához. (A ligandumok titrálása során a nagyobb ionerősséget tartalmazó mintákból számolt protonálódási állandókat a Cu(II)-komplexek stabilitási és protonálódási állandóinak meghatározásához használtuk fel.) A mintákban található ligandum koncentrációja 2-3 mM között volt. A fémkomplexek képződésének vizsgálatához a Ca(II)- és Mg(II)-iont tartalmazó minták esetén 20 % fémion-felesleg, míg a Cu(II)-, Mn(II)- és Zn(II)-iont tartalmazó rendszereknél pedig 2-3 % ligandumfelesleg volt. A kapott titrálási görbék ($\text{pH}-V_{\text{NaOH}}$ adatpárok) PSEQUAD programmal történő illesztésével határoztuk meg a részecskéket jellemző protonálódási és stabilitási állandókat.¹²³

Mivel egyes Cu(II)-komplexek képződése már $\text{pH} < 2,00$ alatt teljessé válik, ezért a pH-potenciometriás mérések pH tartománya nem megfelelő ezeknek a komplexeknek a jellemzésére. Így a pH-potenciometriás titrálásokat fotometriás vagy relaxometriás mérésekkel is ki kell egészíteni. A ligandum és a fémkomplex UV-látható spektrumaiban lévő eltérés lehetőséget biztosít a komplexképződés vizsgálatára. Ehhez olyan hullámhossz tartományt érdemes választani, ahol a ligandumnak és a szabad Cu(II)-ionoknak minimális, míg a kialakuló komplexnek nagyobb elnyelése van. A spektrofotometriás méréseket JASCO V-760 készülékkel végeztük, a mintákat 25 °C-on termosztáltuk és 1,00 cm-es kvarc küvettákat használtunk. A különmintákban található ligandum:fémion arány 1:1 volt, a komplexek koncentrációja 2,00-3,00 mM-os volt, a minták savkoncentrációja 0,1-2,0 M között változott (ehhez sósav oldatot használtunk), továbbá NaCl oldat hozzáadásával biztosítottuk a minták azonos ionerősségét. A minták összeállítását követően 1 nappal később vettük fel a minták spektrumait, amely időtartam elegendő volt az egyensúly beállításához (ezt további napokon történő mérésekkel igazoltuk a [Cu(**3,9-OPC2A**)]-, a [Cu(**13-BnO-3,9-OPC2A**)]- és [Cu(**3,9-OPC2AM**^{pipcarb})]-komplexek esetében). A 10 nm-ben különböző hullámhosszokon mért abszorbanciákat, illetve a Cu(II)-komplexek titrálási adatsorát együtt illesztve

a PSEQUAD program segítségével számítottuk ki a komplexek protonálódási és stabilitási állandóját.

3.3. A Mn(II)-komplexek disszociációs vizsgálata során alkalmazott módszerek

A [Mn(3,9-OPC2A)]- és a [Mn(3,9-OPC2MA)]-komplexek esetében részletes kinetikai vizsgálatokat végeztünk, melyben a disszociáció sebességének fémion és savkoncentráció-függését vizsgáltuk. A spektrofotometriás vizsgálatokat JASCO V-760 készülékkel $\lambda=290$ nm-en végeztük. A 0,27 mM ([Mn(3,9-OPC2A)]), illetve a 0,25 mM ([Mn(3,9-OPC2MA)]) koncentrációjú minták és a Cu(II)-ionok között lejátszódó fémioncsere reakció során 10x, 20x, 30x és 40x fémion felesleget alkalmaztunk a pszeudo elsőrendű feltételek biztosításához, a reakciók különböző savkoncentrációjának biztosításához nemkoordináló DMP puffert (*N,N'*-dimetil-piperazin; $\log K_2^H = 4,19$) használtunk 50 mM-os koncentrációban pH = 3,46 – 4,97 tartományban. A vizsgálatok 25 °C-on és 0,15 M NaCl ionerősség mellett valósítottuk meg. A disszociációs vizsgálatok során kapott exponenciális függvényeket az (11) egyenlettel illesztettük, melyből a látszólagos sebességi együttható (k_{obs}) határozható meg:

$$A_t = A_v + (A_0 - A_v) \times e^{k_{\text{obs}} \times t} \quad (11)$$

ahol az A_t a t időpontban mért abszorbanciát, az A_0 a Mn(II)-komplex, míg az A_v a termékek abszorbanciáját jelöli.

A komplexek inertségét relaxometriás módszerrel is vizsgáltuk, melyhez P. Caravan és munkatársai által javasolt vizsgálati körülményeket alkalmaztuk.⁷⁹ A Mn(II)-komplexhez nagy feleslegben adott Zn(II)-ionok szintén fémioncsere reakciót indukálnak és a komplexből felszabaduló Mn(II)-ionok nagyobb relaxációnövelő hatása révén követhető a Mn(II)-komplex disszociációja. Ezeket a vizsgálatokat Bruker Minispec MQ60 relaxométer segítségével végeztük 25 °C, illetve 37 °C fokon és 60 MHz-es proton Larmor frekvenciánál. A mintában lévő Mn(II)-komplexek koncentrációja 1,00 mM volt, melyhez 25 mM-os koncentrációban adtunk ZnCl₂ oldatot. A Zn(II)-ionok nagy feleslege biztosítja a folyamat pszeudo-elsőrendű feltételét. A minták ionerősségét NaCl oldat ($I = 0,15$ M), illetve a pH-t MES puffer (0,05 M, pH = 6,00) alkalmazásával biztosítottuk. A reakció során a komplexből felszabaduló, nagy relaxivitással rendelkező Mn(II)-ionok időben

folyamatosan növelik a minta relaxivitását mindaddig, amíg a komplex teljes disszociációt követően a relaxációs idő értéke állandó lesz, amely a szabad Mn(II)-ionokhoz rendelhető (a Mn(II)-ionok relaxivitása 1,41 T térerőn 64,3 mM⁻¹s⁻¹ (25 °C) és 54,2 mM⁻¹s⁻¹ (37 °C)). A disszociációt jellemző sebességi egyenlet (12) alapján a k_{obs} látszólagos sebességi együttható meghatározható:

$$-\frac{d[\text{MnL}]}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{MnL}]_t \quad (12)$$

A módszer előnye, hogy így könnyen összehasonlíthatóvá válnak az azonos körülmények mellett mért komplexek disszociációs sajátságai. A folyamatokat jellemző felezés időket ($t_{1/2}$) a pszeudo-elsőrendű kinetika alapján az 13. egyenlettel számolható:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{obs}}} \quad (13)$$

A [Mn(3,9-OPC2A)-komplex szérumstabilitását szintén relaxometriás módszerrel vizsgáltuk 25 °C-on és pH = 7,4 körülmény mellett. A komplexet 1,00 mM-os koncentrációban tartalmazó SeronormTM (kereskedelmi forgalomban kapható liofilizált emberi vészérum, Sero, Stasjonsveien, Norvégia) oldatban időben követtük az r_1 relaxáció változását.

3.4. A Mn(II)-komplexek relaxációs sajátságainak jellemzésére használt módszerek

A Mn(II)-komplexek relaxitásának meghatározása különböző térerőn és hőmérsékleten történt. A mérésekhez Bruker Minispec MQ20 ($B_0 = 0,49$ T) és MQ60 ($B_0 = 1,41$ T) relaxométereket használtunk, a méréseket 25,0 és 37,0 ($\pm 0,2$) °C-on végeztük keringtető vízfürdő termosztát segítségével. A T_1 relaxációs időket inverzió átviteli kísérlettel határoztuk meg, ahol a mérés során a makroszkopikus mágneszettségi vektort először egy 180°-os, majd τ idő elteltével egy 90°-os rádiófrekvenciás impulzus sugározzuk be és ezt követően detektáljuk a jelet. A meghatározásokhoz 10 különböző τ késleltetési időn mértünk (NS = 4-6), a kapott eredményt pedig 3 mérés átlagából számítottuk. A T_2 relaxációs időket Carl–Purcell–Meiboom–Gill (CPMG) szekvencia alkalmazásával határoztuk meg, melyben az előállított spin echo jelek intenzitáscsökkenését mérjük az echo idő függvényében. Az összeállított különminták ($V_{\text{minta}} = 0,30$ mL) azonos ligandum koncentrációt ($c_{\text{komplex}} = 1,0$ - $2,0$ mM), illetve 0,05 M HEPES puffert (pH = 7,4) és 0,15 M NaCl-ot

tartalmaztak. A méréseket követően a komplexek r_{1p} és r_{2p} relaxivitásainak meghatározása irodalomban ismertett módszerrel történtek (a komplex koncentrációjának függvényében ábrázolt $1/T_{1,2}$ görbékre illesztett egyenes meredeksége adja meg az $r_{1,2p}$ relaxivitásokat, a kapott értékeket a víz adott hőmérsékleten és térerőn mért relaxivitásával korrigáltuk),^{124,125} mely módszer alkalmas a vizsgált ligandum oldatkonzentrációjának ellenőrzésére is.¹²⁶ Ennek során a minták eltérő, a ligandum ekvivalens mennyiséghez képest kisebb, illetve nagyobb Mn(II)-ion koncentrációval rendelkeznek. A minták relaxációja mind az ekvivalens mennyiségnél kisebb, mind a nagyobb fémiont tartalmazó minták esetében lineárisan változik a ligandum oldat koncentrációjának függvényében, a két különböző meredekségű egyenes közös metszéspontja segítségével ellenőrizhető a ligandumoldat koncentrációja.

Néhány Mn(II)-iont és ligandumot 1:1 arányban tartalmazó rendszert szélesebb pH-tartományban (pH = 1,75–11,80) is vizsgáltuk, ahol a pH-potenciometriás titrálás során relaxometriás méréseket is végeztünk különböző pH értékeken. Ezzel a módszerrel igazolhattuk a Mn(II)-komplexek pH-potenciometriás titrálásából számított egyensúlyi állandók értékét. A pH-relaxáció profil elkészítéséhez a korábban említett készülékeket használtuk.

A Mn(II)-komplexek és a HSA fehérjék között kialakuló kölcsönhatást és relaxációváltozást szintén relaxometriás módszerrel vizsgáltuk különböző hőmérsékleten (25 °C / 37 °C) és térerőn (0,49 T / 1,41 T) az irodalomban is alkalmazott módszer szerint.^{84,127} A mérésekhez két mintasorozatot állítottunk össze, az egyikben a Mn(II)-komplex koncentrációja ($c_{\text{komplex}} = 0,4 \text{ mM}$), míg a másik sorozatban a HSA koncentrációja ($c_{\text{HSA}} = 0,7 \text{ mM}$) volt állandó. Az összeállított különminták 0,05 M HEPES puffert (pH = 7,4) vagy 0,05 M MES puffert (pH = 6,0) (a kisebb pH-jú puffert a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]$ -komplex esetében oldhatósági problémák miatt alkalmaztuk), valamint 0,15 M NaCl-ot tartalmaztak. A minták összeállítását követően 1 napot vártunk az egyensúlyok beállítására. A kapott relaxivitásértékeket Scientist program¹²⁸ segítségével illesztettük a (14) egyenlet szerint, melyből az adduktum relaxivitása (r_1^b) (adott térerőn és hőmérsékleten), valamint termodinamikai affinitási állandója (K_A) (adott hőmérsékleten) meghatározható:

$$R_{1,obs} = \frac{(K_A c_{komp} + n c_{HSA} K_A + 1) - \sqrt{(K_A c_{komp} + n c_{HSA} K_A + 1)^2 - 4 K_A^2 c_{komp} n c_{HSA}}}{2 K_A} \times$$

$$(r_1^b - r_1 + r_1 c_{komp}) \times 1000 + R_{1HSA} \quad (14)$$

, ahol a c_{komp} és a c_{HSA} a minta teljes komplex, illetve HSA koncentrációját, az n a kötőhelyek számát (itt $n = 1$ rögzítettük), az r_1 a minta relaxivitását, az R_{1HSA} pedig a HSA diamágneses relaxációs hozzájárulását mutatja. (Utóbbi abban az esetben, ha csak a fehérje lenne a mintában.)

3.5. ^1H - és ^{17}O -NMR relaxometriás módszerek alkalmazása

A longitudinális ($1/T_1$) (inverzió-átviteli szekvencia) és a transzverzális ($1/T_2$) (CPMG szekvencia) relaxációs sebességeket, valamint a mintákról mért ^{17}O -NMR jelének kémiai eltolódását ($[\delta]=\text{ppm}$) Bruker Avance I 400 MHz-es (9,39 T) (10 mm BBI multinukleáris, inverz detektálású mérőfejjel felszerelt) spektrométerrel mértük. A Mn(II)-komplexeket tartalmazó mintákat ($c_{komplex} = 1,0\text{--}2,0$ mM; pH = 7,4) és a diamágneses referenciaoldatot (HClO_4 , pH = 3,3) 273 - 348 K hőmérséklettartományban vizsgáltuk, a minták pedig 2 %-ra voltak ^{17}O -vel dúsítva (10%-os H_2^{17}O , CortecNet) az érzékenység javítása érdekében. A hőmérséklet kalibrációt irodalmi leírás alapján, etilén-glikol és metanol standard mintákon végzett mérésekkel végeztük.¹²⁹ A kémiai eltolódás szuszeptibilitásból eredő korrekciójának elkerülése érdekében egy 10 mm-es NMR-csőbe illesztett üveggömböt használtunk.

A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex vizes oldatáról (1,00 mM; pH = 7,4) készült ^1H -NMRD profil felvételéhez Stelar SMARTracer relaxométert (0,01-10 MHz) és Bruker WP80 NMR elektromágnessel kombinált Stelar relaxométert (20-80 MHz) használtak. A hőmérsékletet egy VTC91 hőmérséklet-szabályozó egység felügyelte és gázáramlással tartotta fenn. A kapott ^{17}O -NMR és NMRD adatok legkisebb négyzetek módszerrel történő illesztése a Visualiseur\Optimiseur programokkal^{130,131} történt MatLab 8.3.0 (R2014a) felületen.

3.6. A POP komplexek jellemzésére alkalmazott NMR módszerek

A POP komplexek NMR módszerrel történő vizsgálatát Bruker Avance DRX 360 MHz-es (8,46 T) (5 mm-es QNP mérőfej: ^1H -NMR, ^{13}C -NMR és ^{31}P -NMR mérések; 5 mm „házilag” módosított BB mérőfej: ^{209}Bi - és ^{205}Tl -NMR mérések) és Bruker Avance I 400 MHz-es (9,39 T) (5 mm-es QNP mérőfej: ^{115}In - és ^{71}Ga -NMR mérések) NMR spektrométerekkel végeztük $25(\pm 0,1)$ °C-on. A spektrumok felvétele során beállított paraméterek a **3. táblázatban** láthatók, melyben a kalibrációhoz felhasznált minta összetételét / a mintában található részecskét is feltüntettük:

3. táblázat: Az NMR mérések során beállított paraméterek (v_{mag} : az NMR mérés gerjesztési frekvenciája; TD (time domain): az akvizíció ideje, az adatpontok száma; P1: a 90° impulzus hossza; D1: a késleltetési („delay”) idő hossza)

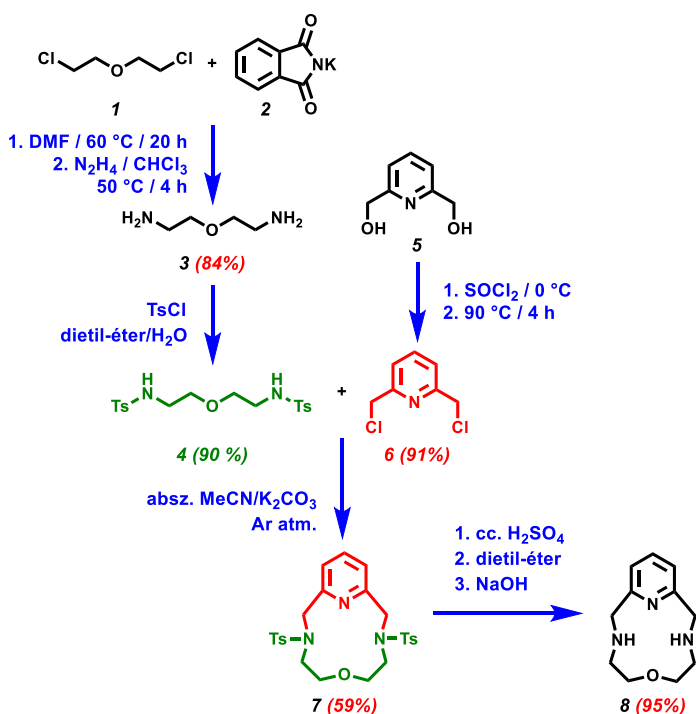
		v_{mag} (MHz)	TD	P1 (μs)	D1 (s)	Kalibráció
<i>Bruker Avance DRX 360 MHz</i>	^1H -NMR	360,13	32k	15,00	2,0	$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$
	^{13}C -NMR	90,56	32k	12,65 (60°)	5,0	$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$
	^{31}P -NMR	145,78	32k	24,00	10,0	85 % H_3PO_4 (D_2O kapilláris)
	^{209}Bi -NMR	57,87	8k	20,00	0,5	tel. $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ oldat cc. HNO_3 -ban (10 % D_2O)
	^{205}Tl -NMR	208,23	4k	12,00	3,0	0,1 M $\text{Tl}(\text{ClO}_4)$ oldat HClO_4 -ban (10 % D_2O)
<i>Bruker Avance I 400 MHz</i>	^{71}Ga -NMR	122,03	4k	11,50	0,1	15,0 mM $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ oldat cc. HNO_3 -ban (10 % D_2O)
	^{115}In -NMR	87,68	4k	17,00	0,2	0,1 M $\text{In}(\text{NO}_3)_3$ oldat cc. HNO_3 -ban (10 % D_2O)

A magok longitudinális relaxációs ideit (T_1) inverzió átviteli kísérlettel ($\pi - d1 - \pi / 2$) határoztuk meg pszeudo kétdimenziós mérési módszerrel szobahőmérsékleten. A kapott mérési eredmények nemlineáris illesztését TopSpin 3.6.2 programmal végeztük.¹³²

4. Eredmények és értékelésük

4.1.1. A makrociklusban oxigénatomot tartalmazó ligandumok előállítása

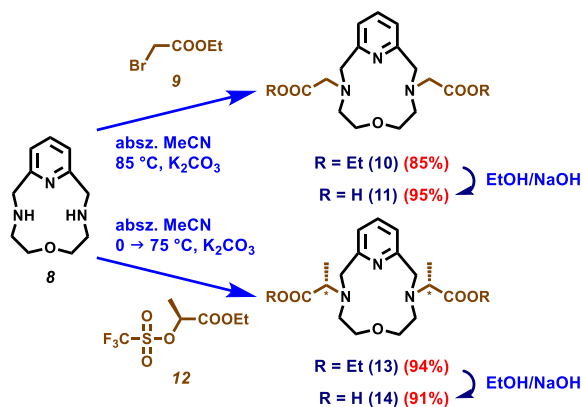
Az **O-piklén** (**8**) makrociklus tozilszoportokkal (4-toluolszulfonil) védett származékát (**7**) korábban már előállították az irodalomban,¹³³ bár a makrociklus védőcsoportjainak eltávolításának lehetőségét nem vizsgálták. Az így előállított makrociklus szekunder aminocsoportjaira különböző oldalláncok alkilezhetők fel, amellyel legalább 6 donoratomot tartalmazó komplexképző ligandumokat állíthatunk elő. Munkánk első részében magának a makrociklusnak az előállítását végeztük, ill. optimáltuk annak szintézisét (**7. ábra**). (A **7-14. ábrákon világos kékkel** szereplő adatok az adott átalakulás reakciókörülményeit, míg a **piros színnel** jelölt, zárójelben található értékek a reakciók kitermelését mutatják, mely kitermeléseket a bemért meghatározó reagens tömegéből/anyagmennyiségéből számoltuk.)



7. ábra: Az **O-piklén** (**8**) makrociklus előállításának lépései

A bis(2-aminoetil)-étert (**3**) a kereskedelmi forgalomban olcsóbban megvásárolható bis(2-klóretil)-éterből (**1**) Gabriel-szintézissel állítottuk

elő,¹³⁴ majd az aminocsoportokra tozilcsoportokat (irányító- és védőcsoport) helyeztünk. A primer aminocsoport védésével csökkenthető a cikluszárás során kialakuló, más ciklusszámú melléktermékek képződése. A 2,6-biszz(klórmetil)piridin (**6**) vegyületet a H. Su és munkatársai által javasolt módszerrel állítottuk elő,¹³⁵ de kisebb módosításokkal (pl. a reakció lejátszódását követően az oldatot hideg éterbe öntöttük és a tionil-klorid oldószert nem csökkentett nyomáson távolítottuk el) sikerült a termék kitermelését 91%-ra javítani. Az **7** makrociklus előállításához szükséges gyűrűzárási reakciót inert atmoszféra alatt és vízmentes acetonitrilben hajtottuk végre. A reakció lejátszódását, a termékek spektrumát, ill. a kitermelést többféle bázis hozzáadásával is vizsgáltuk (Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DIPEA, TEA), mivel a megfelelő bázicitás mellett fontos szerepet játszik a kationok részvételével kialakuló templát effektus is, amely növelheti a megfelelő tagszámú makrociklus képződését.^{136,137} Vizsgálataink alapján K_2CO_3 bázis alkalmazásával sikerült a legnagyobb hozamokat elérni a gyűrűzárás során (Li_2CO_3 és Na_2CO_3 jelenlétében nem történt átalakulás, Cs_2CO_3 jelenlétében pedig több melléktermék képződött analitikai HPLC-s vizsgálataink alapján). A **7** makrocikluson található tozilcsoportok erősen savas közegben eltávolíthatók, így sikerült az **O-piklén** (**8**) makrociklust előállítani (a 4 lépéses folyamat bruttó kitermelése 42,4 %).

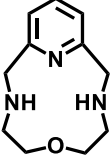
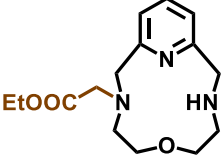
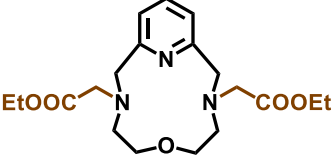


8. ábra: A OPC2A (**11**) és a OPC2MA (**14**) komplexképzők előállításának lépései

Az OPC2A (**11**) és a OPC2MA (**14**) ligandumok előállítása az **O-piklén** (**8**) makrociklus szekunder aminocsoportjainak alkilezésével valósult meg (8. ábra). A reakciók vízmentes acetonitrilben és K_2CO_3 bázis segítségével inert atmoszféra alkalmazásával történtek. A 3,9-OPC2A^{Et} (**10**) vegyület előállítása

során több részletben adagoltuk az alkilezőszerként használt etil-2-brómacetátot (**9**) és a reakciót analitikai HPLC-s technika segítségével követtük (követési hullámhossz: 260 és 220 nm). A reakcióból vett minta injektálása során eltérő retenciós idővel jellemezhetők a képződő termékek, melyek moláris abszorbanciája jelentősen nem különbözik az adott hullámhosszon. Ezáltal a kromatográfiás csúcsok jelterületeinek meghatározásával információt kaphatunk a reakcióban képződő egyszeresen (monosubsztituált **3-OPCA^{Et}** (**15**)) és kétszeresen helyettesített (disubsztituált **3,9-OPC2A^{Et}** (**10**)) termékek arányáról (4. táblázat). Ez a módszer alkalmazható más, **O-piklén** alapú makrociklusok reakciótermékeinek a vizsgálatára is. (A kromatogramok kiértékelése során csak a kiindulási **O-piklén** makrociklus (**8**), a **3-OPCA^{Et}** (**15**) és a **3,9-OPC2A^{Et}** (**10**) termékek csúcsterületeit vettük figyelembe. Az egyéb melléktermékek képződése ebben a reakcióban elhanyagolható volt.) A reakció lejátszódását követően a terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk meg, azonosítására pedig ¹H-, ¹³C-NMR és MS méréseket végeztünk. A **10** makrociklus észtercsoportjainak az elszappanosítása (NaOH felhasználásával) a várt terméket eredményezte, amit preparatív HPLC-s technikával történő tisztítását követően sikerült kinyerni.

4. táblázat: A képződött termékek aránya az **O-piklén** (**8**) és a különböző mennyiségben hozzáadott etil-2-brómacetát (**9**) reakciója között (az analitikai HPLC-s injektálások körülményeit a 3.1 fejezetben tüntettük fel)

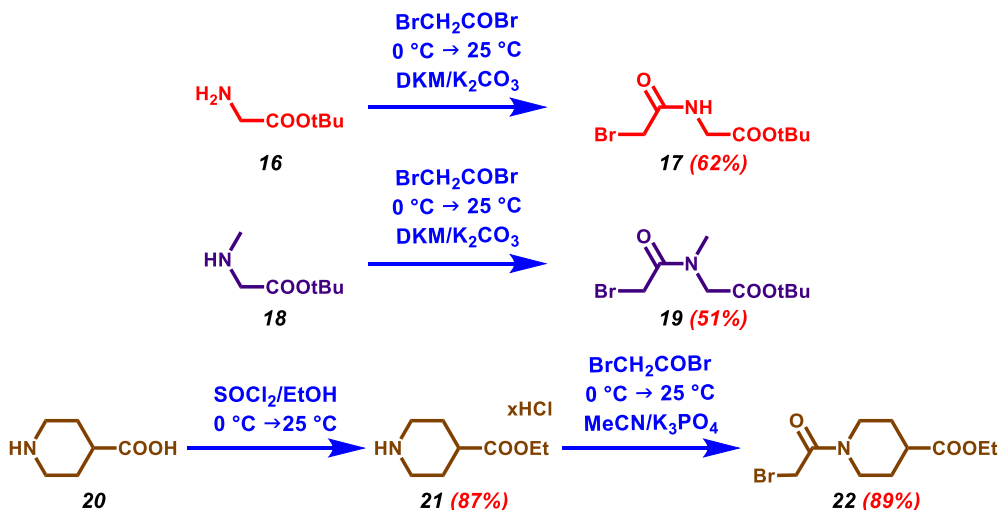
 8  15  10			
Etil-2-brómacetát (9) ekvivalens mennyisége	<i>O</i> -piklén (8) (<i>t_R</i> =2,77 perc)	3-OPCA ^{Et} (15) (<i>t_R</i> =4,74 perc)	3,9-OPC2A ^{Et} (10) (<i>t_R</i> =7,86 perc)
0,4	52,1%	47,9%	-
0,8	17,5%	66,7%	15,8%
1,2	-	54,1%	45,9%
1,6	-	16,2%	83,8%
2,0	-	1,9%	98,1%

A **3,9-OPC2MA (14)** ligandum előállítása során hasonló reakciókörülményeket alkalmaztunk, mint a **3,9-OPC2A (11)** ligandum szintézisének (**8. ábra**). A reagensként alkalmazott, izomertiszta etil-(*S*)-(-)-2-((trifluormetilszulfonil)oxi)-propionátot hidegen adagoltuk a reakcióelegyhez, és csak a becsepegtetést követően melegítettük fel a reakciót, ezzel csökkentve a távozó trifluormetánszulfonát-csoport idő előtti elbomlásának/lehasadásának az esélyét. A reakció analitikai HPLC-s követése alapján 2,1 ekvivalens reagenst alkalmaztam, így maximalizálni tudtuk a termék hozamát az esetlegesen képződő kvaterner ammóniumsó melléktermék minimális képződése mellett. A nukleofil szubsztitúciós reakció során létrejövő Walden-inverzió miatt a kiindulási szulfonsavészter *S* konfigurációja megváltozik és a **3,9-OPC2MA^{Et} (13)** termék már *RR* konfigurációjú izomer, melyet preparatív HPLC-s technikával történő tisztítását követően sikerült kinyerni. A **13** makrociklus vegyületben található védőcsoportok lúgos elszappanosítása a **3,9-OPC2MA (14)** ligandumot eredményezte.

A makrociklushoz kapcsolódó oldalláncok fémion-kötő csoportjainak a minősége nagyban befolyásolja az adott ligandummal képződő komplexek fiziko-kémiai tulajdonságait, és a paraméterek javulása esetén tovább nő az esélye annak, hogy a fémkomplexeket a jövőben kontrasztanyagként alkalmazhassák. Emellett koordinációs kémiai szempontból is fontos információkat nyerhetünk arról, hogyan befolyásolja a makrociklusos ligandum szerkezetének módosítása a kelát tulajdonságait. Irodalmi evidencia alapján lehet tudni, hogy a vegyületekben acetátcsoporthoz tartozó oldalláncok amidcsoportokra történő cseréje képes a Mn(II)-komplexek inertségén javítani (ugyanakkor a komplex stabilitása romlik),¹¹ ennek a javító szerkezeti módosításnak a felhasználásával terveztünk az oldalláncban amid típusú makrociklusos származékokat előállítani. A vegyületek előállítása során szekunder (*N*-acetyl-glicinát) és tercier (*N*-acetyl-*N*-metil-glicinát; *N*-acetyl-piperidin-4-karbonsav) amidszármazékokat terveztünk, ezzel pedig lehetőség nyílik az amidok rendűségének hatását is vizsgálni a képződő komplexek koordinációs kémiai paramétereire.

Az (oldalláncban) amid típusú makrociklusos származékok előállításához először az alkilezőszerként alkalmazott brómszármazékokat kellett előállítani. Egy eset kivételével a kereskedelmi forgalomban kapható karbonsav vegyületek észter csoportokkal védettek (a piperidin-4-karbonsav esetében védőcsoport kialakítására is szükség volt), így a vegyületekben található aminocsoportok 2-brómacetyl-bromiddal történő acilezésével sikerült

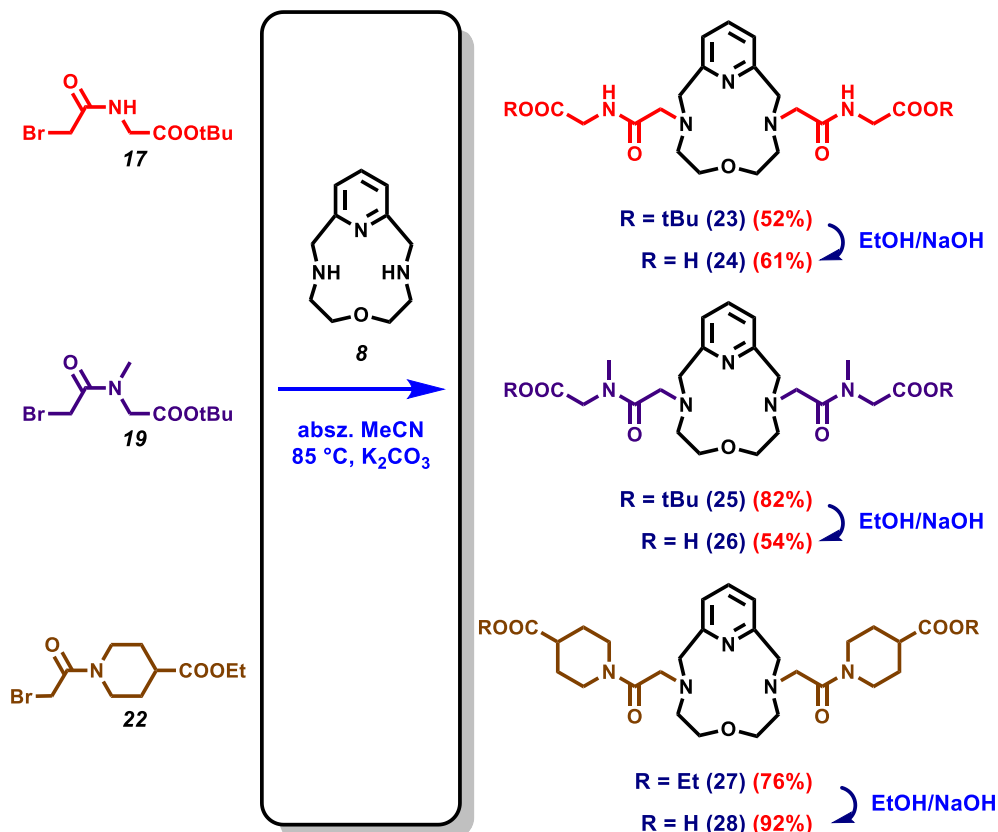
a megfelelő amidszármazékokat előállítani bázis jelenlétében. Az acilezési reakciók során többféle oldószert (DKM, MeCN) és szervesetlen bázist (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4) alkalmaztunk, a megfelelő reakciókörülmény megválasztásával (a glicinát és az *N*-metil-glicinát származékok esetén a $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DKM}$, míg a piperidin-4-karbonsavészter származéknál a $\text{K}_3\text{PO}_4/\text{MeCN}$) optimáltuk a termékek kitermelését. A reakciók lejátszódását és a termék kinyerését követően kapott 2-bróm-acetamid származékokkal (tercbutil-(2-brómacetil)-glicinát (17), tercbutil-*N*-metil-(2-brómacetil)-glicinát (19), etil-1-(2-brómacetil)-piperidin-4-karbonsavészter (22) az **O-piklén** (8) makrociklus alkilezését végeztük el. A vegyületek előállítása a 9. ábrán látható.



9. ábra: 2-bróm-acetamid származékok előállításának lépései

Az **O-piklén** (8) szabad szekunder aminocsoportjainak az alkilezési reakciót vízmentes acetonitrilben és K_2CO_3 bázis felhasználásával valósítottuk meg (10. ábra). A 3,9-OPC2A (14) ligandum előállításához hasonlóan több részletben adtuk a reakcióelegyhez az alkilezőszerként alkalmazott 2-bróm-acetamid származékokat és analitikai HPLC-s módszerrel követtük a mono- és diszubsztituált termékek képződését/arányát. Mindhárom esetben azt tapasztaltuk, hogy 1,8-2,0 ekvivalensnél nagyobb mennyiségű brómszármazék hozzáadását követően kvaterner ammóniumsók képződése indult meg, amely csökkent a termék mennyiségét. Ezek alapján, a reakció végrehajtása során ennél nagyobb mennyiségű alkilezőszer alkalmazása nem ajánlott. A diszubsztituált termékeket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk meg,

amelynek segítségével sikerült a di(terc-butil)-**3,9-OPC2AM^{gly}** (**23**), a di(terc-butil)-**3,9-OPC2AM^{sarc}** (**25**) és az dietil-**3,9-OPC2AM^{pipcarb}** (**27**) származékokat előállítani. A makrociklusok oldalláncain található védőcsoportokat NaOH-dal történő elszappanosítással távolítottuk el etanolos közegben, majd a ligandumokat preparatív HPLC-s tisztítást követően sikerült kinyerni (Bruttó kitermelések a két reakciólépésre: **3,9-OPC2AM^{gly}** (**24**): 31%, **3,9-OPC2AM^{sarc}** (**26**): 44%, **3,9-OPC2AM^{pipcarb}** (**28**): 70%).



10. ábra: A **OPC2AM^{gly}** (**24**), **OPC2AM^{sarc}** (**26**) és a **OPC2AM^{pipcarb}** (**28**) ligandumok előállításának lépései

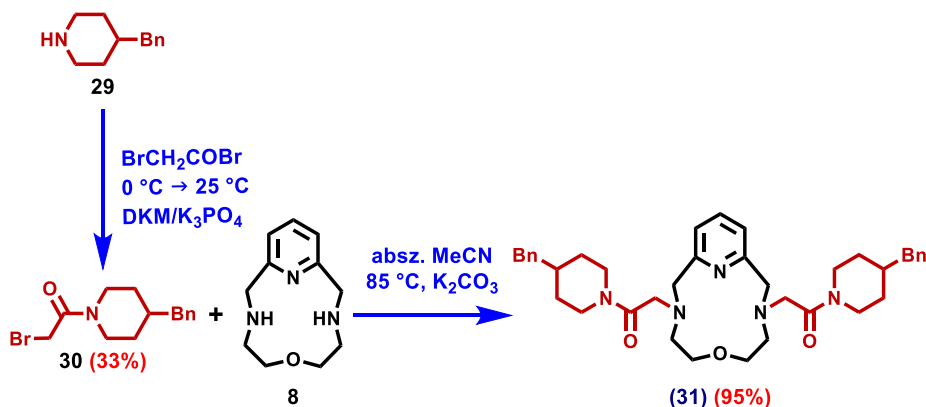
Az **O-piklén** makrociklusok szerkezete még tovább fejleszthető olyan módon, hogy azokból bifunkciós ligandumokhoz vagy úgynevezett okos/intelligens („smart”) kontrasztanyag-jelöltökhöz jussunk, az indikáláshoz szükséges molekularészleteket viszont be kell építeni a vegyületek szerkezetébe. Ezek az „indikátor molekularészletek” néhány makrociklus esetében könnyen kiépíthetők, a **3,9-PC2A** származékok

gyűrűvázában található *transz*-nitrogén alkilezésével már állítottak elő ún. pH-([Mn(**3,9-PC2A-EA**)])⁸⁸ és Zn(II)-szenzor ([Mn(**3,9-PC2A-DPA**)])⁸⁹ származékokat. Ezeknek a Mn(II)-komplexeknek az inertségét az aktiválásért felelős oldalláncok molekulába való beépítése szerencsés módon tovább javította (ráadásul a stabilitás csökkenése nélkül). Ez azzal magyarázható, hogy a *transz*-nitrogénre kerülő oldallánc csökkenti a gyűrűben található donoratom bázicitását és ezzel csökkenti a kelát proton-asszisztált disszociációra való hajlamát. Így a **3,9-PC2A** molekula jó alapot biztosít bifunkciós-ligandumok és okos/inetelligens kontrasztanyag-jelöltek előállítására a gyűrű *transz*-nitrogénatomjának alkilezésén keresztül.

Az **O-piklén** származékok esetében a ligandum módosítása (bifunkciós- vagy „érzékenyítő” oldallánc elhelyezése) komplikáltabb. A gyűrűben található két *cisz*-nitrogén atomra kerülő oldalláncok elsődleges feladata a központi fémion komplexálása (stabilitás, valamint az inertség megtartása), ugyanakkor a gyűrű további funkcionálizálása csak a gerincen (C-funkcionalizált) lehetséges, ami körülményes (hiszen hiányzik az alkilezhető nitrogénatom). Így két lehetőség nyílik a ligandumok ilyen irányú „továbbfejlesztésére”: 1. Olyan oldalláncok alkalmazása a *cisz*-nitrogén atomokon (a makrociklus 3-as és 9-es pozíciója), amelyek tartalmazzák az „indikátor” molekuláriszleteket úgy, hogy azok jelentősen ne rontsák a kelátor Mn(II)-ionnal alkotott komplexének koordinációs kémiai paramétereit; 2. A funkciós csoporto(ka)t tartalmazó oldalláncok felhelyezése a makrociklus vázának egyéb helyére (pl. a piridinggyűrűn). Munkánk során sikerült olyan **O-piklén** alapú makrociklusos származékokat előállítani, amelyek tartalmazzák a HSA fehérje kötődését biztosító aromás csoportokat. Az egyik esetben a makrociklushoz kapcsolt tercier amid oldallánc tartalmazta a benzilcsoportokat (**3,9-OPC2AMP^{pipBn}**), míg a másik esetben a **3,9-OPC2A** gyűrűjében található piridincsoport 4-es helyzetű szénatomja tartalmazott egy benziloxicsoportot (**13-BnO-3,9-OPC2A**). Utóbbi változat várhatóan kevésbé befolyásolja a ligandum Mn(II)-ionnal alkotott komplexének mind a stabilitását, mind az inertségét, továbbá a szintézis kidolgozása lehetőséget nyújt eltérő csoportok felhelyezésére, mellyel különböző bifunkciós vagy „smart” kontrasztanyag típusokat is elő lehet állítani a jövőben.

A **3,9-OPC2AMP^{pipBn}** ligandum előállítása az eddigi **3,9-OPC2AM** származékokkal analóg módon történt (**11. ábra**). Első lépésben a szükséges oldallánc előállítása történt, melyhez a 4-benzil-piperidint (**29**) reagáltattuk 2-brómacetil-bromiddal K₃PO₄ bázis és vízmentes diklórmétán alkalmazásával.

A 1-(4-benzil-piperidinil)-2-brómetán-1-on (**30**) vegyületet ezt követően reagáltattuk az **O-piklén**nel (**8**) a korábban is alkalmazott reakciókörülmények mellett. A **31** terméket preparatív HPLC-s tisztítást követően sikerült előállítanunk.

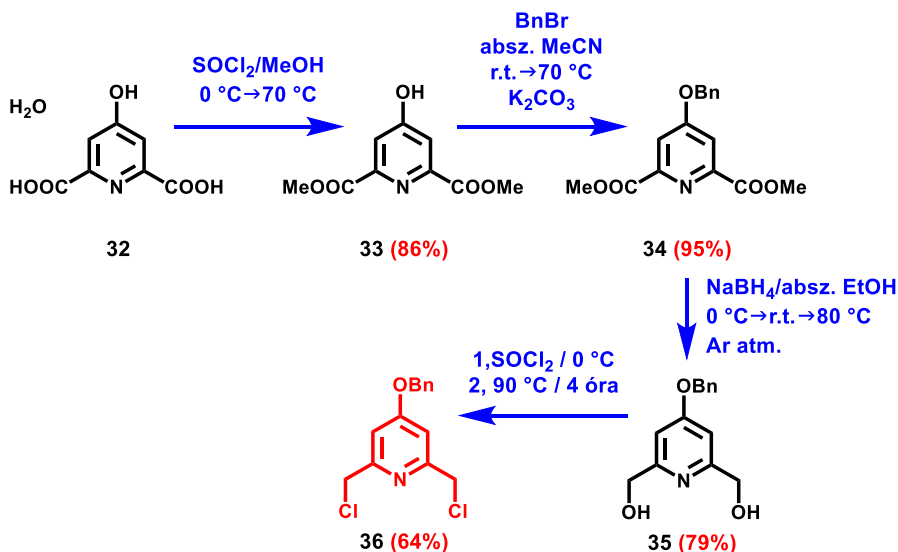


11. ábra: A 3,9-OPC2AM^{pipBn} ligandum előállításának lépései

A kölcsönhatásért felelős benzilcsoportot a piridincsoporta is el tudjuk „helyezni”. Az ilyen típusú származékok szintézisének egyik lehetséges módját a **13-BnO-3,9-OPC2A** származék példáján át mutatjuk be. Az eddigi **O-piklén** származékok előállítása során a $\text{Mn}(\text{II})$ -ion koordinációját biztosító oldalláncok a gyűrűzárást követően helyeztük el a kelátor gerincére. Azonban, ha az „aktivitásért” felelős funkciós csoportot tartalmazó piridinszármazékot (**12. ábra** / (**36**)) először gyűrűbe zárjuk a nyítláncú, védett diamin származékkal (**7. ábra** / (**4**)), akkor a gyűrűzárást követő lépésben a makrocikluson található tozilcsoportot erősen savas közegben és nagy hőmérsékleten való eltávolítása minden bizonnyal ronsolná vagy hidrolizálná a piridingyűrűhöz kapcsolódó molekularészt. Ezért egy olyan stratégiát kellett kidolgozni, amely elkerüli ezt az erősen savas közegben végrehajtott hidrolízist.

A **13-BnO-3,9-OPC2A** ligandum szintézisének gyűrűzárási lépéséhez két vegyület előállítása szükséges: a makrociklus gerincét biztosító nyítláncú diamín, illetve a funkciós molekularészt tartalmazó 2,6-bisz-(klórmetil)-piridin. Utóbbi előállítását az **12. ábra** szemlélteti az irodalomban ismert módszerek felhasználásával. Első lépésben a 4-hidroxipiridin-2,6-dikarbonsav (**32**) (más néven kelidámsav) két karboxilcsoportját észterésítettük.¹³⁸ A szabadon maradt, piridingyűrűn található fenolos hidroxilcsoport alkilezését

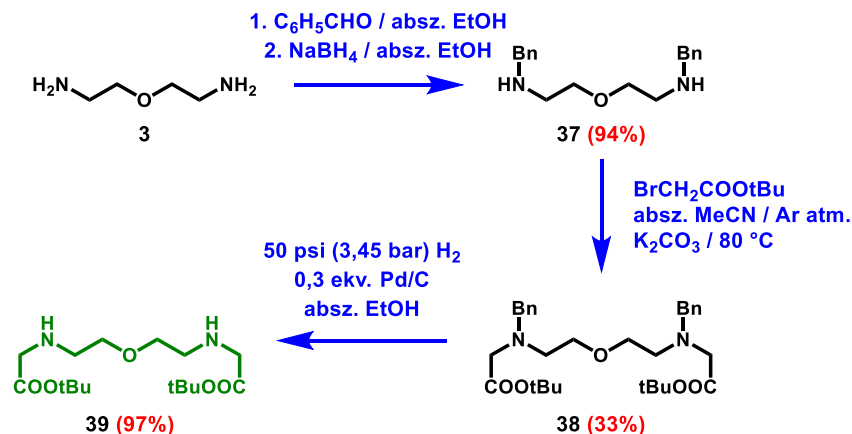
vízmentes acetonitrilben, K_2CO_3 bázis használatával valósítottuk meg, mely reakcióhoz benzil-bromidot használtunk alkilezőszerként.⁷⁸ Ez a csoport az a molekularészlet, amely a HSA-hoz való kötődésért felel, ami várhatóan a komplex relaxivitásának a növekedését eredményezi. A dimetil-4-benziloxi-piridin-2,6-dikarbonsavészterben (**34**) található észtercsoportok $NaBH_4$ -del végzett redukcióját követően sikerült a (4-benziloxi-piridin-2,6-diil)-dimetanol (**35**) vegyületet előállítani,⁷⁸ a termék hidroxilcsoportjainak klórozásával pedig előállítottuk a 4-benziloxi-2,6-bisz(klórmetil)-piridint (**36**).⁷⁸



12. ábra: A 4-benziloxi-2,6-bisz(klórmetil)-piridin (**36**) előállítása

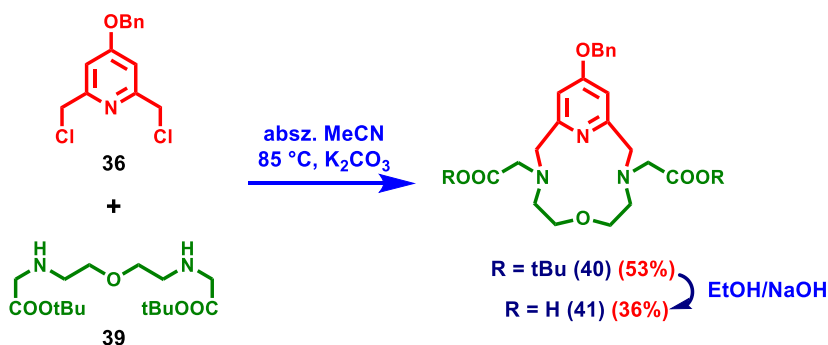
A makrociklus előállításához szükséges ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))bisz(azándiil)-diacetát (**39**) előállítása a C. Picard és munkatársai által publikált módszer szerint történt.¹³⁸ A **13. ábrán** bemutatott szintézis kiindulási anyaga a bisz(2-aminoetil)-éter (**3**) volt, melyet benzaldehiddel kondenzációs reakcióba vittük. A reakcióban képződött imin származék nátrium-borohidriddel történő redukcióját követően sikerült kinyerni a bisz(2-(*N*-benzil)-aminoetil)-étert (**37**). Erre a lépésre az alkilezési reakciólépésben képződő melléktermékek (tri- és tetraszubsztituált származékok) minimalizálása miatt volt szükség, melyet vízmentes acetonitrilben $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on végeztünk K_2CO_3 bázis hozzáadásával, reagensként pedig tercbutil-2-brómacetátot használtunk. A benzilcsoportok eltávolítása előtt preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk a ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-

diil))bisz(benzil-azándiil)-diacetátot (**37**), mivel a rajta található benzilcsoportok biztosítják a fordított állófázisú HPLC-s technikával való detektálás lehetőségét. A **37** származékon található benzilcsoportok eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel hajtottuk végre.



