



**POTENCIÁLISAN BIOLÓGIAILAG AKTÍV MAKROCIKLUSOK
SZINTÉZISE, ANALITIKAI ALKALMAZÁSUK ÉS
KOORDINÁCIÓS KÉMIAI TULAJDONSÁGUK VIZSGÁLATA**

**SYNTHESIS OF POTENTIALLY BIOLOGICAL ACTIVE
MACROCYCLIC COMPOUNDS, STUDY OF THEIR
ANALYTICAL APPLICATIONS AND COMPLEXATION
PROPERTIES**

Doktori (PhD) értekezés tézisei
PH.d. theses

Iványi Tímea

Témavezető:
Dr. Lázár István
egyetemi docens

Debreceni Egyetem
Természettudományi Kar
Debrecen, 2005

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A makrociklusos vegyületek, ezen belül a poliaza-, poliaza-polioxa cikloalkánok az elmúlt néhány évtizedben jelentős vegyületcsaláddá fejlődtek a laboratóriumi alapkutatások, az alkalmazott kutatások és a gyakorlati alkalmazások tekintetében egyaránt. Sokrétű felhasználási területük között szerepel például az élő szervezetben történő szelektív fémionmegkötés és transzportálás, intracelluláris fémionkoncentráció meghatározása, MRI és CEST kontrasztanyagként történő alkalmazás, és egyes fémmérgeзések kezelése. A fémionok mellett kisebb molekulákkal *host-guest* komplex kialakítására is alkalmasak, ezen alapulnak azok a fémionok, valamint gyógyszerhatóanyagok minőségi és mennyiségi meghatározására szolgáló kromatográfiás analitikai módszerek, amelyek makrociklusos molekulákat használnak szelektorként.

Régóta alkalmazzák azt az eljárást, amely során az egyébként rosszul felszívódó ionos vegyületeket, gyógyszerhatóanyagot vagy kontrasztanyagot labilis, hidrolizáló észteresített vegyület formájában juttatják a szervezetbe. A könnyen hidrolizáló észtercsoportokat tartalmazó molekulák jó lipofilitásuk következtében könnyebben áthatolnak a sejtmembránon, ezáltal könnyebben eljutnak a célszervekhez/szövetekhez, és fiziológias körülmények között, általában enzimikus hatásra (pl. észteráz enzim) a hidrofil formájú hatóanyaggá alakulnak át. Ez a tulajdonság kiemelkedően fontos például a bőrön keresztül felszívódó gyógyszerkészítményeknél, amikor az észteresítéssel a hatóanyag bőrön keresztül történő átjutását segítik elő; vagy olyan észteresített nyíltláncú ligandumok esetében, amelyeket hatékonyan használtak ^{144}Ce és a ^{91}Y radioaktív izotópok májból történő kiürülésének javítására.

Az optikai izomerek elválasztása az analitikai kutatások egy kiemelkedően fontos területe, ugyanis pl. a gyógyszerek hatóanyagának enantiomerjei gyógyászatilag különböző tulajdonsággal rendelkezhetnek. Biomolekulák esetében a legelterjedtebben használt királis kromatográfiás technikák a nagynyomású folyadékkromatográfia (HPLC) és a kapilláris elektroforézis (CE). Speciális esetben a királis elválasztáshoz olyan, optikailag tiszta makrociklusokat használnak, amelyek üreg vagy gyűrűméretükből adódóan az elválasztás során kölcsönhatásba lépnek az enantiomer szubsztrátokkal, például diasztereomer molekulakomplexeket képezve. A legszélesebb körben használt szelektorok a különböző ciklodextrinek és azok származékai, valamint korlátozott számban koronaétereket és kalixaréneket is alkalmaznak. A kereskedelmi forgalomban ezidáig egyetlen királis, koronaéter alapú szelektor ($18\text{C}6\text{H}_4$), valamint

egyetlen királis koronaéterrel módosított szilikagél állófázis (CROWNPACK CR (+)) terjedt el.

A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén közel 15 éve folynak kutatások új, kimagaslóan nagy fémion-szelektivitással bíró, a gyakorlatban több területen is alkalmazható makrociklusos vegyületek előállítására. Ennek a munkának a folytatásaként olyan új, makrociklusos származékok előállítását, koordinációs kémiai és kromatográfias vizsgálatát tűztük ki célul, amelyek specifikus komplexképző tulajdonságuk révén magukban hordozzák a gyakorlati alkalmazás lehetőségét akár biokémiai, orvosdiagnosztikai és analitikai téren. Céljaink között szerepelt olyan új makrociklusos észterszármazékok előállítása és vizsgálata, amelyek lipofil észtercsoportjaiknak köszönhetően az élő sejtbe bejutnak, és ezáltal alkalmasak lehetnek a toxikus fémionok szervezetből történő kiürülésének elősegítésére, meggyorsítására. Célunk volt továbbá olyan, peptid oldalláncot tartalmazó makrociklusos származékok előállítása, amelyek szelektív komplexképző tulajdonságukból eredően az orvosdiagnosztikai és terápiás területek mellett, analitikai téren (CE, HPLC) is alkalmazhatók lehetnek.