13. ábra: A ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))bisz(azándiil)-diacetát (X) előállítása

A kelátor gyűrűzárásakor az **O-piklén** (**8**) esetében legnagyobb kitermelést eredményező körülményeket használtuk, melyet a **14. ábrán** mutatunk be. A ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))bisz(azándiil)-diacetát (**39**) és a 4-benzil-oxi-2,6-bisz(klórmetil)-piridin (**36**) gyűrűzárását vízmentes acetonitrilben hajtottuk végre, amely reakciót analitikai HPLC-s technikával követtünk. A terméket (**40**) preparatív HPLC technikával tisztítottuk. A makrociklus oldalláncain található védőcsoportokat lúgos közegben távolítottuk el, majd a terméket (**41**) szintén preparatív HPLC technikával tisztítottuk.



14. ábra: A 13-BnO-3,9-OPC2A ligandum előállítása

4.1.2. Az *O*-piklén alapú ligandumok és fémionokkal alkotott komplexeinek egyensúlyi jellemzése

A ligandumok és fémionokkal alkotott komplexeinek jellemzésére elsőként általában egyensúlyi vizsgálatokat végzünk. Ahhoz, hogy a fémkomplexek stabilitásáról információt kapjunk, a ligandumok protonálódási állandóit szükséges először meghatározni. A ligandum protonálódási állandóit pH-potenciometriás mérésekkel határoztuk meg, a ligandum adott koncentrációjú oldatát állandó ionerősség mellett (0,15 M), pontos koncentrációjú NaOH oldattal titráltuk 25 °C-on. Az így kapott pH–V^{NaOH} adatpárok PSEQUAD program¹²³ alkalmazásával történő illesztésével kiszámolhatók a protonálódási állandók. Ezeket az állandókat az **5. táblázatban** tüntettük fel, melyben az összehasonlító, szerkezetileg hasonló ligandumok (a makrociklusban 4 donoratomot tartalmazó, 12-tagú gyűrűs szerkezetek) megfelelő értékeit is feltüntettük. (Az **5-21. táblázatokban** található vastag kiemelések az adott bekezdésben vizsgált, általunk előállított vegyületekre vonatkozik, az adott hőmérsékleten mért adatokat pedig kék (**25 °C**) és piros színnel (**37 °C**) jelöltük.)

5. táblázat: A H₂3,9-OPC2A és a H₂3,9-OPC2MA ligandumok protonálódási állandók összehasonlítása a H₂3,9-PC2A, H₂1,7-DO2A és H₂1,7-O2DO2A ligandumok megfelelő értékeivel (0,15 M NaCl, 25 °C)

	H ₂ 3,9- OPC2A	H ₂ 3,9- OPC2MA	H ₂ 3,9- PC2A ¹⁰	H ₂ 1,7- DO2A ⁷³	H ₂ 1,7- O2DO2A ¹³⁹
logK ₁ ^H	7,73(2)	8,70(4)	12,25	11,69	8,05
logK ₂ ^H	7,66(1)	7,43(5)	5,97	9,75	7,43
logK ₃ ^H	2,13(1)	2,13(6)	3,47	3,97	2,06
logK ₄ ^H	—	1,28(9)	1,99	2,68	—
ΣlogK ₂ ^H	15,39	16,13	18,22	21,44	15,48

A ligandumok protonálódási állandói közül az első kettő a makrociklusokban található aminocsoportokhoz, míg a harmadik (és ha található negyedik) állandó a makrociklus oldalláncaiban található karboxilátcsoportokhoz rendelhetők. Az ***O*-piklén** alapú vegyületek esetében a protonálódási szekvencia egyértelmű, azonban a **PCTA** ligandum esetében ¹H-NMR mérésekkel igazolták,¹⁴⁰ hogy a ligandum első protonálódása a piridin egységgel szemben található *transz*-nitrogén atomon történik meg, amely igencsak bázikus (logK₁^H_{PCTA} = 9,97).⁹ Ezt követően viszont a második

protonálódás hatására a jobb töltéeloszlás miatt a proton átvándorol a makrociklus *cisz*-nitrogénjeire. Az **O-piklén** származékok esetében a *transz*-nitrogén atomot helyettesítjük egy, a protonálódási folyamatokban nem részvevő donoratommal (éteres oxigén), mellyel nemcsak a protonálódási szekvencia változik meg, hanem a ligandum bázicitása is csökken, mivel a legbázikusabb aminocsoport helyettesítése történt meg a makrociklusban. (Ez a szerkezeti változás eredményezi a **H₂1,7-O₂DO₂A** ligandum protonálódási állandóinak csökkenését a **H₂1,7-DO₂A** megfelelő értékeihez képest is.)¹³⁹ A **H₂3,9-OPC₂A** és **H₂3,9-OPC₂MA** ligandumok esetében az első két protonálódási állandó a makrociklus *cisz*-nitrogén atomjaihoz rendelhető (a piridinben található nitrogén atom bázicitása nagyon kicsi). Az illesztett állandók egymástól nem függetlenek, erősen korrelálnak egymással. Szimmetrikus származékok esetében (ahol a makrociklushoz kapcsolódó két oldallánc megegyezik) a két protonálódási állandó között kicsi különbség (legfeljebb 1 log*K* érték) tapasztalható, így nem meglepő, hogy a Psequad programmal történő számítások alapján a **H₂3,9-OPC₂A** ligandum első két protonálódási állandójának értéke 7,73 és 7,66. Az említett korreláció miatt ezért érdemesebb a $\Sigma \log K_2^H$ értékeket figyelembe venni, ami már informatívabb képet ad az eltérő szerkezettel rendelkező ligandumok bázicitásáról. A makrociklus donoratomjainak bázicitását jellemző első két protonálódási állandó összege ($\Sigma \log K_2^H$) a **H₂3,9-OPC₂A** ligandum esetében a legkisebb. Ugyanakkor a **H₂3,9-OPC₂MA** ligandum első protonálódási értéke egy nagyságrenddel nagyobb a **H₂3,9-OPC₂A** ligandum értékéhez képest, ami a donoratomhoz kapcsolódó, oldalláncban található metilcsoportok hiperkonjugatív elektronküldő sajátságával magyarázható.

Az amid oldalláncokat tartalmazó származékok (**H₂3,9-OPC₂AM^{gly}**, **H₂3,9-OPC₂AM^{sarc}**, **H₂3,9-OPC₂AM^{pipcarb}**) esetében is meghatároztuk a ligandumok protonálódási állandóit. A szokásos 0,15 M ionerősség mellett 1,0 M ionerősség mellett is meghatároztuk a **H₂3,9-OPC₂AM^{pipcarb}** ligandum protonálódási állandóját, mivel Cu(II)-komplexe stabilitási állandójának a meghatározásához a 0,15 M-os NaCl ionerősség nem tartható állandó értéken. A **6. táblázat** tartalmazza az amidoldalláncokat tartalmazó ligandumok protonálódási állandóit, és összehasonlításként feltüntettük a **H₂3,9-OPC₂A** és **H₂3,9-PC₂A** ligandumok megfelelő értékeit is.

6. táblázat: A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$, a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}}$ és a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$ ligandumok protonálódási állandói, feltüntetve a $\text{H}_2\text{3,9-PC2A}$ és a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ ligandumok megfelelő értékeit is (25 °C)

	$\text{H}_2\text{3,9-PC2A}^{10}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$	
I	0,15 M NaCl	0,15 M NaCl	0,15 M NaCl	0,15 M NaCl	0,15 M NaCl	1,0 M NaCl
$\log K_1^{\text{H}}$	12,25	7,73(2)	7,67(2)	7,59(1)	7,86(1)	7,21(2)
$\log K_2^{\text{H}}$	5,97	7,66(1)	4,47(3)	5,48(2)	5,59(1)	5,83(2)
$\log K_3^{\text{H}}$	3,47	2,13(1)	3,54(3)	3,30(2)	4,37(1)	4,44(2)
$\log K_4^{\text{H}}$	1,99	—	2,66(3)	2,55(2)	3,57(1)	3,66(2)
$\Sigma \log K_2^{\text{H}}$	18,22	15,39	12,14	13,07	13,45	13,04

A **6. táblázat** adatai alapján a legnagyobb bázicitással ($\Sigma \log K_2^{\text{H}}$) továbbra is a $\text{H}_2\text{3,9-PC2A}$ rendelkezik. Az amid típusú, **O-piklén** alapú makrociklusok első protonálódási állandója közel megegyezik. A kelátor második protonálódási állandója azonban az $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ származékok esetén 2-3 nagyságrenddel kisebbek, mint azt az anyavegyület ($\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$) esetében találtuk. Az oldallánc karboxilcsoportjának amidcsoportra történő cseréje a makrociklusban lévő amin bázicitásának további csökkenését eredményezi, mely hatást az adott csoport elektronszívó hatásának köszönhető. Ugyanakkor a bázicitás csökkenését kis mértékben képes kompenzálni a gyűrűben található amin nitrogének és az oldalláncban található amid oxigének között kialakuló hidrogénkötés. A három $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ származék eltérő rendű és szerkezetű amid oldalláncokkal rendelkezik, ami szintén befolyásolja a protonálódási állandókat. A szekunder amidcsoportot tartalmazó $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$ ligandum második protonálódási állandója (a makrociklus másik *cisz*-nitrogénjéhez tartozó állandó) a legkisebb a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ -bisz(amid) származékok közül. A tercier amidcsoportot tartalmazó $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}}$ ligandum esetén egy metil-, míg a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$ származék esetén gyűrűbe zárt piperidin egység elektronküldő hatása révén képes az amidcsoport elektronszívó sajátságát csökkenteni, ezáltal növelve a makrociklus nitrogén atomjának bázicitását. A ligandumok összbázicitásához (formálisan) hozzájárulnak az oldalláncok végén található karboxilcsoportok is, azonban ez a növekedés csak kis mértékben képes befolyásolni a makrociklus bázicitását (ezzel pedig a fémionnal képződő komplexek stabilitási állandóját), mivel távol helyezkednek el a ligandum fémion-kötő helyétől.

A HSA fehérjéhez kötődő kelátorok (**H₂13-BnO-3,9-OPC2A**, ill. **H₂3,9-OPC2AM^{pipBn}**) protonálódási állandóit a szerkezetileg hasonló **H₂3,9-OPC2A**, illetve **H₂3,9-OPC2AM^{pip}** és **H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}** ligandumok megfelelő értékeivel együtt tüntettük fel a **7. táblázatban**.

7. táblázat: A **H₂3,9-OPC2AM^{pipBn}** és a **H₂13-BnO-3,9-OPC2A** ligandumok protonálódási állandói, kiegészítve a **H₂3,9-OPC2A**, a **H₂3,9-OPC2AM^{pip}** és a **H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}** ligandum megfelelő értékeivel (25 °C)

	H₂3,9-OPC2A	H₂3,9-OPC2AM^{pip} 141	H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}	H₂3,9-OPC2AM^{pipBn}	H₂13-BnO-3,9-OPC2A
$\log K_1^H$	7,73(2)	7,91	7,86(1)	7,35(4)	8,33(3)
$\log K_2^H$	7,66(1)	5,51	5,59(1)	4,94(5)	7,01(3)
$\log K_3^H$	2,13(1)	—	4,37(1)	—	2,35(4)
$\log K_4^H$	—	—	3,57(1)	—	1,41(4)
$\Sigma \log K_2^H$	15,39	13,42	13,45	12,29	15,34

A **7. táblázat** alapján a **H₂3,9-OPC2AM^{pipBn}** makrociklus bázicitása ($\Sigma \log K_2^H$) kisebb, mint a **H₂3,9-OPC2A** anyavegyületé, ami a makrociklus gyűrűjéhez kapcsolódó karboxilcsoportok amidcsoportokkal történő cseréjének tudható be (hasonlóan a korábban tárgyalt amid származékokhoz). Ezenfelül további bázicitás csökkenést lehet tapasztalni a **H₂3,9-OPC2AM^{pip}** vagy **H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}** ligandumok bázicitásához képest is, melyet az oldallánc végén található benzilcsoport induktív hatása okozhat. A **H₂13-BnO-3,9-OPC2A** ligandumban található benziloxicsoport távol helyezkedik el a makrociklus koordinációs kalitkájától, így jelentősen nem képes befolyásolni a makrociklus bázicitását. Ennek megfelelően jelentősen nem tér el a ligandum bázicitása a **H₂3,9-OPC2A** liganduméhoz képest.

A makrociklusok donoratomjaihoz tartozó bázicitás értékek fontos információt nyújtanak a ligandum fémion-kötő képességéről. A komplexben a fémion egy koordinációs kalitkában helyezkedik el, amelyet a ligandum donoratomjai alkotnak. Mivel a belsőszférás komplex kialakulásában főként a makrociklusban található nitrogén donoratomok játszanak szerepet, így ennek a két protonálódási állandónak az összegét ($\Sigma \log K_2^H$) vesszük általában figyelembe az összehasonlítások során, mely állandó jól korrelál a ligandum fémion-kötő képességével.

Az esszenciális fémionokkal alkotott komplexek stabilitási és protonálódási állandóit szintén pH-potenciometriás méréssel és PSEQUAD program felhasználásával határoztuk meg. A Cu(II)-komplexek esetében a

méréseket UV-látható spektrofotometriás mérésekkel kellett kiegészíteni a Cu(II)-komplexek nagy stabilitása miatt. Elsőként a **H₂3,9-OPC2A** és a **H₂3,9-OPC2MA** komplexeinek megfelelő állandóit foglaltuk össze a **8. táblázatban** az összehasonlító fémkomplexek megfelelő adataival. A szerkezetileg hasonló kelátképzők (azonos számú donortom, azonos tagszámú és hasonló méretű makrociklus) bázicitása ($\Sigma \log K_2^H$) a következő sorrendet mutatja: **H₂1,7-DO2A** > **H₂3,9-PC2A** > **H₂3,9-OPC2MA** > **H₂1,7-O2DO2A** ≥ **H₂3,9-OPC2A**. Ennek alapján a fémkomplexek stabilitására hasonló trend várható.

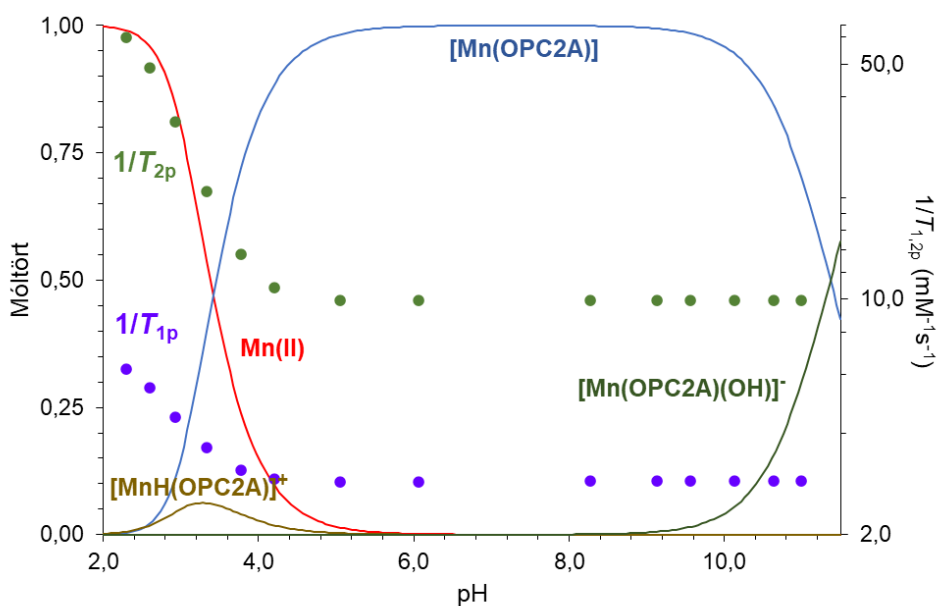
8. táblázat: A **H₂3,9-OPC2A** és a **H₂3,9-OPC2MA** ligandumok fémionokkal alkotott komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói összehasonlítva a **H₂3,9-PC2A**, **H₂1,7-DO2A** és **H₂1,7-O2DO2A** ligandumok estében mért megfelelő értékekkel (0,15 M NaCl, 25 °C)

		H₂3,9- OPC2A	H₂3,9- OPC2MA	H₂3,9- PC2A¹⁰	H₂1,7- DO2A⁷³	H₂1,7- O2DO2A¹³⁹
	$\Sigma \log K_2^H$	15,39	16,13	18,22	21,44	15,48
<i>Mn</i> ²⁺	$\log K_{ML}$	13,03(1)	12,81(2)	17,09	14,64	9,38
	$\log K_{MHL}$	2,40(2)	2,75(6)	2,14	4,40	-
	$\log K_{MLOH}$	11,49(1)	12,65(4)	-	-	12,38
	<i>pMn</i> ¹⁴²	8,69	8,10	8,64	6,52	6,67
<i>Ca</i> ²⁺	$\log K_{ML}$	8,27(1)	7,82(4)	9,92;(10,0) ¹⁴³	8,86	6,96
	$\log K_{MHL}$	-	-	5,08	-	-
<i>Mg</i> ²⁺	$\log K_{ML}$	7,02(1)	6,74(2)	9,84;(8,4) ¹⁴³	-	3,91
	$\log K_{MHL}$	-	5,94(7)	5,91	-	-
<i>Zn</i> ²⁺	$\log K_{ML}$	14,81(1)	14,93(2)	19,49	18,86	10,55
	$\log K_{MHL}$	2,08(3)	2,01(7)	2,74	4,23	-
	$\log K_{MLOH}$	10,95(2)	11,25(3)	-	1,78 ^a	11,40
<i>Cu</i> ²⁺	$\log K_{ML}$	18,41(4)^b	21,22(9)	23,58 ^b	24,24	14,56
	$\log K_{MHL}$	1,92(4)^b	1,98(9)	2,12 ^b	3,06	2,46
	$\log K_{MLOH}$	10,50(5)		-	-	11,95

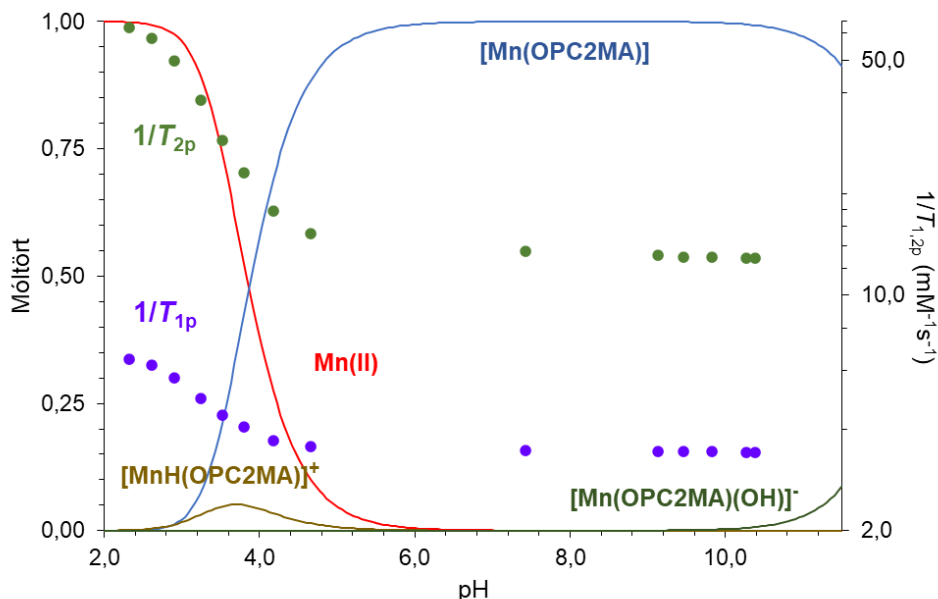
^a az UV-látható spektrofotometriás és a pH-potenciometriás mérések együttes kiértékelésével meghatározva, ^b az értékek a komplex második protonálódási állandóját mutatják ($\log K_{M(HL) \times H}$)

A [**Mn(3,9-OPC2A)**] és [**Mn(3,9-OPC2MA)**]-komplexek esetében az egyensúlyi modell érvényességét ¹H-relaxometriás mérések segítségével támasztottuk alá úgy, hogy a pH-függvényében mért relaxometriás adatokat (a komplexet tartalmazó minták $1/T_1$ és $1/T_2$ relaxációs időit) a pH-potenciometriás adatok illesztésével kapott eloszlási görbékkel hasonlítottuk össze. (**15. és 16. ábra**) (Az egyensúlyi modellek leírása során feltételeztük a

protonált $[\text{MnH}(\text{L})]$ és a deprotonált $[\text{Mn}(\text{L})\text{OH}]$ részecskék jelenlétét is.) A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ és $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2MA})]$ -komplexek esetében jól látható, hogy $\text{pH} = 6-9$ között főként a $[\text{Mn}(\text{L})]$ részecskék találhatók oldatban, így a komplexképződés $\text{pH} = 6$ felett teljesnek tekinthető. Ezt igazolja az is, hogy az ebben a tartományban állandóvá váló relaxivitás értékek a komplexekre jellemző értékeket mutatják ($r_{1p} [\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})] = 2,72 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$; $r_{1p} [\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2MA})] = 2,91 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, amit független méréssel határoztunk meg). Savasabb pH tartományban ($\text{pH} < 5$) azonban a mintában mérhető relaxitás folyamatosan növekszik, majd $\text{pH} = 1,6$ környékén állandósul az egyensúlyban szabad formában lévő $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ -ionok relaxitását jellemző értéket mutatva ($r_{1p} [\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} = 6,51 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). A relaxitás kisebb pH irányába történő növekedése a protonált komplex megjelenéséhez, valamint ennek a komplexnek a disszociációjához rendelhető. Az ábrán jól látható az egyezés az egyensúlyi modell és az arra jellemző relaxitás „profilja” között, utóbbi módszer tehát igazolja a felállított modell helyességét.



15. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplexre jellemző koncentráció eloszlási görbék ($c_L = c_{\text{Mn}^{2+}} = 1 \text{ mM}$), valamint az 1mM-os oldatra normált relaxációsebességek ($1/T_{1p}$: ●, $1/T_{2p}$: ●) pH -függése ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,15 \text{ M NaCl}$, $1,41 \text{ T}$)



16. ábra: A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2MA})]$ -komplexre jellemző koncentráció eloszlási görbék ($c_L = c_{\text{Mn}^{2+}} = 1 \text{ mM}$), valamint az 1 mM-os oldatra normált relaxációsebességek ($1/T_{1p}$: ●, $1/T_{2p}$: ●) pH-függése ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,15 \text{ M NaCl}$, $1,41 \text{ T}$)

A **8. táblázat** adatai alapján elmondható, hogy a ligandumok az esszenciális fémionok közül legkisebb stabilitással a Ca(II) és a Mg(II) -ionokat kötik meg, legnagyobb stabilitással pedig a Cu(II) -komplexek rendelkeznek. A Mn(II) -komplexek stabilitása néhány nagyságrenddel kisebb, mint azt a Zn(II) - és Cu(II) -komplexek esetében tapasztaltuk, amely magyarázható a Mn(II) -komplexek kristálytér stabilizációs energiájának a hiányával. (Ez a sorrend követi az Irwing-Williams sort.) A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ ligandum fémionokkal képződő komplexeinek a stabilitása kisebb, mint az összehasonlítási alapul szolgáló $[\text{M}(\text{3,9-PC2A})]$ - és a $[\text{M}(\text{1,7-DO2A})]$ -komplexek stabilitása, ami a ligandum kisebb bázicitásának az eredménye ($\Sigma \log K_2^H$). Azonban a közel azonos bázicitással rendelkező $[\text{M}(\text{1,7-O2DO2A})]$ -komplexek stabilitása akár 2-3 nagyságrenddel kisebb a megfelelő $[\text{M}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplexek stabilitásához képest.¹³⁹ Ez jól mutatja a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ makrociklus váz merevítésének, valamint a koordinációban résztvevő donoratomok minőségének hatását a fémkomplexek stabilitására. Hasonló pozitív hozadékat figyelhetünk meg a $\text{H}_2\text{3,9-PC2A}$ és a $\text{H}_2\text{1,7-DO2A}$ ligandumok esetében is, ahol szintén a kisebb bázicitással rendelkező, merevebb szerkezetű $\text{H}_2\text{3,9-PC2A}$ ligandum komplexei esetében mértek

nagyobb stabilitást.^{10,71} Összehasonlítva a két **O-piklén** alapú makrociklusos ligandumot megállapítható, hogy bár a **H₂3,9-OPC2MA** ligandum rendelkezik nagyobb bázicitással, ennek ellenére az oldalláncban található metilcsoport sztérikus hatása miatt ezzel a kelátorral képződnek a kisebb stabilitású komplexek.

A különböző bázicitású ligandumok fémion-kötő képességének összehasonlítására realisabb képet mutat olyan látszólagos állandó számítása, amely azonos ligandum- és fémion-koncentrációjú rendszerek adott körülményeire vonatkozó adat. A Mn(II)-komplexek esetében számolt pMn érték is ilyen adat, ami fiziológiás, 7,4-es pH-n, 25 °C-on, és azonos ligandum és fémion koncentráció ($c_L = c_{Mn^{2+}} = 0,01 \text{ mM}$) mellett, az oldatban szabad Mn(II)-ion koncentrációjának a negatív előjellel vett logaritmusát mutatja.¹⁴² A **8. táblázat** adatai alapján látható, hogy legalább olyan látszólagos stabilitással rendelkezik a $[Mn(3,9-OPC2A)]$ -komplex ($pMn = 8,69$), mint a többi összehasonlító vegyület, amely érték az eddig ismert legnagyobb érték az egy koordinált vízmolekulát tartalmazó Mn(II)-komplexek között. A $pMn = 8,69$ érték azt mutatja, hogy fiziológiás körülmények között a teljes Mn(II)-ion koncentrációjának több, mint 99,97%-a komplexált formában van jelen, azaz a **H₂3,9-OPC2A** ligandum kiváló affinitással képes megkötni a Mn(II)-ionokat. A $[Mn(3,9-OPC2MA)]$ -komplex esetében ez az érték valamivel kisebb ($pMn = 8,10$), azonban még ez is még elegendő a kontrasztanyagként történő alkalmazás szempontjából. Összességében a **H₂3,9-OPC2A** és a **H₂3,9-OPC2MA** ligandumok megfelelő stabilitású Mn(II)-kompleket képeznek, pH > 6 értéknél gyakorlatilag teljes a komplexképződés, az oldat nem tartalmaz számottevő mennyiségű szabad fémiont.

Az amid oldalláncot tartalmazó ligandumok esetén (**H₂3,9-OPC2AM^{gly}**, **H₂3,9-OPC2AM^{sarc}** és **H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}**) a fémion a makrociklus gyűrűjének 4 donoratomja és az amidcsoportok karbonilcsoportjai által határolt koordinációs kalitkában helyezkedik el, az oldalláncok végén található „távoli” karboxilcsoportok már nem vesznek részt a koordinációban. (A karboxilcsoportok jelenléte viszont biztosítja a M^{2+} töltésű fémionokkal képződő komplexek töltésmentességét semleges pH-n.) Az előbbiekhöz hasonlóan a ligandumok bázicitás értékeinek ($\Sigma \log K_2^H$) sorrendbe állítása (**H₂3,9-PC2A** > **H₂3,9-OPC2A** > **H₂3,9-OPC2AM^{pipcarb}** > **H₂3,9-OPC2AM^{sarc}** > **H₂3,9-OPC2AM^{gly}**) jó iránymutatás lehet a komplexek stabilitásával kapcsolatban. A **9. táblázat** tartalmazza a komplexek stabilitási és protonálódási állandóinak értékét, melyeket pH-potenciometriás, illetve a

Cu(II)-komplexek esetén UV-látható fotometriás mérésekkel kiegészítve határoztunk meg.

9. táblázat: A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$, a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}}$ és a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$ ligandumok fémionokkal alkotott komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói, feltüntetve a $\text{H}_2\text{3,9-PC2A}$ és $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ ligandumok megfelelő értékeivel (0,15 M NaCl, 25 °C)

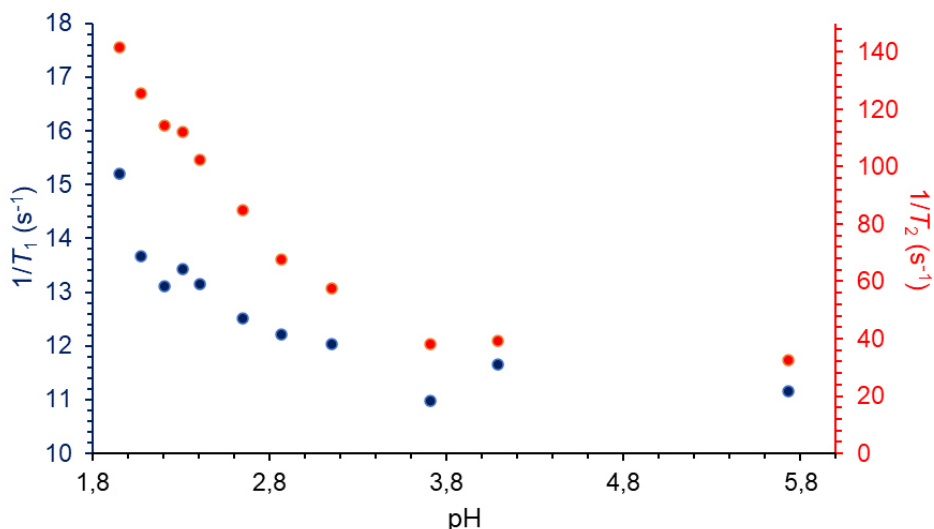
	$\text{H}_2\text{3,9-PC2A}^{10}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$
$\Sigma \log K_2^{\text{H}}$	18,22	15,39	12,14	13,07	13,45
$\log K_{\text{ML}}$	17,09	13,03(1)	9,89(1)	10,63(6)	10,88(5)^c
$\log K_{\text{MHL}}$	2,14	2,40(2)	3,66(1)	3,62(3)	4,11(4)^c
$\log K_{\text{MH2L}}$	-	-	2,76(1)	-	3,18(5)^c
$\log K_{\text{MH-1L}}$	-	11,49(1)	-10,71(1)	-	-11,97(8)^c
$p\text{Mn}^{142}$	8,64	8,69	7,43	7,61	7,70
Ca^{2+}	$\log K_{\text{ML}}$ 9,92;(10,0) ¹⁴³ $\log K_{\text{MHL}}$ 5,08	$\log K_{\text{ML}}$ 8,27(1) -	$\log K_{\text{ML}}$ 6,44(1) $\log K_{\text{MHL}}$ 3,83(3)	$\log K_{\text{ML}}$ 7,09(1) -	$\log K_{\text{ML}}$ 6,94(1) $\log K_{\text{MHL}}$ 4,48(2)
Mg^{2+}	$\log K_{\text{ML}}$ 9,84;(8,4) ¹⁴³ $\log K_{\text{MHL}}$ 5,91	$\log K_{\text{ML}}$ 7,02(1) -	$\log K_{\text{ML}}$ 4,06(3) -	$\log K_{\text{ML}}$ 5,38(1) -	$\log K_{\text{ML}}$ 5,63(2) $\log K_{\text{MHL}}$ 5,03(7)
Zn^{2+}	$\log K_{\text{ML}}$ 19,49 $\log K_{\text{MHL}}$ 2,74 $\log K_{\text{MH2L}}$ - $\log K_{\text{MH-1L}}$ -	$\log K_{\text{ML}}$ 14,81(1) $\log K_{\text{MHL}}$ 2,08(3) - $\log K_{\text{MH-1L}}$ 10,95(2)	$\log K_{\text{ML}}$ 12,07(2) $\log K_{\text{MHL}}$ 3,67(1) $\log K_{\text{MH2L}}$ 2,74(1) $\log K_{\text{MH-1L}}$ 8,49(5)	$\log K_{\text{ML}}$ 13,45(3) $\log K_{\text{MHL}}$ 3,36(1) $\log K_{\text{MH2L}}$ 2,36(3) -	$\log K_{\text{ML}}$ 12,97(2) $\log K_{\text{MHL}}$ 4,39(1) $\log K_{\text{MH2L}}$ 3,71(1) $\log K_{\text{MH-1L}}$ 10,71(2)
Cu^{2+}	$\log K_{\text{ML}}$ 23,58 ^b $\log K_{\text{MHL}}$ 2,12 ^b $\log K_{\text{MH2L}}$ - $\log K_{\text{MH-1L}}$ - $\log K_{\text{MH-2L}}$ -	$\log K_{\text{ML}}$ 18,41(4) ^b $\log K_{\text{MHL}}$ 1,92(4) ^b - - 10,50(5)	$\log K_{\text{ML}}$ 15,17(4) $\log K_{\text{MHL}}$ 3,79(4) $\log K_{\text{MH2L}}$ 2,63(3) $\log K_{\text{MH-1L}}$ 7,73(7) $\log K_{\text{MH-2L}}$ 10,67(7)	$\log K_{\text{ML}}$ 16,24(4) $\log K_{\text{MHL}}$ 3,52(3) $\log K_{\text{MH2L}}$ 2,50(4) - -	$\log K_{\text{ML}}$ 16,08(2)^d $\log K_{\text{MHL}}$ 4,50(2)^d $\log K_{\text{MH2L}}$ 3,79(1)^d $\log K_{\text{MH-1L}}$ 9,76(3)^d -

^a az UV-látható spektrofotometriás és a pH-potenciometriás mérések együttes kiértékelésével meghatározva; ^b az értékek a komplex második protonálódási állandóját mutatják ($\log K_{\text{M(HL)} \times \text{H}}$); ^c a stabilitási állandók különmintás, relaxometriás módszerrel lettek meghatározva; ^d 1,0 M NaCl ionerősség mellett meghatározva

A 9. táblázat adatai alapján elmondható, hogy a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ típusú ligandumokkal alkotott komplexek stabilitása elmarad a $[\text{M}(\text{3,9-OPC2A})]$ - és $[\text{M}(\text{3,9-PC2A})]$ -komplexek megfelelő értékeitől, ami a ligandumok bázicitásának megfelelő tendenciájával van összhangban. Emellett a koordinációs kalitkában lévő donoratombok minősége is befolyásolja a komplexek stabilitását. A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ ligandumban 1 gyűrű oxigén és 3 gyűrű nitrogén atom mellett két töltéssel rendelkező karboxilátsoport található, míg a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ származékok esetében amid típusú

oxocsoportok koordinálnak a fémionhoz. Az amid oldalláncot tartalmazó makrociklusok komplexeinek oldategyensúlyi jellemzése során az ML-típusú törzskomplex stabilitása mellett az egyszeresen és kétszeresen protonált komplexek stabilitását is sikerült több fémkomplex esetében meghatározni, amelyek az oldalláncok végén található, nem koordinálódó karboxilcsoportok protonálódásához rendelkeznek. A $\text{H}_2\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}}$ ligandum Mn(II) -, Zn(II) - és Cu(II) -ionnal történő komplexképződése során nagy pH-n egy vagy két extra protonvesztés is bekövetkezik, amely(ek) a makrociklus oldalláncaiban található amidcsoportok deprotonálódásához rendelkeznek(k). Egy deprotonálódási lépés szintén meghatározható a $\text{H}_2\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$ ligandum Mn(II) -, Zn(II) - és Cu(II) -ionnal alkotott komplexeinek egyensúlyi vizsgálat során is, azonban ebben a ligandumban nem található amidproton, így ez a lépés a fémionhoz koordinált vízmolekula deprotonálódásához rendelhető.

Bár a kontrasztanyagként történő alkalmazás szempontjából számunkra a ligandumok Mn(II) -ionnal alkotott komplexeinek egyensúlyi leírása volt a legfontosabb, ismerni kell a komplexek képződésének kinetikáját is. Ugyan részletesen nem vizsgáltuk a Mn(II) -komplexek képződésének sebességét, azonban a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ 1:1 fémion-ligandum arányú rendszerének pH-potenciometriás titrálása során csapadék leválását tapasztaltuk, amely utalhat a Mn(II) -ionok és a ligandum közötti lassú komplexképződésre, így a még szabad formában lévő Mn(II) -ionok csapadék formájában váltak le nagyobb pH-n. A lassú komplexképződést relaxometriás módszerrel igazoltuk, az **F01. ábrán** látható a $\text{Mn(II)} : \text{H}_2\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}} = 1:1$ összetételű minta relaxációsebességének az időfüggése $\text{pH} = 3,88$ értéknél. Jól látható, hogy kb. 100 perc elteltével áll be az egyensúly, a görbe telítési szakasza a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -kompleyre jellemző relaxivitás értéket mutatja ($r_{2p} = 15,27 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). Ez magyarázza, hogy a komplex stabilitását közvetlen pH-potenciometriás titrálással miért nem lehetett meghatározni. A közvetlen módszer helyett különmintákat készítettünk $\text{pH} = 1,9\text{--}5,8$ tartományban és a minták egyensúlyi $1/T_{1p}$ és $1/T_{2p}$ relaxációsebességük, valamint pH értékek mérésével a PSEQUAD programmal történő illesztéssel határoztuk meg a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -komplex stabilitási és protonálódási állandóit. A relaxációs mérés eredményét a **17. ábra** tartalmazza.



17. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -komplex egyensúlyi vizsgálata különmintás, relaxometriás módszerrel ($c_L = c_{\text{Mn}^{2+}} = 2,2 \text{ mM}$, $I = 0,15 \text{ M}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $1,41 \text{ T}$ térerőn)

A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM})]$ -komplexek stabilitási állandója a **9. táblázat** szerint 2-3 nagyságrenddel kisebb a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex állandójához képest, valamint közel hét nagyságrenddel kisebb, mint azt a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]$ származék esetében tapasztalták. Mint ahogyan arról korábban már volt szó, az állandók közvetlenül nem hasonlíthatók össze, mivel azok nem veszik figyelembe a proton és a Mn(II) -ion közötti versengést. Így ebben az esetben is kiszámítottuk a komplexek $p\text{Mn}$ értékeit, amelyek lévén, hogy látszólagos értékek, pontosabb információt nyújtanak a ligandumok Mn(II) -ion kötő képességéről. A **9. táblázat** adatai alapján a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}})]$ rendelkezik a legkisebb stabilitással ($\log K_{\text{MnL}} = 9,89$; $p\text{Mn} = 7,43$), míg az amid származékok közül a legnagyobb stabilitással a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ rendelkezik ($\log K_{\text{MnL}} = 10,88$; $p\text{Mn} = 7,70$). Látható azonban, hogy jelentős különbség nincs a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM})]$ -bisz(amid) típusú komplexek látszólagos stabilitása között (ami érthető is, hiszen ezen ligandumok fémion-kötő donoratomjai nagyon hasonlóak). A $p\text{Mn}$ érték alapján fiziológias körülmények mellett a Mn(II) -ionnak lényegesen kevesebb, mint 1% marad szabad formában ezeknél a komplexeknél egyensúlyban. Ez egy Mn(II) -alapú kontrasztanyag-jelölt esetén még elfogadható értéknek számít. A stabilitási és protonálódási állandók ismeretében a komplexekre jellemző részecske eloszlás görbéket a **F02.-F04. ábrák** szemléltetik. Az ábrákat megvizsgálva mindhárom komplex esetében látható, hogy a

komplexbépződés már $\text{pH} = 2$ környékén megkezdődik a protonált komplexek képződésével (a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{gly}})]$ -komplex esetében már $\text{pH} = 1$ környékén tapasztalható a kétszeresen protonált komplex képződése), amelyek deprotonálódása $\text{pH} = 6-7$ -tartományban válik teljessé. Lúgos pH -n ($\text{pH} = 9$) a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{gly}})]$ -komplex esetében egy extra deprotonálódás következik be, amit az alábbiak alapján az amidprotonok deprotonálódását feltételezzük. Annak eldöntésére, hogy az oldalláncok amidcsoportja(i) vagy a fémionhoz koordinált vízmolekula deprotonálódása történik meg ebben a pH -tartományban, spektrofotometriás (kék eltolódás) vagy ^1H -spektroszkópiás méréseket (a ligandum kémiai eltolódása) lenne szükséges elvégezni. Azonban az a tény, hogy ez a folyamat nem jelenik meg a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{sarc}})]$ -kelát esetében, valamint a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipcarb}})]$ -komplexnél lényegesen nagyobb pH -n játszódik le (tercier amidok), azt sugallja, hogy a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{gly}})]$ -komplex esetében amidproton deprotonálódásáról lehet szó.

A $\text{H}_2\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}}$ ligandum esetén 6 donoratomb található (4 db a makrociklus gerincében, amit 2 db amid oxigénatom egészít ki), melyek mindegyike részt vesz a fémionok koordinációjában. A ligandum oldalláncainak végén található benzilcsoportok csupán a HSA-val való kölcsönhatásban vesznek részt, így várhatóan a ligandum koordinációs kémiai paramétereit nem befolyásolják. Az eddigi ligandumoktól eltérően, az oldallánchoz kapcsolt karboxilcsoportok hiánya miatt a $[\text{M}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]^{2+}$ -komplexek pozitív töltéssel rendelkeznek. A $\text{H}_2\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}}$ és a $\text{H}_2\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A}$ ligandumok fémkomplexeinek stabilitási és (esetleges) protonálódási állandóinak értékei a **10. táblázatban** láthatók, meghatározásuk szintén pH -potenciometriás, illetve a Cu(II) -komplexek esetén UV-látható spektrofotometriás adatokkal egészítettünk ki. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]$ -komplex lassú képződése miatt (hasonlóan a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipcarb}})]$ -komplekshoz) a stabilitási állandót relaxometriás módszerrel, különminták alkalmazásával határoztuk meg. A mintákban a $c_L = c_{\text{Mn}} = 0,8 \text{ mM}$ koncentrációt alkalmaztunk $\text{pH} = 1,5-4,8$ tartományban, amelyek relaxivitását 2 nap várakozást követően mértük meg. A relaxitás – egyensúlyi pH adatpárok illesztését PSEQUAD programmal végeztük.

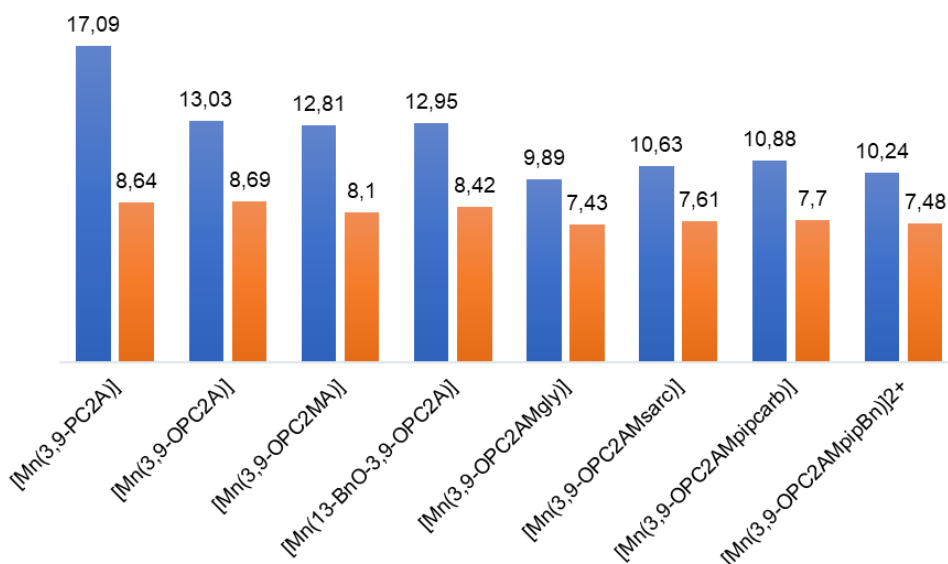
10. táblázat: A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}}$ és a $\text{H}_2\text{13-BnO-3,9-OPC2A}$ ligandumok fémionokkal alkotott komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói, együtt a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$, a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pip}}$ és a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$ ligandumok megfelelő értékeivel (0,15 M NaCl, 25 °C)

	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pip } 141}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}}$	$\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}}$	$\text{H}_2\text{13-BnO-3,9-OPC2A}$
$\Sigma \log K_2^{\text{H}}$	15,39	13,42	13,45	12,29	15,34
Mn^{2+} $\log K_{\text{ML}}$	13,03(1)	11,29	10,88(5) ^c	10,24(4)^c	12,95(2)
$\log K_{\text{MHL}}$	2,40(2)	-	4,11(4) ^c	-	2,96(2)
$\log K_{\text{MH2L}}$	-	-	3,18(5) ^c	-	-
$\log K_{\text{MH-1L}}$	11,49(1)	-	11,97(8) ^c	-	-
$p\text{Mn}^{142}$	8,69	7,83	7,70	7,48	8,42
Ca^{2+} $\log K_{\text{ML}}$	8,27(1)	6,83	6,94(1)	5,81(2)	7,74(6)
$\log K_{\text{MHL}}$	-	-	4,48(2)	-	-
Mg^{2+} $\log K_{\text{ML}}$	7,02(1)	5,45	5,63(2)	4,41(3)	6,38(8)
$\log K_{\text{MHL}}$	-	-	5,03(7)	-	-
Zn^{2+} $\log K_{\text{ML}}$	14,81(1)	12,90	12,97(2)	11,99(2)	14,85(2)
$\log K_{\text{MHL}}$	2,08(3)	-	4,39(1)	-	3,01(3)
$\log K_{\text{MH2L}}$	-	-	3,71(1)	-	-
$\log K_{\text{MH-1L}}$	10,95(2)	11,00	10,71(2)	10,40(5)	10,72(4)
Cu^{2+} $\log K_{\text{ML}}$	18,41(4)	16,13	16,08(2) ^b	15,77(1)^d	20,13(5)
$\log K_{\text{MHL}}$	1,92(4)	-	4,50(2) ^b	-	2,73(5)
$\log K_{\text{MH2L}}^{\text{a}}$	-	-	3,79(1) ^b	-	-
$\log K_{\text{MH-1L}}$	10,50(5)	-	9,76(3) ^b	-	11,31(6)

^a az értékek a komplex második protonálódási állandóját mutatják ($\log K_{\text{M(HL)} \times \text{H}}$); ^b 1,0 M NaCl ionerősség mellett meghatározva; ^c a stabilitási állandók különmintás, relaxometriás módszerrel lettek meghatározva; ^d a Cu(II)-komplexek stabilitási állandójának meghatározása során oldhatósági problémák miatt a 0.15 M NaCl M ionerősség mellett meghatározott ligandum pK értékeket alkalmaztuk a számolások során.