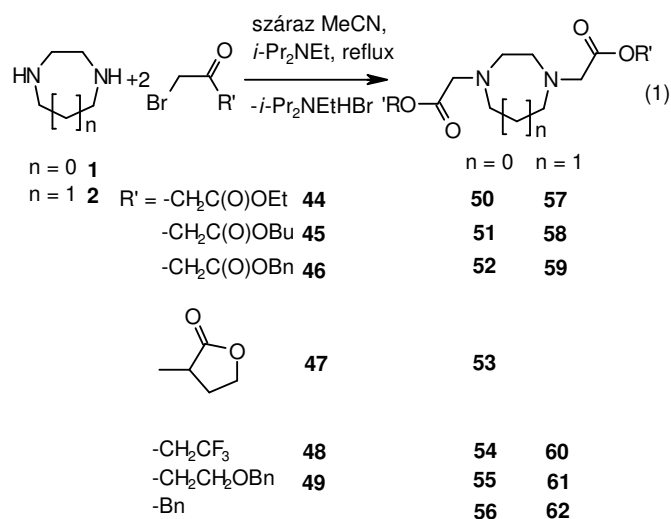
2. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Szintetikus munkánk során főként félmikropreparatív módszereket alkalmaztunk, a kísérleteket elsősorban vízmentes közegben és nitrogénatmoszférában végeztük, a reakcióelegyek feldolgozása során többször alkalmaztuk a Schlenk-típusú szűrési és extrahálási technikát. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyrétegkromatográfiát, a reakcióelegyek tisztítására oszlopkromatográfiát és száraz oszlopos vákuum kromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületek azonosítását és szerkezetének vizsgálatát ^1H -, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HETCORR, IR, röntgendiffrakciós, Maldit-TOF, fajlagos forgatóképesség és elemanalízis mérésekkel végeztük. A vegyületek protonálódási állandóinak és az egyes fémionokkal alkotott komplexei stabilitási állandóinak meghatározására pH-potenciometriás és NMR-spektroszkópiás eljárásokat használtunk. Az észterszármazékok hidrolitikus tulajdonságainak meghatározását *in vitro* körülmények között végeztük, a hidrolízis folyamatát NMR mérésekkel követtük nyomon. Az előállított vegyületek kromatográfias alkalmazhatóságát kapilláris elektroforézissel és mikroemulziós elektrokinetikus kromatográfiával, konformációs tulajdonságait molekulamechanikai és szemiempirikus kvantumkémiai számításokkal tanulmányoztuk.

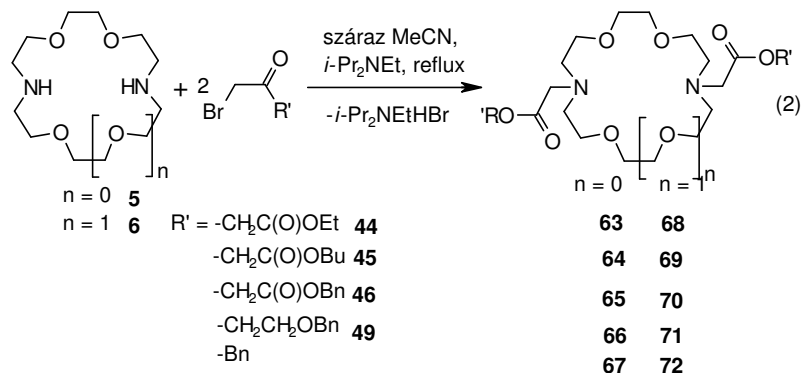
3. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

3.1. Hidrolizáló oldalláncot tartalmazó észterszármazékok előállítása

Az általunk kidolgozott eljárásokkal különböző hidrolizáló észterszármazékokat állítottunk elő (50-72, 74-77, 86-89). Az egyik eljárás szerint α -bróm-karbonsavészter-származékokat kapcsoltunk gyűrűs diaminokhoz és polioxa-diaza-koronaéterekhez (1, 2. ábra).