A $[\text{M}(\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ -komplexek oldategyensúlyát a vizsgált tartományban sikerült egyetlen ML-típusú törzskompleksszel leírni, de a $[\text{Zn}(\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ -komplex esetében extra nagy pH-n látható egy deprotonálódás, amelyet az amidprotonok hiánya miatt a fémionhoz koordinált vízmolekula deprotonálódásához rendeltünk. Mivel a $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}}$ ligandum bázicitása kisebb, mint az összehasonlító $\text{H}_2\text{3,9-OPC2A}$ és $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ ligandumoké, így a M(II)-ionokkal alkotott komplexek várható stabilitása is kisebb, amit megerősítenek a **10. táblázat** adatai. A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}}$ ligandum $\Sigma \log K_2^{\text{H}}$ bázicitása egy nagyságrenddel kisebb, mint az összehasonlítási alapként választott $\text{H}_2\text{3,9-OPC2AM}$ származékoké, és ez a nagyságrendnyi különbség a fémkomplexek stabilitásában is

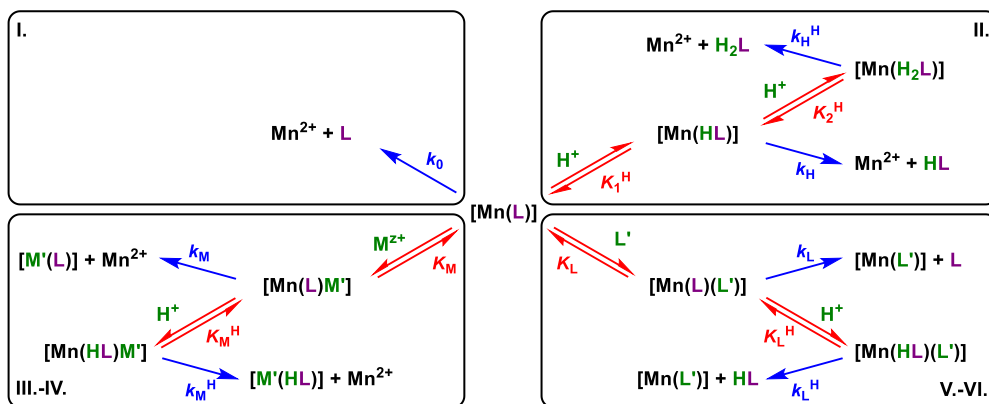
megmutatkozik. Így bár a **H₂3,9-OPC2AM** bisz(amid)-típusú ligandumok oldalláncainak távolabbi pontjain található csoportok közvetlenül nem vesznek részt a fémionok koordinációjában, az általuk közvetített induktív elektronos hatások révén befolyásolják a ligandumok bázicitását, ezáltal a képződő komplexek stabilitását is. A **H₂13-BnO-3,9-OPC2A** ligandum fémionokkal alkotott komplexeinek stabilitása közel azonos értékeket mutat az összehasonlító **[M(3,9-OPC2A)]**-komplexek megfelelő adataihoz képest. Így az érzékenyítésért felelős benziloxicsoport beépítése jelentősen nem befolyásolja a komplexek stabilitását, ami a további tervezés szempontjából is fontos szempont. A fiziológiai körülményekre számított *p*Mn látszólagos állandók trendje követi a Mn(II)-komplexek stabilitási állandóinak menetét: a **[Mn(3,9-OPC2AM^{pipBn})]²⁺**-komplex *p*Mn értéke a legkisebb (*p*Mn = 7,48), míg a **[Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)]**-komplexé 8,42. Eddigi ismereteink alapján a legalább *p*Mn = 8,0 látszólagos állandóval rendelkező Mn(II)-komplexek alkalmasak lehetnek MRI-kontrasztanyagként történő alkalmazásra, mely értéket az általunk előállított, oxigéntartalmú makrociklusos komplexek megközelítenek, vagy esetleg túl is teljesítik.



18. ábra: A Mn(II)-komplexek stabilitását jellemző logK_{ML} (kék oszlop) és *p*Mn (narancssárga oszlop) értékek

4.1.3. A Mn(II)-komplexek inertségének vizsgálata

Az *in vivo* alkalmazhatóság szempontjából fontos megvizsgálni a Mn(II)-komplexek inertségét. A Mn(II)-komplexek részletes kinetikai vizsgálata során a disszociációs folyamatra jellemző sebességi egyenletet határozzuk meg, ezzel nyerünk információt a Mn(II)-komplex disszociációját kiváltó reakcióutak hozzájárulására, ill. a kelát inertségére. A Mn(II)-komplex disszociációja több útvonalon keresztül is lejátszódhat: I. spontán disszociáció (k_0); II. savkatalizált disszociáció (k_H, k_H^H); III. a kicserélő fémion által okozott disszociáció (k_M); IV. a kétmagvú komplex ($[Mn(L)M']$) proton-asszisztált disszociációja (k_M^H); V. ligandum-asszisztált disszociáció (k_L); VI. vegyes ligandumú komplex ($[Mn(L)(L')]$) proton-asszisztált disszociációja (k_L^H). A spontán (vagy esetenként vízmolekula által katalizálnak is nevezett) disszociáció olyan folyamatokhoz rendelhető, amelyek a sav-, ligandum- és fémion-katalizált reakciókon felül hozzájárulnak a komplex disszociációjához a vizsgált oldatban (gyakran a puffer is), ezek egzakt módon külön-külön azonban nem meghatározhatók. Ezeket a disszociációs útvonalakat a **19. ábra** részletezi (a K_1^H, K_2^H, K_L^H és K_M^H állandók a $[Mn(L)]$, $[Mn(HL)]$, $[Mn(L)(L')]$ és a $[Mn(L)M']$ komplexekhez tartozó protonálódási állandók, a K_L a vegyes ligandumú $[Mn(L)(L')]$, míg a K_M a $[Mn(L)M']$ kétmagvú komplexekre jellemző egyensúlyi állandókat jelölik).

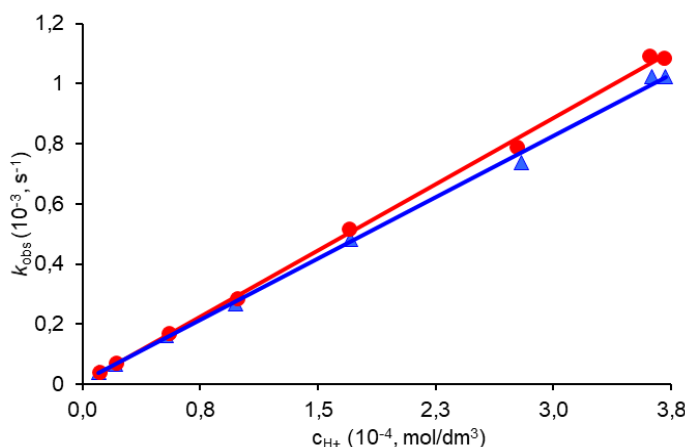


19. ábra: A Mn(II)-komplexek lehetséges disszociációs útvonalai. A könnyebb átláthatóság kedvéért a komplexek töltését nem tüntettük fel ($M' = Cu$ vagy Zn ; $L' = DTPA$ vagy $CDTA$) (A kék nyilak a disszociációs lépést, míg a piros nyilak az (elő)egyensúlyt jelzik.)

A fémkomplexek bomlását kiválthatjuk az oldat erőteljes savanyításával. A megfelelő inertséggel rendelkező komplexek disszociációs vizsgálatának egy másik, a gyakorlatban gyakran alkalmazott módja olyan kicserélő fémion alkalmazása, amely stabilabb komplexet képez a Mn(II)-komplexnél, így megteremti a disszociáció hajtóerejét és mérhető reakcióidőn belül megtörténik a fémioncsere (a vizsgált makrociklusos komplexek esetén főként Zn(II) és Cu(II)-ionok alkalmazhatók, de az irodalomban található példa Pb(II), Ni(II), ill. Eu(III) esetére is). A transzmetallációs folyamatoknak is nevezett reakciók során nagy feleslegben alkalmazott kicserélő fémion biztosítja a pszeudo-elsőrendű feltételeket. Ezen disszociációs reakciókat különböző sav- és fémion koncentrációban alkalmazva információt gyűjthetünk az egyes reakcióutak hozzájárulásáról. Az ilyen (részletes) vizsgálat a reakciósebességektől függően akár nagyon időigényes is lehet. Ezért további lehetőség lehet a komplexek egymáshoz viszonyított viselkedésének a feltérképezésére, ha állandó körülmények mellett (pl. puffer, hőmérséklet, kicserélő fémion koncentrációja, stb.) mért látszólagos (k_{obs}) sebességi együtthatókat összehasonlítva nyerünk információkat a komplexek viselkedéséről. P. Caravan és munkatársai a közelmúltban a Mn(PyC3A)⁻-komplex esetére ¹H-relaxometriás módszerrel határoztak meg ilyen együtthatót pH = 6.0 MES pufferben ($c_{\text{MnL}} = 1,0 \text{ mM}$, $c_{\text{puffer}} = 50 \text{ mM}$, $c_{\text{Zn(II)}} = 25 \text{ mM}$, $T = 37 \text{ °C}$),⁷⁹ amely vizsgálatot mi is elvégeztük mindegyik komplexünk esetében, hogy ezzel az etalonvegyülettel össze tudjuk hasonlítani az előállított komplexeinket. Továbbá fontos vizsgálni a komplexek „szérum stabilitását” is, mivel a beinjektálást követően a vérszérumban található fehérjék (pl. HSA) kiválthatják a Mn(II)-komplex disszociációját. A komplex HSA-hoz történő koordinációja javíthatja az alkalmazott kontrasztanyag relaxációs sajátságát, mivel a konjugátum kialakulásával megnő a rotációs korrelációs idő a megnövekedett molekulatömeg miatt. Idővel azonban olyan disszociációs reakciók játszódhatnak le, amelyek hasonlítanak a vegyes ligandumú komplexek esetén bemutatott ligandumcsere folyamatokhoz (19. ábra V.-VI. rész) és a komplex disszociációjához vezethetnek.

A [Mn(3,9-OPC2A)]- és a [Mn(3,9-OPC2MA)]-komplexek disszociációjának Cu(II)-ion koncentrációjától való függése különböző pH-n: A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex fémioncsere reakcióval történő disszociációs vizsgálatát UV-látható spektroszkópiás módszerrel tanulmányoztuk. A disszociációs vizsgálata során a Mn(II)-ionhoz nemkoordinálódó DMP (1,4-dimetilpiperazin) puffert alkalmaztunk (pH tartomány 3,44-4,97), melynek

savi disszociációs állandói $pK_1 = 4,17$ és $pK_2 = 8,54$ ($I = 0,15$ M NaCl, $25\text{ }^\circ\text{C}$). Az alkalmazott puffereket általában a disszociációs állandójuknál eggyel kisebb, illetve nagyobb pH érték között alkalmazhatjuk úgy, hogy a disszociációs folyamatokat kísérő proton felszabadulás/elnyelődés ne befolyásolja jelentősen az összeállított minta kémhatását. Így ennél a vizsgálatnál is a legkisebb pH, amelyen még vizsgálatokat végezhetünk DMP puffer alkalmazásával, az a $pH = 3,40$, ennél kisebb pH tartományban a DMP nem alkalmazható pufferként. A reakciókban 20- és 40-szeres feleslegben alkalmazva a kicserélő Cu(II)-iont a spontán (k_0), a proton-asszisztált (k_1) és a fémion-asszisztált (k_M) sebességi együtthatók meghatározását tűztük ki célul. A pszeudo-elsőrendű reakciók sebességi együtthatóját a minták abszorbanciájának időben történő változásából határoztuk meg, mely együtthatókat ábrázoltuk a savkoncentráció függvényében (20. ábra).



20. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ disszociációját jellemző pszeudo-elsőrendű sebességi együtthatók változása a savkoncentráció függvényében 20- (●) és 40-szeres (▲) Cu(II)-fémion felesleg mellett

A 20. ábrán látható, hogy a savkoncentráció növelésével arányosan növekszik a disszociáció sebessége, míg a nagyobb mennyiségű Cu(II)-ion jelenléte, minimálisan ugyan, de csökkenti a k_{obs} sebességi együtthatók értékét. Ezek alapján a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex disszociációja főként a sav katalizált úton játszódik le, a fémionnak inhibitor hatása van. Az inhibíciót a viszonylag kis stabilitással rendelkező $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})\text{Cu}]^{2+}$ kétmagvú komplex jelenléte okozza. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})\text{Cu}]^{2+}$ -komplex nem hajlamos további disszociációra („dead-end” komplex), így növelve a Cu(II)-ion

koncentrációját a disszociációs vizsgálatok során, a kétmagvú komplex képződése visszaszorítja a disszociációra hajlamos, protonált $[\text{MnH}(\mathbf{3,9-OPC2A})]^+$ -komplex képződését, így a folyamat bruttó sebessége csökken. Emellett számolni kell a „spontán” disszociáció megjelenésével is (pozitív ordináta tengelymetszet). Összességében a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ komplex disszociációját a **15. egyenlet** jellemzi, melyben a $[\text{Mn}(\text{L})]_t$ a komplex teljes koncentrációját, a k_0 , k_H , k_H^H és a k_M együtthatók pedig a spontán, a proton-asszisztált és a fémion-asszisztált disszociációt jellemző sebességi együtthatókat jelölik.

$$-\frac{d[\text{Mn}(\text{L})]_t}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{Mn}(\text{L})]_t = k_0[\text{Mn}(\text{L})] + k_H[\text{Mn}(\text{HL})] + k_H^H[\text{Mn}(\text{H}_2\text{L})] + k_M[\text{Mn}(\text{L})\text{Cu}] \quad (15)$$

Felhasználva a komplexeket jellemző stabilitási ($K_{\text{MnL} \times \text{Cu}}$: a kétmagvú $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})\text{Cu}]^{2+}$ komplex stabilitási állandója) és protonálódási állandókat ($K_{\text{MnL} \times \text{H}}$ és $K_{\text{MnHL} \times \text{H}}$: a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex protonálódási állandói) az alábbi sebességi együtthatók írhatók fel:

$$k_1 = k_H \times K_{\text{MnL} \times \text{H}} \quad (16)$$

$$k_2 = k_H^H \times K_{\text{MnHL} \times \text{H}} \quad (17)$$

$$k_3 = k_M \times K_{\text{MnL} \times \text{Cu}} \quad (18)$$

Ezeket az együtthatókat behelyettesítve az **15. egyenletbe** felírható a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ komplex disszociációját jellemző sebességi egyenlet, melyet az illesztésnél használtunk (**19. egyenlet**).

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+]}{1 + K_{\text{MnL} \times \text{H}}[\text{H}^+] + K_{\text{MnL} \times \text{Cu}}[\text{Cu}^{2+}]} \quad (19)$$

A meghatározott k_{obs} értékek, a sav-, valamint a Cu(II)-koncentrációk figyelembevételével az **19. egyenletet** felhasználva meghatározhatók az egyes sebességi együtthatók, valamint egyensúlyi állandók értékei, melyeket a **11. táblázatban** tüntettünk fel az összehasonlító Mn(II)-komplexek megfelelő értékeivel.

11. táblázat: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplexek disszociációját jellemző sebességi együtthatók és egyensúlyi állandók értékei, valamint a $\text{pH} = 7,4$ -re extrapolált felezési idők, a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]$ -, $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2A})]$ -, $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Me2}})]$ - és $[\text{Mn}(\mathbf{1,7-O2DO2A})]$ -komplexek megfelelő értékeivel történő összehasonlítása (25°C , $0,15\text{ M NaCl}$, $\text{pH} = 7,4$)

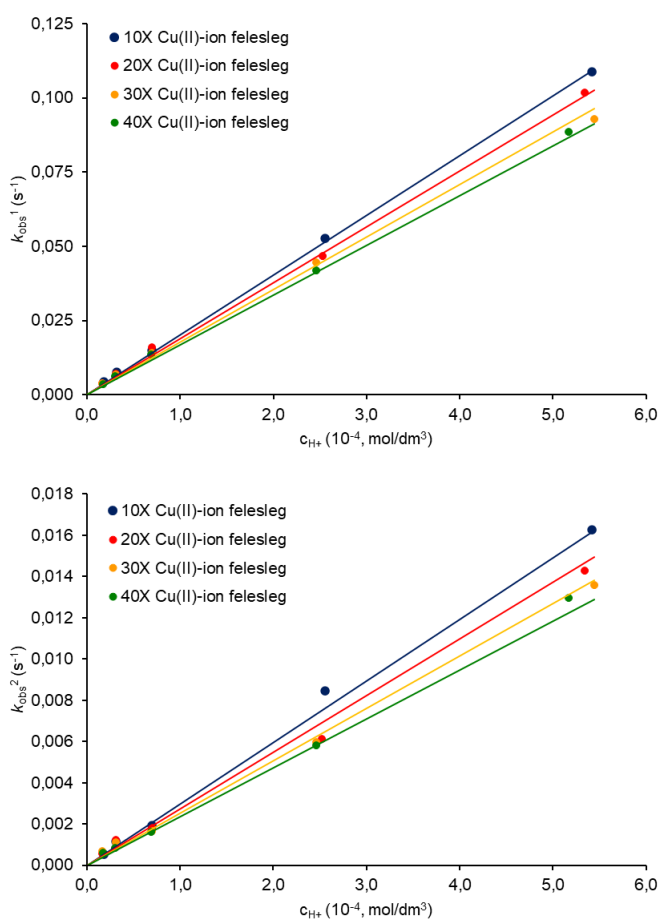
	$[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$	$[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]^{10}$	$[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2A})]^{73}$	$[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Me2}})]^{2+ 11}$	$[\text{Mn}(\mathbf{1,7-O2DO2A})]^{139}$
$k_0\ (\text{s}^{-1})$	$(8,6 \pm 1,1) \times 10^{-6}$	$-^a$	$-^a$	$-^a$	$-^a$
$k_1\ (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$2,81 \pm 0,07$	221	99	8,7	85
$k_2\ (\text{M}^{-2}\text{s}^{-1})$	-	-	$1,4 \times 10^6$	-	$3,0 \times 10^6$
$k_3\ (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	-	$3,6 \times 10^{-2}$	-	-	-
$K_{\text{MnL} \times \text{H}}$	-	$3,6 \times 10^3$	-	-	-
$K_{\text{MnL} \times \text{Cu}}$	7 ± 4	26	-	-	-
$t_{1/2}\ (\text{óra})$	$21,9^b$ 1625	21,0	48	556	56,8

^a az origóból indulva történt az illesztés; ^b a k_0 sebességi együttható értékét is figyelembevéve

A **11. táblázat** adatai alapján látható, hogy a hasonló szerkezetű makrociklusos $\text{Mn}(\text{II})$ -komplexek körében a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex proton-asszisztált disszociációja a leglassabb. Ennek egyik magyarázata lehet a makrociklusban kevésbé bázikus éteres -O- csoport jelenléte, amely csökkenti a makrociklus protonhoz való affinitását a komplexben. Az etalonkomplexek között is találunk példát arra, hogyan próbálták a komplexek proton-asszisztált disszociációját visszaszorítani. A ligandumban található, acetát karok tercier amid oldalláncokra történő cseréjével a $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Me2}})]^{2+}$ -komplex inertsége javult a $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2A})]$ alapkomplexhez képest.¹¹ Azonban a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ protonnal szembeni ellenálló képessége jobb a többi $\text{Mn}(\text{II})$ -komplexénél. Ráadásul a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi együttható ($k_1 = 2,81 \pm 0,07\ \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) megközelíti a korábban leggyakrabban alkalmazott kontrasztanyag, a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]$ -komplex megfelelő értékét ($k_1 = 0,58\ \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$).¹⁴⁴ Hasonló eredményhez juthatunk, ha összehasonlítjuk a komplexek $\text{pH} = 7,4$ -re extrapolált disszociációjára jellemző felezési időket ($t_{1/2}^{\text{pH} = 7,4} = \ln 2 / k_{\text{obs}}^{\text{pH} = 7,4}$, $10^{-5}\ \text{M Zn}(\text{II})$ -ion koncentrációját alkalmazva). A **11. táblázat** adatai alapján látható, hogy a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex felezési ideje 1625 óra, amely meghaladja a többi $\text{Mn}(\text{II})$ -komplex esetében számított felezési időket. Ugyanakkor figyelembe kell vegyük a kinetikai vizsgálatok során meghatározott spontán disszociációt jellemző sebességi

állandót is, amely út nagyobb pH-n hangsúlyosabbá válik a proton-asszisztált disszociációhoz képest.

Az $[\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2MA}})]$ -komplex esetében is végeztünk sav- és Cu(II) -koncentrációtól függő disszociációs vizsgálatokat (**21. ábra**) és megállapítható, hogy a komplex disszociációjának sebességét a Cu(II) -ion koncentrációja nagyobb mértékben befolyásolja, mint azt a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2A}})]$ -komplex esetében tapasztaltuk, ugyanakkor ebben az esetben is a nagyobb Cu(II) -ion koncentráció jelenléte lassítja a folyamatot (a „dead-end” komplex inhibíciója). Azonban az illesztések során az adott körülmények mellett mért kinetikai görbéket csak két sebességi együtthatóval tudtuk jellemezni.



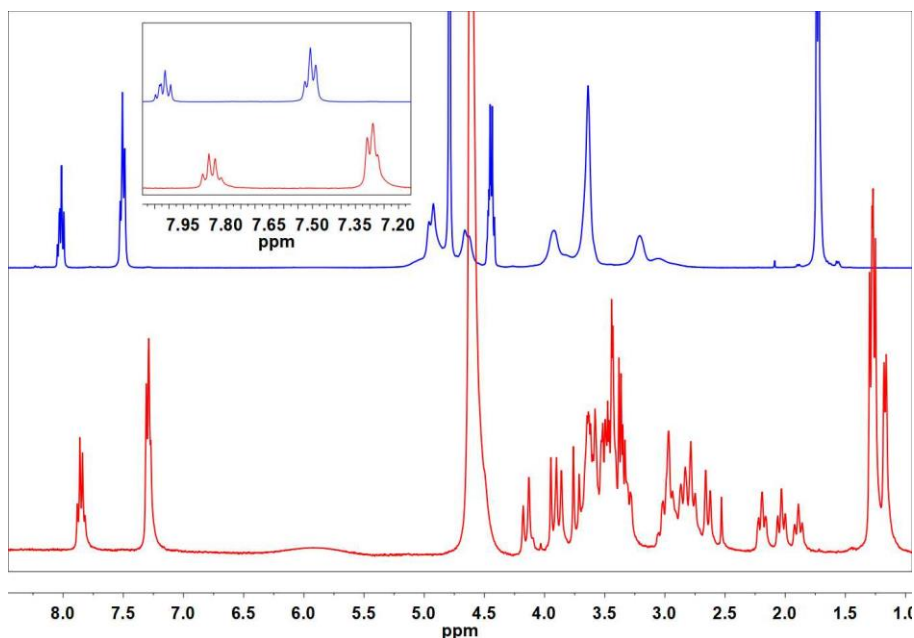
21. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2MA}})]$ disszociációját jellemző pseudo-elsőrendű sebességi együtthatók (k_{obs}^1 és k_{obs}^2) változása a savkoncentráció függvényében 10- (●), 20- (●), 30- (●), 40-szeres (●) Cu(II) -fémion felesleg mellett

Az eredmény alapján feltételezhető, hogy a vizsgált komplexben legalább két, eltérő disszociációs sajátsággal rendelkező részecske lehet, ami a ligandum szerkezetét tekintve nem kizárható. Ugyanis a ligandum előállítása során izomertiszta, *S* konfigurációjú szulfonsavésztert alkalmaztunk az alkilezési reakcióhoz, amely a reakciót követően a Walden-inverzió miatt *RR* konfigurációjú terméket eredményez. A kész $\text{H}_2(\mathbf{3,9-OPC2MA})$ ligandum Mn(II) -ionnal történő komplexképződése során azonban a komplexek térszerkezete megváltozhat és eltérő sztereoizomerek (enantiomerek (*SS* és *RR*, illetve *SR* és *RS*) és diasztereomerek) jelenhetnek meg. Az illesztések során kapott k_1 és k_3 sebességi együtthatókat, illetve $K_{\text{MnL} \times \text{Cu}}$ egyensúlyi állandókat a **12. táblázatban** feltüntettük. (Mivel az illesztések során a k_0 értéke nagyságrendekkel kisebb volt, mint a többi együttható értéke, ezért ennek értékét 0-ra rögzítettük.)

12. táblázat: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2MA})]$ -komplex disszociációs vizsgálata során az illesztésekből kapott sebességi együtthatók és egyensúlyi állandók értékei

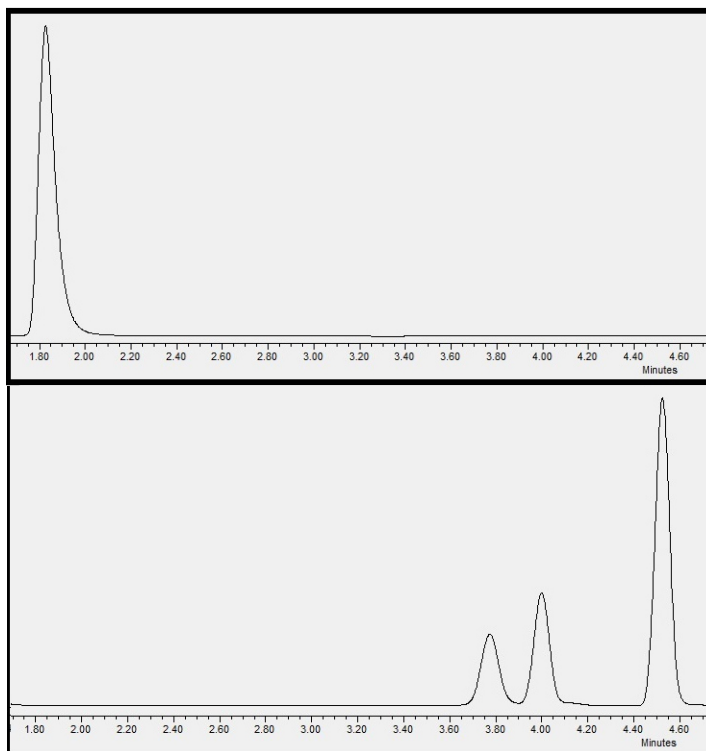
	1. adatsor illesztése	2. adatsor illesztése
$k_1 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	216±3	32,6±1,1
$k_3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	6,7(±2,1)×10⁻³	3,6(±1,3)×10⁻⁴
$K_{\text{MnL} \times \text{Cu}}$	32±3	38±7

Annak igazolására, hogy a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2MA})]$ -komplex képződése közben esetleg két (vagy több) sztereoizomer képződött, $^1\text{H-NMR}$ és analitikai HPLC-s ellenőrzést végeztünk. A ligandumról, valamint a ligandum és Zn(II) -ion 1:1 összetételű rendszeréről $^1\text{H-NMR}$ spektrumot vettünk fel azonos körülmények mellett (**22. ábra**). Látható, hogy a komplex spektrumában jóval több $-\text{CH}_2-$ jel látható, mintha csak a Zn(II) -ion okozta felhasadás történe a komplexképződés során. Az aromás régióban (8,00–7,20 ppm) pedig szintén lehet látni, hogy a komplexben található aromás jelek nem a ligandumot jellemző dublett és triplett jeleket adják.



22. ábra: A $H_2 3,9\text{-OPC2MA}$ ligandum és a $[Zn(3,9\text{-OPC2MA})]$ -komplex ^1H -NMR spektrumai ($c_{\text{minta}} = 20 \text{ mM}$, $T = 25^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7,7$)

Analitikai HPLC-s módszerrel történő mérésünk során a ligandumból és a Zn(II)-komplexből készített minták injektálását követően a **23. ábrán** látható kromatogramokat kaptuk (az alkalmazott módszer a *3.1. fejezetben* olvasható). A ligandum $t_R = 1,85$ perces retenciós idejéhez képest a komplex esetében 3 különböző retenciós idejű ($t_R = 3,75, 4,05, 4,55$ perc) csúcsot kaptunk, melyek területaránya kb. 1:1:2. Ez a kromatogram alátámasztja a különböző szerkezeti izomerek képződését a $[Zn(3,9\text{-OPC2MA})]$ -komplex előállításánál. A további vizsgálatok folytatása érdekében tehát a különböző izomerek szétválasztásával (pl. preparatív HPLC technikával) és azok szerkezeti jellemzésével (pl. röntgenkristallográfia) lehetne pontosabb képet kapni a komplexek szerkezetéről és azok disszociációs viselkedéséről.



23. ábra: A $\text{H}_2\text{3,9-OPC2MA}$ ligandum (felső) és a $[\text{Zn}(\text{3,9-OPC2MA})]$ -komplex (alsó) analitikai HPLC-s módszerrel kapott kromatogramjai ($c_{\text{minta}}=1 \text{ mg/mL}$, $T=25^\circ\text{C}$, $\text{pH}_{\text{minta}}=7,7$)

Zn(II)-ionokkal lejátsszódó fémioncsere reakció vizsgálata: A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplex részletes diszszociációs vizsgálata alapján láthatjuk, hogy a kicserélő fémion nem befolyásolja jelentősen a diszszociációt, ugyanakkor nem zárható ki teljesen a spontán diszszociáció jelenléte sem. A további, általunk előállított Mn(II)-komplexek diszszociációs viselkedésének összehasonlítása érdekében P. Caravan és munkatársai által javasolt körülményt alkalmaztuk,⁷⁹ relaxometriás méréssel vizsgáltuk a komplexek inertségét. Több komplex esetében a vizsgálatot két hőmérsékleten (25°C / 37°C) is elvégeztük. Néhány nagy inertséggel rendelkező komplex esetben erre azért is szükség volt, hogy kisebb pH-n, illetve nagyobb hőmérsékleten a diszszociáció legalább 80%-os konverzióval néhány napon belül lejátsszódjon. Méréseink alapján a 13. táblázatban rögzítettük a folyamatokat jellemző sebességi együtthatókat (k_{obs}), illetve az ezekből számolt felezési időket ($t_{1/2}$).

13. táblázat: Az **O-piklén** alapú Mn(II)-komplexek disszociációját jellemző látszólagos sebességi együtthatók (k_{obs}) és felezési idők ($t_{1/2}$) összehasonlítása, feltüntetve a [Mn(**3,9-PC2A**)]- és a [Mn(**PyC3A**)]-komplex megfelelő értékeivel ($I = 0,15 \text{ M NaCl}$; $\text{pH} = 6,0$)

	T (°C)	k_{obs} (s ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)
[Mn(3,9-PC2A)] ¹³⁹	37	$5,43 \times 10^{-4}$	0,355
[Mn(PyC3A)] ⁷⁹	37	$6,76 \times 10^{-4}$	0,285
[Mn(3,9-OPC2A)]	25	$4,81 \times 10^{-6}$	40,0
	37	$1,74 \times 10^{-5}$	11,1
[Mn(3,9-OPC2MA)]	25	$4,43 \times 10^{-6}$	43,5
[Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)]	37	$2,01 \times 10^{-5}$	9,57
[Mn(3,9-OPC2AM ^{gly})]	25	$3,54 \times 10^{-5}$	5,45
	37	$1,07 \times 10^{-4}$	1,79
[Mn(3,9-OPC2AM ^{sarc})]	37	$4,78 \times 10^{-6}$	40,3
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pip})] ^{2+ 141}	25	$4,91 \times 10^{-8}$	3920
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipcarb})]	25	$3,01 \times 10^{-7}$	639
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipBn})] ²⁺	25	$2,92 \times 10^{-7}$	659
	37	$8,41 \times 10^{-7}$	229

A [Mn(**3,9-OPC2A**)]-komplex esetében a sebességi együttható $(1,74 \pm 0,04) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ -nek adódott 37 °C-on. Ez a sebességi együttható 20-szor kisebb, mint azt a [Mn(**3,9-PC2A**)]-komplex esetében a csoportunkban korábban tapasztalták ($3,28 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$), és 40-szer kisebb a Caravan és munkatársai által Gd(III)-alapú ágensek potenciális alternatívájaként javasolt [Mn(**PyC3A**)]-komplex megfelelő értékénél ($6,76 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$). Ezzel a mérési módszerrel tehát igazolható az a komplex inertségét növelő hatás, ami miatt a [Mn(**3,9-PC2A**)]-komplexben található bázikus *transz*-helyzetű aminos csoportot egy kevésbé bázikus csoportra cseréltük a [Mn(**3,9-OPC2A**)]-komplex esetében. Érdekes különbséget mutat a két vizsgálati módszerrel kapott, disszociációra jellemző sebességi együtthatók értéke. Míg a Cu(II)-ionokkal kiváltott disszociációs vizsgálatok eredményeként hasonló felezési időket kaptunk a [Mn(**3,9-PC2A**)]- ($t_{1/2} = 21$ óra) és a [Mn(**3,9-OPC2A**)]-komplex ($t_{1/2} = 21,9$ óra) esetében (utóbbi esetében a spontán disszociációra jellemző sebességi állandóval is számolva), a relaxometriás mérések és a komplexek savi disszociációját jellemző k_1 együtthatók alapján egyértelműen nagyobb inertséggel rendelkezik a [Mn(**3,9-OPC2A**)]-komplex. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a spontán disszociáció hozzájárulása sokkal kisebb, mint azt a sebességi állandók számításakor kaptuk (ez összhangban van a makrociklusos Mn(II)-komplexekre publikált adatokkal, mivel ezen esetek

többségében a spontán disszociáció hozzájárulása nem vagy csak nagy hibával volt számolható). Ezért a k_0 spontán disszociációra jellemző állandót a k_0 sebességi állandó felső határértékeként kell kezelni vagy figyelmen kívül hagyható.

A **13. táblázatban** található felezési idők azt mutatják, hogy az **O-piklén** származékok mindegyike lassabban disszociál azonos körülmények mellett, mint a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]$ -komplex, ami a makrociklus gyűrűszerkezet módosításának eredménye. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2MA})]$ -komplex disszociációját jellemző sebességi együttható ($4,43 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) azonos körülmények mellett (25 °C-on, pH = 6,0) hasonló értéket mutat, mint azt az anyavegyület esetében tapasztaltuk. Így az oldalláncban található metilcsoportok beépítése nem javítja jelentősen a képződő komplex inertségét. Ugyanakkor a $[\text{Mn}(\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -kompleket jellemző felezési idő ($t_{1/2} = 9,57$ óra) csak kisebb mértékben mutat romlást azonos körülmények mellett (37 °C-on, pH = 6,0), mint azt a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex esetében tapasztaltuk ($t_{1/2} = 11,1$ óra). Így a makrociklusos váz piridinggyűrűjén található molekularészletek beépítése (ebben az esetben a benziloxicsoport) jelentősen nem rontja a komplex inertségét, ami azzal magyarázható, hogy ez a csoport távol helyezkedik el a fémion koordinációs szférájától. Azonban olyan csoportok beépítése, amely a disszociációt kiváltó kicserélő fémionnal vagy protonnal kölcsönhatásba tudnak kerülni, közelebb képesek vonzani a fémion koordinációs szférájához a disszociációt kiváltó részecskét és így a disszociáció felgyorsulhat.

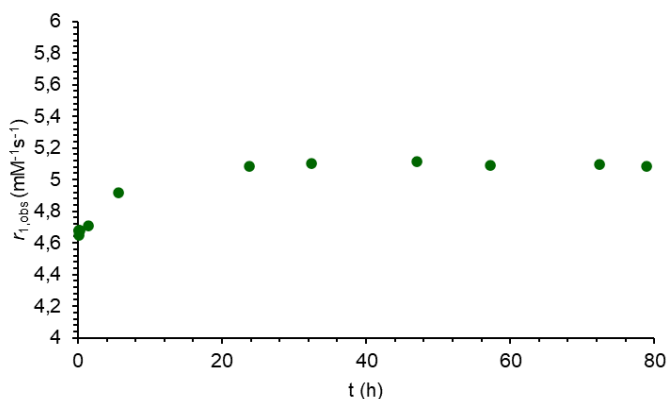
Az amid oldalláncokat tartalmazó származékok esetén tapasztalt inertség javulásra korábban már mutattunk példát a $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2A})]$ és $[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Me}_2})]^{2+}$ -komplexek esetében.¹¹ Az általunk előállított komplexek esetén érdekes tendenciát lehet megfigyelni. A látszólagos sebességi együtthatók alapján a legkevésbé inert (azaz leginkább labilis) a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}})]$ származék, amely még az acetát típusú $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ anyavegyületnél is gyorsabban disszociál. Ennek magyarázata a kelátor oldalláncában található, könnyen protonálható szekunder amidcsoportok jelenléte, amelyhez a támadó protonok kötődnek, megbontva a Mn(II)-ion körül kialakult koordinációs környezetet, ami a komplex disszociációját eredményezi. A makrociklus oldalláncaiban található amidprotonok alkilcsoporttal való helyettesítése tercier amidcsoportokat eredményez a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}})]$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -komplexek esetében, ami jelentősen javítja a Mn(II)-komplexek inertségét. Így már láthatóan javul a tercier amid oldalláncokat tartalmazó Mn(II)-komplexek

inertsége az acetát oldalláncot tartalmazó vegyületekhez képest. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]^{2+}$ -komplex disszociációját jellemző felezési idő 659 órának adódott 25 °C-on, ami kb. a harmadára csökken 37 °C-on. A komplex felezési ideje alapján tehát kiváló inertséggel rendelkezik, a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplexéhez képest is jelentős a javulás. Mivel a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]^{2+}$ -komplex pozitív töltéssel rendelkezik, tovább csökkenti a proton-asszisztált disszociáció preferenciáját, mint azt az amid oldallánccal rendelkező $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM})]$ -komplexek esetében tapasztaltuk. Összehasonlítva a különböző, a „periférián” elhelyezkedő amidcsoportot tartalmazó komplexeket, jelentős különbség nincs a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]^{2+}$ és a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipcarb}})]$ disszociációját jellemző sebességi együtthatók között, így vélhetően a kinetikai viselkedést kevésbé befolyásolja a makrociklus oldalláncaiban nem koordinálódó csoportok minősége.

A kontrasztanyagok alkalmazása során a beinjektált komplex a vesén keresztül ürül ki 1,6 órás felezési idővel. Ez azt jelenti, hogy egy egészséges vesefunkcióval rendelkező páciens esetében mintegy 12 óra alatt teljesen kiürül a szervezetéből a kontrasztanyag. Így alkalmazhatóság szempontjából, fiziológiás körülmények között legalább ennek a felezési időnek a hatszorosával kell rendelkeznie a Mn(II)-komplexnek ahhoz, hogy a vizsgálat teljes ideje alatt és a szervezetből való kiürülés során a Mn(II)-komplex számottevő mértékben ne disszociáljon. Így nem kell attól tartani, hogy az esetlegesen felszabaduló nagyobb mennyiségű Mn(II)-ion problémát jelent a szervezet számára. Ennek megfelelően az általunk vizsgált komplexek közül a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipcarb}})]$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM^{pipBn}})]^{2+}$ -komplexek alkalmazása során csekély bomlással kell számolni, így ezek a komplexek alkalmasak lehetnek valós *in vivo* felhasználásra.

A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex szérumbiztonságának vizsgálata: Az MRI vizsgálatok során a kontrasztanyagot a páciensek vénájába fecskendezik és az injekció beadását követően a komplexek találkoznak a vérszérum komponenseivel (az abban lévő különböző fehérjékkel, fémionokkal, anionokkal stb.), amelyek erősen kompetitív közeget hoznak létre. Ezért a plazmafehérjék transzmetatilizációs/transzkelációs reakciókat indukálhatnak, amelyek a Zn(II)- és Cu(II)-iont tartalmazó makrociklusos komplexekhez képest kisebb stabilitással rendelkező Mn(II)-komplexek disszociációjához vezethetnek. Egyes Mn(II)-komplexek esetében - a stabilitási állandótól függően - a szérumban nagy koncentrációban jelen lévő Ca(II)-ionok is elindíthatják a kelát disszociációját, mint azt például a $[\text{Mn}(\mathbf{EGTA})]^{2-}$ vagy a

$[\text{Mn}(\text{BAPTA})]^{2-}$ esetében tapasztalták is.¹⁴⁵ Hasonlóan a fent részletezett disszociációs vizsgálatokhoz, a ^1H -relaxometria módszere ebben az esetben is alkalmazható, mivel a komplexből disszociáló $\text{Mn}(\text{II})$ -ion a HSA-hoz kötődik ($K_d = 1.1 \times 10^{-4}$ M, pH = 7,0 és 25 °C-on)¹⁴⁶, amely a lassú oldatbeli dinamikájának köszönhetően megnövekedett relaxivitást mutat a szabad, valamint a makrociklusos komplexekben kötött $\text{Mn}(\text{II})$ -ion relaxitásához képest. A $\text{Mn}(\text{II})$ -ion HSA-hoz történő kötődésekor a relaxitás $7,92 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ -ről (ami a tiszta vizes oldatban lévő $\text{Mn}(\text{II})$ -ionra jellemző) $97,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ -re (0,47 T térerőn és 25 °C-on), illetve $76,35 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ -re (1,41 T térerőn és 25 °C-on) növekszik. A Seronormban oldott 1 mM-os $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplex minta relaxitásának a változását az idő függvényében a **24. ábra** szemlélteti.



24. ábra: A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ komplex szérum „stabilitásának” vizsgálata 25 °C-on ($C_{[\text{Mn}(\text{OPC2A})]} = 1 \text{ mM}$, $C_{\text{HSA}} = 0,8 \text{ mM}$)

A **24. ábra** alapján látható, hogy $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplext tartalmazó szérumoldat relaxitása legalább 80 órán keresztül állandó értéken maradt, ami a komplex elhanyagolható disszociációjára enged következtetni. Meg kell azonban jegyezni, hogy a komplex relaxitása a Seronorm oldatban megnőtt ($r_{1p} = 5,09 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ - 1,41 T térerőn és 25 °C-on) a komplex vizes oldatban mért relaxitásához képest ($r_{1p} = 2,72 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ - 1,41 T térerőn és 25 °C-on), ami a töltés nélküli komplex gyenge kölcsönhatására utalhat a szérum egyes összetevőivel.

4.1.4. A Mn(II)-komplexek relaxivitása

A Mn(II)-komplexek fontos paramétere a relaxivitas, melynek értéke a komplex hatékonyságáról nyújt információt MRI kontrasztanyagként történő alkalmazása során. Definíció szerint relaxivitásnak ($r_{1,2p}$) nevezzük az 1 mM-os paramágneses anyag oldatának longitudinális ($1/T_{1p}$) és transzverzális ($1/T_{2p}$) relaxációsebesség növelő hatását a diamágneses környezethez képest. A Mn(II)-komplexek relaxivitasait a **14. táblázat** tartalmazza az összehasonlító Mn(II)-komplexek megfelelő értékeivel.

14. táblázat: Az **O-piklén** alapú Mn(II)-komplexek relaxivitas ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) értékei (**25 °C/37 °C**), kiegészítve a [Mn(**3,9-PC2A**)]-, [Mn(**1,7-DO2A**)]- és [Mn(**1,7-O2DO2A**)]-komplexek megfelelő értékeivel (25 °C, 0,15 M NaCl, pH = 7,4)

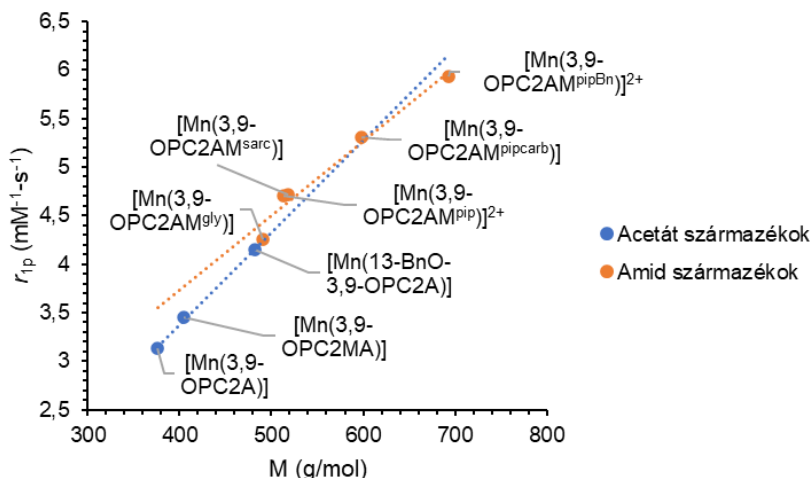
	0,49 T (20 MHz)		1,41 T (60 MHz)	
	r_{1p}	r_{2p}	r_{1p}	r_{2p}
[Mn(3,9-PC2A)] ¹⁰	2,10	—	—	—
[Mn(1,7-DO2A)] ⁷³	1,50	—	—	—
[Mn(1,7-O2DO2A)] ¹³⁹	2,86	—	—	—
[Mn(3,9-OPC2A)]	3,13/2,54	5,15/4,17	2,72/2,06	9,90/7,37
[Mn(3,9-OPC2MA)]	3,45/2,79	5,84/4,72	3,04/2,33	12,32/11,15
[Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)]	4,15/3,24	6,56/5,10	4,04/2,73	11,42/8,28
[Mn(3,9-OPC2AM^{gly})]	4,25/3,16	6,88/5,20	3,84/2,86	11,79/8,83
[Mn(3,9-OPC2AM^{sarc})]	4,72/3,52	7,65/5,91	4,45/3,15	13,36/9,97
[Mn(3,9-OPC2AM^{pip})] ^{2+ 141}	4,70/3,74	—	—	—
[Mn(3,9-OPC2AM^{pipcarb})]	5,31/4,09	8,07/6,74	5,17/3,90	15,27/11,97
[Mn(3,9-OPC2AM^{pipBn})] ^{2+ a}	5,93/4,55	9,48/6,62	6,13/4,42	17,11/12,97

^a pH = 6,0 MES puffer alkalmazása mellett

A **14. táblázat** alapján látható, hogy az **O-piklén** alapú komplexek relaxivitas értékei (25 °C, 0,49 T) nagyobbak az összehasonlítási alapként szolgáló Mn(II)-komplexek megfelelő értékeinél. A komplexek relaxivitas értékei alapján elmondható, hogy bizonyosan koordinál egy vízmolekula a komplexben található fémionhoz, amely képes paramágneses hatását átadni az oldószer vízmolekulájának. Az acetát oldalláncot tartalmazó **O-piklén** alapú komplexek esetében kis mértékű javulást mutatnak a relaxivitasok azokkal a Mn(II)-komplexekkel szemben, amelyek belső koordinációs szférájukban egy vízmolekulát tartalmaznak (pl. [Mn(**3,9-PC2A**)]- vagy [Mn(**1,7-O2DO2A**)]-komplexek, ahol $q = 1$), de mindenképpen nagyobb relaxivitással bírnak a

koordinált vízmolekulát nem tartalmazó komplexekhez képest (pl. a $[\text{Mn}(\text{DO3A})]^-$ vagy a $[\text{Mn}(\text{PCTA})]^-$ -komplexek $r_{1p} = 1,4 - 1,6 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ közötti relaxivitást mutattak 1,41 T térerőn és 25 °C-on). Ezek alapján a ligandum szerkezetében eszközölt változtatás révén sikerült biztosítani a komplexben található, fémionhoz koordinált vízmolekulát. (A relaxitás értékekben hasonló javulást tapasztaltak a $[\text{Mn}(\text{1,7-O2DO2A})]$ -komplex relaxitásában, amelyben a $[\text{Mn}(\text{1,7-DO2A})]$ -komplexhez képest a makrociklusban 2 -NH-donoratomot helyettesítettek éteres -O- atomokkal. Ezen két komplex viszonylatában a 2 -NH- donoratom éteres -O- atomokkal való helyettesítése a koordinált vízmolekula megjelenését, és ezáltal a relaxitás növekedését eredményezte.) További javulás észlelhető a $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2MA})]$ - és a $[\text{Mn}(\text{13-BnO-OPC2A})]$ -komplexek relaxitásában a $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplexehez képest. Az irodalmi áttekintésben már említettük, hogy a komplexet jellemző rotációs-korrelációs idő (τ_R) szoros összefüggésben van a kelátok relaxitásával, ennek megnyilvánulása pedig a $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2MA})]$ - és a $[\text{Mn}(\text{13-BnO-OPC2A})]$ -komplexek esetében jól látható. Míg az előbbi esetében a komplex szerkezetének merevítése (az oldalláncon található metilcsoportok által), az utóbbi esetében pedig a molekulatömeg növekedése lassítja a komplex rotációját és ezzel nagyobb relaxitás értékeket kapunk a $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ -komplex megfelelő értékeihez képest.

A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2AM})]$ származékok relaxitása minden térerőn és hőmérsékleten nagyobbak adódik, mint amit a $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2A})]$ - és a $[\text{Mn}(\text{3,9-PC2A})]$ -komplexekre mértek. Ennél fontosabb az, hogy az amid-típusú komplexek relaxációsebességet növelő hatása még a kereskedelmi forgalomban alkalmazott Gd(III)-alapú komplexek relaxitását is meghaladja (25 °C-on és 0,49 T térerőn a DOTAREM® ($[\text{Gd}(\text{DOTA})]$) $r_{1p} = 3,83 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$; a MAGNEVIST® ($[\text{Gd}(\text{DTPA})]$) $r_{1p} = 4,02 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ relaxitású).¹⁴⁷ Ennek egyik magyarázata a megnövekedett molekulatömeg, amely növeli az oldatban található komplex rotációs-korrelációs idejét. Emellett az acetát oldallánccok amid karokkal történő helyettesítése lassítja a koordinált és az oldószer vízmolekulák közötti cseresebességet (k_{ex}), ami szintén javítja a komplex relaxitását. A molekulatömeg növelésével járó relaxitásnövekedés az irodalomban is jól ismert jelenség, ezt szemlélteti a **25. ábra**, ami az általunk előállított Mn(II)-komplexek relaxitását mutatja a komplexek molekulatömegének függvényében.



25. ábra: Az előállított Mn(II)-komplexek relaxivitásának változása a molekulatömegük függvényében

A **25. ábra** alapján jól látható a korreláció a komplexek molekulatömege és relaxivitása között, azonban fontos megjegyezni, hogy a Mn(II)-komplexek relaxivitását további, korábban említett paraméterek is befolyásolják (pl. vízcseresebesség, rotációs-korrelációs idő).

A hőmérséklet növelésével a komplexek relaxációja lecsökken, amely egyértelműen a komplex rotációs-korrelációs idejének a befolyásolását eredményezi. A komplexek relaxációs hatásait befolyásoló tényezők közül a vízcseresebesség hatásának a felderítésére ¹⁷O-NMR méréseket végeztünk.

4.1.5. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ - és $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM})]$ -komplexek vízcseresebessége és relaxivitásuk térerő függése (NMRD)

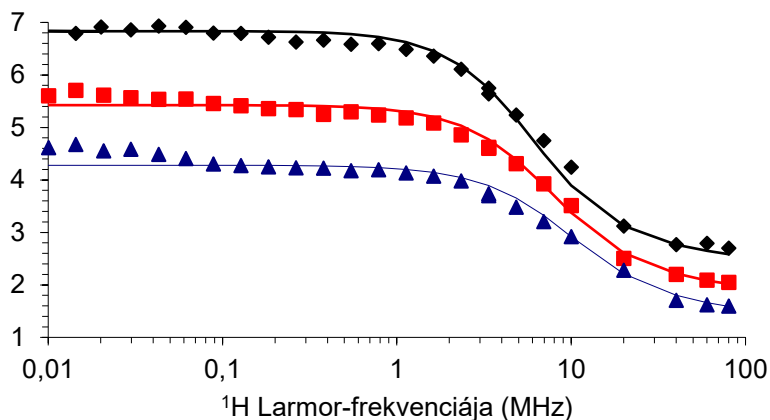
A paramágneses fémkomplexek relaxivitása több paraméter függvénye, melyek közül a komplex vízcseresebessége (k_{ex}), a rotációs-korrelációs ideje (τ_{R}) és a belső szférában található vízmolekulák száma (q) a legalapvetőbbek. Annak érdekében, hogy információt kapjunk ezekre a paraméterekre vonatkozóan, hőmérsékletfüggő ^{17}O -NMR-méréseket és nukleáris mágneses relaxációs-diszperziós (NMRD) kísérleteket végeztünk. A változó hőmérsékleten végzett ^{17}O -NMR mérések során a komplex transzverzális ($1/T_1$) és longitudinális ($1/T_2$) relaxációsebességének meghatározása alapján lehet információt szerezni a k_{ex} -ről és a τ_{R} -ról, míg a ^{17}O -NMR jelek kémiai eltolódásából ($\Delta\omega$) a koordinált vizek számára (q) lehet következtetni. A $\text{Mn}(\text{II})$ -komplexek vizsgálata során referenciaként (azaz a diamágneses hozzájárulás mércéjeként) HClO_4 vizes oldatát használtuk ($\text{pH} = 3,3$). Mivel a referencia minta és a $\text{Mn}(\text{II})$ -komplex kémiai eltolódásában és T_1 relaxációs idejében jelentős eltérés nem volt a mérések során, ezért a számítások során ezekkel a paraméterekkel nem számoltunk.

A ^{17}O -NMR mérések során kapott $1/T_{2r}$ és az NMRD adatokat szimultán illesztettük a Swift-Connick-egyenletekkel, a Solomon-Bloembergen-Morgan (SMB) és Freed modellekkel.^{47,50,148} A számítások során meghatároztuk a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplexre jellemző paramétereket ($k_{\text{ex}298}$: vízcseresebesség, $\Delta H^\ddagger$ és $\Delta S^\ddagger$: a vízcsere aktiválási entalpiája és entrópiája, τ_{R}^{298} : rotációs-korreláció idő, E_{R} : a rotációs-korreláció aktiválási energiája, Δ^2 : a zérus tér felhasadási (ZFS) energia négyzete, τ_v^{298} : a zérus tér felhasadás modulációjának korrelációs ideje), amely adatok a **15. táblázat**ban találhatók az összehasonlítási alapul választott $\text{Mn}(\text{II})$ -komplexek megfelelő értékeivel. (A számítások során a paraméterek nagy száma miatt néhányat rögzítettünk irodalmi adatok alapján). A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplexre jellemző relaxitás ($r_{1p} = 3,09 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 0,49 T térerőnél) alapján a koordinált vízmolekulák számát $q = 1$ -nek tekintettük, mely értéket Eric M. Gale és munkatársai által javasolt módszer alapján $q = 0,97 \pm 0,2$ -nek találtuk.¹⁴⁹

15. táblázat: A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex relaxivitása és a ^{17}O -NMR és NMRD mérési eredmények illesztésével kapott fizikai mennyiségek összehasonlítása a rokon ligandumok Mn(II)-komplexeire jellemző adatokkal

	[Mn(3,9- OPC2A)]	[Mn(3,9- PC2A)]	[Mn(1,4- DO2A)]	[Mn(1,4- DO2AM ^{Me2})]	[Mn(1,7- O2DO2A)]
r_{1p}^{298} (mM ⁻¹ s ⁻¹)	3,09	2,91	2,1	2,5	2,86
k_{ex}^{298} (10 ⁷ s ⁻¹)	5,3±0,4	12,6	113	11,5	5,3
$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	28,5±1,7	37,5	29,4	36,9	29,7
$\Delta S^\ddagger$ (J/molK)	-1,9±0,8	-	-	-	2,8
τ_R^{298} (ps)	40,0±1,1	-	46	53	46,7
E_R (kJ/mol)	14,8±0,6	-	19,1	19,1	20
Δ^2 (10 ¹⁸ s ⁻²)	17,8±3,6	-	481	510	111
τ_v^{298} (ps)	19,3±3,0	-	4,4	5,5	-
q	0,97±0,2	1	0,87	0,87	1

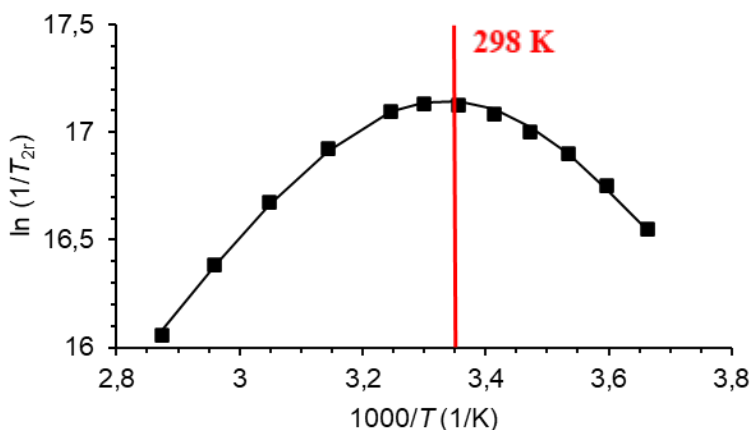
A **26. ábrán** látható a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplexről különböző hőmérsékleten mért NMRD profilok, amelyek a tipikusan kis molekulatömegű komplexekre jellemző görbealakot mutatnak. Látható, hogy 1-10 MHz proton Larmor frekvencia tartományban csökken a komplex transzverzális relaxációja, az ennél kisebb, ill. nagyobb frekvenciáknál viszont állandó értékeket mutat. A hőmérséklet növelésével az r_{1p} értékek csökkennek a vizsgált térerő tartományban, vagyis a komplex relaxációját főként annak gyors rotációja befolyásolja, amely jellemző a kis méretű (oldatban gyors rotációval rendelkező) Mn(II)-komplexekre. A **15. táblázatban** bemutatott komplexekre jellemző rotációs-korrelációs idők (τ_R^{298}) között nagy különbség nem tapasztalható, ami ezen kelátok hasonló molekulaméretével magyarázható.



26. ábra: A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex NMRD profilja különböző hőmérsékleteken (◆: 25 °C; ■: 37 °C; ▲: 50 °C)
(A folyamatos vonalak az adatokra illesztett görbéket mutatják.)

A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex vízcseresebességét hőmérsékletfüggő ^{17}O -NMR relaxometriás ($1/T_{2r}$ értékekből) mérésekkel határoztuk meg (27. ábra), mely vizsgálat alapján a komplexben kötött vízmolekula ^{17}O magjának relaxációsebességének természetes logaritmusa 298 K környékén éri el a maximumot, ennél kisebb és nagyobb hőmérsékleten ezen értékek folyamatosan csökkennek. A lassú cserére jellemző régióban (298 K alatt) a komplex vízcseresebessége pontosan meghatározható a $1/T_{2r}$ értékekből. A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex vízcseresebessége $k_{\text{ex}}^{298} = 5,3 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ (15. táblázat), ami a [Mn(3,9-PC2A)]-komplex esetében mért vízcseresebesség fele, mely csökkenés a ligandum vázában található szekunder aminocsoport (-NH-) éteres oxigénatomra történő cseréjéhez rendelhető.¹⁰ Mivel ez a szerkezeti módosítás növeli a ligandum koordinációs kalitkájának a merevségét, a vízcsere megvalósulásakor bekövetkező belső átrendeződés nehezebben történik meg. A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex vízcseresebessége 20-szor gyorsabb, mint azt a [Mn(1,4-DO2A)]-komplex esetében találták,¹⁵⁰ ami a ligandum flexibilis szerkezetének köszönhető. Azonban a $\text{H}_2\text{1,4-DO2A}$ ligandum acetát oldalláncainak amidcsoportokkal történő helyettesítése csökkenti a komplex vízcseresebességét, amint az a [Mn(1,4-DO2AM^{Me2})]-komplex esetében tapasztalták ($k_{\text{ex}}^{298} = 1,15 \times 10^{-6} \text{ s}$).¹¹ Ugyanakkor az eltérő makrociklusra alapozó [Mn(3,9-OPC2A)]- és [Mn(1,7-O2DO2A)]-komplexek hasonló vízcseresebessége meglepő, de arra utal, hogy az oxigénatomok jelenléte jobban befolyásolja a vízcseresebességet, mint a

makrociklus merevsége. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex vízcseréje során fellépő entrópiaváltozás ($\Delta S^\ddagger = -1,9 \text{ J/molK}$) nagyon közel esik a nullához, így feltételezhetően bimolekuláris, asszociatív mechanizmus szerint történik a vízcseréje folyamata.



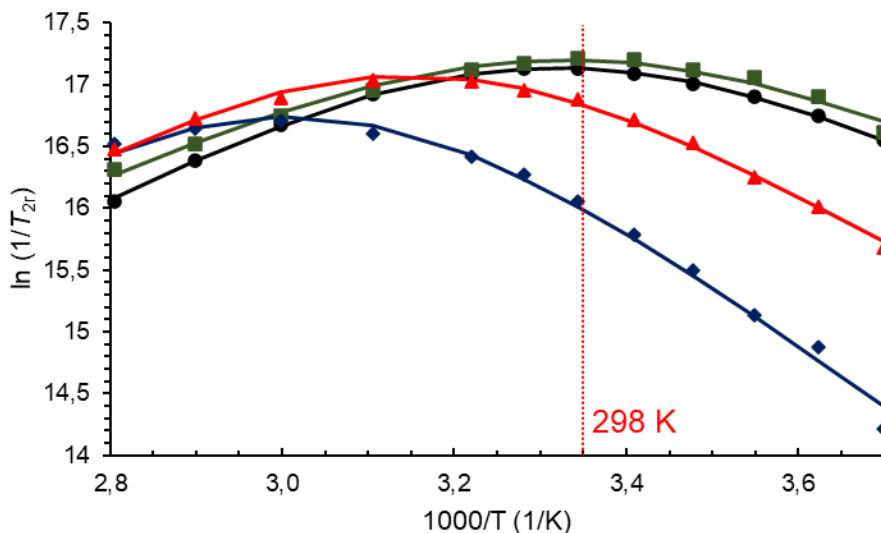
27. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex ^{17}O -NMR mérésekkel meghatározott transzverzális relaxáció-sebességek természetes logaritmusának változása az $1000/T$ függvényében (9,4 T térerőn, $c_{\text{komplex}} = 1,3 \text{ mM}$).
(A folyamatos vonalak az adatokra illesztett görbét mutatja.)

A ^{17}O -NMR mérések segítségével nemcsak az alapvegyület Mn(II) -komplexének paramétereit határoztuk meg, hanem a különböző amid oldalláncokkal rendelkező **O-piklén** származékok vizsgálatát is elvégeztük és a kapott eredmények segítségével információt gyűjtöttünk a komplexek vízcseresebességéről. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}})]$ -, a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}})]$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -komplexek vizsgálata során a ^{17}O -NMR jelére kapott $\ln 1/T_{2r}$ adatok $1000/T$ függését a **28. ábrán** mutatjuk be. A mért adatok illesztésével kapott fizikai mennyiségek összehasonlítását a **16. táblázat** tartalmazza.

16. táblázat: Az amid oldalláncokat tartalmazó Mn(II)-komplexek relaxivitása és a ^{17}O -NMR mérési eredmények illesztésével apott fizikai mennyiségek összehasonlítása a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex megfelelő adataival

	[Mn(3,9- OPC2A)]	[Mn(3,9- OPC2AM ^{gly})]	[Mn(3,9- OPC2AM ^{sarc})]	[Mn(3,9- OPC2AM ^{pipcarb})]
$r_{1p}^{298, 20\text{MHz}}$ ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	3,09	4,25	4,72	5,31
k_{ex}^{298} (10^7s^{-1})	5,3 $\pm$ 0,4	6,4$\pm$0,2	1,4$\pm$0,1	3,0$\pm$0,1
$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	29 $\pm$ 2	23,8$\pm$0,7	3,6$\pm$0,2	3,1$\pm$0,1
$\Delta S^\ddagger$ (J/molK)	-1,9 $\pm$ 0,8	-16$\pm$2	-	2,9$\pm$1,5
q	0,97 $\pm$ 0,2	1,07$\pm$0,2	0,64$\pm$0,2	0,90$\pm$0,2

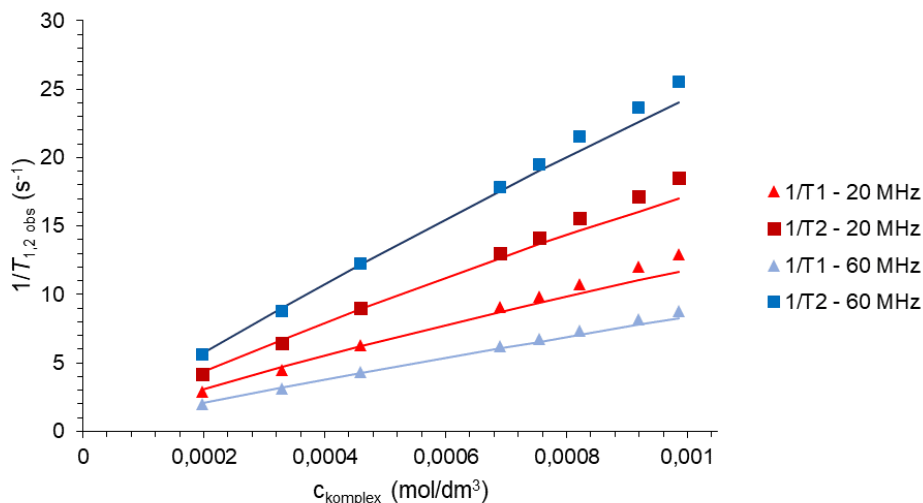
A szekunder amid oldalláncot tartalmazó [Mn(3,9-OPC2AM^{gly})]-komplex esetében kismértékű növekedést lehet megfigyelni a komplex vízcseresebességében, viszont a folyamatot kísérő aktiválási entrópia értéke egy nagyságrenddel negatívabb értéket mutat a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex megfelelő értékéhez képest. A ^{17}O -NMR mérések alapján a két tercier amid oldalláncot tartalmazó Mn(II)-komplex ([Mn(3,9-OPC2AM^{sarc})] és [Mn(3,9-OPC2AM^{pipcarb})] esetében a nagyobb hőmérséklettartomány (kisebb $1000/T$ értékek) felé tolódnak el a görbék maximumai (**28. ábra**), ami jelzi a komplexek csökkenő vízcseresebességét. A táblázat adatai alapján megfigyelhető, hogy a tercier amid oldalláncot tartalmazó komplexek relaxivitása nagyobb, mint a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplexé. Mivel a [Mn(3,9-OPC2AM^{pipcarb})]-komplex molekulatömege ($M = 600,6 \text{ g/mol}$) közel kétszer nagyobb, mint a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplexé ($M = 376,27 \text{ g/mol}$), ezért a relaxitás növekedést egyrészt a nagyobb molekulatömeg eredményezheti azáltal, hogy az oldatban található komplex rotációs-korrelációs ideje nő. Mindemellett az amid származékoknál tapasztalható kisebb vízcseresebesség is hatással lehet a komplexek relaxitásának a növekedésére, mintegy jelezvén, hogy acetátcsoportokat tartalmazó ligandumok Mn(II)-kelátja esetében túl gyors a vízcsera a maximális relaxitások eléréséhez. Az r_{1p} relaxációs értékek alapján ezek a komplexek is tartalmaznak egy, a fémionhoz koordinált vízmolekulát, melyet a számításaink alá is támasztanak (**16. táblázat**).



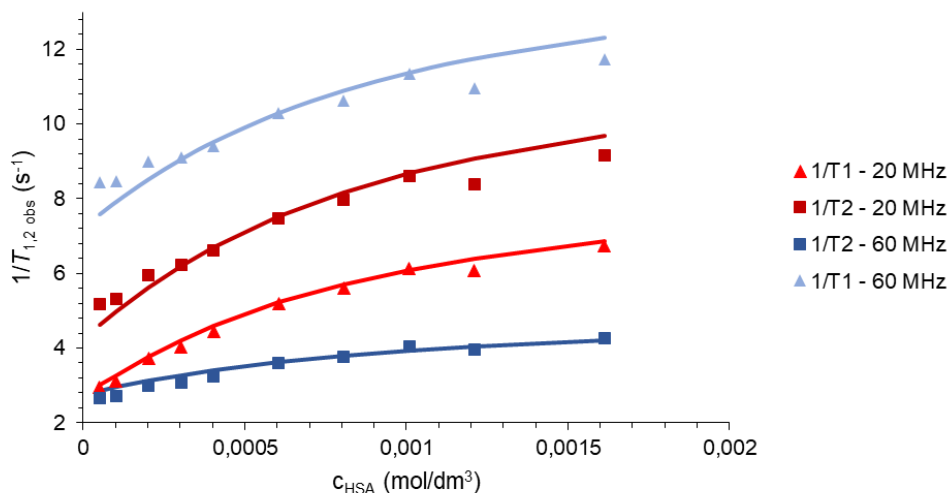
28. ábra: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}})]$ (■), a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{sarc}})]$ (◆) és a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ (▲) ^{17}O -NMR méréseiből meghatározott transzverzális relaxációsebességek természetes logaritmusának változása a $1000/T$ függvényében (9,4 T térerőn, $c_{\text{komplex}}=1,0$ mM). Az ábrán az anyavegyület, a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex (●) mért és illesztett adatait is feltüntettük.

4.1.6. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -komplexek kölcsönhatása HSA-val

A HSA kötőhelyei közül néhány nagy affinitással képes megkötni az aromás csoportokat (hidrofób zsebek), így a $[\text{Mn}(\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -komplex esetében egy, míg a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ -komplex esetében két benzilcsoport képes ezekkel a kötőhelyekkel kölcsönhatást kialakítani, és ezáltal növelni az adduktum relaxivitását. A relaxációs módszerrel történő vizsgálat során kétféle titrálást végeztünk. Egyrészt állandó Mn(II)-komplex koncentráció mellett változtattuk a HSA-koncentrációját a mintákban, másrészt állandó HSA-koncentráció mellett növeltük a Mn(II)-komplex koncentrációját. A vizsgálatokat 25 °C és 37 °C-on is elvégeztük állandó ionerősség (0,15 M NaCl) és pH = 6 értéken MES puffer alkalmazásával, így sok adat birtokában tudjuk jellemezni a kölcsönhatás mértékét. A **29.-30.**, valamint az **F05.-F06.** ábrák mutatják ezeket a mérési adatsorokat, amely adatokat a HSA hozzájárulásával már korrigáltuk.



29. ábra: A $[\text{Mn}(3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]$ -komplex hatása a minta relaxivitására állandó HSA koncentráció (0,7 mM) mellett ($\text{pH} = 6,0$, $I = 0,15 \text{ M}$, 25°C)



30. ábra: A $[\text{Mn}(3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]$ -komplex (0,4 mM) relaxometriás titrálása HSA-val ($\text{pH} = 6,0$, $I = 0,15 \text{ M}$, 25°C)

A mérésből egyértelműen látható, hogy a $1/T_1$ és $1/T_2$ relaxációsebességek mindkét esetben (növekvő HSA és Mn(II) -komplex koncentráció jelenlétében) növekednek. A Mn(II) -komplex és a HSA közötti kölcsönhatása révén a HSA-hoz kötött komplex rotációs-korrelációs ideje nő, ami relaxivitásának növekedését eredményezi. Növelve bármelyik komponens

koncentrációját, egyre nagyobb mennyiségben képződik a komplex HSA adduktuma, ami növeli a minta relaxivitását.

A kapott mérési pontok illesztését az irodalomban leírt modellel végeztünk ($\text{MnL} + \text{HSA} \rightleftharpoons \text{Mn-L-HSA}$),⁸⁴ miközben a függetlenül mérhető paramétereket (pl. a Mn(II)-komplexek relaxivitása a HSA távollétében stb.) rögzítettük az illesztés során. A **29.-30. ábrákon** jól látható, hogy az illesztések nem minden tartományban írják le jól a mért pontokat, aminek az lehet az oka, hogy a HSA fehérje több kötőhellyel is rendelkezik, és a hidrofób, ugyanakkor töltéssel is rendelkező kelát vélhetően különböző erősségű kölcsönhatást tud kialakítani ezekkel a kötőhelyekkel (kompetitív kölcsönhatás). Így nem feltétlenül csak a hidrofób zsebekkel kialakított nemkovalens jellegű kölcsönhatás jellemzi a HSA és a komplexek benzilcsoportjai közötti kötődést. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ pozitív töltésű részecske nagy koncentrációban gátolhatja a kötőhelyekhez történő kapcsolódást a töltések taszítása miatt is. A $[\text{Mn}(\mathbf{13\text{-BnO-3,9-OPC2A}})]$ -komplex HSA-val való kölcsönhatásának vizsgálatát az **F05.-F06. ábra** szemlélteti, de ebben az esetben az illesztéseket csak nagyon nagy hibával tudtuk megvalósítani. Ennek egyik oka lehet (amit az **F06. ábrán** is lehet látni), hogy már nagyon kicsi HSA koncentráció (0,1 mM) jelenlétében is jócskán nagyobb a minta relaxációsebessége ($1/T_1 = 6,0 \text{ s}^{-1} / 25^\circ\text{C}$ és 0,49 T), mint azt a HSA mentes $[\text{Mn}(\mathbf{13\text{-BnO-3,9-OPC2A}})]$ -komplex (0,4 mM) esetében mérnénk ($1/T_1 = 1,7 \text{ s}^{-1}$). Másrészt az illesztés során alkalmazott (14) egyenletben az **n** értéket (ami a kötőhelyek számát jelenti) 1-re rögzítettük, ahogy azt az irodalomban is alkalmazzák. Utóbbi rögzítés azonban lehetséges, hogy nem írja le pontosan a HSA-hoz történő affinitást a teljes koncentrációtartományban. Ugyanis az **F05.-F06. ábrákon** is jól lehet látni, hogy ha a Mn(II)-komplex koncentrációja nagyobb, mint a mintában található HSA koncentrációja, akkor az illesztés nagyobb mértékben tér el a mért pontoktól. Ennek egyik oka lehet, hogy a HSA koncentrációjához képest feleslegben lévő $[\text{Mn}(\mathbf{13\text{-BnO-3,9-OPC2A}})]$ -komplex akár több kötőhellyel is képes kölcsönhatást kialakítani, így már az **n** kötőhelyek száma nagyobb lesz, mint 1. Az illesztésektől függetlenül a méréseink alapján látható a komplex HSA-hoz történő affinitása, koncentrációjának változásával nő a rendszer relaxivitása.

Az adatok szimultán illesztésével sikerült a látszólagos stabilitási állandót meghatározni a HSA és a $([\text{Mn}(\mathbf{3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+})$ -komplex adduktumra, amely $K_{\text{aff}} = 1553 \pm 550 \text{ M}^{-1}$ -nek adódott. A **17. táblázatban**

összefoglaltuk a Mn(II)-komplex relaxivitását, valamint HSA-val képzett adduktumának relaxivitását és látszólagos stabilitási állandóját, feltüntetve néhány irodalomban korábban már vizsgált, HSA-val kölcsönhatást kialakító Mn(II)-komplexre jellemző adatokat is.

17. táblázat: A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]$ -komplex relaxivitása ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) és a HSA-val képződő adduktumok képződését leíró egyensúlyi és relaxitás adatok összehasonlítása ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $B = 0,49\text{ T}$)

	$[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ ($25\text{ }^{\circ}\text{C}/37\text{ }^{\circ}\text{C}$)	$[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A-BP})]^{151}$	$[\text{Mn}(\mathbf{1,4-DO2AM}^{\text{Bz}})]^{2+ 152}$	$[\text{Mn}(\mathbf{1,4-BzDO2AM}^{\text{Me2}})]^{2+ 152}$
r_{1p}	5,93 / 4,55	4,96	3,50	3,80
r_{1p}^b	21,5$\pm$1,6 19,1$\pm$1,49	35,70	27,40	18,50
$n \times K_{\text{aff}}$	1553$\pm$550	2510	1200	3890

A **17. táblázat** adataiból jól látható, hogy mindegyik komplex jelentősen növeli a relaxitást a HSA-val képződő adduktum kialakulása miatt. Az általunk előállított komplex HSA-val képzett adduktumainak látszólagos stabilitási értékei megközelítik az irodalomban ismert $[\text{Mn}(\text{L})] \times [\text{HSA}]$ adduktumok stabilitását. A legjobb effektus elérése érdekében a kölcsönhatás mértékét növelni kellene. ($\log K_{\text{aff}} = 4\text{-}5$ lenne az optimális, ennél kisebb egyensúlyi állandó esetében a Mn(II)-kelát nem kötődik kvantitatívan a beinjektálást követően a HSA fehérjéhez.) Ennek eredményeként a relaxációnövelő hatás nem maximális, ugyanakkor a nagyon nagy stabilitás is okozhat problémát az alkalmazás során a kontrasztanyag kiürülése szempontjából, mivel a Mn(II)-komplex erős kötődéssel hosszú ideig tartózkodhat a véráramban, ami további problémát okozhat a páciensnek. Emellett, a HSA fehérje kötőhelyeinek hosszú távú blokkolása akadályozhatja egyéb transzportfolyamatok megvalósulását, ami élettani szempontból problémás lehet. Annak ellenére, hogy a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipBn}})]^{2+}$ - és a $[\text{Mn}(\mathbf{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -komplexek HSA-val képzett adduktumainak relaxivitása elmarad az összehasonlítási alapként alkalmazott komplexek megfelelő értékeitől, az új **O-piklén** vegyületcsalád jó alapot biztosíthat angriográfiás ágensek előállítására. Ehhez csak a megfelelő funkciós csoportokat kell beépíteni a makrociklusokba, amelyek biztosítják a kölcsönhatást a HSA-val (pl. $[\text{Mn}(\mathbf{13-(bifenil)O-3,9-OPC2A})]$ vegyület előállítása).

4.2.1. M(III)-fémiont tartalmazó polioxo-palladátok multinukleáris NMR vizsgálatai

Az első polioxopalladát (POP) vegyületet ($[\text{Pd}_{13}\text{As}_8\text{O}_{34}(\text{OH})_6]^{8-}$) 2008-as felfedezése óta¹¹² a vegyületcsalád folyamatosan bővül. Ennek köszönhetően elég tapasztalat gyűlt össze ahhoz, hogy értelmezhető legyen a POP-ok szerkezeti kémiájának sokszínűsége, a nanoköbös $[\text{MPd}_{12}\text{O}_{32}\text{L}_8]^{n-}$ és a nanocsillag $[\text{MPd}_{15}\text{O}_{40}\text{L}_{10}]^{n-}$ (M = addenda fémion, L = fedőcsoport) szerkezetek kialakulása. Mind a nanoköbös, mind a nanocsillag alcsoport lenyűgözően változatos kémiát mutat azáltal, hogy a központi üregben az s, p, d és f mezőbe tartozó addenda fémionok sokasága fordulhat elő.¹¹⁸ Másrészt a fedőcsoportok sokszínűsége (AsO_4^{3-} , PO_4^{3-} , SeO_4^{3-} , VO_4^{3-} , PhAsO_3^{2-} , PhPO_3^{2-} és CH_3COO^-), amelyek jelen lehetnek a POP-okban, óriási szerkezeti és összetételi rugalmasságot eredményeznek.

Jelen munkánkban először In(III)-tartalmú POP-ok vizsgálataiba kapcsolódtunk be, majd később Ga(III)- és Tl(III)-POP-ok is elkészültek Brémában, így csaknem a teljes (bár Al(III) nélküli) 13 főcsoport vegyületeit alkalmunk volt tanulmányozni. A 13. csoport könnyű elemei „hard”, az indium inkább átmeneti karakterű, míg a nehéz tallium „soft” M(III) kation, méretük is számottevően különbözik, ami érdekessé teszi ezen ionok vizsgálatát a POP vegyületcsaládban is. A multinukleáris NMR spektroszkópia a POM és a POP kémiában jórészt az érzékeny, $I=\frac{1}{2}$ magokra (pl. ^{31}P) korlátozódott, amihez a ^{205}Tl NMR kézenfekvően illik. Ugyanakkor a kvadrupólus Ga(III)- és In(III)-magok mérése másfajta követelményeket is támaszthat. Ezen magok legfontosabb NMR paramétereit mutatja a **18. táblázat**:

18. táblázat: Az In-, a Ga- és a Tl-atommagok legfontosabb NMR paramétereit

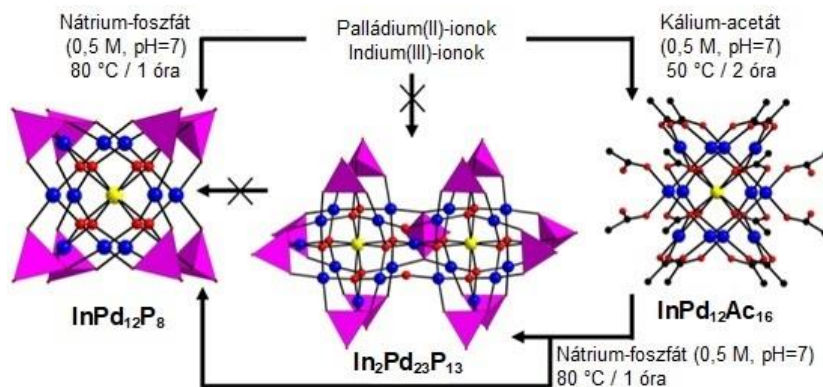
	Spin	Természetes izotópgyakoriság	Kvadrupólus momentum (10^{-30} m^2)	Relatív érzékenység a ^1H -atommaghoz képest	Frekvenciaarány a ^1H -atommaghoz képest
^{113}In	9/2	4,3%	79,9	0,0151	0,219
^{115}In	9/2	95,7%	81,0	0,338	0,219
^{69}Ga	3/2	60,4%	17,1	0.0419	0,240
^{71}Ga	3/2	39,6%	10,7	0.0517	0,305
^{203}Tl	1/2	29,5%	-	0.0579	0,571
^{205}Tl	1/2	70,5%	-	0.142	0,577

A Bi(III)-POP komplexek vizsgálata az NMR szemszögéből a ^{209}Bi kvadrupólus ($I = 9/2$) mag mivolta miatt a ^{71}Ga - és ^{115}In -NMR-hez áll közelebb. Ugyanakkor mind a 13. csoportbeli elemeknek, mind a 15. csoportba tartozó bizmutnak vannak olyan radioaktív izotópjai, amelyek jelen vannak az orvosi diagnosztikában és/vagy a terápiában, és a várakozások szerint a nem túl távoli jövőben szerephez juthatnak. A nanoköbös szerkezetű POP-ok a központi Pd(II) nélkül egy kivételesen robosztus fémion-kötő ligandumnak tekinthetők, a képződő $[\text{MPd}_{12}\text{O}_{32}\text{L}_8]^{n-}$ komplexek alkalmasak lehetnek radioaktív orvosi készítmények előállítására is. A tallium és bizmut vegyületek egyéb biológiai hatásai (dacára a tallium viszonylag nagy dózisban jelentkező közismert mérgező tulajdonságának) szintén említést érdemlő motivációt jelentettek számunkra. A kémiai vizsgálatok képezték jelen esetben is a további alkalmazási lehetőségek alapját, a radiokémiai-, az antitumor- és az antivirális- hatásvizsgálatok együttműködő partnereink laboratóriumaiban folytak, ezek eredményére csak utalunk a jelen dolgozatban.

4.2.2. Ga(III)-, In(III)- és Tl(III)-POP komplexek jellemzése

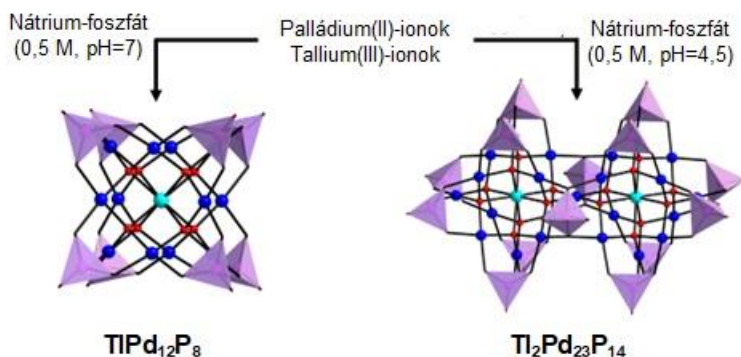
Az első, általunk vizsgált $\text{MPd}_{12}\text{L}_8$ vegyületekben a központi fémion, a „vendég” (addenda) atom az In(III)-ion volt. U. Kortz kutatócsoportja állította elő a kizárólag acetát fedőcsoportokat tartalmazó köbös **InPd₁₂Ac₁₆** származékot ($[\text{In-Pd}_{12}\text{O}_8(\text{OAc})_{16}]^{-5}$), amely egyben prekursora a foszfátcsoportokat tartalmazó monoköbös **InPd₁₂P₈** és a dimer szerkezetű **In₂Pd₂₃P₁₃** származékoknak, melyek „one-pot” (egyedényes) szintetikus módszerrel nyerhetők. A **Na-InPd₁₂P₈**-komplex ($\text{Na}_{13}[\text{InPd}_{12}\text{O}_8(\text{PO}_4)_8] \times 38\text{H}_2\text{O}$) előállítása során $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ és $\text{In}(\text{NO}_3)_3$ szilárd sókat kevertettek 80 °C-on 0,5 M-os Na_3PO_4 pufferben (pH=7), majd a reakcióelegyben el nem reagált komponensek kiszűrését követően sötét vörös kristályok váltak ki. A **Na-In₂Pd₂₃P₁₃** dimer vegyület ($\text{Na}_{21}[\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{O}_{17}(\text{OH})(\text{PO}_4)_{12}(\text{PO}_3(\text{OH}))] \times 58\text{H}_2\text{O}$) előállítása nem lehetséges kizárólag az $\text{In}(\text{NO}_3)_3$ és a $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ reagensek foszfát-pufferben történő kevertetésével, így annak előállításakor a **K-InPd₁₂Ac₁₆** prekursorat kell kevertetni 80 °C-on 0,5 M-os Na_3PO_4 pufferben, a hűtést és kristályosítást követően tűs, sötét vörös kristályok formájában képződött a dimer termék. Érdekesség, hogy a szűrést követően a szűrletből további kristályok váltak ki, melyhez a kristályok szerkezetének igazolását követően a **Na-InPd₁₂P₈** komplex képződése rendelhető. Így megállapítható, hogy a **K-InPd₁₂Ac₁₆**

származék foszfát pufferben történő átalakulása két terméket is eredményez. A kapott kristályok összetételét IR-spektroszkópiás és MS módszerrel, illetve elemanalízissel igazolták, szerkezetét pedig röntgenkrisztallográfiás módszerrel jellemezték. Az előállított komplexek szerkezete és előállításuk a **31. ábrán** látható.



31. ábra: Az $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ és a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ komplexek előállítása és kombinált gömbpálca/poliédres ábrázolása (sárga: In; piros: O; kék: Pd; lila: foszfát)

Hasonlóan a monoköbös $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ származék előállításához, a **Na-GaPd₁₂P₈** ($\text{Na}_{13}[\text{GaPd}_{12}\text{O}_8(\text{PO}_4)_8] \times 50\text{H}_2\text{O}$) és a **Na-TlPd₁₂P₈** ($\text{Na}_{13}[\text{TlPd}_{12}\text{O}_8(\text{PO}_4)_8] \times 41\text{H}_2\text{O}$) komplexeket is a megfelelő fém-nitrát ($\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ vagy $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$) és $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ szilárd anyagok 0,5 M-os foszfát pufferben ($\text{pH} = 7$) történő kevertetésével állították elő, a kapott komplexek összetételét és szerkezetét a fentebb leírt módszerekkel igazolták. A dimer **Na-Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplex ($\text{Na}_{20}[\text{Tl}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}\text{O}_{70}(\text{OH})_2] \times 55\text{H}_2\text{O}$) előállítása kizárólag $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ és $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ reagensok 0,5 M-os foszfát pufferben történő kevertetésével sikerült, az előző módszerhez képest kisebb pH-n ($\text{pH} = 4,5$), azaz a Tl-POP komplexek előállítása esetén a pH értéke erősen befolyásolja a termékek szerkezetét (**32. ábra**).



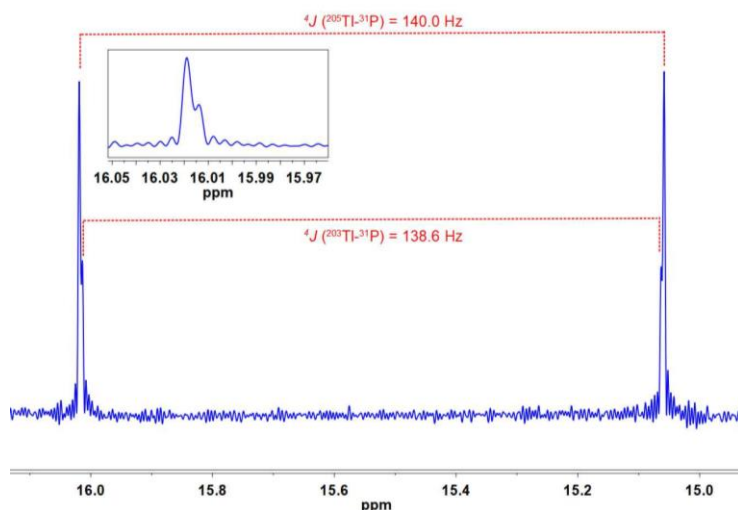
32. ábra: A $\text{TIPd}_{12}\text{P}_8$ és a $\text{Tl}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}$ komplexek előállításának sémája és kombinált gömb-pálca/poliédes ábrázolása (ciánkék: Tl; piros: O; kék: Pd; lila: foszfát)

A komplexek karakterizálásához a fentebb említett szerkezetvizsgáló módszerek (IR, elemanalízis, egykristály-röntgendiffrakció) csak szilárd állapotban, illetve gázfázisban (ESI-MS) szolgáltatnak információkat, a komplexek oldatbeli viselkedése ilyen technikákkal nem vizsgálható. A mi feladatunk az volt, hogy NMR spektroszkópia eszközeivel az oldatban mutatott szerkezetekről és a vegyületek oldatbeli stabilitásáról képet kapjunk.

A köbös szerkezetű $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$, $\text{GaPd}_{12}\text{P}_8$ és $\text{TIPd}_{12}\text{P}_8$ komplexekben a központi fémionhoz 8 μ_4 -oxigénatom koordinálódik, melyeket szabályosan négyzetlapok csúcaiban elhelyezkedő 12 darab Pd(II)-ion köt össze egymással, a komplex külső szférájában pedig 8 foszfátcsoport található, melyek egy újabb kocka csúcaiban határolják a komplexek szerkezetét (**31.-32. ábra**). Az egykristályröntgen mérések alapján a központi fémion és az oxigénatomok közti távolságok megegyeznek (In-O = 2,287 Å; Ga-O = 2,191 Å; Tl-O = 2,314 Å), így ezek alapján a komplexek T_d szimmetriájú szerkezetekkel rendelkeznek. (A komplexekben lévő, azonos típusú kötések távolsága szintén megegyezik.)