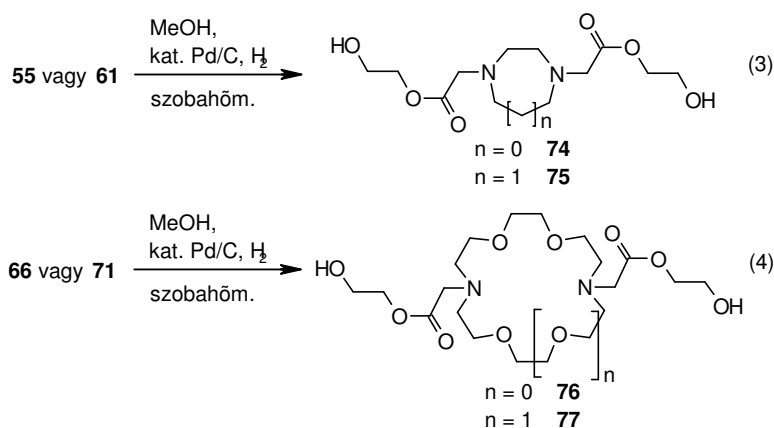


1. ábra Gyűrűs diaminok hidrolizáló észtercsoportot tartalmazó származékainak előállítása



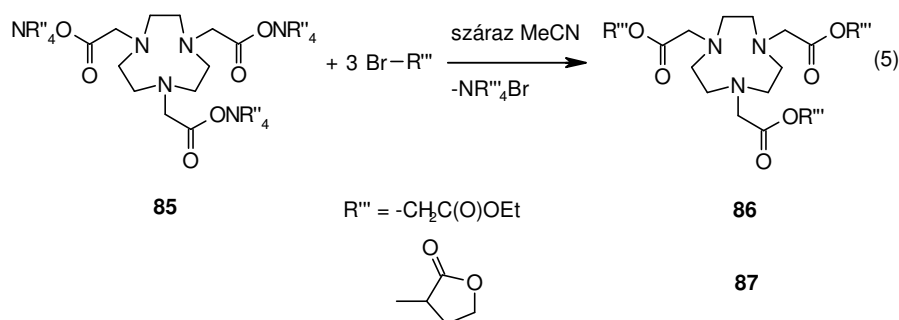
2. ábra Diaza-koronaéterek hidrolizáló észtercsoportot tartalmazó származékainak előállítása

Bróm-ecetsav-hidroxi-etil-észterből és gyűrűs diaminból kiindulva az *N*-2-hidroxi-etil-acetát oldalláncot tartalmazó diamin származékok előállítását, mellékreakciók lejátszódása miatt nem tudtuk megvalósítani. A **74-77** célvegyületekhez az **55, 61, 66, 71** származékok katalitikus hidrogénezése útján jutottunk (3. ábra).



3. ábra *N*-benziloxi-acetát oldalláncot tartalmazó származékok katalitikus hidrogénezése

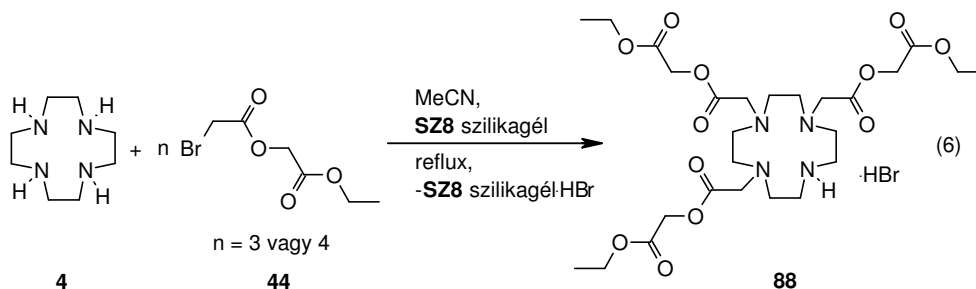
Az eljárás gyűrűs diaminok esetén jól használhatónak bizonyult, azonban poliazamakrociklusos vegyületekre nem vagy csak nagyon korlátozottan tudtuk kiterjeszteni. Kidolgoztunk egy olyan eljárást, amelyben több poliaza-makrociklusos észterszármazék előállítását oldottuk meg a makrociklusos vegyületek acetát- illetve észterszármazékaiból egyszerűen előállítható tetraalkilammónium-sóin keresztül történő alkilezéssel (4. ábra).



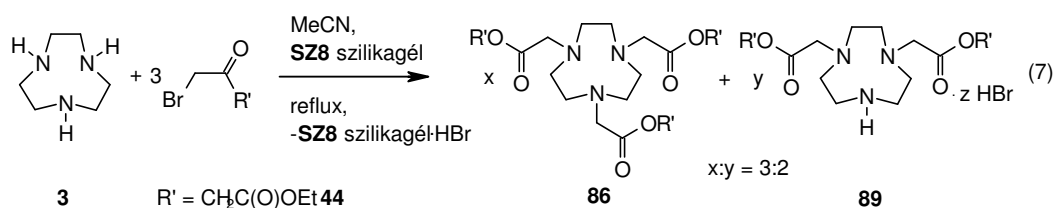
4. ábra Az 1,4,7-triaza-ciklononán hidrolizáló észterszármazékainak előállítása $NOTA-NEt_4$ sóból kiindulva

A harmadik módszert poliaza-makrociklusokra fejlesztettük ki, amellyel dietanol-aminnal módosított szilikagél felhasználásával, védőcsoport használata nélkül

regioszelektíven szubsztituált származékok állíthatók elő (5, 6. ábra). Ezzel az új módszerrel a regioszelektíven módosított származékok előállításához szükséges reakciólépések száma a védőcsoportot alkalmazó szintézisekhez képest jelentősen lecsökken, az elreagált szilikagél könnyen eltávolítható a reakcióelegyből, és semlegesítést követően újra felhasználható.



5. ábra Részlegesen szubsztituált, hidrolizáló észtercsoportot tartalmazó ciklén-származék előállítása



6. ábra Részlegesen szubsztituált, hidrolizáló észtercsoportot tartalmazó 1,4,7-triaza-ciklononán származék előállítása

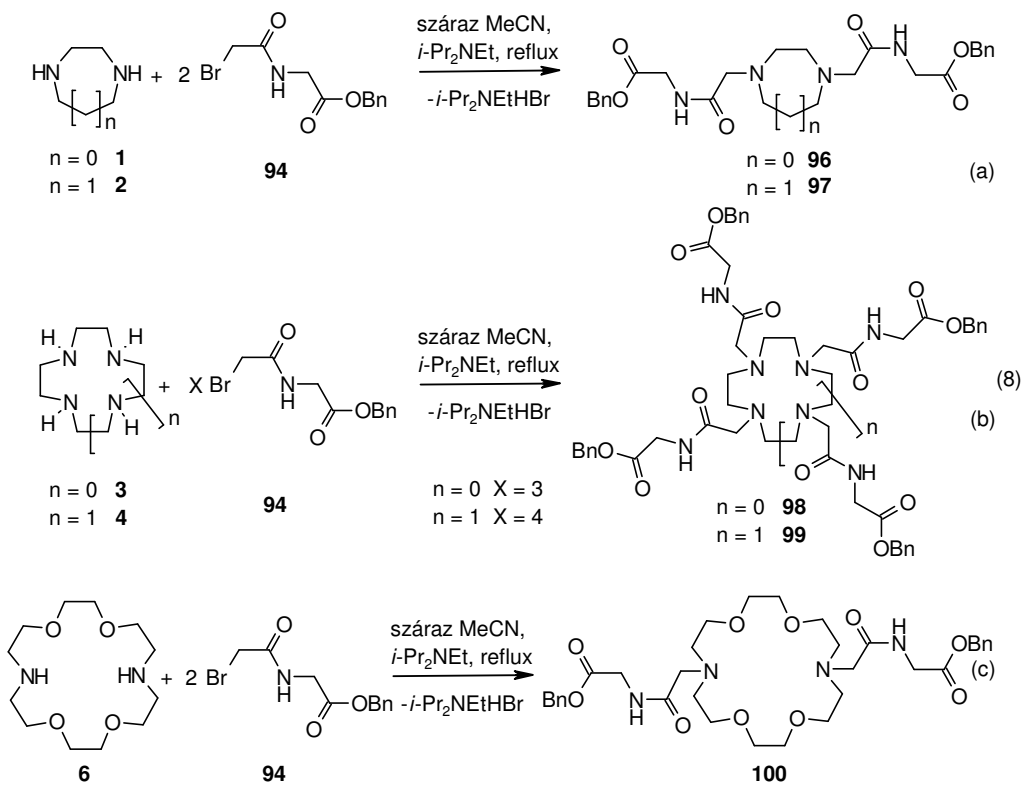
3.2. Az előállított makrociklusos-észterszármazékok hidrolízisének vizsgálata

A különböző hidrolizáló észterszármazékok hidrolízisebességének meghatározásához, és a hidrolízis során keletkező termékek azonosításához a vizsgálatokat piperazin származékokkal (50, 51, 54, 74, 84), mint modellvegyületekkel hajtottuk végre, majd makrociklusos származékok felhasználásával bizonyítottuk, hogy a gyűrűméret nem befolyásolja az oldalláncok hidrolitikus tulajdonságát. Kimutattuk, hogy a vizsgált észterszármazékok közül az *N*-etoxi- / és *N*-butoxi-karbonil-metil-acetát származékok (50, 51) elegendően nagy stabilitást mutatnak a spontán hidrolízissel szemben, és enzimatis hidrolízis-vizsgálatok alapján a célfelhasználás szempontjából elfogadható időn belül a vizsgált diamin/makrociklusos