Vizsgálatainkat elsőként a köbös, monomer komplexekkel kezdtük, ezen belül is a foszfátcsoportokat vizsgáltuk ^{31}P -NMR mérésekkel. Méréseink alapján az $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ és a $\text{GaPd}_{12}\text{P}_8$ komplexek esetében egy-egy szingulett jel (rendre 14,3 ppm és 13,9 ppm) mérhető. (A Ga-P és a In-P spin-spin csatolás nem jelenik meg a spektrumban, vélhetően a gyors kvadrupólus relaxáció miatt). A $\text{TIPd}_{12}\text{P}_8$ esetében egy dublett jel (15,6 ppm) található a ^{31}P -NMR spektrumban. A jel felhasadását a ^{31}P ($I = 1/2$) és a $^{205/203}\text{Tl}$ magok spin-spin csatolása okozza ($^4J_{\text{P-Tl}} = 140$ Hz). Megjegyzendő továbbá, hogyha megfelelően jó felbontású spektrumot tudunk készíteni, akkor a ^{205}Tl és a ^{203}Tl

izotopológok miatt a jelek kettéválnak és intenzitás arányuk visszaadja azok természetes izotópgyakoriságát (^{203}Tl : 29,5 % / ^{205}Tl : 70,5 %) (33. ábra).



33. ábra: A $\text{TIPd}_{12}\text{P}_8$ komplexről készült, ^{205}Tl -csatolt ^{31}P -NMR spektrum (A FID Gauss simítófüggvénnyel módosítva: $\text{LB} = -0,4$)

A ^{31}P -NMR spektrumok igazolják a komplexek foszfátcsoportjainak azonos kémiai környezetét, ez alapján pedig a komplexek magas szintű szimmetriáját. Az $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplex képződésének folyamatát ^{31}P -NMR spektrumok időben történő többszöri felvételével is vizsgáltuk a szintézisnek megfelelő reakciókörülmények mellett, mely alapján a reakcióban kizárólag a $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez rendelhető szingulett jel jelenik meg. A kipreparált kristályokat frissen feloldva, valamint a feloldást követő néhány nappal később is ugyanazt a spektrumokat kaptuk vissza az NMR mérések során, amely igazolja a komplex stabilitását oldatban.

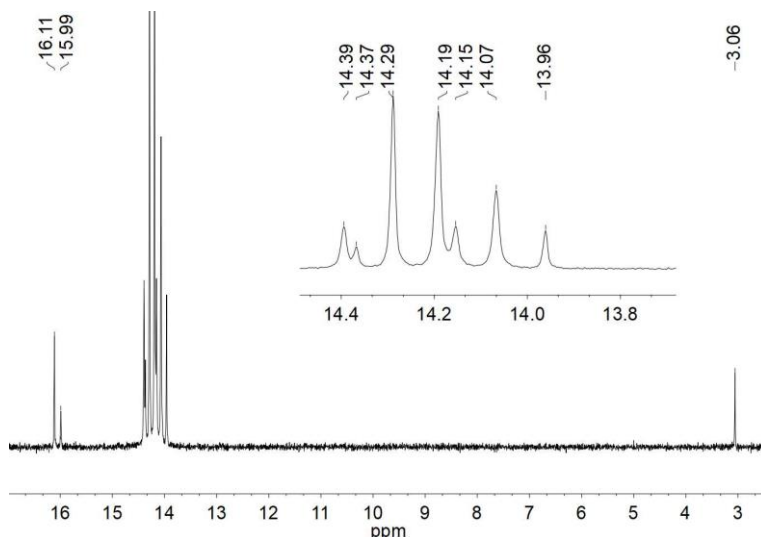
A POP kémiában ritka esetnek számít az, amikor egy már elkészült POP-komplex fedőcsoportjai szintetikus úton kicserélhetők más csoportokkal. (Eddig ehhez hasonló átalakulást a félig nyílt Sr(II) -POP komplexek esetében tapasztaltak, ahol a különböző lánchosszúságú zsírsav anion fedőcsoportokkal lehetett az eredeti SrPd_{12} -komplex fedőcsoportjait kicserélni.)¹¹⁶ Az $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ - és az $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexek előállítása során lényegében a kiindulási $\text{InPd}_{12}\text{Ac}_{16}$ -származékban található acetát fedőcsoportok foszfátcsoporthoz cserélhetők ki foszfát puffer jelenlétében. Ennek értelmezése ^{13}C -NMR mérések segítségével lehetséges. A $\text{InPd}_{12}\text{Ac}_{16}$ -komplex oldatában egyetlen jel található, noha a szerkezetben kétféle acetát (8

hídhelyzetű és 8 terminális) van, így ez az eredmény a komplexhez kötött acetátcsoportok gyors cseréjét jelzi az NMR időskálán. Habár a mérést követően az NMR mintából kipreparálható kristályok egyértelműen a **InPd₁₂Ac₁₆**-komplexhez rendelhetők (és a feloldódást követő ¹³C-NMR spektrum jelei sem utalnak disszociációra), oldatban ezek az acetátcsoportok gyors dinamikus egyensúlyban vannak. Így nem meglepő, hogy ebben a komplexben ezek az acetátcsoportok könnyen lecserélhetők a jóval erősebben kötődő foszfátcsoportokra.

Ha a POP addenda fémionja NMR aktív mag, akkor lehetőség nyílik a mag NMR módszerrel történő vizsgálatára is. Az In- és a Ga-atommagok kvadrupólus tulajdonsága révén csak nagyon szimmetrikus környezetben képesek detektálható jelet mutatni az NMR spektrumban. Ilyen gond nincs a Tl-NMR-ben, de nehezítheti a vizsgálatot az, hogy az ilyen nehéz atommagok kémiai eltolódása annak oxidációs állapotától, kémiai környezetétől és az ellenionok minőségétől függően széles tartományba eshet, így a spektrumok felvétele során több, a készülék teljesítőképessége által megszabott spektrumszélességű ablakban szükséges keresni a vizsgált mag jelét. A mérések során éles jeleket tudtunk mérni, így a **InPd₁₂P₈** vegyület ¹¹⁵In-NMR spektrumában +318 ppm-nél, míg a **GaPd₁₂P₈**-komplex ⁷¹Ga-NMR spektrumában +73 ppm-nél sikerült szingulett jelet detektálnunk. (A ³¹P magokkal való csatolás hiányát fentebb már értelmeztük.) A **TlPd₁₂P₈**-komplex esetében mért ²⁰⁵Tl-NMR jel egy viszonylag szélesebb jelcsoport +2407 ppm-nél. A nem igazán jó felbontás ellenére is jól látható, hogy a jel alakja a 8 kémiaiag ekvivalens foszfor atommaggal való spin-spin csatolásból ered (⁴J_{P-Tl}=138±5 Hz), ami egy nonettet eredményez. Így az NMR mérések alapján megállapítható, hogy a köbös monomer szerkezetű **InPd₁₂P₈**-, **GaPd₁₂P₈**- és **TlPd₁₂P₈**-komplexek kristályainak vízben történő feloldásával azok szerkezete nem változik a röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott szerkezetekhez képest, a komplexek nem esnek szét vizes oldatokban.

A dimer szerkezettel rendelkező **In₂Pd₂₃P₁₃**- és **Tl₂Pd₂₃P₁₃**-komplexek esetében már messze nem ez a helyzet, ugyanis a komplexek vízben történő oldódását követően a mintákról készített NMR spektrumok mindkét esetben több típusú/szerkezetű komplex létezését igazolták, így ezen komplexeket részletesebben vizsgáltuk. Míg a ³¹P-NMR mindkét esetben nagyon jól alkalmazható volt, a fém magok közül csak a ²⁰⁵Tl-NMR bizonyult hatásos eszköznek.

A **34. ábrán** látható ^{31}P -NMR spektrum a **$\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$** triklin kristályszerkezetű komplexhez tartozik, melynek 7 fő jelét +14,4 – +13,8 ppm közötti tartományban láthatjuk. (A 3,1 ppm-nél található jel a szabad foszfátsoporthozhoz rendelhető, míg a 16,0 ppm környékén található 2 jel ismeretlen szennyező.) A csúcsok jelterületeit dekonvolválási módszerrel határoztuk meg, emellett vizsgáltuk a csúcsok spin-rács T_1 relaxációs időiből nyerhető információkat is. Az oldatban végzett NMR vizsgálatok nem mutatják a **$\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$** -komplexnek azt a szimmetrikusnak szerkezetét, melyet a röntgenszerkezetben láthatunk. A komplex C_{2v} pontcsoportba tartozik és a szimmetriának megfelelően 5 különböző kémiai környezettel rendelkező foszfor magot kellene tartalmaznia 4:4:2:2:1 jelterület-arányban. A ^{31}P -NMR vizsgálatok alapján oldatban módosul a komplex szerkezete és ezért lehet több jelet látni a minta spektrumában. Ahhoz, hogy meggyőződjünk arról, hogy a vizsgált tartományhoz tartozó jelek ugyanahhoz a molekulához tartoznak, vagy több molekula van a mintában, ^{31}P -DOSY méréseket végeztünk. Az eredmények alapján a 7 jel diffúziós együtthatója $D=1,6\text{--}2,3\times 10^{-10}\text{ m}^2\text{s}^{-1}$ tartományba esik és eltér a szabad foszfát 3,06 ppm-nél található jelének mért értékétől ($D=6,1\times 10^{-10}\text{ m}^2\text{s}^{-1}$, mely jó egyezést mutat a szabad foszfát irodalmi értékével). Mivel a jelek túl közel esnek egymáshoz, ezért differenciált diffúziós jellemzésük nem megoldható ahhoz, hogy egyértelműen be tudjuk azonosítani az azonos kémiai környezetben elhelyezkedő foszfor magokat. Talán 2-3 különböző típusú részecskét tudunk megkülönböztetni a diffúziós együtthatók alapján, melyek hidrodinamikai sugara 1 nm környékére tehető (a Stokes-Einstein egyenlet alapján). A kutatócsoport korábbi mérései alapján néhány esetben szépen lehet jellemezni a dimer típusú **$\text{In}_2\text{Pd}_{23}$** típusú komplexeket. A D_{2h} pontcsoportba tartozó **$\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{12}$** -komplex esetében nem található a két köbös rendszert összekötő foszfátsoport, a talált két ^{31}P -NMR csúcs jelterületeinek aránya pedig 2:1. A szintén D_{2h} szimmetriával rendelkező **$\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}$** -komplex esetében 2 foszfátsoport köti össze a két köbös szerkezetet, a spektrumban található jelterületek aránya pedig 4:2:1. (Megjegyzendő, hogy utóbbi két komplex azonos szimmetriával rendelkezik.)



34. ábra: A $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex ^{31}P -NMR spektruma $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ oldószerben (3,06 ppm-nél a szabad foszfáthoz rendelhető jel látható, 16 ppm környékén pedig ismeretlen szennyező jelei láthatók)

Ahogy korábban említettük, a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex kristályosítása során az anyalúgból más típusú kristályok is válnak ki, melyek röntgen-krisztallográfiás mérések alapján a $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez rendelhetők. Ha időben vizsgáljuk a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex képződését a megadott körülmények mellett ($\text{K-InPd}_{12}\text{Ac}_{16}$ 0,5 M Na_3PO_4 pufferben, $\text{pH}=7$), a ^{31}P -NMR spektrumokban már kezdetben megjelenik a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_x$ jelcsoportja mellett a $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez rendelhető jel is jóval nagyobb intenzitással. Idővel ugyan egyre intenzívebbé válnak a dimer $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_x$ -komplexek NMR jele is, azonban $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ szerkezetű, vízben rosszul oldódó kristályok kiválása növeli $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez rendelhető NMR jelet. Bár részletes kinetikai vizsgálatokat nem végeztünk, tapasztalataink alapján elmondható, hogy a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez képest kisebb oldhatósága további "hajtóerőt" jelent a dimer képződéséhez. A kipreparált $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ kristályok $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ elegyben történő újraoldása a komplex bomlását eredményezi, ugyanis az arról készült ^{31}P -NMR spektrumban +14,3 ppm-nél látható intenzív csúcs a monomerhez rendelhető (34. ábra).

A ^{115}In -NMR mérések alapján az $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex esetében nem találtunk jelet széles tartományban, ami a komplex nem tökéletesen szimmetrikus szerkezetével, torzult In-O kötések jelenlétével magyarázható. Ugyanakkor a $\text{In}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{13}$ -komplex oldatának ^{115}In -NMR spektrumában idővel megjelenik a $\text{InPd}_{12}\text{P}_8$ monomerhez tartozó jel, ami a komplex bomlásához

rendelhető. Korábban már vizsgálták a fenilarzonát fedőcsoportokat tartalmazó In-POP-származékot is (**InPd₁₂PhAs₈**),¹¹⁸ így a **19. táblázatban** összefoglaltuk a fent tanulmányozott és az irodalomban található komplexek ¹¹⁵In-NMR mérésekből származó eredményeit.

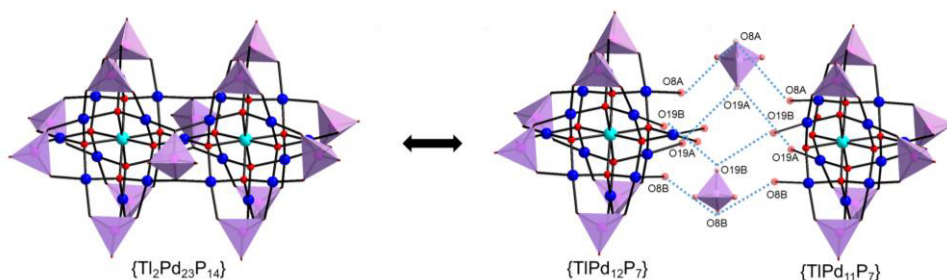
19. táblázat: A komplexek ¹¹⁵In-NMR méréseiből kapott paraméterek, valamint a komplexek szerkezetére vonatkozó információk

	In(H ₂ O) ₆ ³⁺ ^b	InPd₁₂P₈	InPd ₁₂ PhAs ₈ ¹¹⁸	In₂Pd₂₃P₁₃
δ (ppm) ^a	0	+318	+254	nem találtunk jelet
ν _{1/2} (Hz)	1300	240	150	-
T ₁ (ms)	0,26±0,01	1,29±0,03	2,68±0,01	-
In–O (Å)	2,139– 2,152 ¹⁵³	2,274	2,293	2,256–2,291
Geometria	torzított oktaéderes	köbös	köbös	torzított köbös

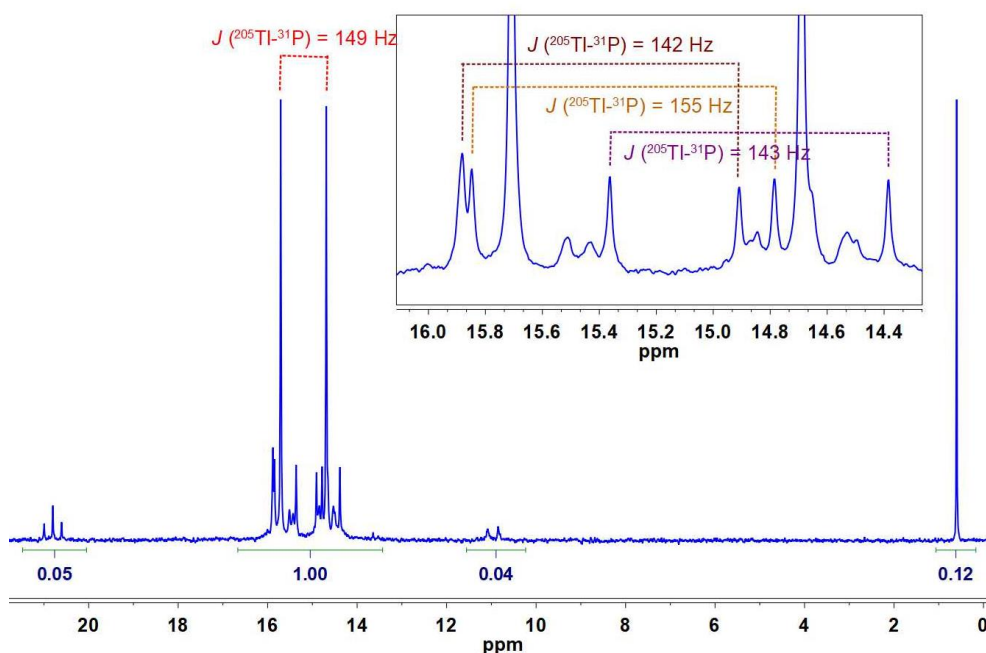
^a a széles jelek miatt a becült bizonytalanság ±3-5 ppm; ^b a referencia minta 10 mM-os In(NO₃)₃ vizes oldata (0,05 M HNO₃, 10 % D₂O) volt.

A mérési eredmények alapján is látható, hogy a kvadropólus ¹¹⁵In magok mennyire érzékenyek környezetük szimmetriájára. A **InPd₁₂P₈**- és a **InPd₁₂PhAs₈**-komplexekben központi atomként, szimmetrikus környezetben található a fémion, így a mérések során detektálható jelek sokkal keskenyebbek (ν_{1/2} = 150 és 240 Hz), mint a kissé torzult szerkezettel rendelkező In(III)_{aq}-ion esetében. A mért longitudinális relaxációs idők (T₁) azonban nagyobbak a köbös komplexek esetében, ami az indium atommag merevebb koordinált környezetének, ezáltal az atommag megnövekedett rotációs-korrelációs idejének tudható be.

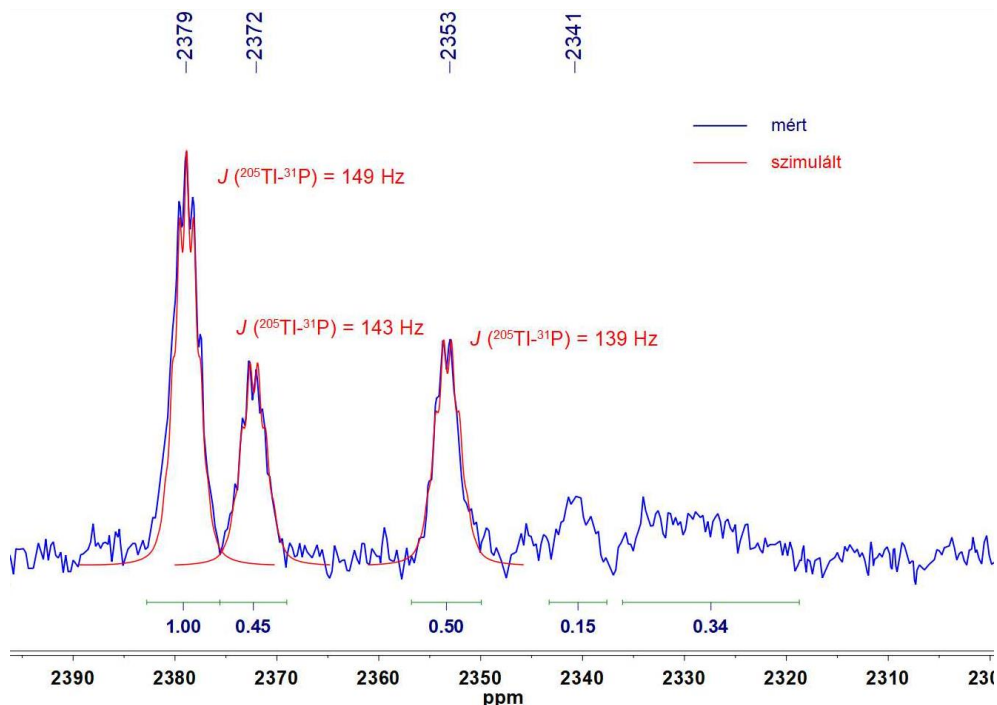
Hasonlóan az **In₂Pd₂₃P₁₃**-komplexhez, már a ³¹P-NMR mérések alapján is egyértelműen látható a dimer **Tl₂Pd₂₃P₁₄**-komplex bomlása vizes közegben. A bomlási folyamatot és a képződő komplexek szerkezetét a **35. ábra** szemlélteti. A kristályok vízben való oldódását követően a komplex disszociációja gyakorlatilag azonnal megtörténik annak ³¹P-NMR spektruma alapján (**36. ábra**), idővel azonban többszöri mérést követően sem látható a fragmensek további disszociációja. A spektrumban található csúcsok azonosításában nagy segítséget nyújtott a mintáról készített ²⁰⁵Tl-NMR mérés is, amelyben a 3 csúcs nem kevesebb, mint 3 különböző szerkezetű komplex jelenlétét igazolja (**37. ábra**).



35. ábra: A $Ti_2Pd_{23}P_{14}$ -komplex disszociációja vizes oldatban



36. ábra: A $Ti_2Pd_{23}P_{14}$ -komplex ^{31}P -NMR spektruma D_2O/H_2O oldószerben (pH = 2; 22,5 mg/mL) (0,6 ppm-nél a szabad foszfáthoz rendelhető jel látható, míg a 21,0 és a 11,0 ppm-nél található jelek ismeretlen szennyezőktől származnak)



37. ábra: A $\text{Tl}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}$ -komplex ^{205}Tl -NMR spektruma $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ oldószerben (pH = 2; 22,5 mg/mL) (a vörös színű szimulált spektrumok egy nonettet (AX_8) és két oktettet (AX_7) ábrázolnak)

A $\text{Tl}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}$ -komplexről készült ^{31}P -NMR spektrum legintenzívebb dublettje (15,2 ppm) a $\text{TlPd}_{12}\text{P}_8$ -komplexhez rendelhető. Ugyanennek a dublettnek a kémiai eltolódása eltér a monomerről felvett spektrumban található jel kémiai eltolódásától, mely kis különbség a minták különböző pH-jával értelmezhető. (Mivel a minták pH-ját előzőleg nem mértük, így csak a szabad foszfát jelének kémiai eltolódásából következtettünk a minták kémhatására.)¹⁵⁴ A $\text{Tl}_2\text{Pd}_{23}\text{P}_{14}$ -komplexről készült spektrumban található szabad foszfátcsoport kémiai eltolódása alapján a minta kémhatása pH = 2 környékére tehető, a komplex szétesése tehát savanyította az eredetileg semleges kémhatású $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ mintát. A dimer komplex szétesésének egy másik lehetséges útvonala a hídszerkezetet biztosító, nem fedőcsoportként funkcionáló foszfátcsoportok kihasadása a komplex középső részéből, amely $\text{TlPd}_{12}\text{P}_7$ és $\text{TlPd}_{11}\text{P}_7$ szerkezetű komplexeket eredményez. Mivel a ^{31}P - és a $^{205/203}\text{Tl}$ -atommagok is 1/2 spinnel rendelkeznek, ezért ezen komplexek ^{31}P -NMR spektrumában az 1 db tallium atommag által okozott felhasadás dublett, míg a ^{205}Tl -NMR spektrumában a 7 db foszfor atommag által okozott felhasadás oktett jelet eredményez. Így a +2372 és +2353 ppm-nél látható

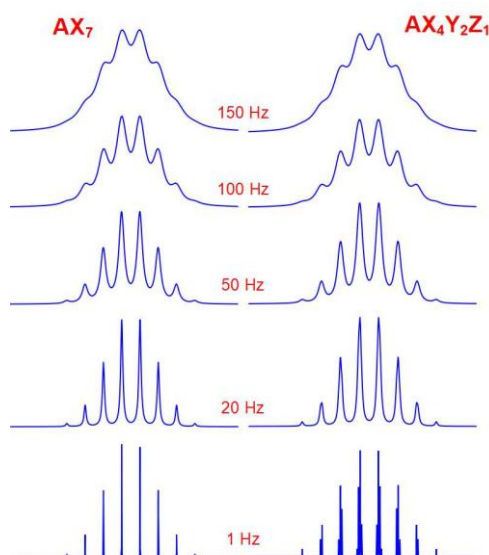
^{205}Tl -NMR jelek (**37. ábra**) ezekhez a komplexekhez rendelhetőek (a szimulált spektrumok jó egyezést mutatnak a mért spektrumokkal), illetve a ^{31}P -NMR spektrum 16,0 – 14,0 ppm tartományában található dublettek közül nagy valószínűséggel kettő jel szintén ezen komplexekhez rendelhető. Mivel a mért csatolási állandók értéke nagyon közel esik egymáshoz, így a két spektrumban található jelek összepárosítása nem triviális. Ugyanakkor jó egyezést mutatnak a két spektrumban található csatolási állandók értékei, a pontosabb meghatározás ebben az esetben a ^{31}P -NMR alapján lehetséges. A ^{31}P -NMR spektrumban található csúcsok jelekként történő összepárosítását T_1 relaxációs mérésekkel is vizsgáltuk (feltételezve, hogy egy vegyülethez tartozó jelcsoport minden eleme azonos relaxációsebességgel rendelkezik), mely vizsgálat eredményeit a **20. táblázatban** foglaltuk össze. A dublett jelek longitudinális relaxációs ideje 3,6–4,7 s tartományba esik, ami lényegesen eltér a szabad foszfát, illetve a 20,8 ppm-nél található ismeretlen szennyező relaxációs idejétől. Ezek alapján elmondható, hogy a kérdéses **TlPd₁₂P₇**- és **TlPd₁₁P₇**-komplexek a **20. táblázat** adatai szerint a (2), (3), vagy (4) jelekhez rendelhetők.

20. táblázat: Az **Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplexről készített ^{31}P -NMR spektrumban (**36. ábra**) található jelek asszignálása

	Jel típusa	Kémiai eltolódás (ppm)	T_1 (s)	J (Hz)
	(1) triplett	20,8	5,72	28,4
	(2) dublett	15,4	3,77	161,6
	(3) dublett	15,3	3,67	155,2
TlPd ₁₂ P ₈	dublett	15,2	4,49	148,6
	(4) dublett	14,9	4,71	142,6
Szabad foszfát	szinglett	0,6	9,50	-

A 7 foszfátcsoportot tartalmazó származékok (**TlPd₁₂P₇**- és **TlPd₁₁P₇**-komplexek) szerkezetére jó útmutatást adhatna a ^{205}Tl -NMR. A foszformagokkal történő csatolások révén azonos és különböző kémiai környezetben lévő Tl-atommagok eltérő jelcsoportokat mutatnak az NMR spektrumokban (**38. ábra**). Abban az esetben, ha 7 foszfátcsoport azonos kémiai környezetet biztosít az addenda fémionnak, akkor az azonos $J_{\text{Tl-P}}$ csatolási állandók révén egy egyszerű oktett jelcsoportot kell kapjunk a ^{205}Tl -NMR spektrumában, és ezek alapján egy nagy szimmetriájú komplex szerkezet (AX_7) lenne igazolható. Ha viszont ezek a foszfátcsoportok eltérőek,

a különböző $J_{\text{TI-P}}$ csatolási állandók miatt további jelfelhasadás történik és bonyolultabbá válik a jelcsoport, így ezzel a komplex asszimetriáját ($\text{AX}_4\text{Y}_2\text{Z}$) tudnánk igazolni. A problémát a nagyobb térerőn történő mérés jelenti, ugyanis ebben az esetben sokkal nagyobb mértékű az anizotrópia relaxációs hatása nagyobb kémiai eltolódások esetében, ami a kapott jelek szélességét megnöveli. (Kisebb térerejű készülékkel ez a hatás minimális lenne.) Így a csatolási minták nem láthatók az átfedés miatt, és ezáltal nem tudunk különbséget tenni az AX_7 és az $\text{AX}_4\text{Y}_2\text{Z}$ spinrendszerek között, melyet jól mutatnak a szimulált spektrumok is (**38. ábra**). (A csatolási állandókat a saját méréseink eredményeiből használtuk.)



38. ábra: Szimulált AX_7 (bal oldal, $J_{\text{TI-X}} = 155$ Hz) és $\text{AX}_4\text{Y}_2\text{Z}$ (jobb oldal, $J_{\text{TI-X}} = 155$ Hz, $J_{\text{TI-Y}} = 143$ Hz, $J_{\text{TI-Z}} = 142$ Hz) spinrendszerek eltérő félértékszélességű spektrumai

A biológiai vizsgálatok kimutatták a **GaPd₁₂P₈** és a **TlPd₁₂P₈** daganatellenes potenciálját és vírusellenes aktivitását. A humán melanoma és az akut promielocitás leukémia sejtek ellen olyan hatékonynak bizonyultak, mint a *cisz*-platin. Ezenkívül a **GaPd₁₂P₈** és a **TlPd₁₂P₈** gátló hatást fejtett ki két herpeszvírussal, a HSV-2-vel és a HCMV-vel szemben is.

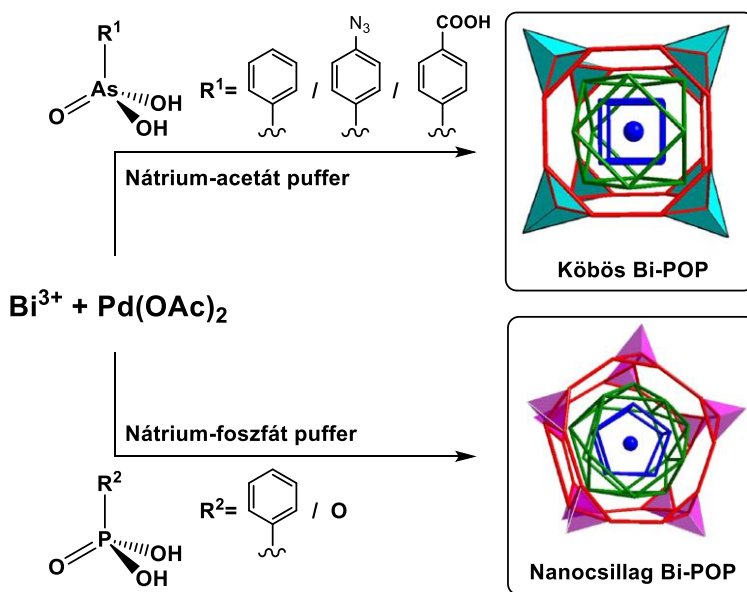
4.2.3. Bi(III)-POP komplexek jellemzése

Az a tény, hogy a mintegy 70 tagot számláló POP családban nem voltak Bi(III)-tartalmú vegyületek, valószínűleg önmagában is elég motiváció lehetett a brémai kollégáinknak, hogy nekifogjanak ilyen vegyületek előállításának. Természetesen ennél komolyabb érvek is szólnak amellet, hogy elkezdődjön a Bi(III)-tartalmú POP-ok szintézise, majd azok fizikokémiai jellemzése. A ^{213}Bi -izotóp egy alfa-emittáló radionuklid, az egyik ígéretes jelölt a célzott alfa-terápiában (TAT), amely egy gyorsan fejlődő célzott rákterápiás módszer.^{155–157} Az alfa-terápia alkalmazásának lehetősége régóta foglalkoztatja a kutatókat, néhány országban pedig már a klinikai gyakorlatban is használnak ilyen készítményeket (pl. ^{225}Ac -PSMA RLT).¹⁵⁸ A technika előnye, hogy a sugárzás rövid, mindössze néhány sejtmérőnek ($< 0,1\text{ mm}$) megfelelő tartományban képes a rákos sejtek szelektív elpusztítására, miközben a környező egészséges szöveteket kíméli.¹⁵⁹ Emellett az alfa-sugárzás nagy, több MeV-os energiája és a hozzá kapcsolódó nagy lineáris energiaátvitel a DNS kettős szál és a DNS klaszter törésein keresztül rendkívül hatékony sejtpusztításhoz vezet, amely nagymértékben független a sejtciklustól és a sejt oxigénellátottsági állapotától.¹⁵⁹ Következésképpen az alfa-sugárzás képes elpusztítani azokat a sejteket, amelyek egyébként rezisztenciát mutatnak a béta- vagy gamma-sugárzással, illetve a kemoterápiás gyógyszerekkel való kezeléssel szemben. Csak néhány alfa-kibocsátó radionuklid alkalmas a célzott alfa-terápia klinikai alkalmazására (^{225}Ac , ^{213}Bi , $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, ^{149}Tb , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{211}At).¹⁵⁸ A terápiás ^{213}Bi ($t_{1/2} = 45,6\text{ perc}$, $E_{\alpha} = 8500\text{ keV}$)¹⁵⁸ izotópot $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generátor segítségével állítják elő, melynek a megfelelő ligandummal alkotott komplexét sikeresen alkalmazták agydaganat kezelése során.¹⁶⁰ A radiofarmakon injektálását követően a tumoros sejtekben az aktivitás megmaradt jelentős vesetoxicitás kialakulása nélkül. A [$^{213}\text{Bi}(\text{DOTATOC})$]-komplexet szintén sikeresen alkalmazták béta-sugárzásra rezisztens daganatok kezelésére.¹⁶¹ Ezeken túlmenően, a bizmut kémia reneszánszát éli, a közelmúltban pl. az ACS gondozásában megjelenő Inorganic Chemistry folyóirat különszámot szentelt ennek az elemnek.¹⁶²

A fedőcsoportok *O*-donoratomjainak távolságai lényegesen befolyásolják a POP központi üregének méretét, ezzel mintegy determinálni képesek a létrejövő adduktum szerkezetét, attól is függően, hogy az addenda ion milyen méretű. A Bi(III) ionsugara ($1,17\text{ Å}$) (8-as koordinációs szám) jóval nagyobb, mint a legtöbb átmenetifémioné, de elmarad néhány M(II)-

ionétól (pl. Ba(II) 1,42 Å, Sr(II) 1,26 Å). Ez kérdésessé teszi, hogy a kisebb nanoköbös vagy a nagyobb üregméretű nanocsillag képződése lesz-e a kedvezőbb. A kiválasztott fedőcsoportok között a fenilarzonát (a nanokockák „klasszikus” anionja) tűnt kézenfekvőnek, annál is inkább, mert a fenilcsoportra *para*-helyzetben olyan szubsztituensek ($-N_3$ azid, $-COO^-$ karboxilát) helyezhetők el, amelyek potenciálisan kovalensen kapcsolhatók (konjugálhatók) további molekulákkal (pl. biológiai vektorokkal: peptidekkel, nukleotidokkal, antitestekkel vagy nanorészecskékkel).

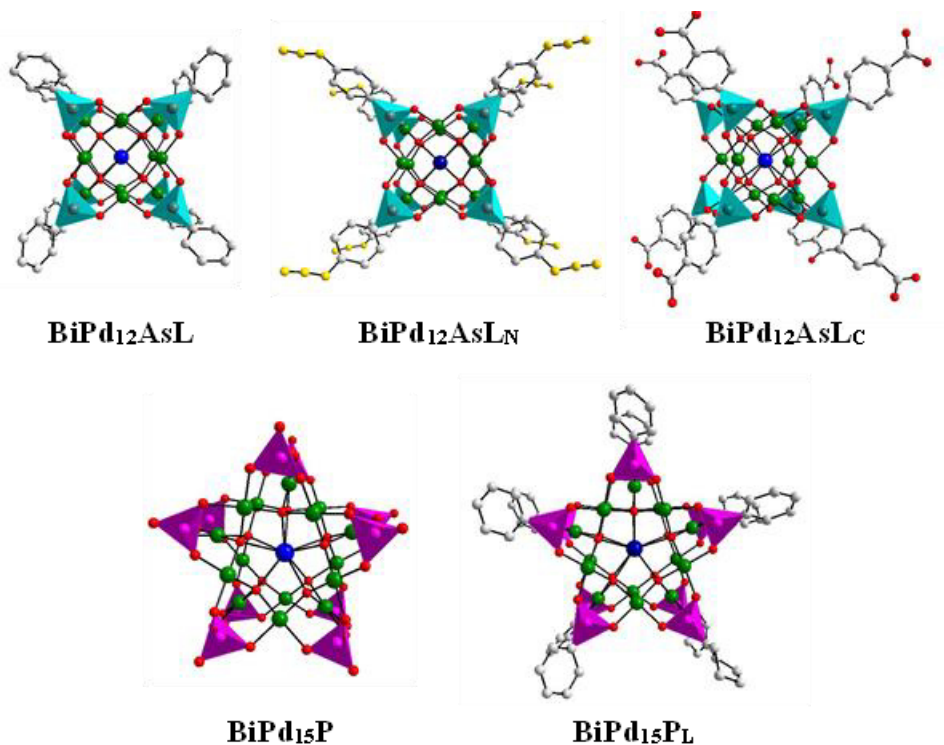
A POP kémiában rutinszerűen alkalmazott, viszonylag egyszerű egy edényes („one-pot”) technikával öt új vegyületet sikerült együttműködő partnereinknek előállítani. A komplexek előállítása során $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $Pd(OAc)_2$ és a megfelelő fedőcsoport származékok voltak a kiindulási reagensek pufferek felhasználása mellett. (A köbös szerkezetű komplexek esetén nátrium-acetát pufferben, míg a nanocsillag szerkezettel rendelkező vegyületek előállításakor nátrium-foszfát pufferben történt a szintézis.) A reakciók sémáját a **39. ábra** mutatja.



39. ábra: A köbös Bi-POP (arzonáts csoportokat tartalmazó) és a nanocsillag Bi-POP (foszfát- és foszfonsáts csoportokat tartalmazó) vegyületek előállítása

A komplexek közül három fenilarzonát ill. szubsztituált fenilarzonát fedőcsoportokat tartalmaz és köbös szerkezettel rendelkeznek (**BiPd₁₂AsL**: $[BiPd_{12}O_{32}(AsPh)_8]^{5-}$; **BiPd₁₂AsLN**: $[BiPd_{12}O_{32}(AsC_6H_4N_3)_8]^{5-}$; **BiPd₁₂AsLC**:

$[\text{BiPd}_{12}\text{O}_{32}(\text{AsC}_6\text{H}_4\text{COO})_8]^{13-}$). A további két előállított Bi(III)-POP komplexben foszfát és fenilfoszfonát fedőcsoportok vannak és a szerkezetek csillag formájúak (**BiPd₁₅P**: $[\text{BiPd}_{15}\text{O}_{40}(\text{PO})_{10}\text{H}_6]^{11-}$; **BiPd₁₅PL**: $[\text{BiPd}_{15}\text{O}_{40}(\text{PPh})_{10}]^{7-}$). A komplexek röntgenkristallográfiával meghatározott szerkezetét az **40. ábra** illusztrálja.



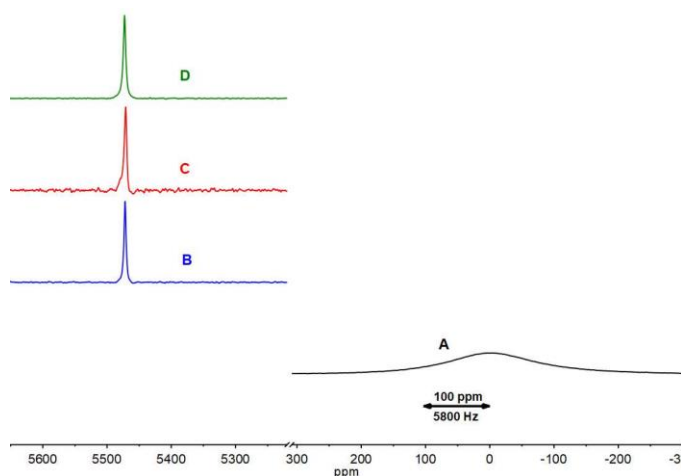
40. ábra: A Bi-POP komplexek kombinált gömb-pálca/poliédres ábrázolása (kék: Bi; zöld: Pd; türkisz: arsenát; lila: foszfát; piros: O; szürke: C)

A Bi-POP vegyületek viszonylag jól oldódnak vízben, annak ellenőrzésére viszont, hogy ez az oldódás együtt jár-e a szilárd állapotban mutatott szerkezet szétesésével vagy a szerkezet alapvetően megmarad, ahhoz NMR méréseket végeztünk. A **BiPd₁₅P** kivételével a fedőcsoportok mindegyike tartalmaz ^1H és ^{13}C atomokat, a megfelelő spektrumok minden esetben egyetlen jel-együttest mutattak, a „szabad” molekula spektrumától különböző kémiai eltolódásokkal. Ez valójában közvetett módon jelzi a négy vegyület oldatstabilitását és egyben azt is, hogy a szilárd fázisban tapasztalt nagy szimmetria is megmarad. Ugyanezt a következtetést vonhatjuk le a **BiPd₁₅P** ^{31}P -NMR és a **BiPd₁₅PL** proton-lecsatolt ^{31}P -NMR spektrumában detektált 1-1 szingulett jelből ($\delta=22,5$ és $35,9$ ppm) is.

Oldatfázisú ^{209}Bi -NMR mérések az irodalomban csak elvétve jelennek meg, bár a bizmut elemnek egyetlen stabil izotópja létezik és ez a legérzékenyebb NMR aktív magok közé tartozik (relatív érzékenysége 13,7 % a ^1H -atommaghoz képest). Valójában azonban a ^{115}In maghoz hasonlóan a ^{209}Bi atommag is kvadrupólusos, 9/2 magspinnel rendelkezik. Így a kvadrupólus relaxáció miatt csak a szimmetrikus környezetben lévő bizmut magoknak várható detektálható jele. Először 1,0 T térerőn sikerült mérni ^{209}Bi -NMR jelet (telített $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ tömény salétromsavban készített oldatában), melynek jelszélessége $\nu_{1/2} = 3200$ Hz.^{120,163} A jelet a $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ -ionhoz rendelték. Ezt az iont leginkább $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$ összetételűnek tartjuk, melynek ismert torzult, köbös-antiprizmás szerkezete van 2,41(1) Å Bi-O kötéstavolsággal.¹⁶⁴ Később a $(\text{CH}_3)_4\text{N}[\text{Bi}^{\text{V}}\text{F}_6]$ komplex acetonos oldatában egy keskeny ^{209}Bi -NMR jelcsoportot detektáltak ($\delta = 0$ ppm, a $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ $\delta = -24$ ppm; $\nu_{1/2} = 44$ Hz 5,872 T térerőn)¹⁶⁵, melyen látható a ^{19}F atommagok skaláris csatolása, $^1J(^{19}\text{F}-^{209}\text{Bi}) = 3823 \pm 3$ Hz). Ennek hatására a jel szeptettre hasadt fel. A keskeny jel a $[\text{Bi}^{\text{V}}\text{F}_6]^-$ -ion torzítatlan oktaéderes térszerkezete által, illetve a kvadrupól relaxáció hiánya alapján értelmezhető. Skripnikov és munkatársai a közelmúltban a $(\text{CH}_3)_4\text{N}[\text{Bi}^{\text{V}}\text{F}_6]$ vegyületet acetonitrilben oldva hasonló szeptett ^{209}Bi -NMR jelet tapasztaltak a spektrumban ($\delta = 0$ ppm). Emellett a $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ tömény salétromsavban feloldott, 10 tömeg%-os oldatáról készült NMR felvételén egy 4400 Hz széles jelet tudtak detektálni, $\delta = -100$ ppm.¹⁶⁶

Az NMR-es vizsgálataink kezdetekor ismeretlen volt számunkra az, hogy a **40. ábrán** látható komplexek milyen ^{209}Bi -NMR kémiai eltolódással rendelkezhetnek ilyen koordinációs környezetben, hiszen csak a fentebb említett három (egy $\text{Bi}(\text{III})$ vegyület és egy $\text{Bi}(\text{V})$ vegyület két különböző oldószerben) értéket ismertük. Ebben a viszonylag kis eltolódás tartományban egyetlen anyagunk sem adott mérhető jelet, ezért a mérési ablak változtatásával, meglehetősen időigényes módon kerestük a jelet a +10000 – -10000 ppm tartományban. (Referenciaként a telített $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ tömény salétromsavban készített oldatát használtuk, a minta 10% D_2O -t tartalmazott.) Végül a három köbös szerkezetű, fenilarzonát típusú komplex esetében +5470 ppm környékén detektálható jeleket találtunk, melyek a referencia minta jeléhez képest ($\nu_{1/2} = 6\text{-}8$ kHz) jóval keskenyebbek ($\nu_{1/2} = 220\text{-}250$ Hz). A különböző komplexek kémiai eltolódása csak néhány tized ppm-mel tér el, ami a mérés hibájából is eredhet. (A komplexekben a $\text{Bi}(\text{III})$ -ion kémiai környezete eltérő, a köbös szerkezet szélén található funkciós csoportok vélhetően nem

befolyásolják jelentősen a Bi(III)-mag árnyékoltságát. A Bi(III)_{aq}-iont tartalmazó standard minta kémiai eltolódását a jel szélessége miatt csak ± 2 -3 ppm pontossággal tudjuk meghatározni.) A köbös **BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL_N** és **BiPd₁₂AsL_C** rendszerekben található központi fémion körül 8 darab oxigén atom található, melyek teljesen szimmetrikus köbös elrendeződéssel helyezkednek el, azonos Bi-O kötéstávolságokkal (sorra 2,418, 2,410 és 2,403 Å távolságra), ennek köszönhető a detektálható ²⁰⁹Bi-NMR jelek (**41. ábra**). Kerestük a nanocsillag szerkezettel rendelkező **BiPd₁₅P**- és **BiPd₁₅P_L**-komplexekhez tartozó ²⁰⁹Bi-NMR jeleket is ebben a széles tartományban. Ezekben a komplexekben a Bi(III)-ion körül 10 darab oxigénatom található, a kötéstávolságok azonban nem azonosak egy komplexen belül (a **BiPd₁₅P**-komplex esetén 2,548-2,650 Å, míg a **BiPd₁₅P_L**-ben 2,602-2,645 Å között mérhető a Bi-O atomok távolsága). Azt gyanítjuk, hogy ez a kicsértékű szimmetria torzulás eredményezheti azt, hogy nem találtunk detektálható jeleket a nanocsillag szerkezetű Bi-POP komplexek mintáiban. (A minták hőmérsékletének növelése talán javíthatja a jelek detektálhatóságának esélyét, ugyanis ezzel a különböző kötéshosszak a nagyobb hőmérséklet miatt kiátlagolódnak és javítják a Bi(III)-mag környezetének szimmetriáját.)