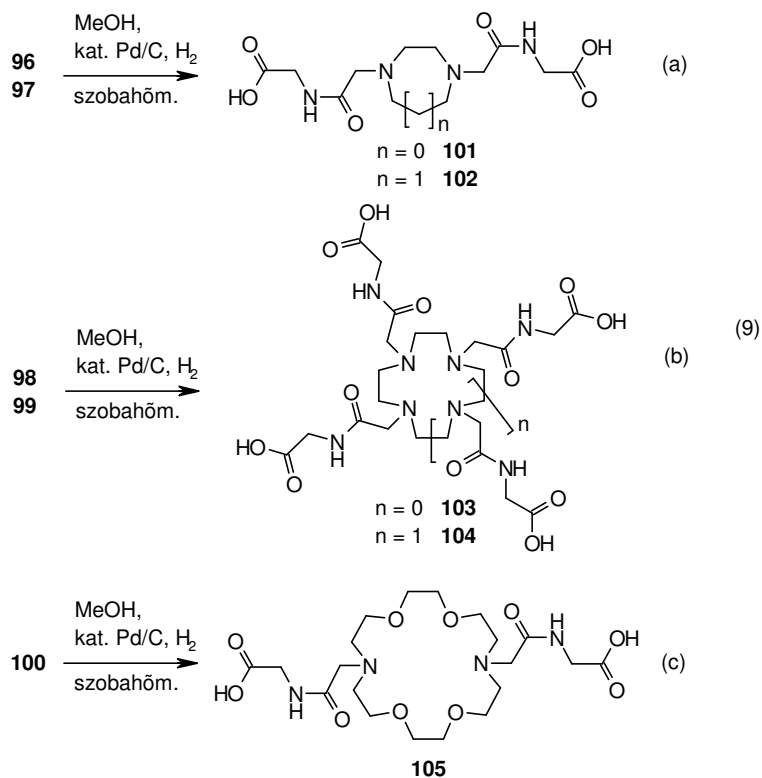
vegyület szabad karboxi-metil-csoportot tartalmazó komplexképző származékává hidrolizálnak. Májhomogenizátumon és májszeleteken végzett kísérletek során megállapítottuk, hogy az *N*-etoxi-/ és *N*-butoxi-karbonil-metil-acetát oldalláncokat tartalmazó diaza-koronaéter származékok képesek bejutni az élő májszövetekbe, és a szöveteken belül enzimek hatására a fémionok szelektív megkötésére alkalmas karboxi-metil-származékká, az ODDA-vá alakulnak át. Kimutattuk, hogy az ODDA a vizsgált észterszármazékokhoz képest önmagában sokkal kisebb hatékonysággal jut be az élő szövetekbe, ezáltal igazoltuk, hogy a makrociklusos vegyületek élő szervezetbe történő bejuttatásához a lipofil észtercsoportok kialakításának nagyon fontos szerepe van.

3.3. Oldalláncban peptidkötést tartalmazó makrociklusos molekulák előállítás

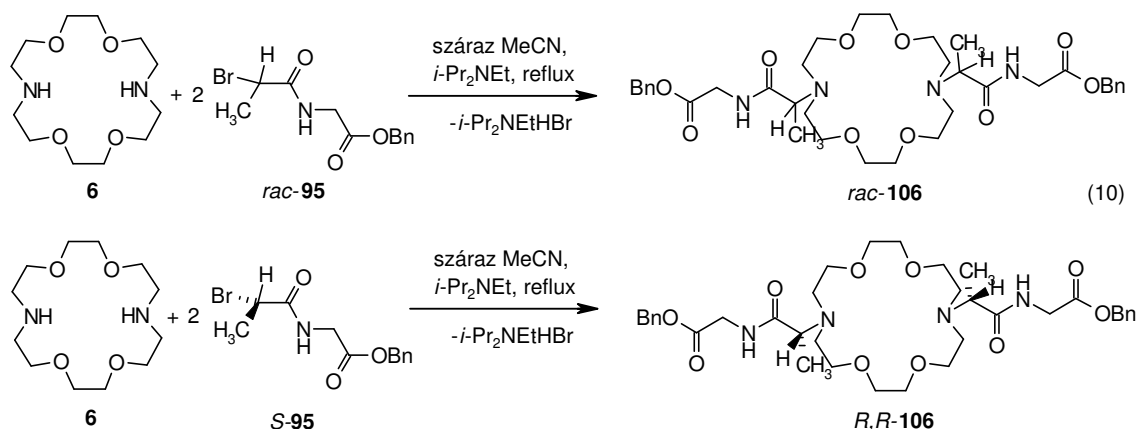
Kétféle, peptidkötést tartalmazó oldalláncokkal (*N*-acetyl-amino-ecetsav és a *N*-propionil-amino-ecetsav) szubsztituált peptidszármazékokat állítottunk elő. Az *N*-acetyl-amino-ecetsav oldallánccal valamennyi vizsgált gyűrűs diamin, Kryptofix-22 diaza-koronaéter és poliaza-makrociklus diszubsztituált származékát, az *N*-propionil-amino-ecetsav oldallánccal a Kryptofix-22 diaza-koronaéter mono-, és diszubsztituált származékait szintetizáltuk. A diszubsztituált származékokat a megfelelő bróm-származék-benzil-észter makrociklusos vegyülethez történő kapcsolásával (**96-100**, *rac-106*, *R,R-106*), majd a benzilcsoport katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolításával (**101-105**, *rac-107*, *R,R-107*) szintetizáltuk (7-10. ábra)



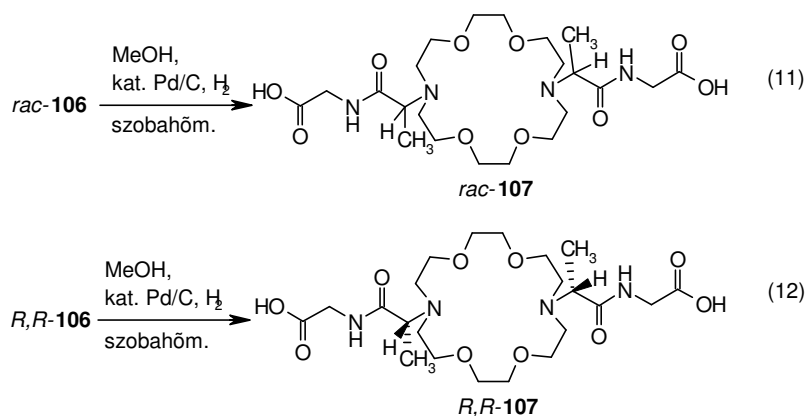
7. ábra Ciklikus diaminok, poliaza-makrociklusok és diaza-koronaéter *N*-acetyl-amino-ecetsav-benzil észtereinek előállítása



8. ábra Ciklikus diaminok, poliaza-makrociklusok és diaza-koronaéter *N*-acetyl-amino-ecetsav származékainak előállítása

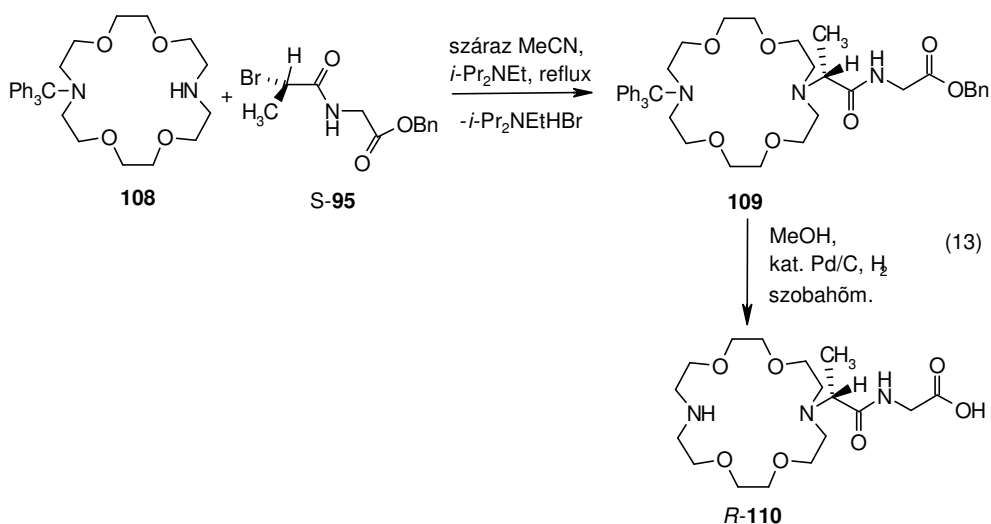


9. ábra Diaza-koronaéter *N*-propionil-amino-ecetsav-benzil észtereinek előállítása