41. ábra: 57,47 MHz-en mért ²⁰⁹Bi-NMR spektrumok (A: telített Bi(NO₃)₃ tömény salétromsavban készített oldata, B: Na-**BiPd₁₂AsL**, C: Na-**BiPd₁₂AsL_N**, D: Na-**BiPd₁₂AsL_C**) (100 Hz jelsimítás mellett 16k scannel mért spektrumok a komplexek esetében)

A nehéz atommagok vizsgálata során a kémiai eltolódást nagyban befolyásolhatja a minta hőmérséklete, ionerőssége, valamint a mintában

detektálható részecske koncentrációja, oxidációs állapota és az oldószer minősége (pl. a 0,1 M $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ koncentrációjú, tömény salétromsavban készült minta NMR jele -15,2 ppm-mel eltérő kémiai eltolódással jelentkezett a referenciamintához képest). A köbös Bi-POP komplexek esetében reprodukálhatóan, különböző koncentrációjú és reakciókból származó minták esetében is vissza tudtuk mérni a megfelelő kémiai eltolódással rendelkező ^{209}Bi -NMR jeleket, így egyértelműen a nanoköbös szerkezetű komplexekben található bizmuthoz rendelhetők a +5470 ppm kémiai eltolódású jelek. Meglepő volt számunkra az, hogy bár közel azonos Bi-O kötéstávolságok mérhetők a referencia mintában található $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ -ionban (Bi-O: 2,41(1) Å) és a köbös **BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsLN** és **BiPd₁₂AsLC** komplexek (sorra Bi-O: 2,418, 2,410 és 2,403 Å) $\text{Bi}-\mu_4\text{O}_8$ centrumaiban lévő Bi-O atomok között, mégis több mint 5000 ppm különbséggel lehet a jeleket detektálni. Ennek több lehetséges magyarázata van. A köbös Bi-POP komplexekben található $\text{Bi}(\text{III})$ -ion körül töltéssel rendelkező μ_4 -oxo csoportok találhatók, míg a $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$ részecske esetében semleges vízmolekulák koordinálják a fémiont. A jelszélességet növelheti a $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$ részecske gyors, asszociatív mechanizmus szerint az oldatban található vízmolekulákkal zajló vízcseréje, amely a kevésbé szimmetrikus és jelszélességet növelő $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ részecskét, mint köztiterméket eredményezheti. Azonban érdekes megfigyelni azt a tényt is, hogy a $\text{Bi}(\text{V})$ -iont tartalmazó $[(\text{CH}_3)_4\text{NBi}^{\text{V}}\text{F}_6]$ vegyület esetében eltérő oldószerben is közel azonos kémiai eltolódással jelentek meg a vegyülethez tartozó jelek (acetonban +24 ppm, acetonitrilben +100 ppm) a referenciának mért $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ -ion jeléhez képest sem igazán messze, noha az oxidációs állapotaik alapján nem ezt várnánk. Így tervezzük a jövőben további ^{209}Bi -NMR és MS kísérletekkel tisztázni az említett ellentmondást. (Magyarán, kétségeink vannak a cc. HNO_3 -ban mérhető jelnek a $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$ részecskéhez való hozzárendelését illetően, annál is inkább, mert perklórsavas közegben nem detektálható hasonló jel.)

Vizsgáltuk továbbá a nanoköbös szerkezetű komplexek és a referenciaminta ^{209}Bi NMR jeleinek longitudinális relaxációs idejét (T_1) is „inverzió visszaépülés” (inversion recovery) módszer alkalmazásával. A telített $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ oldatot tartalmazó minta esetében $T_1 = 0,069$ ms relaxációs időt mértünk 8,46 T térerőn. Ez nagyságrendileg megegyezik az irodalomban található értékkel ($T_1 = 0,052$ ms, 2,3 T).¹⁶⁷ A köbös Bi-POP komplexekre kapott relaxációs idők 0,73–3,93 ms közé esnek, amely nagyságrendjét tekintve összhangban van a $[\text{Bi}^{\text{V}}\text{F}_6]^-$ vegyület esetében mért értékkel ($T_1 =$

8,7 ms, 5,87 T).¹⁶⁵ Láthatóan hosszabb relaxációs idők tartoznak a Bi-POP komplexekhez és a $[(\text{CH}_3)_4\text{NBi}^{\text{V}}\text{F}_6]$ vegyülethez a referencia mintához képest, ami a csekély, vagy inkább elhanyagolható kvadrupólus relaxáció hozzájárulásnak az eredménye. A Bi-POP komplexekre vonatkozó mérési eredményeket a **21. táblázatban** foglaltuk össze.

21. táblázat: A Bi-POP komplexek ^{209}Bi -NMR méréseiből kapott paraméterek, a komplexek szerkezetére vonatkozó információk kíséretében

	$\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+ \text{ a}}$	$\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$	$\text{BiPd}_{12}\text{AsL}_\text{N}$	$\text{BiPd}_{12}\text{AsL}_\text{C}$	BiPd_{15}P	$\text{BiPd}_{15}\text{PL}$
δ (ppm)	0 ^b	+5471,8	+5471,6	+5472,2	nem találtunk jelet	nem találtunk jelet
$\nu_{1/2}$ (Hz)	6000-8000	220	250	250	-	-
T_1 (ms)	0,069	3,93±0,03	3,20±0,02	0,73±0,01	-	-
Bi-O (Å)	2,41(1)	2,418	2,410	2,403		
Geometria	csavart, köbös-antiprizmás	köbös	köbös	köbös	nanocsillag	nanocsillag

^a a referencia minta egy telített $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ tömény salétromsavban készített oldata (10% D_2O);

^b a széles jel miatt a becslült bizonytalanság $\pm 2\text{-}3$ ppm

Az öt Bi-POP vegyület ESI-MS vizsgálatainak eredményeit röviden összefoglalva a negatív anionok jól detektálhatók voltak. A jel-együttesek egyértelműen a szilárd fázisban és vizes oldatban is jelen lévő anionokhoz, és az anionoknak H^+ - és Na^+ -ionokkal való, esetenként eltérő számú vízmolekulát tartalmazó asszociátumaihoz rendelhetők. Az ionizáció nem járt lényegi fragmentálódással, néhány azidcsoport lehasadásától eltekintve. A Bi-POP vegyületek gázfázisban is stabilisnak mutatkoztak.

A vizsgálatok fontos részét képezték a vegyületeknek $^{205/206}\text{Bi}(\text{III})$ radioaktív izotóppal (ami az alfa-sugárzó, terápiára alkalmas $^{213}\text{Bi}(\text{III})$ izotóp helyettesítésére szolgált) való jelzési kísérletei is. A hordozómentes $^{205/206}\text{Bi}$ radioizotópokat beépítettük négy Bi-POP vegyületbe. 10 perccel később a jelzési hatások gyakorlatilag teljes ezen vegyületek esetében (>99%-os radiokémiai hozam). A $^{205/206}\text{BiPdAsL}$ -radiokelátot szilárd fázisú extrakcióval tisztítottuk. A patkányszérumban végzett inkubáció $^{205/206}\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ -protein aggregátum képződését mutatta. A radiokémiai vizsgálatok összefoglalása Szücs Dániel PhD hallgató készülő dolgozatának képezi az anyagát.

5. Összefoglalás

Ez a dolgozat két alapvetően különböző ligandum-típus fémkomplexeinek kémiájával foglalkozik, amelyek az orvosi diagnosztikában és/vagy a terápiában hasznosulhatnak. A szerves ligandumcsalád, a makrociklusos **O-piklén** származékait főként a paramágneses Mn(II)-ion kelátorának szánjuk potenciális MRI-kontrasztanyagok fejlesztése céljával. A szervetlen ligandumok, a polioxopalladátok (POP) a 13 elemcsoport fémionjaival (Ga(III), In(III), Tl(III)) és a Bi(III)-mal képeznek nagy stabilitású makromolekuláris komplexeket, így ezen elemek radioizotópjainak a hordozói lehetnek, miközben tumor- ill. vírus-ellenes hatást is mutatnak. Az eltérő célok ellenére a komplexekkel szemben az elvárások igencsak hasonlóak, a nagy stabilitás, ill. nagy inertség egyaránt alapvető elvárás.

Munkánk során előállítottunk hét új szerves makrociklusos ligandumot. A protonálódási állandókat, a komplexeik stabilitási állandóit, bomlásuk kinetikai paramétereit, relaxivitásukat és az azt befolyásoló tényezőket, szerkezetüket részletesen leírtuk. Standard preparatív technikákat, HPLC elválasztási módszereket, pH-potenciometriát, UV-Vis spektrofotometriát, ^1H -relaxometriát alkalmaztunk. Ezen túl, öt M(III)-POP nanoköbös, három nanocsillag és két dimer nanoköbös szerkezetű anyag oldatbeli stabilitását és szerkezetét ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -, ^{71}Ga -, ^{115}In -, ^{205}Tl és ^{209}Bi -NMR mérésekkel, esetenként tömegspektroszkópiával vizsgáltuk.

Elsődleges célunk volt, hogy a jó komplexképző és relaxációs sajátságokkal rendelkező (de nem igazán inert) **3,9-PC2A** alapvegyületben található legbázikusabb csoportot (*transz* -NH- csoport) kicseréljük oxigénatomra, ezzel javítva a ligandummal képződő komplexek inertségén. További változtatást jelentett az oldalláncok (szekunder, ill. terciér) amid-csoportokra történő cseréje, illetve a HSA-hoz kötődő benziloxicsoport (BnO) beépítése.

Az **3,9-OPC2A** vegyület kisebb bázicitása kisebb stabilitású komplexeket eredményez a **3,9-PC2A** anyavegyülethez ($\Sigma \log K_2^{\text{H}} = 18,22$, $\log K_{\text{ML}} = 17,09$) képest. Az amid oldalláncok beépítése tovább csökkenti mind a bázicitást, mind a Mn(II)-komplexek termodinamikai stabilitását. Ugyanakkor a vérplazma pH = 7.4 értékén a kelátorok fémion-kötő képessége megmarad, a Mn(II)-kelátok látszólagos stabilitása elég nagy marad. Az egyensúlyi vizsgálatok tehát azt mutatták, hogy a makrociklus „gerincének” módosítása, és az oldalláncok amidkarokra történő cseréje sem rontja

jelentősen a ligandumok fémion-kötő képességét, az új **O-piklén** származékok alkalmasak a Mn(II)-ionok komplexálására.

Részletesen vizsgáltuk a [Mn(**3,9-OPC2A**)] és a [Mn(**3,9-OPC2MA**)]-komplexek bomláskinetikai paramétereit. A [Mn(**3,9-OPC2A**)]-komplex bomlásának 1625 órás felezési ideje kimagaslik az összehasonlítás alapként választott Mn(II)-komplexek közül. A [Mn(**3,9-OPC2MA**)]-komplex kinetikai viselkedése sztereoizomerek megjelenésére utal. (Az izomereket ¹H-NMR és analitikai HPLC-s vizsgálatokkal igazoltuk is.) A Mn(II)-komplexek bomlását a P. Caravan és munkatársai által javasolt körülmények mellett, relaxometriás módszerrel is vizsgáltuk. Kinetikai vizsgálataink azt igazolták, hogy az inertséget mind az O-atomnak a gyűrűbe való beépítése, mind a karok amidálása jelentősen javítja. Kiemelendő a tercier amid oldalláncot tartalmazó származékok inertsége, melynek magyarázata a tercier amidcsoportok protonálódásának ill. a proton transzfer ellehetetlenítése, ami gátolja a komplex proton-asszisztált disszociációját.

MRI kontrasztanyagként történő felhasználás szempontjából az **O-piklén** alapú Mn(II)-komplexek relaxációs sajátságai szintén kedvezőek. Mindegyik komplex tartalmaz egy fémionhoz koordinálódó vízmolekulát. Az amid-típusú komplexek relaxivitása megközelíti, sőt több esetben meg is haladja a kereskedelmi forgalomban kapható Gd(III)-komplexek relaxációs paramétereit (pl. [Gd(**DOTA**)] - $r_{1p} = 3,83 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). A javuló relaxivitást egyrészt a megnövekedett molekulatömeg általi hosszabb rotációs-korrelációs idővel, másrészt a tercier amid származékok esetén tapasztalt kisebb k_{ex}^{298} vízcseresebbséggel értelmezhetjük, amelyet hőmérsékletfüggő ¹⁷O-NMR mérésekkel határoztuk meg.

Mindkét angiográfiás ágensnek tervezett, benzilcsoportot tartalmazó komplex, a [Mn(**13-BnO-OPC2A**)] és a [Mn(**OPC2AMPipBn**)]²⁺ mutat affinitást a HSA fehérjéhez. A képződött adduktumok megnövekedett relaxivitása azt igazolja, hogy a kötődés során a komplexben megmarad a fémionhoz koordinált vízmolekula.

Összességében az **O-piklén** vegyületcsalád és Mn(II)-komplexeinek a koordinációs kémiai paramétereik igen kedvezőek, a szisztematikus szerkezetmódosításokból származó tapasztalatok pedig a jövőben támpontot nyújtanak további kelátorok tervezése során.

22. táblázat: A dolgozatban szereplő, **O-piklén** alapú Mn(II)-komplexek alkalmazása szempontjából fontos fiziko-kémiai paraméterit összefoglaló táblázat

	$\log K_{\text{MnL}}^{\text{a}}$	pMn ^b	$t_{1/2}$ (h) ^c	r_{lp} (mM ⁻¹ s ⁻¹) ^d
[Mn(3,9-OPC2A)]	13,03(1)	8,69	40,0/11,1	3,13/2,54
[Mn(3,9-OPC2MA)]	12,81(2)	8,10	43,5	3,45/2,79
[Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)]	12,95(2)	8,42	9,57	4,15/3,24
[Mn(3,9-OPC2AM ^{gly})]	9,89(1)	7,43	5,45/1,79	4,25/3,16
[Mn(3,9-OPC2AM ^{sarc})]	10,63(6)	7,61	40,3	4,72/3,52
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipcarb})]	10,88(5)	7,70	639	5,31/4,09
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipBn})] ²⁺	10,24(4)	7,48	659/229	5,93/4,55

^a25 °C; $I = 0,15$ M NaCl ^bc(lig) = c(Mn²⁺) = 0,01 mM; pH = 7,4; 25 °C
^cpH = 6,0; $I = 0,15$ M NaCl; 25 °C/37 °C ^dpH = 6,0; 0,49 T; 25 °C/37 °C

Az első polioxopalladát (POP) vegyület ([Pd₁₃As₈O₃₄(OH)₆]⁸⁻) megjelenése óta a vegyületcsalád folyamatosan bővül. Az ilyen nanoköbös és a rokon nanocsillag [Pd₁₆O₄₀L₁₀]ⁿ⁻ szerkezetű anionok központi Pd(II)-ionja helyettesíthető más kationokkal, így [MPd₁₂O₃₂L₈]ⁿ⁻ és [MPd₁₅O₄₀L₁₀]ⁿ⁻ (M=vendégfémion, L=fedőcsoport) szerkezetű származékok állíthatók elő. Ezekben a vegyületekben a vendégion körül felépülő anion (Pd₁₂L₈ vagy Pd₁₅L₁₀) ligandumként viselkedik. A szilárd vegyületek szerkezete általában jól ismert, ugyanakkor vizes oldataik tulajdonságairól már kevés információ van.

A **GaPd₁₂P₈**, az **InPd₁₂P₈** és a **TlPd₁₂P₈** (P = PO₄³⁻) vegyületek vizes oldatainak multinukleáris NMR vizsgálata egyértelműen azt mutatja, hogy a szilárd anyagok oldása során megmarad a kristályban meghatározott nanoköbös szerkezet. A ³¹P-NMR spektrum egy-egy szingulett jel detektálható a Ga(III)- és In(III)-komplexben, míg egy (²⁰⁵Tl-csatolt, ⁴J_{P-Tl} = 140 Hz) dublett jele van a Tl(III)-analógnak, jelezve a foszfátcsoportok ekvivalenciáját. A vendégionok környezetének nagy szimmetriáját az is jelzi, hogy a kvadrupólus ⁷¹Ga-, ¹¹⁵In-magok jól mérhető, keskeny jelet mutatnak (δ(⁷¹Ga) = +73 ppm és δ(¹¹⁵In) = +318 ppm). A köbös szimmetria az **InPd₁₂P₈** esetében azt eredményezi, hogy a ¹¹⁵In T_1 relaxációs ideje 1,29 ms, ami jelentősen hosszabb, mint az oktaéderes In(III)_{aq}-ionban mérhető 0,26 ms. A ²⁰⁵Tl jel nonett felhasadást mutat (δ(²⁰⁵Tl) = +2407 ppm), ami 8 ekvivalens ³¹P-maggal ($I = 1/2$) való spin-spin csatolást igazol. A kettős nanoköbös (dimer) szerkezetű **In₂Pd₂₃P₁₃** és **Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplexek a vízben történő feloldás során részben illetve teljesen szétesnek, melyet ³¹P-NMR és ¹¹⁵In-, ill. ²⁰⁵Tl-

NMR mérésekkel is igazoltunk. (A mérhető spektrumok ezt követően hosszabb ideig nem változnak.)

A Bi-POP vegyületek ^{209}Bi -NMR módszerrel történő vizsgálata során a három köbös szerkezetű származék esetében (**BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL_N** és **BiPd₁₂AsL_c**) detektálható jeleket találtunk +5470 ppm kémiai eltolódásnál, jelszélességük pedig jóval kisebb ($\nu_{1/2} = 200$ Hz), mint a standardként alkalmazott minta (telített $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ oldat tömény HNO_3 -ban). A jelszélesség csökkentése a kvadrupólus relaxációs hozzájárulás hiányából ered, az addenda $\text{Bi}(\text{III})$ -ionhoz koordinált 8 oxigénatom és a fedőcsoportok egyenértékűsége biztosítja a komplexek nagy szimmetriáját, ami a kevésbé szimmetrikus $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ ion esetében nincs meg. A ^{209}Bi -NMR T_1 mérések során lényegesen hosszabb relaxációs időket mértünk a POP-komplexekben ($T_1 = 0,73\text{--}3,93$ ms), mint a szabad $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ -ion esetében ($T_1 = 0,052$ ms), ami szintén jelzi a nagy szimmetriát. A $\text{Bi}(\text{III})$ -ionok mérete olyan „átmeneti” tartományba esik, hogy nanocsillag szerkezetű komplexeket is elő lehet állítani, ha a fedőcsoport foszfát, vagy fenilfoszfónát (**BiPd₁₅P** és **BiPd₁₅PL**). Ezen szerkezetek kisebb szimmetriája miatt csak ^{31}P -NMR mérésekkel tudtuk igazolni az oldatban mutatott stabilitásukat, ^{209}Bi -NMR-rel nem találtunk detektálható jelet.

A **GaPd₁₂P₈** és a **TiPd₁₂P₈** vegyületek ígéretes tumor- ill. vírus-ellenes hatást mutatnak. A **BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL_N** és **BiPd₁₂AsL_c** vegyületek radioizotóppal ($^{205/206}\text{Bi}$) jelezhetőek, a jelzési hatások 10 perc alatt teljes (>99%-os radiokémiai hozam). Ezek az eredmények azonban nem tartoznak a disszertáció anyagához, inkább munkánk alkalmazásainak tekintem azokat.

6. Summary

This thesis deals with metal complexes of two fundamentally different ligand types that may be useful in medical diagnostics and/or therapy. The derivatives of the organic ligand family, O-pyclen macrocycles, are mainly intended as chelators of the paramagnetic Mn(II) ion, those complexes being considered as potential MRI contrast agents. The inorganic ligands, polyoxopalladates (POPs), form highly stable polynuclear complexes with metal ions of group 13 (Ga(III), In(III), Tl(III)) and Bi(III), and can thus be carriers of radioisotopes or exhibit antitumor or antiviral activity. Despite their different purposes, the requirements for the complexes are very similar: high stability and inertness are being essential.

In our work, we have synthesized seven new macrocyclic ligands based on the O-pyclen platform. The protonation constants, stability constants of their complexes, kinetic parameters of their dissociation and the factors affecting the relaxivities have been described in detail. Standard preparative techniques, HPLC separation methods, pH-potentiometry, UV-Vis spectrophotometry, ^1H -relaxometry were used during the characterization. The stability and structure of five M(III)POP Bi(III) nanocubes and three monomer and two dimer nanocubes were investigated by ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{71}Ga , ^{115}In , ^{205}Tl and ^{209}Bi NMR measurements.

Our primary aim was to replace the most basic group (trans -NH- group) in the parent **3,9-PC2A** ligand (forming stable Mn(II) complex with good relaxivity, but of low inertness) with an oxygen atom, thus improving the inertness of the complexes. Further changes included the replacement of the acetate pendants by secondary and tertiary amide moieties and the incorporation of a benzyloxy (BnO) group capable of interaction with the abundant HSA protein.

The lower basicity of the **3,9-OPC2A** ligand resulted in the formation of a less stable Mn(II) complex as compared to the parent [Mn(**3,9-PC2A**)] complex ($\Sigma\log K_2^{\text{H}} = 18.22$, $\log K_{\text{MnL}} = 17.09$). The replacement of acetate sidearms by amide pendants reduces the basicity of the chealtors as well as the thermodynamic stability of their Mn(II) complexes. However, in blood plasma (pH = 7.4), the ligands retain the Mn(II) ion binding affinity as evidenced by the relatively small amount of Mn(II) ion remaining in its uncomplexed form. Thus, equilibrium studies showed that neither the modification of the macrocycle skeleton nor the amidation of the side chains significantly impaired

the metal ion-binding ability of the ligands. Therefore, these new O-pylen derivative chealtors are suitable for the complexation of Mn(II) ions.

The dissociation kinetic parameters of the [Mn(**3,9-OPC2A**)] and [Mn(**3,9-OPC2MA**)] complexes have been investigated by studying metal exchange reactions occurring with Cu(II). The dissociation half-life of the [Mn(**3,9-OPC2A**)] complex was found to be 1625 h, which stands out among the Mn(II) complexes used as comparative benchmarks. The results obtained for [Mn(**3,9-OPC2MA**)] suggest that the given complex exists in isomeric forms. (The existence of stereoisomers were confirmed by $^1\text{H-NMR}$ and analytical HPLC studies.) The dissociation of the Mn(II) complexes was also studied by relaxometry (under the conditions proposed by P. Caravan et al.). Our kinetic studies demonstrated that the inertness is significantly improved as a results of the incorporation of the O atom into the macrocycle as well as by the replacement of acetate pendatns by amide moieties. The high inertness of complexes containing tertiary amide side arms can be explained by the tertiary amide groups' inability to protonate, which inhibits the proton-catalysed dissociation of the complex.

The relaxation properties of O-pylen based Mn(II) complexes are also favorable for their use as MRI contrast agents. Each complex contains a water molecule coordinated to a metal ion. The relaxivity of the amide-type complexes approaches, and in several cases exceeds, the relaxivities of commercially available Gd(III) complexes (e.g. [Gd(DOTA)] $^-$ $r_{1p} = 3.83 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). The improved relaxivity can be interpreted with the longer rotational-correlation time due to the increased molecular weight and the lower k_{ex}^{298} water exchange rate observed for tertiary amide derivatives.

Both benzyl group-containing complexes designed as angiographic agents, [Mn(**13-BnO-3,9-OPC2A**)] and [Mn(**3,9-OPC2AMPipBn**)] $^{2+}$, show affinity for the HSA protein. The increased relaxivity of the formed adducts confirms that the water molecule coordinated to the metal ion is retained in the complexes during their binding to the abundant (in blood) HSA protein.

Overall, the coordination chemistry parameters of the O-pylen ligands and its Mn(II) complexes are very favorable, and the experience gained from their systematic structural modification will provide a base for ligand design in the future.

Table 22.: Summary of the most relevant physicochemical parameters of the O-pylen-based Mn(II) complexes studied in this thesis

	$\log K_{\text{MnL}}^{\text{a}}$	pMn ^b	$t_{1/2}$ (h) ^c	r_{1p} (mM ⁻¹ s ⁻¹) ^d
[Mn(3,9-OPC2A)]	13.03(1)	8.69	40.0/11.1	3.13/2.54
[Mn(3,9-OPC2MA)]	12.81(2)	8.10	43.5	3.45/2.79
[Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)]	12.95(2)	8.42	9.57	4.15/3.24
[Mn(3,9-OPC2AM ^{gly})]	9.89(1)	7.43	5.45/1.79	4.25/3.16
[Mn(3,9-OPC2AM ^{sarc})]	10.63(6)	7.61	40.3	4.72/3.52
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipcarb})]	10.88(5)	7.70	639	5.31/4.09
[Mn(3,9-OPC2AM ^{pipBn})] ²⁺	10.24(4)	7.48	659/229	5.93/4.55

^a25 °C; $I=0.15$ M NaCl ^bc(lig)=c(Mn²⁺)=0.01 mM; pH=7.4; 25 °C ^cpH=6.0; $I=0.15$ M NaCl; 25 °C/37 °C ^dpH=6.0; 0.49 T; 25 °C/37 °C

Since the discovery of the first polyoxopalladate (POP) compound ([Pd₁₃As₈O₃₄(OH)₆]⁸⁻), the number of POP family members has steadily increased. The central Pd(II) ion of such nanocubes and related anions with the structure of nanostars [Pd₁₆O₄₀L₁₀]ⁿ⁻ can be replaced by other cations, thus allowing for the preparation of derivatives with the structure of nanocubes [MPd₁₂O₃₂L₈]ⁿ⁻ and nanostars [MPd₁₅O₄₀L₁₀]ⁿ⁻ (M=addenda metal ion, L=capping group). In these polynuclear complexes, the anion (Pd₁₂L₈ or Pd₁₅L₁₀) around the guest ion acts as a ligand. The structure of the compounds in solid state is generally well known, but the properties of their aqueous solutions are often poorly understood.

Multinuclear NMR analysis of aqueous solutions of **GaPd₁₂P₈**, **InPd₁₂P₈** and **TlPd₁₂P₈** (P=PO₄³⁻) compounds clearly shows that the nanocube structure observed in the crystal structure is preserved following the dissolution of the crystals. The ³¹P NMR spectrum shows a singlet signal detected in the Ga and In complexes, while a doublet signal is observed in the Tl analogue (owing to the coupling between the ²⁰⁵Tl and ³¹P nuclei), indicating the equivalence of the phosphate groups. The high symmetry of the guest ion environment is indicated by the fact that the quadrupole ⁷¹Ga, ¹¹⁵In nuclei show well-measurable narrow signals, $\delta(^{71}\text{Ga}) = +73$ ppm and $\delta(^{115}\text{In}) = +318$ ppm. The indium nucleus in InPd₁₂P₈ possess a longer T_1 relaxation time (1.29 ms) than that of the octahedral In(H₂O)₆³⁺ ion (0.26 ms). The ²⁰⁵Tl signal shows a nonet splitting ($\delta(^{205}\text{Tl}) = +2407$ ppm), confirming spin-spin coupling with 8 equivalent ³¹P nuclei ($I=1/2$). The dimeric **In₂Pd₂₃P₁₃** and **Tl₂Pd₂₃P₁₄** complexes partially and completely decompose upon dissolution in water, respectively, as confirmed by ³¹P-NMR and ¹¹⁵In- and ²⁰⁵Tl-NMR

measurements (The measured spectra remain unchanged for a longer time afterwards.).

In the study of Bi-POP compounds by ^{209}Bi -NMR, detectable signals were found for the three cubic structure derivatives (**BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL^N** and **BiPd₁₂AsL^c**) at a chemical shift of +5470 ppm, with a much narrower signal ($\nu_{1/2} = 200$ Hz) than detected in the standard sample (saturated $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ solution in cc. HNO_3). The reduction in signal width is due to the lack of a quadrupole relaxation contribution, the equivalence of the 8 oxygen atoms coordinated to the addenda Bi(III) metal ion and the capping groups ensuring a high symmetry of the complexes, which is not present for the less symmetric $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ ion. In ^{209}Bi -NMR T_1 measurements, we obtained significantly longer relaxation times for the POP complexes ($T_1 = 0.73\text{--}3.93$ ms) than for the free $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ ion ($T_1 = 0.052$ ms), which also indicates a high symmetry of the construct. The size of the Bi(III) ions falls in such a "transition" range that complexes with star structures can be formed if the capping group is phosphate or phenylphosphonate (**BiPd₁₅P** and **BiPd₁₅PL**). Due to the lower symmetry of these structures, we could only confirm their stability in solution by ^{31}P -NMR measurements, as no detectable signal was found by ^{209}Bi -NMR.

7. Irodalomjegyzék

- (1) Dollwet, H. H. A.; Sorenson, J. R. J. Historic Uses of Copper Compounds in Medicine. In *Trace Elements in Medicine*; Humana Press Inc., 2001; pp 80–87.
- (2) Sim, W.; Barnard, R. T.; Blaskovich, M. A. T.; Ziora, Z. M. Antimicrobial Silver in Medicinal and Consumer Applications: A Patent Review of the Past Decade (2007–2017). *Antibiotics* **2018**, 7 (4), 93. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040093>.
- (3) Braun, M.; Zavanyi, G.; Laczovics, A.; Berényi, E.; Szabó, S. Can Aquatic Macrophytes Be Biofilters for Gadolinium Based Contrasting Agents? *Water Res.* **2018**, 135, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.074>.
- (4) Ebrahimi, P.; Barbieri, M. Gadolinium as an Emerging Microcontaminant in Water Resources: Threats and Opportunities. *Geosci.* **2019**, 9 (93), 1–44. <https://doi.org/10.3390/geosciences9020093>.
- (5) Cowper, S. E. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: The First 6 Years. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2003**, 15 (6), 785–790. <https://doi.org/10.1097/00002281-200311000-00017>.
- (6) Grobner, T. Gadolinium - A Specific Trigger for the Development of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Nephrogenic Systemic Fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, 21 (4), 1104–1108. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062>.
- (7) Pan, D.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. Manganese-Based MRI Contrast Agents: Past, Present, and Future. *Tetrahedron* **2011**, 67 (44), 8431–8444. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.076>.
- (8) Irving, H.; Williams, R. J. P. The Stability of Transition-Metal Complexes. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192–3210.
- (9) 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.* **2018**, 6 (AUG), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00232>.
- (10) Garda, Z.; Molnár, E.; Hamon, N.; Barriada, J. L.; Esteban-Gómez, D.; Váradi, B.; Nagy, V.; Pota, K.; Kálmán, F. K.; Tóth, I.; Lihi, N.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; Tripiér, R.; Tircsó, G. Complexation of Mn(II) by Rigid Pycen Diacetates: Equilibrium, Kinetic, Relaxometric, Density Functional Theory, and Superoxide Dismutase Activity Studies. *Inorg. Chem.* **2021**, 60 (2), 1133–1148. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03276>.
- (11) Forgács, A.; Tei, L.; Baranyai, Z.; Tóth, I.; Zékány, L.; Botta, M. A Bisamide Derivative of [Mn(1,4-DO2A)] - Solution Thermodynamic, Kinetic, and NMR Relaxometric Studies. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016 (8), 1165–1174. <https://doi.org/10.1002/ejic.201501415>.
- (12) Aime, S.; Botta, M.; Garda, Z.; Kucera, B. E.; Tircso, G.; Young, V. G.; Woods, M. Properties, Solution State Behavior, and Crystal Structures of Chelates of DOTMA. *Inorg. Chem.* **2011**, 50 (17), 7955–7965. <https://doi.org/10.1021/ic2012827>.
- (13) James, S. L. Metal-Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32 (5), 276–288. <https://doi.org/10.1039/b200393g>.
- (14) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (11), 6810–6918. <https://doi.org/10.1021/cr200077m>.
- (15) Cook, T. R.; Zheng, Y. R.; Stang, P. J. Metal-Organic Frameworks and Self-

- Assembled Supramolecular Coordination Complexes: Comparing and Contrasting the Design, Synthesis, and Functionality of Metal-Organic Materials. *Chemical Reviews*. 2013, pp 734–777. <https://doi.org/10.1021/cr3002824>.
- (16) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. Biomedical and Biochemical Applications of Self-Assembled Metallacycles and Metallacages. *Acc Chem Res*. **2013**, *46* (11), 2464–2474. <https://doi.org/10.1021/ar400010v>.Biomedical.
- (17) Yin, C.; Du, J.; Olenyuk, B.; Stang, P. J.; Sun, Y. The Applications of Metallacycles and Metallacages. *Inorganics* **2023**, *11* (2), 54. <https://doi.org/10.3390/inorganics11020054>.
- (18) He, L.; Cai, L. X.; Li, M. H.; Zhang, G. L.; Zhou, L. P.; Chen, T.; Lin, M. J.; Sun, Q. F. Designing a Highly Stable Coordination-Driven Metallacycle for Imaging-Guided Photodynamic Cancer Theranostics. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (30), 7940–7949. <https://doi.org/10.1039/d0sc02236e>.
- (19) Yang, P.; Kortz, U. Discovery and Evolution of Polyoxopalladates. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (7), 1599–1608. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00082>.
- (20) Boros, E.; Dyson, P. J.; Gasser, G. Classification of Metal-Based Drugs According to Their Mechanisms of Action. *Chem* **2020**, *6* (1), 41–60. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.10.013>.
- (21) Morris, E. D.; Endres, C. J.; Schmidt, K. C.; Christian, B. T.; Muzic, R. F.; Fisher, R. E. Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography. In *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*; 2004; pp 499–540. <https://doi.org/10.1016/B978-0127444482-6.50026-0>.
- (22) Redpath, T. W. MRI Developments in Perspective. *Br. J. Radiol.* **1997**, *70*, 70–80. <https://doi.org/10.1259/bjr.1997.0010>.
- (23) Hao, D.; Ai, T.; Goerner, F.; Hu, X.; Runge, V. M.; Tweedle, M. MRI Contrast Agents: Basic Chemistry and Safety. *J. Magn. Reson. Imaging* **2012**, *36* (5), 1060–1071. <https://doi.org/10.1002/jmri.23725>.
- (24) Saha, G. B.; MacIntyre, W. J.; Go, R. T. Cyclotrons and Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals for Clinical Imaging. *Semin. Nucl. Med.* **1992**, *22* (3), 150–161. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(05\)80143-6](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(05)80143-6).
- (25) Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N Radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (47), 8998–9033. <https://doi.org/10.1002/anie.200800222>.
- (26) Alauddin, M. M. Positron Emission Tomography (PET) Imaging with (18)F-Based Radiotracers. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2* (1), 55–76.
- (27) Jacobson, O.; Chen, X. PET Designated Fluoride-18 Production and Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10* (11), 1048–1059. <https://doi.org/10.2174/156802610791384298>.
- (28) Kaur, T.; Brooks, A. F.; Lapsys, A.; Desmond, T. J.; Stauff, J.; Arteaga, J.; Winton, W. P.; Scott, P. J. H. Synthesis and Evaluation of a Fluorine-18 Radioligand for Imaging Huntingtin Aggregates by Positron Emission Tomographic Imaging. *Front. Neurosci.* **2021**, *15*, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.766176>.
- (29) Yu, S. Review of ¹⁸F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed. Imaging Interv. J.* **2006**, *2* (4), e57. <https://doi.org/10.2349/bij.2.4.e57>.
- (30) Loránd, F. *Radiológia; Medicina Könyvkiadó Zrt.*, 2015.
- (31) Kersemans, K.; De Man, K.; Courtyn, J.; Van Royen, T.; Piron, S.; Moerman, L.; Brans, B.; De Vos, F. Automated Radiosynthesis of Al[¹⁸F]PSMA-11 for Large

- Scale Routine Use. *Appl. Radiat. Isot.* **2018**, *135*, 19–27.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.01.006>.
- (32) Archibald, S. J.; Allott, L. The Aluminium-[¹⁸F]Fluoride Revolution: Simple Radiochemistry with a Big Impact for Radiolabelled Biomolecules. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2021**, *6*, 30. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00141-0>.
- (33) Singh, S.; Poon, R.; Wong, R.; Metser, U. ⁶⁸Ga PET Imaging in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Nucl. Med.* **2018**, *43* (11), 802–810. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002276>.
- (34) Keidar, Z.; Gill, R.; Goshen, E.; Israel, O.; Davidson, T.; Morgulis, M.; Pirmisashvili, N.; Ben-Haim, S. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients – Patterns of Disease, Benign Findings and Pitfalls. *Cancer Imaging* **2018**, *18* (39), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0175-3>.
- (35) Rösch, F. Past, Present and Future of ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Generators. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *76*, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.10.012>.
- (36) Velikyan, I. Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* **2014**, *4* (1), 47–80. <https://doi.org/10.7150/thno.7447>.
- (37) van der Meulen, N. P.; Bunka, M.; Domnanich, K. A.; Müller, C.; Haller, S.; Vermeulen, C.; Türlér, A.; Schibli, R. Cyclotron Production of ⁴⁴Sc: From Bench to Bedside. *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42* (9), 745–751.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.05.005>.
- (38) Domnanich, K. A.; Müller, C.; Benešová, M.; Dressler, R.; Haller, S.; Köster, U.; Ponsard, B.; Schibli, R.; Türlér, A.; van der Meulen, N. P. ⁴⁷Sc as Useful β–Emitter for the Radiotheragnostic Paradigm: A Comparative Study of Feasible Production Routes. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, *2*, 5. <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0024-x>.
- (39) W. Severin, G.; W. Engle, J.; E. Barnhart, T.; Nickles, R. J. ⁸⁹Zr Radiochemistry for Positron Emission Tomography. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2011**, *7* (5), 389–394.
<https://doi.org/10.2174/157340611796799186>.
- (40) Patra, M.; Bauman, A.; Mari, C.; Fischer, C. A.; Häussinger, D.; Gasser, G.; Mindt, T. L. An Octadentate Bifunctional Chelating Agent for the Development of Stable Zirconium-89 Based Molecular Imaging Probes. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (78), 11523–11525. <https://doi.org/10.1039/c4cc05558f>.
- (41) Brandt, M.; Cardinale, J.; Rausch, I.; Mindt, T. L. Manganese in PET Imaging: Opportunities and Challenges. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2019**, *62* (8), 541–551.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3754>.
- (42) Dewulf, J.; Adhikari, K.; Vangestel, C.; Van Den Wyngaert, T.; Elvas, F. Development of Antibody Immuno-PET/SPECT Radiopharmaceuticals for Imaging of Oncological Disorders—an Update. *Cancers (Basel)*. **2020**, *12* (7), 1–29.
<https://doi.org/10.3390/cancers12071868>.
- (43) Graves, S. A.; Hernandez, R.; Fonslet, J.; England, C. G.; Valdovinos, H. F.; Ellison, P. A.; Barnhart, T. E.; Elema, D. R.; Theuer, C. P.; Cai, W.; Nickles, R. J.; Severin, G. W. Novel Preparation Methods of ⁵²Mn for ImmunoPET Imaging. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26* (10), 2118–2124. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00414>.
- (44) Tircsó, G.; Molnár, E.; Csupász, T.; Garda, Z.; Botár, R.; Kálmán, F. K.; Kovács, Z.; Brücher, E.; Tóth, I. Gadolinium(III)-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Re-Appraisal. In *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques*; Sigel, A., Freisinger, E., Sigel, R. K. O., Eds.; Walter de Gruyter GmbH: Berlin/Boston, 2021; pp 39–64.

- (45) Do, Q. N.; S Ratnakar, J.; Kovács, Z.; Tircsó, G.; Kálmán, F. K.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Tóth, I. General Synthetic and Physical Methods. In *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods*; Pierre, V. C., Allen, M. J., Eds.; The Royal Society of Chemistry: Croydon, United Kingdom, 2018; pp 1–120.
- (46) Ballinger, J.; Chieng, R. Spin echo sequences.
- (47) Freed, J. H. Dynamic Effects of Pair Correlation Functions on Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquids. II. Finite Jumps and Independent T₁ Processes. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68* (9), 4034–4037. <https://doi.org/10.1063/1.436302>.
- (48) Hwang, L. P.; Freed, J. H. Dynamic Effects of Pair Correlation Functions on Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquids. *J. Chem. Phys.* **1975**, *63* (9), 4017–4025. <https://doi.org/10.1063/1.431841>.
- (49) Botta, M.; Carniato, F.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tei, L. Mn(II) Compounds as an Alternative to Gd-Based MRI Probes. *Future Med. Chem.* **2019**, *11* (12), 1461–1483. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0608>.
- (50) Swift, T. J.; Connick, R. E. NMR-Relaxation Mechanisms of O₁₇ in Aqueous Solutions of Paramagnetic Cations and the Lifetime of Water Molecules in the First Coordination Sphere. *J. Chem. Phys.* **1962**, *37* (2), 307–320. <https://doi.org/10.1063/1.1701321>.
- (51) Marckmann, P.; Skov, L.; Rossen, K.; Dupont, A.; Damholt, M. B.; Heaf, J. G.; Thomsen, H. S. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17* (9), 2359–2362. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060601>.
- (52) Mathur, M.; Jones, J. R.; Weinreb, J. C. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics* **2020**, *40* (1), 153–162. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190110>.
- (53) Frenzel, T.; Lengsfeld, P.; Schirmer, H.; Hütter, J.; Weinmann, H. J. Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C. *Invest. Radiol.* **2008**, *43* (12), 817–828. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181852171>.
- (54) European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition www.ema.europa.eu/contact%0Ahttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadolinium-containing_contrast_agents/human_referral_prac_000056.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- (55) Messina, C.; Albano, D.; Orlandi, D.; Chianca, V.; Corazza, A.; Ferrari, F.; Gitto, S.; Sconfienza, L. M. Potential Use of a Diluted High-Relaxivity Gadolinium-Based Intra-Articular Contrast Agent for Magnetic Resonance Arthrography: An in-Vitro Study. *BMC Med. Imaging* **2019**, *19* (83), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0387-4>.
- (56) McDonald, R. J.; Levine, D.; Weinreb, J.; Kanal, E.; Davenport, M. S.; Ellis, J. H.; Jacobs, P. M.; Lenkinski, R. E.; Maravilla, K. R.; Prince, M. R.; Rowley, H. A.; Tweedle, M. F.; Kressel, H. Y. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology* **2018**, *289* (2), 517–534. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181151>.
- (57) Robic, C.; Port, M.; Rousseaux, O.; Louguet, S.; Fretellier, N.; Catoen, S.; Factor, C.; Le Greneur, S.; Medina, C.; Bourrinet, P.; Raynal, I.; Idée, J. M.; Corot, C.

- Physicochemical and Pharmacokinetic Profiles of Gadopiclesol: A New Macrocyclic Gadolinium Chelate With High T1 Relaxivity. *Invest. Radiol.* **2019**, *54* (8), 475–484. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000563>.
- (58) FDA approves Gadopiclesol injection for the U.S. market <https://www.bracco.com/article/fda-approves-gadopiclesol-injection-us-market>.
- (59) Lohrke, J.; Berger, M.; Frenzel, T.; Hilger, C.-S.; Jost, G.; Panknin, O.; Bauser, M.; Ebert, W.; Pietsch, H. Preclinical Profile of Gadoquatran A Novel Tetrameric, Macrocyclic High Relaxivity Gadolinium-Based Contrast Agent. *Invest. Radiol.* **2022**. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000889>.
- (60) Koretsky, A. P.; Silva, A. C. Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MEMRI). *NMR Biomed.* **2004**, *17* (8), 527–531. <https://doi.org/10.1002/nbm.940>.
- (61) Aschner, M.; Erikson, K. M.; Dorman, D. C. Manganese Dosimetry: Species Differences and Implications for Neurotoxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* **2005**, *35* (1), 1–32. <https://doi.org/10.1080/10408440590905920>.
- (62) Cersosimo, M. G.; Koller, W. C. The Diagnosis of Manganese-Induced Parkinsonism. *Neurotoxicology* **2006**, *27* (3), 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.10.006>.
- (63) Small, W. C.; Macchi, D. D.; Parker, J. R.; Bernardino, M. E. Multisite Study of the Safety and Efficacy of LumenHance, a New Gastrointestinal Contrast Agent for MRI of the Abdomen and Pelvis. *Acad. Radiol.* **1998**, *5*, 147–150. [https://doi.org/10.1016/s1076-6332\(98\)80087-1](https://doi.org/10.1016/s1076-6332(98)80087-1).
- (64) Drahoš, B.; Lukeš, I.; Tóth, É. Manganese(II) Complexes as Potential Contrast Agents for MRI. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, No. 12, 1975–1986. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101336>.
- (65) Murakami, T.; Baron, R. L.; Peterson, M. S.; Oliver, J. H.; Davis, P. L.; Confer, S. R.; Federle, M. P. Hepatocellular Carcinoma: MR Imaging with Mangafodipir Trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* **1996**, *200* (1), 69–77. <https://doi.org/10.1148/radiology.200.1.8657947>.
- (66) European Medicines Agency. Teslascan <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teslascan#overview-section>.
- (67) Kálmán, F. K.; Tircsó, G. Kinetic Inertness of the Mn 2+ Complexes Formed with AAZTA and Some Open-Chain EDTA Derivatives. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (19), 10065–10067. <https://doi.org/10.1021/ic300832e>.
- (68) Molnár, E.; Váradi, B.; Garda, Z.; Botár, R.; Kálmán, F. K.; 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 Chim. Acta* **2018**, *472* (ii), 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.071>.
- (69) Pota, K.; Garda, Z.; Kálmán, F. K.; Barriada, J. L.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I.; Brücher, E.; Tircsó, G. Making a next Step toward Inert Mn2+ Complexes of Open-Chain Ligands: The Case of the Rigid PhDTA Ligand. *New J. Chem.* **2018**, *42* (10), 8001–8011. <https://doi.org/10.1039/c8nj00121a>.
- (70) Tei, L.; Gugliotta, G.; Fekete, M.; Kálmán, F. K.; Botta, M. Mn(II) Complexes of Novel Hexadentate AAZTA-like Chelators: A Solution Thermodynamics and Relaxometric Study. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (9), 2025–2032. <https://doi.org/10.1039/c0dt01114b>.
- (71) Bianchi, A.; Calabi, L.; Giorgi, C.; Losi, P.; Mariani, P.; Palano, D.; Paoli, P.; Rossi, P.; Valtancoli, B. Thermodynamic and Structural Aspects of Manganese(II)

- Complexes with Polyaminopolycarboxylic Ligands Based upon 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane (Cyclen). Crystal Structure of Dimeric $[\text{MnL}]_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ Containing the New Ligand 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2001**, No. 6, 917–922. <https://doi.org/10.1039/b009242h>.
- (72) Drahoš, B.; Kubíček, V.; Bonnet, C. S.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, É. Dissociation Kinetics of Mn^{2+} Complexes of NOTA and DOTA. *Dalt. Trans.* **2011**, 40 (9), 1945–1951. <https://doi.org/10.1039/c0dt01328e>.
- (73) Garda, Z.; Forgács, A.; Do, Q. N.; Kálmán, F. K.; Timári, S.; Baranyai, Z.; Tei, L.; Tóth, I.; Kovács, Z.; Tircsó, G. Physico-Chemical Properties of MnII Complexes Formed with Cis- and Trans-DO2A: Thermodynamic, Electrochemical and Kinetic Studies. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, 163, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.018>.
- (74) Forgács, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Barriada, J. L.; Esteban-Gómez, D.; De Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. Mono-, Bi-, and Trinuclear Bis-Hydrated Mn^{2+} Complexes as Potential MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2015**, 54 (19), 9576–9587. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b01677>.
- (75) Forgács, A.; Pujales-Paradela, R.; Regueiro-Figueroa, M.; Valencia, L.; Esteban-Gómez, D.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. Developing the Family of Picolinate Ligands for Mn^{2+} Complexation. *Dalt. Trans.* **2017**, 46 (5), 1546–1558. <https://doi.org/10.1039/c6dt04442e>.
- (76) Loving, G. S.; Mukherjee, S.; Caravan, P. Redox-Activated Manganese-Based MR Contrast Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (12), 4620–4623. <https://doi.org/10.1021/ja312610j>.
- (77) 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 MnII Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization. *Inorg. Chem.* **2017**, 56 (14), 7746–7760. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00460>.
- (78) Wu, C.; Li, D.; Yang, L.; Lin, B.; Zhang, H.; Xu, Y.; Cheng, Z.; Xia, C.; Gong, Q.; Song, B.; Ai, H. Multivalent Manganese Complex Decorated Amphiphilic Dextran Micelles as Sensitive MRI Probes. *J. Mater. Chem. B* **2015**, 3 (8), 1470–1473. <https://doi.org/10.1039/c4tb02036g>.
- (79) Gale, E. M.; Atanasova, I. P.; Blasi, F.; Ay, I.; Caravan, P. A Manganese Alternative to Gadolinium for MRI Contrast. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (49), 15548–15557. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b10748>.
- (80) Hartung, M. P.; Grist, T. M.; François, C. J. Magnetic Resonance Angiography: Current Status and Future Directions. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2011**, 13 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-19>.
- (81) Fasano, M.; Curry, S.; Terreno, E.; Galliano, M.; Fanali, G.; Narciso, P.; Notari, S.; Ascenzi, P. The Extraordinary Ligand Binding Properties of Human Serum Albumin. *IUBMB Life* **2005**, 57 (12), 787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>.
- (82) Sugio, S.; Kashima, A.; Mochizuki, S.; Noda, M.; Kobayashi, K. Crystal Structure of Human Serum Albumin at 2.5 Å Resolution. *Protein Engineering*. 1999, pp 439–446. <https://doi.org/10.1093/protein/12.6.439>.
- (83) Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Geninatti Cich, S.; Terreno, E. Gd(III) Complexes as Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Proton Relaxation Enhancement Study of the Interaction with Human Serum Albumin. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1 (4), 312–319. <https://doi.org/10.1007/s007750050059>.