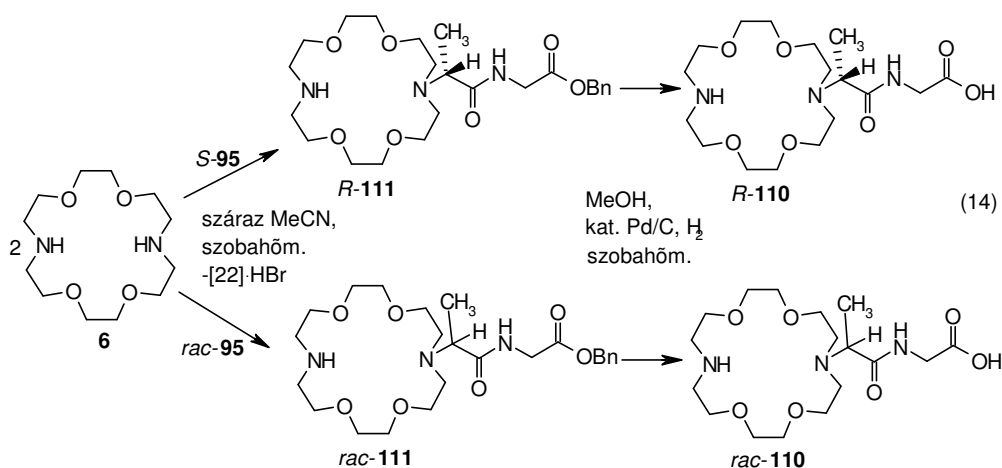


10. ábra Diaza-koronaéter *N*-propionil-amino-ecetsav származékainak előállítása

A monoszubsztituált, *N*-propionil-amino-ecetsav oldalláncot tartalmazó Kryptofix-22 származékot kétféle eljárással állítottuk elő, a bróm-propionil-amino-ecetsav-benzil-észtert a tritil-csoporttal regioszelektíven védett diaza-koronaéterrel (11. ábra), illetve a szubsztituátlan kiindulási Kryptofix-22 feleslegével reagáltattuk (12. ábra) (*R*-**111**, *rac*-**111**), majd a tritil- és benzilcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk (*R*-**110**, *rac*-**110**).



11. ábra Monoszubsztituált, *N*-propionil-amino-ecetsav oldalláncot tartalmazó Kryptofix-22 származék előállítását monotritil-Kryptofix-22-ből kiindulva



12. ábra Monoszubsztituált, *N*-propionil-amino-ecetsav oldalláncot tartalmazó Kryptofix-22 származékok előállítását Kryptofix-22-ből kiindulva

A diszubsztituált *rac*-106 és *R,R*-106 benzil-észterek esetében azonosítottuk és izoláltuk a peptidkötés gátolt rotációja miatt kialakuló *cisz*- és *transz*-izomereket. A monoszubsztituált *rac*-111 és *R*-111 esetében csak a *cisz*-izomer képződött.

3.4. Oldalláncban peptidkötést tartalmazó makrociklusos molekulák komplexképző tulajdonságainak vizsgálata

Az előállított peptidszármazékok protonálódási állandóinak, valamint egyes fémkomplexeinek stabilitási állandóinak meghatározásához pH-potenciometriás és ^1H NMR spektroszkópiás méréseket alkalmaztunk. A kétféle módszerrel meghatározott

protonálódási állandók jó egyezést mutattak. Megállapítottuk, hogy a diszubsztituált, *R,R*-**107** szterikus okok miatt stabilabb komplexeket képez, mint a racém *rac*-**107** származéka, azaz a molekula konfigurációjának számottevő szerepe van a komplexképzésben. Kimutattuk, hogy valamennyi előállított Kryptofix-22 származék figyelemre méltóan nagy Pb^{2+}/Zn^{2+} illetve Cd^{2+}/Zn^{2+} szelektivitást mutat, nagyobb, mint a karboxi-metil-származék, az ODDA. Az eredmények alapján a Kryptofix-22 peptidszármazékok potenciálisan alkalmasak lehetnek az élő szervezetbe jutott Pb^{2+} - illetve Cd^{2+} -ionok eltávolítására anélkül, hogy a létfontosságú Zn^{2+} -ionok intracelluláris koncentrációját számottevően csökkentenék. A DOTAGly Eu(III)-ionnal alkotott komplexének kinetikai tulajdonságát tanulmányozva megállapítottuk, hogy fiziológiai körülmények között az $[Eu(DOTAGly)]^-$ komplex formájában létezik, és kinetikailag megfelelően inert ahhoz, hogy alkalmas legyen az orvosdiagnosztikában nagy érdeklődéssel bíró CEST-kontrasztanyagként történő felhasználására.