- (84) Aime, S.; Anelli, P. L.; Botta, M.; Brocchetta, M.; Canton, S.; Fedeli, F.; Gianolio, E.; Terreno, E. Relaxometric Evaluation of Novel Manganese(II) Complexes for Application as Contrast Agents in Magnetic Resonance Imaging. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, 7 (1–2), 58–67. <https://doi.org/10.1007/s007750100265>.
- (85) Caravan, P.; Cloutier, N. J.; Greenfield, M. T.; McDermid, S. A.; Dunham, S. U.; Bulte, J. W. M.; Amedio, J. C.; Looby, R. J.; Supkowski, R. M.; Horrocks, W. D. W.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. The Interaction of MS-325 with Human Serum Albumin and Its Effect on Proton Relaxation Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (12), 3152–3162. <https://doi.org/10.1021/ja017168k>.
- (86) Gale, E. M.; Peter Caravan. Cardiovascular Magnetic Resonance Contrast Agents. In *Cardiovascular Magnetic Resonance*; 2019; pp 27–39.
- (87) Troughton, J. S.; Greenfield, M. T.; Greenwood, J. M.; Dumas, S.; Wiethoff, A. J.; Wang, J.; Spiller, M.; McMurry, T. J.; Caravan, P. Synthesis and Evaluation of a High Relaxivity Manganese(II)-Based MRI Contrast Agent. *Inorg. Chem.* **2004**, 43 (20), 6313–6323. <https://doi.org/10.1021/ic049559g>.
- (88) Botár, R.; Molnár, E.; Trencsényi, G.; Kiss, J.; Kálmán, F. K.; Tircsó, G. Stable and Inert Mn(II)-Based and PH-Responsive Contrast Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (4), 1662–1666. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09407>.
- (89) Botár, R.; Molnár, E.; Garda, Z.; Madarasi, E.; Trencsényi, G.; Kiss, J.; Kálmán, F. K.; Tircsó, G. Synthesis and Characterization of a Stable and Inert Mn(II)-Based Zn(II) Responsive MRI Probe for Molecular Imaging of Glucose Stimulated Zinc Secretion (GSZS). *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 577–583. <https://doi.org/10.1039/D1QI00501D>.
- (90) Michael, T. P. Methods of Investigation of Polyanions in Solution. In *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*; Springer Berlin, Heidelberg, 1983; pp 4–14.
- (91) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Az Elemek Kémiaja*, 2nd ed.; 2004.
- (92) Michael, T. P. Preparation, Structural Principles, Properties and Applications. In *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*; 1983; pp 15–32.
- (93) Michael, T. P. Organic and Organometallic Derivatives. In *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*; 1983; pp 118–125.
- (94) Ammam, M. Polyoxometalates: Formation, Structures, Principal Properties, Main Deposition Methods and Application in Sensing. *J. Mater. Chem. A* **2013**, 1 (21), 6291–6312. <https://doi.org/10.1039/c3ta01663c>.
- (95) Borrás-Almenar, J. J.; Coronado, E.; Müller, A.; Michael, T. P. *Polyoxometalate Molecular Science*; Springer Nature, 2012.
- (96) Rubio, L. R.; Vilela, J. L. V.; Artetxe, B.; Gutiérrez-Zorrilla, J. M. *Polyoxometalates: Advances, Properties, and Applications*; 2022. <https://doi.org/10.1201/9781003277446>.
- (97) Roberts, A. P. *Polyoxometalates: Properties, Structure and Synthesis*; 2016.
- (98) Michael, T. P.; Müller, A. Equilibria of Polyoxometalates in Aqueous Solution. In *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*; 1994; Vol. 10, pp 27–40.
- (99) Kondinski, A.; Parac-Vogt, T. N. Keggin Structure, Quō Vadis? *Front. Chem.* **2018**, 6 (346), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00346>.
- (100) Magdolna, H. Ada Jonat Nobel-díja az élet kémiájáért <http://www.matud.iif.hu/2009/09dec/06.htm>.
- (101) Moffat, J. B. *Metal – Oxygen Clusters: The Surface and Catalytic Properties of Heteropoly Oxometalates*; Kluwer Academic Publishers, 2002.

- (102) Neumann, R. Activation of Molecular Oxygen, Polyoxometalates, and Liquid-Phase Catalytic Oxidation. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (8), 3594–3601.
<https://doi.org/10.1021/ic9015383>.
- (103) Neumann, R. *Polyoxometalate Complexes in Organic Oxidation Chemistry*; 1998; Vol. 47. <https://doi.org/10.1002/9780470166482.ch3>.
- (104) Glew, R. H.; Diven, W. F.; Zidian, J. L.; Rankin, B. B.; Czuczman, M.; Aelrod, A. E. Metabolism of Lysosomal Enzymes in the Protein-Deficient Weanling Rat. *Am. J. Clin. Nutr.* **1982**, *35* (2), 236–249.
- (105) Rhule, J. T.; Hill, C. L.; Judd, D. A.; Schinazi, R. F. Polyoxometalates in Medicine. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (1), 327–357. <https://doi.org/10.1021/cr960396q>.
- (106) Geisberger, G.; Paulus, S.; Carraro, M.; Bonchio, M.; Patzke, G. R. Synthesis, Characterisation and Cytotoxicity of Polyoxometalate/ Carboxymethyl Chitosan Nanocomposites. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (16), 4619–4625.
<https://doi.org/10.1002/chem.201002815>.
- (107) Flütsch, A.; Schroeder, T.; Grütter, M. G.; Patzke, G. R. HIV-1 Protease Inhibition Potential of Functionalized Polyoxometalates. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (4), 1162–1166. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.12.103>.
- (108) Chen, W. C.; Li, H. L.; Wang, X. L.; Shao, K. Z.; Su, Z. M.; Wang, E. B. Assembly of Cerium(III)-Stabilized Polyoxotungstate Nanoclusters with SeO₃²⁻/TeO₃²⁻-Templates: From Single Polyoxoanions to Inorganic Hollow Spheres in Dilute Solution. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (33), 11007–11015.
<https://doi.org/10.1002/chem.201300615>.
- (109) Izarova, N. V.; Pope, M. T.; Kortz, U. Noble Metals in Polyoxometalates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (38), 9492–9510. <https://doi.org/10.1002/anie.201202750>.
- (110) Pley, M.; Wickleder, M. S. The Cluster Ion [Pt₁₂O₈(SO₄)₁₂]⁴⁻. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (32), 4168–4170. <https://doi.org/10.1002/anie.200454257>.
- (111) Chubarova, E. V.; Dickman, M. H.; Keita, B.; Nadjo, L.; Miserque, F.; Mifsud, M.; Arends, I. W. C. E.; Kortz, U. Self-Assembly of a Heteropolyoxopalladate Nanocube: [PdII₁₃AsV₈O₃₄(OH)₆]⁸⁻. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (49), 9542–9546. <https://doi.org/10.1002/anie.200803527>.
- (112) Izarova, N. V.; Dickman, M. H.; Biboum, R. N.; Keita, B.; Nadjo, L.; Ramachandran, V.; Dalal, N. S.; Kortz, U. Heteropoly-13-Palladates(II) [PdII₁₃ (As VPh)₈O₃₂]⁶⁻ and [Pd II₁₃SeIV₈O₃₂]⁶⁻. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (16), 7504–7506.
<https://doi.org/10.1021/ic900953a>.
- (113) Barsukova, M.; Izarova, N. V.; Biboum, R. N.; Keita, B.; Nadjo, L.; Ramachandran, V.; Dalal, N. S.; Antonova, N. S.; Carbó, J. J.; Poblet, J. M.; Kortz, U. Polyoxopalladates Encapsulating Yttrium and Lanthanide Ions, [X IIIIPdII₁₂(AsPh)₂O₂]⁵⁻ (X = Y, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu). *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (30), 9076–9085.
<https://doi.org/10.1002/chem.201000631>.
- (114) Barsukova-Stuckart, M.; Izarova, N. V.; Barrett, R. A.; Wang, Z.; Tol, J. Van; Kroto, H. W.; Dalal, N. S.; Jime, P.; Carbo, J. J.; Poblet, J. M.; Gernler, M. S. Von; Drewello, T.; Oliveira, P. De; Keita, B.; Kortz, U. Polyoxopalladates Encapsulating 8 - Coordinated Metal Ions, [MO₈PdII 12L₈]⁻ (M=Sc³⁺, Mn²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Lu³⁺; L= PhAsO₃²⁻, PhPO₃²⁻, SeO₃²⁻). *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (24), 13214–13228.
<https://doi.org/10.1021/ic301537n>.
- (115) Izarova, N. V.; Biboum, R. N.; Keita, B.; Mifsud, M.; Arends, I. W. C. E.; Jameson,

- G. B.; Kortz, U. Self-Assembly of Star-Shaped Heteropoly-15-Palladate(II). *Dalt. Trans.* **2009**, No. 43, 9385–9387. <https://doi.org/10.1039/b917079k>.
- (116) Yang, P.; Xiang, Y.; Lin, Z.; Bassil, B. S.; Cao, J.; Fan, L.; Fan, Y.; Li, M. X.; Jiménez-Lozano, P.; Carbó, J. J.; Poblet, J. M.; Kortz, U. Alkaline Earth Guests in Polyoxopalladate Chemistry: From Nanocube to Nanostar via an Open-Shell Structure. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11974–11978. <https://doi.org/10.1002/anie.201407090>.
- (117) López, X.; Miró, P.; Carbó, J. J.; Rodríguez-Forteza, A.; Bo, C.; Poblet, J. M. Current Trends in the Computational Modelling of Polyoxometalates. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128* (4), 393–404. <https://doi.org/10.1007/s00214-010-0820-9>.
- (118) Lang, Z.; Yang, P.; Lin, Z.; Yan, L.; Li, M. X.; Carbó, J. J.; Kortz, U.; Poblet, J. M. Size and Charge Effect of Guest Cations in the Formation of Polyoxopalladates: A Theoretical and Experimental Study. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (11), 7862–7872. <https://doi.org/10.1039/c7sc03441e>.
- (119) Frisch, M. J. Gaussian09W. Revision A02c - Gaussian, Inc.: Wallingford, CT 2009.
- (120) Brevard, C.; Granger, P. *Handbook of High Resolution Multinuclear NMR*; Wiley-Interscience: New York, 1981.
- (121) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, *29* (9), 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>.
- (122) Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L. D. A Study of Some Problems in Determining the Stoichiometric Proton Dissociation Constants of Complexes by Potentiometric Titrations Using a Glass Electrode. *Anal. Chim. Acta* **1967**, *38*, 475–488. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)80616-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)80616-4).
- (123) Zékány, L.; Nagypál, I. PSEQUAD. In *Computational Method for Determination of Formation Constants*; Springer, Boston, MA: New York, 1985; pp 291–353. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4934-1_8.
- (124) 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 Mn²⁺ Complexes as Potential MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (10), 5136–5149. <https://doi.org/10.1021/ic500231z>.
- (125) Merbach, A.; Helm, L.; Tóth, É. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, Second edi.; John Wiley & Sons, Ltd., 2013. <https://doi.org/10.1002/9781118503652>.
- (126) De Sá, A.; Bonnet, C. S.; Geraldes, C. F. G. C.; Tóth, É.; Ferreira, P. M. T.; André, J. P. Thermodynamic Stability and Relaxation Studies of Small, Triaza-Macrocyclic Mn(II) Chelates. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (13), 4522–4532. <https://doi.org/10.1039/c2dt32496b>.
- (127) Aime, S.; Chiaussa, M.; Digilio, G.; Gianolio, E.; Terreno, E. Contrast Agents for Magnetic Resonance Angiographic Applications: ¹H and ¹⁷O NMR Relaxometric Investigations on Two Gadolinium(III) DTPA-like Chelates Endowed with High Binding Affinity to Human Serum Albumin. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4* (6), 766–774. <https://doi.org/10.1007/s007750050349>.
- (128) Micromath Scientist. Scientific Software Tools, Inc.: Salt Lake City, UT, USA.
- (129) Raiford, D. S.; Fisk, C. L. Calibration of Methanol and Ethylene Glycol Nuclear Magnetic Resonance Thermometers - Analytical Chemistry (ACS Publications).

- Anal. Chem.* **1979**, *51* (12), 2050–2051.
- (130) Yerly, F. OPTIMISEUR 3.3.7. Lausanne, Switzerland 2006.
- (131) Yerly, F. VISUALISEUR 3.3.7. Lausanne, Switzerland 2006.
- (132) TopSpin© Software (Ver. 3.6.2). Bruker BioSpin GmbH, Bruker Corp.: Rheinstetten, Germany.
- (133) Weber, E.; Vogtle, F. Neue Kronenather Und Ihre Alkalimetallion-Komplexe. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1803–1831.
- (134) Kato, A.; Nagatsuka, Y.; Hiratsuka, T.; Kiuchi, S.; Iwase, Y.; Okuno, Y.; Tsukamoto, T.; Kiran, Y. B.; Sakai, N.; Konakahara, T. Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel 11-Methyl-6H-Pyrido[4,3-b]Carbazole Derivatives Linked to Amine, N-Methylurea, and N-Methyl-N-Nitrosourea Moieties with Various Types of Carbamoyl Tethers at the C-5 Atom. *Tetrahedron* **2016**, *72* (29), 4258–4272. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.05.068>.
- (135) Su, H.; Wu, C.; Zhu, J.; Miao, T.; Wang, D.; Xia, C.; Zhao, X.; Gong, Q.; Song, B.; Ai, H. Rigid Mn(II) Chelate as Efficient MRI Contrast Agent for Vascular Imaging. *Dalt. Trans.* **2012**, *41* (48), 14480–14483. <https://doi.org/10.1039/c2dt31696j>.
- (136) Costisor, O.; Linert, W. The Template Effect. In *Metal Mediated Template Synthesis of Ligands*; 2004; pp 1–17. <https://doi.org/10.1142/5515>.
- (137) Alexander, V. Design and Synthesis of Macrocyclic Ligands and Their Complexes of Lanthanides and Actinides. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (2), 273–342. <https://doi.org/10.1021/cr00034a002>.
- (138) Enel, M.; Leygue, N.; Saffon, N.; Galaup, C.; Picard, C. Facile Access to the 12-Membered Macrocyclic Ligand PCTA and Its Derivatives with Carboxylate, Amide, and Phosphinate Ligating Functionalities. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 15, 1765–1773. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800066>.
- (139) Kálmán, F. K.; Nagy, V.; Uzal-Varela, R.; Pérez-Lourido, P.; Esteban-Gómez, D.; Garda, Z.; Pota, K.; Mezei, R.; Pallier, A.; Tóth, É.; Platas-Iglesias, C.; Tircsó, G. Expanding the Ligand Classes Used for Mn(II) Complexation: Oxa-Aza Macrocycles Make the Difference. *Molecules* **2021**, *26* (6), 1524. <https://doi.org/10.3390/molecules26061524>.
- (140) Aime, S.; Botta, M.; Crich, S. G.; Giovenzana, G. B.; Jommi, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M. Synthesis and NMR Studies of Three Pyridine-Containing Triaza Macrocyclic Triacetate Ligands and Their Complexes with Lanthanide Ions. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (14), 2992–3000. <https://doi.org/10.1021/ic960794b>.
- (141) Borbély, D. Mn(II)-Komplexálására Alkalmas Merev Vázú Ligandumok Tervezése, Előállítása És Vizsgálata, Debreceni Egyetem, 2017.
- (142) Drahoš, B.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, É. Mn²⁺ Complexes with Pyridine-Containing 15-Membered Macrocycles: Thermodynamic, Kinetic, Crystallography, and ¹H/¹⁷O Relaxation Studies. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (7), 3224–3238. <https://doi.org/10.1021/ic9020756>.
- (143) Kim, W. D.; Hrnčir, D. C.; Kiefer, G. E.; Dean Sherry, A. Synthesis, Crystal Structure, and Potentiometry of Pyridine-Containing Tetraaza Macrocyclic Ligands with Acetate Pendant Arms. *Inorg. Chem.* **1995**, *34* (8), 2225–2232. <https://doi.org/10.1021/ic00112a040>.
- (144) Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 957–1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>.
- (145) Atanasijevic, T.; Zhang, X. A.; Lippard, S. J.; Jasanoff, A. MRI Sensing Based on

- the Displacement of Paramagnetic Ions from Chelated Complexes. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (6), 2589–2591. <https://doi.org/10.1021/ic100150e>.
- (146) Fanali, G.; Cao, Y.; Ascenzi, P.; Fasano, M. Mn(II) Binding to Human Serum Albumin: A ¹H-NMR Relaxometric Study. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 117, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.08.013>.
- (147) Powell, D. H.; Ni Dhubhghaill, O. M.; Pubanz, D.; Helm, L.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. E. Structural and Dynamic Parameters Obtained from ¹⁷O NMR, EPR, and NMRD Studies of Monomeric and Dimeric Gd³⁺ Complexes of Interest in Magnetic Resonance Imaging: An Integrated and Theoretically Self-Consistent Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (39), 9333–9346. <https://doi.org/10.1021/ja961743g>.
- (148) Swift, T. J.; Connick, R. E. Erratum: NMR-Relaxation Mechanisms Of ¹⁷O in Aqueous Solutions of Paramagnetic Cations and the Lifetime of Water Molecules in the First Coordination Sphere. *The Journal of Chemical Physics*. 1964, pp 2553–2554. <https://doi.org/10.1063/1.1726303>.
- (149) Gale, E. M.; Zhu, J.; Caravan, P. Direct Measurement of the Mn (II) Hydration State in Metal Complexes and Metalloproteins Through ¹⁷O NMR Line Widths. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (1), S1–S15.
- (150) Rolla, G. A.; Platas-Iglesias, C.; Botta, M.; Tei, L.; Helm, L. ¹H and ¹⁷O NMR Relaxometric and Computational Study on Macrocyclic Mn(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2013**, 52 (6), 3268–3279. <https://doi.org/10.1021/ic302785m>.
- (151) Kálmán, F. K.; Nagy, V.; Váradi, B.; Garda, Z.; Molnár, E.; Trencsényi, G.; Kiss, J.; Mème, S.; Mème, W.; Tóth, É.; Tircsó, G. Mn(II)-Based MRI Contrast Agent Candidate for Vascular Imaging. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (11), 6057–6065. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00197>.
- (152) Forgács, A.; Tei, L.; Baranyai, Z.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Botta, M. Optimising the Relaxivities of Mn²⁺ Complexes by Targeting Human Serum Albumin (HSA). *Dalt. Trans.* **2017**, 46 (26), 8494–8504. <https://doi.org/10.1039/c7dt01508a>.
- (153) Samsonenko, D. G.; Sokolov, M. N.; Virovets, A. V.; Pervukhina, N. V.; Fedin, V. P. Isolation and Structural Characterization of New Indium(III) Aqua Complexes: Trans-[InCl₂(H₂O)₄]⁺ and Trans-[InCl₄(H₂O)₂]⁻ as Supramolecular Adducts with Cucurbituril and Related Studies. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2 (1), 167–172. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(20011\)2001:1<167::AID-EJIC167>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1099-0682(20011)2001:1<167::AID-EJIC167>3.0.CO;2-2).
- (154) Edit, S.; Zoltán, N. Kismolekulák És Ionok Kölcsönhatása Makromolekulákkal És Polielektrolitokkal, Debreceni Egyetem, 2015.
- (155) de Kruijff, R. M.; Wolterbeek, H. T.; Denkova, A. G. A Critical Review of Alpha Radionuclide Therapy-How to Deal with Recoiling Daughters? *Pharmaceuticals* **2015**, 8 (2), 321–336. <https://doi.org/10.3390/ph8020321>.
- (156) Kozempel, J.; Mokhodoeva, O.; Vlk, M. Progress in Targeted Alpha-Particle Therapy. What We Learned about Recoils Release from in Vivo Generators. *Molecules* **2018**, 23 (3), 581. <https://doi.org/10.3390/molecules23030581>.
- (157) Gudkov, S. V.; Shilyagina, N. Y.; Vodenev, V. A.; Zvyagin, A. V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17 (1), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms17010033>.
- (158) Sathekge, M. M.; Bruchertseifer, F.; Vorster, M.; Morgenstern, A.; Lawal, I. O. Global Experience with PSMA-Based Alpha Therapy in Prostate Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2021**, 49, 30–46. <https://doi.org/10.1007/s00259-021->

- 05434-9.
- (159) Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Kratochwil, C.; Sathekge, M.; Krolicki, L.; Bruchertseifer, F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 200–208. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180502104524>.
 - (160) Cordier, D.; Forrer, F.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Good, S.; Müller-Brand, J.; Mäcke, H.; Reubi, J. C.; Merlo, A. Targeted Alpha-Radionuclide Therapy of Functionally Critically Located Gliomas with ²¹³Bi-DOTA-[Thi8,Met(O2)11]- Substance P: A Pilot Trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (7), 1335–1344. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1385-5>.
 - (161) Kratochwil, C.; Giesel, F. L.; Bruchertseifer, F.; Mier, W.; Apostolidis, C.; Boll, R.; Murphy, K.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. ²¹³Bi-DOTATOC Receptor-Targeted Alpha-Radionuclide Therapy Induces Remission in Neuroendocrine Tumours Refractory to Beta Radiation: A First-in-Human Experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41* (11), 2106–2119. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2857-9>.
 - (162) Kanatzidis, M.; Sun, H.; Dehnen, S. Bismuth - The Magic Element. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (6), 3341–3343. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00222>.
 - (163) Proctor, W. G.; Yu, F. C. On the Magnetic Moments of Xe129, Bi209, Sc45, Sb121, and Sb123. *Phys. Rev.* **1950**, *78* (4), 471.
 - (164) Näslund, J.; Persson, I.; Sandström, M. Solvation of the Bismuth(III) Ion by Water, Dimethyl Sulfoxide, N,N'-Dimethylpropyleneurea, and N,N'-Dimethylthioformamide. An EXAFS, Large-Angle X-Ray Scattering, and Crystallographic Structural Study. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (18), 4012–4021. <https://doi.org/10.1021/ic000022m>.
 - (165) Morgan, K.; Sayer, B. G.; Schrobilgen, G. J. Bismuth NMR Spectroscopy: ²⁰⁹Bi and ¹⁹F High-Resolution NMR Spectra of the Hexafluorobismuthate(V) Ion. *J. Magn. Reson.* **1983**, *52* (1), 139–142. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(83\)90265-2](https://doi.org/10.1016/0022-2364(83)90265-2).
 - (166) Skripnikov, L. V.; Schmidt, S.; Ullmann, J.; Geppert, C.; Kraus, F.; Kresse, B.; Nörtershäuser, W.; Privalov, A. F.; Scheibe, B.; Shabaev, V. M.; Vogel, M.; Volotka, A. V. New Nuclear Magnetic Moment of Bi 209: Resolving the Bismuth Hyperfine Puzzle. *Phys. Rev. Lett.* **2018**, *120* (9). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.120.093001>.
 - (167) (²⁰⁹Bi) Bismuth NMR <http://chem.ch.huji.ac.il/nmr/techniques/1d/row6/bi.html>.

8. Függelék

I. Kísérleti rész

2,6-Bisz(klórmetil)-piridin (6)

10,0 g 2,6-piridindimetanolt (**5**, 71,9 mmol, 1 ekv.) bemértünk egy kétnyakú lombikba, melyet 0 °C körüli hőmérsékletre hűtöttünk. A lombikra vízhűtéses hűtőt szereltünk és egy csepegtető tölcser segítségével 60 mL tionilkloridot csepegtettünk közvetlenül a szilárd anyaghoz, majd ezt követően a szuszpenziót 5 órán keresztül 70 °C-on kevertettük. Az átalakulást követően (analitikai HPLC-s technikával ellenőrizve) a reakciót szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 4 °C-os hűtőbe helyeztünk. A lehűlt oldatot 100 mL hideg dietil-éterbe öntöttük és a kivált terméket G3-as üvegszűrőn szűrtük ki, majd kevés hideg éterrel mostuk. A szilárd termékhez 120 mL desztillált vizet adtunk és a keverék kémhatását szilárd NaOH hozzáadásával semlegesítettük, majd egy éjszakán át hűtőbe helyeztünk kristályosításra. A kivált terméket G3-as üvegszűrőn szűrtük majd 3×30 mL hideg vízzel mostuk, és vákuum alatt tömegállandóságig szárítottuk. A kapott termék fehér por (11,53g, 91%-os kitermelés).

^1H -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 7,83 (1H, t, $J=7,8$ Hz, aromás), 7,46 (2H, d, $J=7,8$ Hz, aromás), 4,68 (4H, s, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 157,6 (2C, C_q , aromás), 139,5, 123,5 (3C, aromás), 47,6 (2C, $-\text{CH}_2-$); ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ számolt: 176,0028; $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért: 176,0026.

Bisz(2-aminoetil)-éter (3)

10,0 mL bisz(2-klóretil)-étert (**1**, 85,3 mmol, 1 ekv., 1,22 g/mL) feloldottunk 200 mL dimetil-formamidban és 34,8 g ftálimid-káliumot (**2**, 188 mmol, 2,2 ekv.) adtunk az oldathoz. A reakciót 60 °C-on kevertettük 24 órán keresztül. A forró reakcióelegyből G3-as üvegszűrőn szűrtük ki a káliumkloridot, amelyet forró dimetil-formamiddal mostuk. A szűrletet bepároltuk, majd a bepárlási maradékhoz 300 mL kloroformot és 33,0 mL hidrazin-hidrátot (853 mmol, 10 ekv., 80 m/m%, 1,03 g/mL) adtunk. A bontási folyamat 5 óra alatt, 50 °C-on játszódott le, miközben az oldatból fehér melléktermék, ftálhidrazid vált ki. A reakcióelegyet előbb szobahőmérsékletre, majd hűtőben tovább hűtöttük, majd a kivált mellékterméket hidegen G3-as üvegszűrőn szűrtük és hideg kloroformmal mostuk. A termékhez, amely narancssárga színű olaj (7,41 g / 84%-os kitermelés) a szűrlet bepárlásával jutottunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3,20 (4H, t, $J=4,8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,57 (4H, t, $J=4,8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1,77 (4H, s, $-\text{NH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 72,5, 41,2 (4C, $-\text{CH}_2-$); ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt: 127,0842; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ mért: 127,0846.

N,N'-(oxidi-2,1-etándiil)-bisz(4-metil-benzolszulfonsavamid) (4)

Egy főzőpohárba 3,23 g (80,7 mmol, 2,1 ekv.) NaOH-ot mértünk be, amit 40 mL desztillált vízben oldottunk fel. A főzőpoharat hűtve és kevertetés mellett 4,00 g (3, 38,4 mmol, 1,0 ekv.) diamint adtunk a vizes oldathoz. A 15,4 g (80,7 mmol, 2,1 ekv.) tozil-kloridot 100 mL dietil-éterben oldottunk fel, majd lassan hozzásepegtettük a diamin hűtött lúgos oldatához. A reakcióelegyet folyamatosan, erőteljesen kevertettük az elszívófülke alatt, miközben az éter elpárologott, ami fehér csapadék kiválását eredményezte (30 perc alatt). Ezt követően a keveréket 24 órán át hűtőben hűtöttük, majd a kivált csapadékról az oldószer jelentős részét dekantáltuk. A csapadékot további 30 mL desztillált vízzel kevertettük (2 órán át), majd hűtőben 4 °C-ra hűtöttük és G3-as üvegszűrőn szűrtük, 2x30 mL hideg desztillált vízzel, majd 2x30 hideg éterrel mostuk. A terméket, amely fehér porszerű anyag, vákuum alatt szárítottunk, ami 14,05 g terméket eredményezett (89%-os kitermelés). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7,74 (4H, d, $J=8,1$ Hz, aromás), 7,27 (4H, d, $J=8,1$ Hz, aromás), 5,51 (2H, s, $-\text{NH}-$), 3,32 (4H, t, $J=5,1$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3,05 (4H, t, $J=5,1$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,40 (6H, s, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 143,4, 137,1 (4C, C_{kvat} , aromás), 129,8, 127,2 (8C, aromás), 69,2, 42,9 (4C, $-\text{CH}_2-$), 21,6 (2C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt: 435,1019, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ talált: 435,1021.

3,9-Bisz(tozil)-6-oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién (7)

Egy többnyakú lombikba kihevített molekulaszűrőt tettünk és bemértünk 3,00 g (4, 7,27 mmol, 1,0 ekv.) védett diamin-származékot és 10,05 g (72,7 mmol, 10,0 ekv.) vízmentes K_2CO_3 -ot. A lombikba 50,0 mL vízmentes acetonitrilt mértünk be, majd azt egy hűtőre szereltük fel és a rendszert argon atmoszféra alá helyzetük. A lombikra szerelt csepegtetőtölcsérbe az 1,28 g (6, 7,27 mmol, 1,0 ekv.) diklorid származék 25,0 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát mértük be. A reakcióelegyet 85 °C-ra melegítettük és folyamatos kevertetés mellett hozzásepegtettük a reagenst. A reakció lejátszódását analitikai HPLC-s technikával követtük. A teljes átalakulást követően a reakcióközegeből forrón kiszűrtük a szilárd anyagokat, amit forró

acetonitrillel is mostunk. A szűrletről rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az oldószert, a terméket pedig flash kromatográfiás módszerrel tisztítottuk meg a bepárlási maradékból (gradiens elúció: hexán-etil-acetát – 0 → 16 perc: 5 → 95 % EtOAc). A kapott termék fehér por (2,21 g / 59%-os kitermelés). ¹H-NMR (400 MHz/CD₃CN): δ (ppm) 7,77 (4H, d, *J*=8,2 Hz, aromás), 7,65 (1H, t, *J*=7,6 Hz, aromás), 7,42 (4H, d, *J*=8,2 Hz, aromás), 7,20 (2H, d, *J*=7,6 Hz, aromás), 4,29 (4H, s, -CH₂-), 3,51 (4H, t, *J*=4,7 Hz, -CH₂-), 3,16 (4H, t, *J*=4,7 Hz, -CH₂-), 2,42 (6H, s, -CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz/CD₃CN): δ (ppm) 157,1, 144,7 (4C, *C*_{kvat}, aromás), 138,2 (1C, aromás), 136,5 (2C, *C*_{kvat}, aromás), 130,7, 128,3, 123,6 (10C, aromás), 70,5, 56,1, 50,6 (6C, -CH₂-), 21,5 (2C, -CH₃); ESI-MS (*m/z*): [M+H]⁺_{számolt.}: 516.1621, [M+H]⁺_{talált.}: 516.1622.

6-Oxa-3,9,15-triazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trién (8)

0,50 g (7, 0,970 mmol, 1,0 ekv.) 3,9-bisz(tozil)-6-oxa-3,9,15-triazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triént 2,0 mL tömény kénsavban oldottuk, majd a tozilát védőcsoportok eltávolítását mikrohullámú reaktorban végeztük (120 °C, 20 W, 5 perc). A reakcióelegyet hűtőben lehűtöttük, majd 200 mL hideg dietil-éterbe csepegtettük folyamatos kevertetés mellett, melynek hatására fehér csapadék vált ki. A savas étert dekantáltuk a csapadékról, amelyet ezt követően 50 mL desztillált vízben oldottunk fel. Az oldat kémhatását pH=12-re állítottuk szilárd NaOH segítségével, majd a vizes fázisból 3 x 50 mL kloroformmal extraháltuk a makrociklust. Az összegyűjtött szerves fázist vízmentes MgSO₄ segítségével szárítottuk, majd csökkentett nyomáson eltávolítottuk az oldószert. A kapott termék narancssárga színű olaj (190 mg / 95% kitermelés).

¹H-NMR (360MHz/CD₃CN): δ (ppm) 7,57 (1H, t, *J*=7,6 Hz, aromás), 7,04 (2H, d, *J*=7,6 Hz, aromás), 3,83 (4H, s, -CH₂-), 2,96 (4H, t, *J*=4,7 Hz, -CH₂-), 2,65 (4H, t, *J*=4,7 Hz, -CH₂-); ¹³C-NMR (CD₃CN): δ (ppm) 161,2 (2C, *C*_{kvat}, aromás), 137,4, 120,5 (1+2C, aromás), 69,9, 54,4, 50,0 (3x2C, -CH₂-); ESI-MS (*m/z*, pozitív mód): [M+H]⁺_{számolt.}: 208,1444, [M+H]⁺_{talált.}: 208,1443.

A leírás: Az **O-piklén** szubsztitúciós reakciója alkilezőszerek felhasználásával:

A 6-oxa-3,9,15-triazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triént (8, 1.0 ekv.) vízmentes acetonitrilben oldottuk, majd vízmentes K₂CO₃-ot (5 ekv.)

adtunk hozzá egy többnyakú lombikban. A lombikhoz hűtőt kapcsoltunk és argon atmoszféra alá helyeztük a rendszert. A lombikra csepegtetőtölcsért szereltünk, melybe bemértük az alkilezőszer (2 ekv.) vízmentes acetonitrilben készített oldatát. A reakcióedényt 80 °C-ra melegítettük és intenzív kevertetés közben hozzácsepegtettük az oldatot. A reakció lejátszódását analitikai HPLC-s technikával követtük, majd az átalakulást követően a reakcióban maradt szilárd anyagot melegen, G3-as üvegszűrő segítségével szűrtük ki. A szűrletről az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a terméket pedig preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk meg.

B leírás: A védett **3,9-OPC2A** és **3,9-OPC2AM** származékok elszappanosítása:

A védett makrociklusos származékokat vízmentes etanolban oldottuk fel, melyhez szilárd NaOH-ot adtunk (6 ekv.). A reakciót szobahőmérsékleten kevertettük és analitikai HPLC-s módszerrel követtük az átalakulást. A reakció lejátszódását követően a reakcióról az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk, majd a terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk.

3,9-Dietil-6-oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diacetát (10)

Az **A leírásnak** megfelelően 0,30 g (**8**, 1,45 mmol, 1,0 ekv.) **O-piklént** és 1,00 g K₂CO₃-ot (7,25 mmol, 5 ekv.) 80 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltuk, amelyhez 0,32 mL etil-2-brómacetát (**9**, 2,90 mmol, 2,0 ekv, 1,506 g/mL) 20 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyből a terméket preparatív HPLC-s technikával nyertük ki (gradiens: MeCN: 0→5,3 perc : 23%→34%; t_R = 4,9 perc). A termék sárgás hab (0,46 g, 85% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) 8,27 (1H, t, J=7,9 Hz, aromás), 7,61 (2H, d, J=7,9 Hz, aromás), 4,43 (4H, s, -CH₂-), 4,14 (4H, q, J=7,1 Hz, -CH₂-), 3,72 (4H, s, -CH₂-), 3,44 (4H, t, J=4,5 Hz, -CH₂-), 3,02 (4H, t, J=4,5 Hz, -CH₂-), 1,22 (6H, t, J=7,1 Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃CN): δ (ppm) 171,9 (2C, C_{kvat}, C=O), 155,0 (2C, C_{kvat}, aromás), 145,7, 124,1 (1+2C, aromás), 68,8, 61,6, 57,9, 57,1, 56,0 (5x2C, -CH₂-), 14,4 (2C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺ számolt: 402,1999, [M+Na]⁺ talált: 402,2000.

6-Oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diecetsav (**H₂3,9-OPC2A**) (**11**)

Az elszappanosítást a **B leírás** alapján végeztük, amely során 0,15 g (0,395 mmol, 1 ekv.) **10** származékot 5,0 mL vízmentes etanolban oldottunk és 94,8 mg NaOH-ot (2,37 mmol, 6 ekv.) adtunk a reakcióhoz. A terméket HPLC-s technikával való tisztítását követően (gradiens: MeCN: 0→5,2 perc : 0%→36%; t_R = 4,5 perc) szintelen olajként kaptuk (0,12 g, 95% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 8,18 (1H, t, $J=7,9$ Hz, aromás), 7,61 (2H, d, $J=7,9$ Hz, aromás), 4,75 (4H, s, -CH₂-), 4,12 (4H, s, -CH₂-), 3,46 (4H, t, $J=4,5$ Hz -CH₂-), 3,43 (4H, t, $J=4,5$ Hz, -CH₂-); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 170,4 (2C, C_{kvat} , C=O), 152,9 (2C, C_{kvat} , aromás), 142,8 (1C, aromás), 123,6 (2C, aromás), 66,7, 59,7, 58,4, 57,4 (4x2C, -CH₂-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺ számolt.: 324,1554, [M+H]⁺ talált.: 324,1557.

3,9-Dietil-(3R,9R)- α,α' -dimetil-6-oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diacetát (**13**)

Az **A leírást** követve 0,10 g **O-piklént** (**8**, 0,482 mmol, 1,0 ekv.) és 0,33 g K₂CO₃-ot (2,41 mmol, 5 ekv.) 15 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltuk, majd 0,18 mL etil-(S)-2-(trifluormetilszulfoniloxi)-propionát (**12**, 0,965 mmol, 2,0 ekv., 1,34 g/mL) 5 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát csepegtettük hozzá. A becsepegtetés során a reakciót jég-víz hűtőkeverék segítségével hűtöttük (~0 °C), majd a jég elolvadását követően a reakcióközeget 80 °C-ra melegítettük és a reakció 1 napon belül lejátszódott. A terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk (gradiens: MeCN: 0→6,5 perc : 30%→43%; t_R = 6,2 perc) és liofilizáltuk. A termék enyhén sárga hab (0,19 g, 94% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 8,39 (1H, t, $J=7,8$ Hz, aromás), 7,78 (2H, d, $J=7,8$ Hz, aromás), 4,44 (4H, s, -CH₂-), 4,17 (4H, q, $J=7,1$ Hz, -CH₂-), 3,87 (2H, q, $J=7,2$ Hz, -CH-), 3,43 (4H, t, $J=4,6$ Hz, -CH₂-), 3,10-2,96 (4H, m, -CH₂-), 1,41 (6H, d, $J=7,2$ Hz, -CH₃), 1,27 (6H, t, $J=7,1$ Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 175,0 (2C, C_{kvat} , C=O), 156,4 (2C, C_{kvat} , aromás), 146,6, 124,2 (1+2C, aromás), 69,2, 62,0, 56,5, 53,6, (4x2C, -CH₂-), 61,5 (2C, -CH-) 15,5, 14,5 (2x2C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺ számolt.: 408,2423, [M+H]⁺ talált.: 402,2493.

(3R,9R)- α,α' -dimetil-6-oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-triën-3,9-diecetsav (**H₂3,9-OPC2MA**) (**14**)

Az elszappanosítást a **B leírás** alapján végeztük: 0,15 g **13** származékot (0,371 mmol, 1 ekv.) 15,0 mL vízmentes etanolban oldottuk és 89,1 mg NaOH-ot (2,23 mmol, 6 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez. A termék tisztítása preparatív HPLC technikával történt (gradiens: MeCN: 0→5,5 perc : 0%→10%; t_R =4,3 perc). A termék fehér hab (90,2 mg, 69% kitermelés).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{NaOH}$): δ (ppm) 7,25 (1H, t, $J=7,4$ Hz, aromás), 6,73 (2H, d, $J=7,4$ Hz, aromás), 3,43 (4H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,13 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 2,22 (4+2H, m, $-\text{CH}-$ + $-\text{CH}_2-$), 0,87 (6H, d, $J=6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{NaOH}$): δ (ppm) 182,4, 182,2 (2xC, C_{kvt} , C=O), 160,3, 160,2 (2xC, C_{kvt} , aromás), 138,9, 121,8, 121,0 (1+2xC, aromás), 69,5, 68,4, 62,4, 57,0, 55,2, 51,7 (6xC, $-\text{CH}_2-$), 67,7, 66,1 (2C, $-\text{CH}-$) 11,1, 10,8 (2xC, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt.: 374,1684, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ talált: 374,1686.

Tercbutil-N-(2-brómacetil)-glicinát (**17**)

Egy molekulaszítával kihevített, többnyakú gömblombikba bemértünk 2,00 g glicin-tercbutil-észter (**16**, 15,2 mmol, 1 ekv.) 50 mL vízmentes diklórmétánban készített oldatát, valamint 2,11 g (15,2 mmol, 1 ekv.) kálium-karbonátot. Inert atmoszféra alatt, csepegtetőtölcsér segítségével 1,32 mL 2-brómacetil-bromid (16,8 mmol, 1,1 ekv., 2,32 g/mL) 15 mL vízmentes diklórmétánnal készített oldatát adagoltuk lassan a reakcióelegyhez jégfürdőn és kevertetés mellett. Az adagolást követően a jégfürdőt eltávolítottuk, majd 2 órán keresztül tovább kevertettük a reakciót szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt. A reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük ($\text{EtOAc}:\text{Hex} = 1:1$, $R_f = 0,31$), majd a reakcióból G3-as üvegszűrőn kiszűrtük a csapadékot és azt diklórmétánnal mostuk. A szűrletet 100 mL desztillált vízzel, majd 100 mL 5%-os citromsavoldattal és ismét 100 mL desztillált vízzel extraháltuk. Az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, majd redős szűrőpapíron kiszűrtük a szárítószert és a szűrletet csökkentett nyomáson bepárooltuk. A kapott termék enyhén sárga olaj (2,37 g, 62%-os kitermelés).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ (ppm) 3,87 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (2H, d, $J=5,8$ Hz $-\text{CH}_2-$), 1,44 (9H, s, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ (ppm) 169,5, 167,3 (1+1C, C=O), 82,3 (1C, C_{kvt}), 43,0, 29,5(1+1C, $-\text{CH}_2-$), 28,2 (3C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[\text{M}+\text{H}]^+$ számolt.:274,0049, $[\text{M}+\text{H}]^+$ talált :274,0038.

Ditercbutil-*N,N'*-[6-oxa-3,9,15-triazabicyclo-[9.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-triën-3,9-diilbisz(1-oxo-2,1-etándiil)]-biszglycinát (**23**)

Az **A leírást** követve 0,30 g **O-piklént** (**8**, 1,45 mmol, 1,0 ekv.) és 1,00 g K₂CO₃-ot (7,25 mmol, 5 ekv.) 75 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltunk, amelyhez 0,73 g tercbutil-N-(2-brómacetil)-glicinát (**17**, 2,90 mmol, 2,0 ekv.) 25 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát adagoltunk cseppenként. A terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk (gradiens: MeCN: 0→7,0 perc : 20%→28%; t_R = 6,8 perc). A tiszta anyagot tartalmazó frakciók liofilizálását követően 0,35 g enyhén sárga olajat kaptunk (44% kitermelés).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8,31 (2H, s, -NH-) 7,99 (1H, t, J=7,5 Hz, aromás), 7,44 (2H, d, J=7,5 Hz, aromás), 4,62, 4,08, 3,84, 3,40, 3,33 (5x4H, s, -CH₂-), 1,35 (18H, s, -CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 168,4, 167,5, 151,9 (3x2C, C_{kvat.}), 141,9, 122,9 (1+2C, aromás), 82,1 (2C, C_{kvat.}) 66,0, 58,8, 58,7, 57,4, 42,0 (5x2C, -CH₂-), 28,0 (6C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺_{számolt}: 550,3235, [M+H]⁺_{talált}: 550,3234.

N,N'-[6-oxa-3,9,15-triazabicyclo-[9.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-triën-3,9-diilbisz(1-oxo-2,1-etándiil)]-biszglycin (H₂**3,9-OPC2AM^{gly}**) (**24**)

Az elszappanosítás a **B leírás** alapján történt. 0,20 g **23** származékot (0,364 mmol, 1 ekv.) 20,0 mL vízmentes etanolban oldottunk és 87,4 mg NaOH-ot (2,18 mmol, 6 ekv.) adtunk az oldathoz. A termék preparatív HPLC technikával tisztítottuk (gradiens: MeCN: 0→4,5 perc : 3%→15%; t_R = 4,0 perc), a terméket tartalmazó frakciókat liofilizáltuk. A termék fehér színű szilárd anyag (97,1 mg, 61% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 8,17 (1H, t, J=7,8 Hz, aromás), 7,60 (2H, d, J=7,8 Hz, aromás), 4,67, 4,06, 3,98, 3,47, 3,37 (5x4H, s, -CH₂-); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 172,7, 162,1, 153,7 (3x2C, C_{kvat.}), 143,7, 123,9 (1+2C, aromás), 67,4, 59,6, 59,4, 58,6, 41,8 (5x2C, -CH₂-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt}: 460,1803, [M+Na]⁺_{talált}: 460,1800.

Tercbutil-N-(2-brómacetil)-N-metil-glicinát (**19**)

Egy molekulaszitával kihevített gömblombikba 2,00 g tercbutil-N-metil-glicinát x HCl sóját (**18**, 11,0 mmol, 1 ekv.) mértünk be, amelyhez 5,33 g

kálium-karbonátot (38,5 mmol, 3,5 ekv.) is adtunk, majd 45 mL vízmentes diklórmetánt adtunk a szilárd anyagokhoz. A reakcióközeget argon atmoszféra alá helyeztük, csepegtetőtölcsér segítségével 1,45 mL 2-brómacetil-bromid (16,5 mmol, 1,5 ekv., 2,32 g/mL) 15 mL diklórmetánban készített oldatát adagoltuk hozzá 0 °C-on (amit víz-jég hűtőkeverék biztosított). Az adagolást követően a reakcióközeget szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt tovább kevertettük, miközben a reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfias technikával követtük. (EtOAc:Hex = 1:2, R_f = 0,26). A reakcióközegben lévő szilárd csapadékot G3-üvegszűrőn kiszűrtük, majd 40 mL diklórmetánnal mostuk. A szűrletet előbb 100 mL desztillált vízzel, majd 100 mL 5%-os citromsavoldattal, végül 100 mL desztillált vízzel extraháltuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottuk, a szárítószer redős szűrőpapír segítségével szűrtük, majd az oldószer rotációs vákuumbepárló segítségével csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Termékként 2,56 g enyhén sárga olajat kaptunk (87%-os kitermelés).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 3,94, 3,85 (2x2H, s, $-CH_2-$), 3,08, 1,40 (3+9H, s, $-CH_3$); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 167,7, 167,1 (1+1C, C=O), 82,1 (1C, $C_{kvat.}$), 50,5, 25,9 (1+1C, $-CH_2-$), 37,3, 28,0 (1+3C, $-CH_3$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[M+H]^+$ számolt: 288,0206, $[M+H]^+$ talált: 288,0205.

Ditercbutil-*N,N'*-[6-oxa-3,9,15-triazabiciklo-[9.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-trién-3,9-diilbis(1-oxo-2,1-etándiil)]-bis(*N*-metil-glicinát) (**25**)

Az **4** *leírás* alapján 0,38 g **O-piklént** (**8**, 1,83 mmol, 1,0 ekv.) és 1,26 g K_2CO_3 -ot (9,15 mmol, 5 ekv.) 100 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltuk, melyhez hozzácsepegtettük a 0,98 g tercbutil-*N*-(2-brómacetil)-*N*-metil-glicinát (**19**, 2,67 mmol, 2,0 ekv.) 25 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát. Preparatív technikával tisztítottuk a terméket (gradiens: MeCN: 0→6,0 perc : 20%→35%; t_R = 5,7 perc). A terméket tartalmazó frakciókat liofilizáltuk, ami enyhén sárga olajat eredményezett (0,87 g, 82% kitermelés).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,93 (1H, t, J =7,56 Hz, aromás), 7,40 (2H, d, J =7,6 Hz, aromás), 4,78, 4,44, 3,99, 3,55, 3,32 (5x4H, s, $-CH_2-$), 3,01, 1,41 (6+18H, s, $-CH_3$); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 167,6, 167,5, 166,6, 166,4, 151,4, 151,1 (6C, $C_{kvat.}$), 141,1, 122,7 (1+2C, aromás), 83,6, 82,4 (2C, $C_{kvat.}$), 65,5, 59,2, 57,5, 57,4, 57,1, 57,0, 51,5, 50,3 (10C, $-CH_2-$), 35,6, 35,1, 28,1, 28,0 (2+6C, -

CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt}: 600,3368, [M+Na]⁺_{talált}: 600,3363.

N,N'-[6-oxa-3,9,15-triazabicyclo-[9.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-triën-3,9-diilbisz(1-oxo-2,1-etándiil)]-bisz-(*N*-metil-glicin) (H₂3,9-**OPC2AM**^{sarc}) (26)

Az elszappanosítást a **B módszer** alapján végeztük: 0,10 g **25** származékot (0,173 mmol, 1 ekv.) 10,0 mL vízmentes etanolban oldottuk és 41,5 mg NaOH-ot (1,04 mmol, 6 ekv.) adtunk az oldathoz. A terméket preparatív HPLC-vel tisztítottuk meg (gradiens: MeCN: 0→4,0 perc : 3%→15%; t_R = 3,5 perc). A vegyületet tartalmazó frakciók liofilizálását követően a terméket színtelen olajként kaptuk (43,2 mg, 54% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 8,22 (1H, t, *J*=6,5 Hz, aromás), 7,62 (2H, d, *J*=6,5 Hz, aromás), 4,57, 4,17, 4,13, 3,47, 3,24 (5x4H, s, -CH₂-), 3,09 (6H, s, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 172,5, 166,8, 154,5 (3x2C, *C*_{kvat.}), 144,6, 123,8 (1+2C, aromás), 68,3, 59,2, 58,2, 57,1, 50,5 (5x2C, -CH₂-), 36,1 (2C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺_{számolt}: 466,2296, [M+H]⁺_{talált}: 466,2298.

Etil-piperidin-4-karbonsavészter x HCl (21)

Egy gömblombikba 10,0 g piperidin-4-karbonsavat (**20**, 77,4 mmol, 1 ekv.) mértünk be, majd hozzáadtunk 150 mL etanolt. A lombikot jég-víz hűtőkeverék segítségével ~5 °C-ra hűtöttük és 15,0 mL tionil-kloridot adagoltunk a reakcióelegyhez csepegtetőtölcsér segítségével intenzív kevertetés közben, majd eltávolítottuk a hűtőközeget és szobahőn további 4 óráig kevertettük a reakcióelegyet (a reakció előrehaladását a kiindulási karbonsav idővel sárga színnel történő beoldódása jelezte). A reakció lejártszódását követően a reakcióelegyet hűtőben 4 °C-ig hűtöttük, majd 500 mL hideg éterhez lassan, kevertetés mellett hozzáadagoltuk, eközben fehér csapadék vált ki. A keveréket további két napig hűtőben kristályosítottuk, majd a szilárd anyagot G3-as üvegszűrőn kiszűrtük és hideg éterrel mostuk, levegő átszívattal pedig tömegállandóságig szárítottuk. A termék fehér szilárd (porszerű) anyag (14,2 g, 95%-os kitermelés).

¹H-NMR (D₂O): δ (ppm) 4,18 (2H, q, *J*=7,1 Hz, -CH₂-), 3,42, (2H, td, *J*=13,7, 4,1 Hz, -CH₂-), 3,07 (2H, dt, *J*=12,7, 3,0 Hz, -CH₂-), 2,76 (1H, m, *J*=11,1 Hz, -CH-), 2,17 (2H, dd, *J*=13,7, 3,0 Hz, -CH₂-), 1,87 (2H, dq, *J*=12,7, 4,1 Hz -CH₂-), 1,25 (3H, t, *J*=7,1 Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 174,6,

164,0, 151,4 (1C, C_q), 62,1, 44,2, 26,0 (2X2C + 1C, -CH₂-), 39,3 (1C, -CH-), 14,5 (1C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺_{számolt.}: 158,1176, [M+H]⁺_{talált.}: 158,1171.

Etil-N-(2-brómacetil)-piperidin-4-karbonsavészter (**22**)

Egy molekulaszitával kihevített, többnyakú gömblombikba 5,00 g etil-piperidin-4-karbonsavészter x HCl sót (**21**, 25,8 mmol, 1 ekv.) és 19,2 g kálium-foszfátot (90,4 mmol, 3,5 ekv.) mértünk be. A szilárd anyagokhoz 150 mL vízmentes acetonitrilt adtunk, majd a lombikra csepegtetőtölcsért tettünk és a rendszert argon atmoszféra alá helyeztük. A keveréket 1 órán át, szobahőmérsékleten kevertettük a só felszabadításához, majd a csepegtetőtölcsér segítségével 3,37 mL 2-brómacetil-bromid (38,7 mmol, 1,5 ekv., 2,32 g/mL) 50 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát csepegtettük hozzá. A becsepegtetés alatt jég-víz hűtőkeverék segítségével 0 °C-ra hűtött közeget folyamatosan/intenzíven kevertettük. Ezt követően eltávolítottuk a hűtőkeveréket és a reakcióközeget 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt. A reakció lejátszódását követően forrón kiszűrtük a szervesetlen sót G3-üvegszűrőn, amit forró acetonitrillel mostunk és a szűrletet bepároltuk. A bepárlási maradékot 250 mL diklórmetánban oldottunk fel és előbb 1x200 mL desztillált vízzel, majd 1x200 mL 5%-os citromsavoldattal és újra 1x200 mL desztillált vízzel extraháltuk. A szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottuk, majd a szárítószert redős szűrőpapírral segítségével kiszűrtük és rotációs vákuumbepárlón csökkentett nyomáson eltávolítottuk az oldószert. A kapott termék narancssárga színű olaj (6,86 g, 96%-os kitermelés).

¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) 4,26, 3,80 (2x2H, td, J=13,8, -CH₂-), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz, -CH₂-), 3,94 (2H, s, -CH₂-), 3,16, 2,81 (2H, dt, J=11,4, 3,0 Hz, -CH₂-), 2,56 (1H, m, J=11,4, 4,1 Hz, -CH-), 1,90 (2H, dt, J=12,8 Hz, -CH₂-), 1,67-1,48 (2H, dq, J=12,8, 4,1 Hz -CH₂-), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 174,0, 165,4 (2X1C, C_q), 60,9, 46,2, 41,7, 28,2, 27,7, 25,9 (6x1C, -CH₂-), 40,7 (1C, -CH-), 14,3 (1C, -CH₃); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt.}: 300,0206, [M+Na]⁺_{talált.}: 300,0185.

Dietil-*N,N'*-[6-oxa-3,9,15-triazabiciklo-[9.3.1]-pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diilbisz(1-oxo-2,1-etándiil)]-bisz(piperidin-4-karbonsavészter) (**27**)

Az **A leírásnak** megfelelően 0,35 g **O-piklént** (**8**, 1,69 mmol, 1,0 ekv.) és 1,17 g K₂CO₃-ot (8,44 mmol, 5 ekv.) 80 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltuk, amelyhez 0,94 g etil-1-(2-brómacetil)-piperidin-4-karbonsavészter (**22**, 3,38 mmol, 2,0 ekv.) 20 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát adagoltuk cseppenként. A reakció előrehaladását analitikai HPLC technikával követtük, a terméket pedig preparatív HPLC-s tisztítást, valamint a frakciók liofilizálását követően (gradiens: MeCN: 0→7,0 perc : 20%→28%; t_R=3,8 perc) kaptuk enyhén sárga habként (0,93 g, 91% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) 8,01 (1H, t, *J*=7,8 Hz, aromás), 7,46 (2H, d, *J*=7,8 Hz, aromás), 4,69, 4,33, 3,48 (2x4+1x8H, s, -CH₂-), 4,27, 3,59 (2x2H, td, *J*=13,3, 3,5 Hz, -CH₂-); 4,10 (4H, q, *J*=7,3 Hz, -CH₂-), 3,11, 2,82 (2x2H, dt, *J*=11,5, 2,5 Hz, -CH₂-), 2,58 (2H, m, -CH-), 1,89 (4H, m, -CH₂-), 1,61 (2x2H, dq, *J*=11,5, 3,5 Hz, -CH₂-), 1,21 (6H, t, *J*=7,3 Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 175,6, 164,0, 151,4 (3x2C, *C*_{kvat.}), 141,1, 123,2 (1+2C, aromás), 65,5, 61,8, 61,2, 59,5, 59,3, 45,2, 42,7, 29,1, 28,6 (9x2C, -CH₂-), 41,5 (2C, -CH-), 14,5 (2C, -CH₃); ESI-MS (*m/z*, pozitív mód): [M+H]⁺_{számlált}: 602,3448, [M+H]⁺_{talált}: 602,3450.

N,N'-[6-oxa-3,9,15-triazabiciklo-[9.3.1]-pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diilbisz(1-oxo-2,1-etándiil)]-bisz(piperidin-4-karbonsav) (H₂**3,9-OPC2AM**^{Pipcarb}) (**28**)

Az elszappanosítást a **B leírás** alapján végeztem: 0,50 g **27** származékot (0,831 mmol, 1 ekv.) 50,0 mL vízmentes etanolban oldottunk és 0,20 g NaOH-ot (4,99 mmol, 6 ekv.) adtunk az oldathoz. A bepárlási maradékból preparatív HPLC-s technikával való tisztítást (gradiens: MeCN: 0→4,5 perc : 10%→25%; t_R=3,6 perc), valamint a terméket tartalmazó frakciók liofilizálást követően a terméket enyhén sárga habként kaptuk (0,37 g, 82% kitermelés).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 8,04 (1H, t, *J*=7,8 Hz, aromás), 7,51 (2H, d, *J*=7,8 Hz, aromás), 5,05, 4,72, 3,73 (2x4+1x8H, s, -CH₂-), 4,29, (2H, td, *J*=13,4 Hz, -CH₂-); 3,32-3,20, 2,98 (3x2H, td, dt, *J*=12,2 Hz, -CH₂-), 2,65 (2H, m, -CH-), 2,06-1,95 (4H, m, -CH₂-), 1,70 (2x2H, dq, *J*=11,4, -CH₂-); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 177,6, 164,0, 151,4 (3x2C, *C*_{kvat.}), 141,1, 123,2 (1+2C,

aromás), 65,5, 61,2, 59,6, 59,2, 45,2, 42,8, 29,2, 28,7 (8x2C, -CH₂-), 41,4 (2C, -CH-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt}: 568,2742, [M+Na]⁺_{talált}: 568,2698.

N-(2-brómacetil)-4-benzil-piperidin (**30**)

Kihevíttet molekulaszűrővel ellátott gömblombikba 2,00 g 4-benzil-piperidint (**29**, 11,4 mmol, 1 ekv.) és 6,06 g kálium-foszfátot (28,5 mmol, 2,5 ekv.) mértünk be, majd a szilárd anyagokhoz 60 mL vízmentes diklórmétánt adtunk. A lombikra csepegtetőtölcsért szereltünk és argon gázzal „öblítettük” át. A csepegtetőtölcsérbe 1,50 mL 2-brómacetil-bromid (17,1 mmol, 1,5 ekv., 2,32 g/mL) 60 mL diklórmétánban történő oldásával kapott oldatát mértük be, majd jég-víz hűtőkeverék segítségével (~5 °C) hűtöttük és kevertetés mellett cseppenként adtuk hozzá a brómszármazék oldatát. Ezt követően eltávolítottuk a hűtőközeget és a továbbiakban a keveréket szobahőmérsékleten és argon atmoszféra alatt kevertettük 4 órán keresztül. A reakcióhoz 100 mL 0,5 M-os sósavoldatot öntöttünk, majd elválasztottuk a szerves fázist. A vizes fázist további 50 mL diklórmétánnal extraháltuk és az egyesített szerves fázist 2x100 mL telített NaHCO₃ oldattal, majd 1x100 mL telített NaCl oldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄ felett szárítottuk, a szárítószeret redős szűrőpapíron kiszűrtük, majd a szűrletről az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk. A termék narancssárga olaj (1,10 g, 33%-os kitermelés).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7,37-7,21 (5H, m, aromás), 4,61 (1H, d, *J*=12,9 Hz, -CH₂-), 3,95 (1+2H, m, -CH₂-), 3,09 (1H, t, *J*=12,9 Hz, -CH₂-), 2,64 (1+2H, m, -CH₂-), 1,81 (1+2H, m, -CH₂- + -CH-), 1,35-1,27 (2H, dq, *J*=12,1, 7,8 Hz, -CH₂-); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 164,8, 139,6 (1+1C, *C*_{kvat}.), 128,9, 128,2, 125,9 (5C, aromás), 46,9, 42,6, 42,4, 32,1, 31,4, 26,2 (6C, -CH₂-), 37,8 (1C, -CH-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt}: 318,0464, [M+Na]⁺_{talált}: 318,0445.

2,2'-[6-oxa-3,9,15-triazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11, 13-trien-3,9-diil]-bis[1-(1-(4-benzil)-piperidinil)-etán-1-on] (H_2 3,9-**OPC2AM**^{PipBn}) (**31**)

Az **A leírás** alapján: 0,25 g **O-piklént** (**8**, 1,21 mmol, 1,0 ekv.) és 0,84 g K_2CO_3 -ot (6,05 mmol, 5 ekv.) 30 mL vízmentes acetonitrilben szuszpendáltuk, majd a 0,72 g 1-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-brómetán-1-on (**30**, 2,42 mmol, 2,0 ekv.) vegyület 10 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát adagoltuk a szuszpenzióhoz. A terméket preparatív HPLC-s módszerrel tisztítottuk, amit liofilizáltunk (gradiens: MeCN: 0→8,0 perc : 25%→53%; t_R =6,6 perc). A célvegyület enyhén sárgás szilárd anyag (0,74 g, 95% kitermelés).

^1H -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 8,03 (1H, t, J =7,7 Hz, aromás), 7,47 (2H, d, J =7,7 Hz, aromás), 7,29 (4H, t, J =6,8 Hz, aromás), 7,22-7,17 (6H, m, J =6,8 Hz, aromás), 4,65, 4,25, 3,43, 2,56 (3x4+1x8H, s, $-CH_2-$), 4,37, 3,58 (2x2H, d, J =13,1 Hz, $-CH_2-$); 2,97 (2H, t, J =11,9 Hz, $-CH_2-$), 2,54 (2H, m, $-CH_2-$), 1,81 (2H, m, $-CH-$), 1,64 (4H, m, $-CH_2-$), 1,27-1,03 (2x2H, dq, $-CH_2-$); ^{13}C -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 163,1, 141,2 (2+4C, $C_{kvat.}$), 130,0, 129,2, 126,9, 123,2 (4+4+3+2C, aromás), 66,3, 60,0, 58,0, 57,9, 45,6, 43,2, 42,8, 32,6, 32,2 (9x2C, $-CH_2-$), 38,5 (2C, $-CH-$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[M+H]^+$ számolt: 638,4065, $[M+H]^+$ talált: 638,4062.

Dimetil-4-hidroxipiridin-2,6-dikarbonsavészter (**33**)

Egy gömblombikba 8,0 g kelidámsav x H_2O vegyületet mértünk be (**32**, 39,8 mmol, 1 ekv.), amit 250 mL metanolban szuszpendáltunk. A lombikot víz-jég hűtőkeverékkel 0 °C-ra hűtöttük, majd csepegtetőtölcsér segítségével 7,2 mL tionil-kloridot (99,4 mol, 2,5 ekv., 1,64 g/mL) adagoltunk hozzá 20 perc alatt, intenzív kevertetés közben. Az adagolást követően a reakcióelegyet 70 °C-ra melegítettük, kevertettük és analitikai HPLC-s módszerrel követtük a reakció előrehaladását (tapasztalataink alapján a reakció 4 óra alatt játszódott le). A reakció lejátszódását követően a lombikot hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A bepárlási maradékot 50 mL vízben oldottuk fel, majd ultrahangos fürdőn kezelve kristály kiválást tapasztaltunk, amelyet 2 órás hűtőben való hűtéssel segítettünk elő. A kristályokat hidegen, G3-as üvegszűrő segítségével kiszűrtük, majd hideg anyalúggal, valamint hideg éterrel mostuk és vákuum alatt tömegállandóságig szárítottuk. A kapott termék fehér por (7,97 g, 95%-os kitermelés).

^1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) 7,60 (2H, s, aromás), 3,97 (6H, s, $-\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ (ppm) 169,4, 149,9 (1+2C, $C_{\text{kvat.}}$), 165,9 (2C, C=O), 116,9 (2C, aromás), 53,4 (2C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z, pozitív mód): $[\text{M}+\text{H}]^+$ számolt: 212,0553, $[\text{M}+\text{H}]^+$ talált: 212,0497.

Dimetil-4-(benziloxi)-piridin-2,6-dikarbonsavészter (**34**)

Egy többnyakú gömblombikba 1,50 g dimetil-4-hidroxipiridin-2,6-dikarbonsavésztert (**33**, 7,10 mmol, 1 ekv.) és 9,82 g kálium-karbonátot (71,0 mmol, 10 ekv.) mértünk be, amelyhez 50 mL vízmentes acetonitrilt adtunk. A keveréket 30 percig kevertettünk, majd csepegtetőtölcsér segítségével 0,93 g benzil-bromid (7,81 mmol, 1,1 ekv.) 40 mL absz. acetonitrilben készített oldatát adagoltuk hozzá intenzív kevertetés közben szobahőmérsékleten. Majd az adagolást követően a reakciólegyet 70 °C-ra melegítettük és 12 órán keresztül ezen a hőmérsékleten reagáltattunk. A reakcióban lévő csapadékot forrón kiszűrtük (G3-üvegszűrőn) és forró acetonitrillel mostuk. A szűrletről az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk, majd a maradékot 100 mL kloroformban oldottuk fel és 1x100, majd 2x50 mL desztillált vízzel extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO_4 segítségével szárítottuk, majd a szárítószer eltávolítását követően az oldószert csökkentett nyomáson elpároltuk. Az így kapott termék fehér por (2,03 g, 95%-os kitermelés).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7,87 (2H, s, aromás), 7,43-7,34 (5H, m, aromás), 5,20 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,98 (6H, s, $-\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 166,7, 149,9, 134,7 (1+2+1C, $C_{\text{kvat.}}$), 165,2 (2C, C=O), 128,9, 128,8, 127,8, 114,9 (2+1+2+2C, aromás), 70,9 (1C, $-\text{CH}_2-$), 53,3 (2C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z, pozitív mód): $[\text{M}+\text{K}]^+$ számolt: 340,0582, $[\text{M}+\text{K}]^+$ talált: 340,0598.

4-(benziloxi)-piridin-2,6-dimetanol (**35**)

Egy kétnyakú gömblombikba 0,50 g dimetil-4-(benziloxi)-piridin-2,6-dikarbonsavésztert (**34**, 1,66 mmol, 1 ekv.) mértünk be, amit 10,0 mL metanolban szuszpendáltunk. A lombikot jég-víz hűtőkeverék segítségével 0 °C-ra hűtöttük, majd argon atmoszféra alá helyeztük és négy részletben 0,25 g nátrium-borohidridet (6,64 mmol, 4 ekv.) adagoltunk a szuszpenzióhoz. A keveréket előbb szobahőmérsékletre, majd 80 °C-ra melegítettük és ezen hőmérsékleten kevertettük mindaddig, míg a kiindulási vegyület teljes mértékben beoldódott. A reakciót analitikai HPLC-s módszer segítségével

köveltük, amely alapján a reakció két óra alatt lezajszódott. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson elpároltuk, a bepárlási maradékhoz 10 mL telített K_2CO_3 -ot adtunk és 1 órán keresztül intenzíven tovább kevertettük. A kevertetést követően a vizes fázist 3x15 mL diklórmétánnal extraháltuk. A szerves frakciók egyesítését követően vízmentes Na_2SO_4 segítségével szárítottunk, kiszűrtük a szárítószert, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Ezen lépések fehér port anyagot eredményeztek (0,32 g, 79%-os kitermelés).

^1H -NMR ($DMSO-d_6/400$ MHz): δ (ppm) 7,47-7,35 (5H, m, aromás), 6,94 (2H, s, aromás), 5,37 (2H, t, $J=5,9$ Hz, $-OH$) 5,20 (2H, s, $-CH_2-$), 4,46 (4H, d, $J=5,9$ Hz, $-CH_2-$); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6/400$ MHz): δ (ppm) 165,8, 163,1, 136,4 (1+2+1C, $C_{kvat.}$), 128,5, 128,1, 127,7, 104,7 (2+1+2+2C, aromás), 69,0, 64,0 (1+2C, $-CH_2-$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[M+K]^+$ számolt: 268,0944, $[M+K]^+$ talált: 268,0962.

4-(benziloxi)-2,6-bisz(klórmetil)-piridin (**36**)

Egy gömblombikba 1,00 g 4-(benziloxi)-piridin-2,6-dimetanolt (**35**, 4,08 mmol, 1 ekv.) mértünk be, majd jég-víz hűtőkeverék segítségével 0 °C-ra hűtöttük. A lombikra csepegtetőtölcsért szereltünk, amelybe 10 mL tionil-kloridot (25 ekv.) mértünk be. A reakcióközeghez lassan, kevertetés mellett hozzáadagoltuk a tionil-kloridot, majd eltávolítottuk a hűtőközeget és a reakcióelegyet 90 °C-ra fűtve kevertettük, miközben a reakció előrehaladását analitikai HPLC-s módszerrel követtük. A reakció lezajszódását követően a lombik tartalmát lehűtöttük és kevertetés mellett lassan, 100 mL hideg dietil-éterhez adagoltuk. A kivált szilárd anyagot G3-as üvegszűrő segítségével szűrtük, és kevés (3x5 mL) hideg éterrel mostuk és levegő átszívattal tömegállandóságig szárítottuk. A csapadékhoz 50 mL desztillált vizet adtunk és a keverék pH-ját porított NaOH-dal semlegesre (pH~7) állítottuk. Az így kapott oldatot egy éjszakára hűtőbe helyeztük, ami kristálykiválást eredményezett. A kristályokat G3-as üvegszűrőn kiszűrtük és kevés hideg vízzel mostuk, majd vákuum alatt tömegállandóságig szárítottuk. Az előállított termék fehér por (0,88 g, 76%-os kitermelés).

^1H -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 7,47-7,37 (5H, m, aromás), 7,07 (2H, s, aromás), 5,18 (2H, s, $-CH_2-$), 4,61 (4H, s, $-CH_2-$); ^{13}C -NMR (CD_3CN): δ (ppm) 167,5, 159,2, 136,9 (1+2+1C, $C_{kvat.}$), 129,6, 129,3, 128,9, 110,2 (2+1+2+2C, aromás),

71,0, 47,6 (1+2C, -CH₂-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+Na]⁺_{számolt}: 304,0266 [M+Na]⁺_{talált}: 304,0263.

Bisz(2-(N-benzil-aminoetil))-éter (37)

Egy gömblombikban 500 mL vízmentes etanolt, 6,50 g bisz(2-aminoetil)-étert (3, 62,4 mmol, 1 ekv.) majd 12,0 mL benzaldehydet (0,12 mol, 1,9 ekv.) mértünk össze. Szobahőmérsékleten, CaCl₂-os csővel zárt reakcióedényben kevertettük a reakcióelegyet, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követtük (CHCl₃:MeOH:NH₃ = 9:1:0,05). A kondenzációs reakció lejátszódását követően 4 részletben 4,72 g NaBH₄-et (0,13 mmol, 2,0 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez (az adagolások között 20-20 percet várva), majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten tovább kevertettük, miközben analitikai HPLC-s módszerrel ellenőriztük a reakció előrehaladását. A reakció leállítását 100 mL víz segítségével valósítottuk meg, majd a teljes reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A bepárlási maradékot 500 mL diklórmétánbanban oldottuk vissza és 2x250 mL desztillált vízzel extraháltuk. A szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottuk, majd leszűrtük és az oldószert csökkentett nyomáson bepárooltuk. Termékként sárga olajat kaptunk (16,6 g, 94%-os kitermelés).

¹H-NMR (CDCl₃/400 MHz): δ (ppm) 7,34-7,25 (10H, m, aromás), 3,82 (4H, s, -CH₂-), 3,59, 2,81 (2x4H, t, J=5,3 Hz, -CH₂-), 2,71 (2H, s, -NH-); ¹³C-NMR (CDCl₃/400 MHz): δ (ppm) 139,8 (2C, C_{quat.}, aromás), 128,6, 128,4, 127,2 (4+4+2C, aromás), 70,2, 53,8, 48,6 (3x2C, -CH₂-); ESI-MS (m/z, pozitív mód): [M+H]⁺_{számolt}: 285,1961, [M+H]⁺_{talált}: 285,1961.

Ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))-bisz(benzilazándiil))-diacetát (38)

A termék előállítása során az A leírást alkalmaztuk. 1,92 g bisz(2-(N-benzil-aminoetil))-éterhez (37, 6,75 mmol, 1 ekv.) 1,87 g kálium-karbonátot (13,5 mmol, 2 ekv.) adtunk, majd 150 mL acetonitrilbe szuszpendáltuk. 1,99 mL tercbutil-2-brómacetátot (13,5 mmol, 2 ekv.) 50 mL vízmentes acetonitrilben oldottuk fel, és jég-víz hűtőközeg alkalmazása (~5 °C) mellett az alkilezőszert a reakcióhoz csepegtettük csepegtetőtölcsér segítségével 30 perc alatt. A reakció lejátszódását követően a célvegyületet preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk meg (gradiens: MeCN: 0→7,5 perc : 25%→36%; t_R =

5,7 perc), majd a tiszta frakciókat liofilizáltuk. A termék narancsszínű olaj (1,15 g, 33%-os kitermelés).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7,31-7,18 (10H, m, aromás), 3,82, 3,26 (2x4H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,49, 2,86 (2x4H, t, $J=5,7$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1,40 (18H, s, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 170,8 (2C, C=O), 139,1 (2C, $C_{\text{kvat.}}$, aromás), 129,0, 128,3, 127,1 (4+4+2C, aromás), 80,8 (2C, $C_{\text{kvat.}}$), 69,9, 58,7, 55,6, 53,1 (4x2C, $-\text{CH}_2-$), 28,3 (6C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[\text{M}+\text{H}]^+$ számolt: 513,3323, $[\text{M}+\text{H}]^+$ talált: 513,3324.

Ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))-bisz(azándiil))-diacetát (**39**)

Vastagfalú, nyomásálló edénybe 0,50 g ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))-bisz(benzilazándiil))-diacetát (**38**, 0,975 mmol, 1 ekv.) 40 mL vízmentes etanolban készített oldatát adagoltuk, az edényt argonnal feltöltöttük, majd 31 mg Pd/C katalizátort (0,293 mmol, 0,3 ekv.) mértünk bele. A keveréket Parr-hidrogénező készülék segítségével 50 psi H_2 gáz nyomás segítségével 12 órán keresztül hidrogéneztek. A katalizátort redős szűrőpapír segítségével kiszűrtük, majd a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Termékként enyhén sárga színű olajat kaptunk (0,31 g, 97%-os kitermelés).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ (ppm) 3,48, 2,70 (2x4H, t, $J=5,3$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3,24 (4H, s, $-\text{CH}_2-$), 1,44 (18H, s, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ (ppm) 172,6 (2C, C=O), 81,4 (2C, $C_{\text{kvat.}}$), 71,1, 52,2, 49,3 (3x2C, $-\text{CH}_2-$), 28,4 (6C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z , pozitív mód): $[\text{M}+\text{H}]^+$ számolt: 355,2203, $[\text{M}+\text{H}]^+$ talált: 355,2206.

3,9-Ditercbutil-13-(benziloxi)-6-oxa-3,9,15-triazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trién-3,9-diacetát (**40**)

Kihevítt molekulaszitát tartalmazó többnyakú lombikba 416 mg kálium-karbonátot (3,01 mmol, 10 ekv.) és 25 mg kálium-jodidot (0,15 mmol, 0,5 ekv.) mértünk be. A lombik tartalmához 100 mg ditercbutil-2,2'-((oxibisz(etán-2,1-diil))-bisz(azándiil))-diacetát (**39**, 0,301 mmol, 1 ekv.) 10 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát adtuk. A lombikra csepegtetőtölcsért szereltünk és a reakcióedényt argon atmoszféra alá helyeztük. Csepegtetőtölcsérbe bemértünk 85 mg 4-(benziloxi)-2,6-bisz(klórmetil)-piridin (**36**, 0,301 mmol, 1 ekv.) 20 mL vízmentes acetonitrilben készített oldatát, majd lassan hozzácsepegtettük a szobahőmérsékletű, kevertetett reakcióelegyhez. Az adagolást követően a

reakcióközeget 70 °C-ra melegítettük argon atmoszféra alatt és analitikai HPLC-s technikával követtük az átalakulást. A reakcióközezből kivált csapadékot forrón szűrtük (G3-as üvegszűrőn) és meleg acetonitrillel mostuk. A szűretet bepárlást követően a terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk (gradiens: MeCN: 0→8,0 perc : 40%→53%; t_R =6,5 perc) és liofilizáltuk. A termék enyhén sárga színű szilárd anyag (87 mg, 53%-os kitermelés).

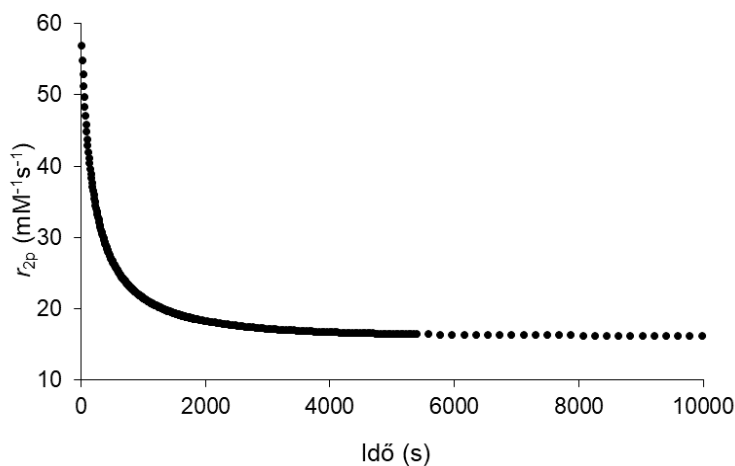
^1H -NMR (CDCl_3 /400 MHz): δ (ppm) 7,43-7,35 (5H, m, aromás), 7,13 (2H, s, aromás), 5,31, 4,34, 3,57 (2+4+4H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,38, 2,97 (2x4H, t, $J=4,5$ Hz - CH_2-), 1,46 (18H, s, $-\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 170,8 (2C, C=O), 170,7, 155,5, 133,9 (1+2+1C, $C_{\text{kvat.}}$), 129,0, 128,2, 127,9, 109,3 (1+3x2C, aromás), 82,1 (2C, $C_{\text{kvat.}}$), 72,6, 68,4, 57,4, 56,7, 56,4 (1+4x2C, $-\text{CH}_2-$), 28,2 (6C, $-\text{CH}_3$); ESI-MS (m/z, pozitív mód): $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{számolt.}: 542,3225, $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{talált.}: 542,3233.

13-Benziloxi-6-oxa-3,9,15-triazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-3,9-diecetsav (H_2 **13-BnO-3,9-OPC2A**) (**41**)

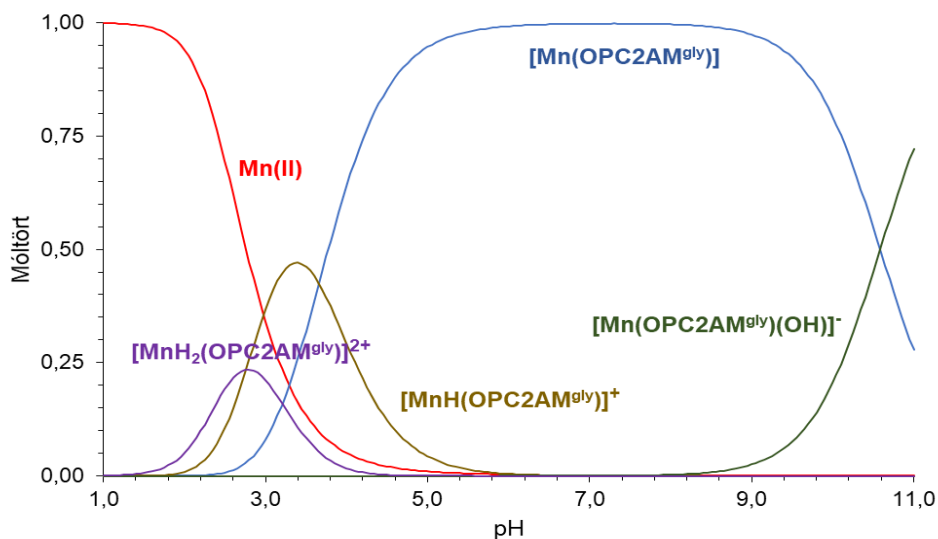
Az elszappanosítást a ***B leírás*** alapján végeztük, melynek során 0,15 g **40** származékot (0,277 mmol, 1 ekv.) 15,0 mL vízmentes etanolban oldottunk és 66,5 mg NaOH-ot (1,66 mmol, 6 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez. A terméket preparatív HPLC-s technikával tisztítottuk (gradiens: MeCN: 0→7,0 perc : 18%→30%; t_R = 5,4 perc), amely a liofilizást követően fehér szilárd anyagot eredményezett (77 mg, 65% kitermelés).

^1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) 7,49-7,38 (5H, m, aromás), 7,26 (2H, s, aromás), 5,36, 4,38, 3,74 (2+4+4H, s, $-\text{CH}_2-$), 3,47, 3,04 (2x4H, t, $J=4,5$ Hz - CH_2-); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ (ppm) 174,6 (2C, C=O), 172,0, 157,2, 135,9 (1+2+1C, $C_{\text{kvat.}}$), 130,0, 129,9, 129,2, 110,0 (1+2+2+2C, aromás), 73,3, 69,6, 58,2, 57,5, 56,3 (1+4x2C, $-\text{CH}_2-$); ESI-MS (m/z, pozitív mód): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ _{számolt.}: 452,1792, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ _{talált.}: 452,1787.

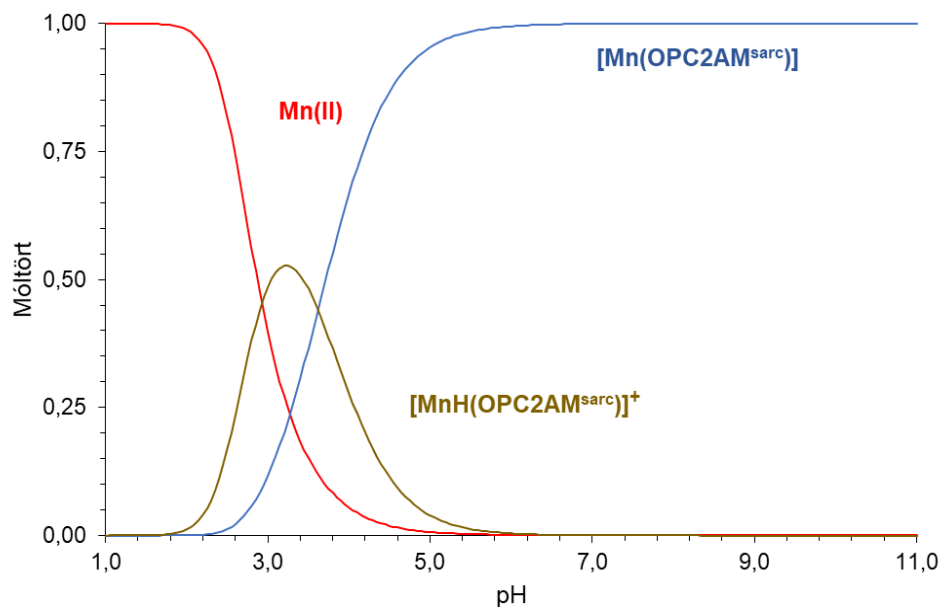
II. Ábraanyag



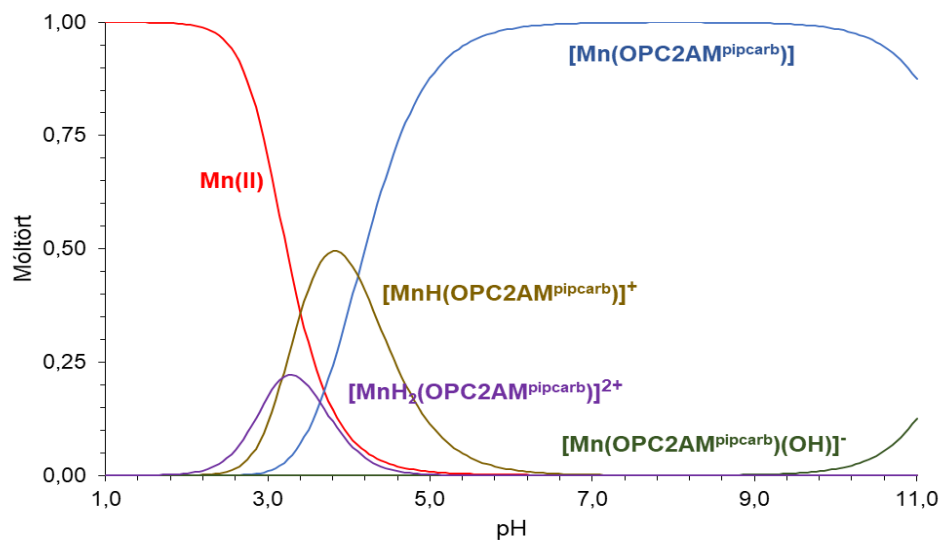
F01. ábra: A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2AM}^{\text{pipearb}})]$ -komplex képződésének követése relaxometriás módszerrel ($\text{pH}=3,88$, $I=0,15 \text{ M}$, 25°C , $1,41 \text{ T}$ térerő)



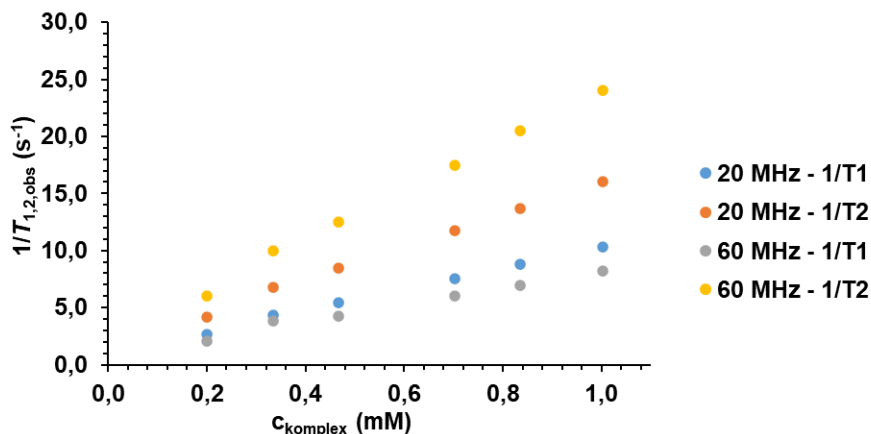
F02. ábra: A $[\text{Mn}(\text{3,9-OPC2AM}^{\text{gly}})]$ -komplexre jellemző koncentráció eloszlási görbék ($c_L=c_{\text{Mn}^{2+}}=1 \text{ mM}$) ($T=25^\circ \text{C}$, $I=0,15 \text{ M NaCl}$)



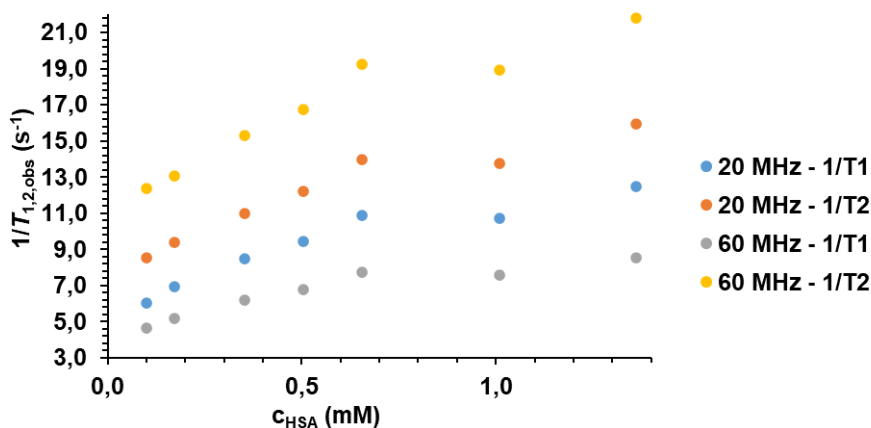
F03. ábra: A $[\text{Mn}(3,9\text{-OPC2AM}^{\text{sarc}})]$ -komplexre jellemző koncentráció eloszlási görbék ($c_L = c_{\text{Mn}^{2+}} = 1 \text{ mM}$) ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,15 \text{ M NaCl}$)



F04. ábra: A $[\text{Mn}(3,9\text{-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ -komplexre jellemző koncentráció eloszlási görbék ($c_L = c_{\text{Mn}^{2+}} = 1 \text{ mM}$) ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,15 \text{ M NaCl}$)



F05. ábra: A $[\text{Mn}(\text{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -komplex hatása a minta relaxivitására állandó HSA koncentráció (0,7 mM) mellett ($\text{pH}=6,0$, $I=0,15 \text{ M}$, 25°C).



F06. ábra: A $[\text{Mn}(\text{13-BnO-3,9-OPC2A})]$ -komplex (0,4 mM) relaxometriás titrálása HSA-val ($\text{pH}=6,0$, $I=0,15 \text{ M}$, 25°C).