3.5. Királis diaza-koronaéter származékok kromatográfiai alkalmazhatósága

Kapilláris elektroforézis Megvizsgáltuk a monosubsztituált, *N*-propionil-aminoecetsav oldallánccal rendelkező *R*-**110** és *rac*-**110** származékok primeraminovegyületek enantiomerjeinek elválasztására gyakorolt hatását. Megállapítottuk, hogy a vizsgált Kryptofix-22 származékok önmagukban nem alkalmasak elválasztásra, azonban kettős elektrolit rendszerekben a koronaéterhez és a diaza-koronaéterhez képest, sok esetben elválasztást indukálva, jelentősen megnövelik a ciklodextrinek elválasztására gyakorolt hatását. Molekulamechanikai és szemiempirikus kvantumkémiai számításokkal modelleztük az aminosav-származékok, a diaza-koronaéter származékok és a ciklodextrin között kialakuló trimolekulás komplex szerkezetét. Kimutattuk, hogy a számítások szerint leginkább valószínűsíthető szerkezetben a peptid oldallánc, valamint a puffer dihidrogénfoszfát-ionjai hidrogénkötések és elektrosztatikus kölcsönhatások kialakításával meghatározó stabilizáló szerepet töltenek be. Néhány aminosav-származék esetében, kettős elektrolit rendszerekben, kísérleti tervezéssel megállapítottuk a legoptimálisabb elválasztási körülményeket.

Mikroemulziós elektrokinetikus kromatográfia Ezzel a technikával hatékony módszert lehetett kidolgozni az új TMC114 HIV-proteáz inhibitor diasztereomer párjainak elválasztására az akirális **105** diaza-koronaéter-származéknak, mint elválasztást módosító adalékanyagnak a felhasználásával.

Szilikagél állófázisok módosítása Azon túl, hogy a monoszubsztituált származékokat kapilláris elektroforézissel vizsgáltuk, kutatásainkat kiterjesztettük még a monoszubsztituált diaza-koronaéter származékokkal módosított szilikagél állófázisok előállítására is. Kidolgoztunk egy eljárást, amellyel a származék szilikagélen történő megkötődésének mértékét meghatároztuk, és bizonyítottuk, hogy a módosított szilikagél komplexképző tulajdonsága a szilikagélen kötött diaza-koronaéter származéknak köszönhető, és a módosítatlan szilikagél esetében nem létezik.

4. AZ EREDMÉNYEK LEHETSÉGES GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

Az általunk bemutatott eredmények célkitűzéseinknek megfelelően többretű gyakorlati felhasználást nyertek, illetve nyerhetnek. A nagy penetrációs potenciállal rendelkező észterszármazékok alkalmasak lehetnek az élő szervezet diagnosztikai célú vizsgálatára vagy terápiás kezelésére (pl. toxikus fémionok szervezetből történő kiürülésének meggyorsítása). Eredményeink alapját képezhetik további, a vegyületek ilyen jellegű felhasználásával kapcsolatos kutatásoknak.

Az oldalláncukban peptidkötést tartalmazó diaza-koronaéter származékok, kimagasló toxikus fémion/létfonosságú fémion szelektivitásával potenciális jelöltek lehetnek toxikus fémionok szervezetből történő kiürülésének meggyorsítására. Ezek a vegyületek kromatográfiás területen pedig már munkánk során gyakorlati felhasználást nyertek: kiválóan alkalmazható szelektorok a gyógyszerhatóanyagok építőköveinek tekinthető királis aminosav-származékok enantiomerjeinek kapilláris elektroforézisben, valamint egyéb gyógyszertervezésben alkalmazott vegyületek (pl. HIV-proteáz inhibitorok) diasztereomerjeinek a mikroemulziós elektrokinetikus kromatográfiában történő elválasztásában. A királis diaza-koronaéterrel módosított szilikagél a kapilláris elektrokratográfia vagy a HPLC területén mint királis állófázis tölthet be jelentős szerepet.

5. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK (PUBLICATIONS)

Az értekezés alapját képező közlemények (Papers involved in the dissertation)

1. Tímea Iványi, Kornélia Pál, István Lázár, D. L. Massart, Yvan Vander Heyden, **Application of tetraoxadiaza-crown ether derivatives as chiral selectors in capillary electrophoresis**, J. Chromatog. A, **2004**, 1028, 325-332
2. Stefanie Leonard, Ann Van Schepdael, Tímea Iványi, István Lázár, Jan Rosier, Marc Vanstockem, Hans Vermeersch, Jos Hoogmartens **Development of a capillary electrophoretic method for the separation of diastereoisomers of a new human immunodeficiency virus protease inhibitor**, Electrophoresis, **2005**, 26, 627-632
3. János Elek, Debby Mangelings, Tímea Iványi, István Lázár, Y. Vander Heyden **Enantioselective capillary electrophoretic separation of tryptophane- and tyrosine-methyesters in a dual system with a tetra-oxadiaza-crown-ether derivative and a cyclodextrin**, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, **2005**, 38, 601-608
4. Zsolt Baranyai, Ernő Brücher, Tímea Iványi, Róbert Király, István Lázár and László Zékány
Complexation properties of N,N',N'',N'''-[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraalkyl(1-oxoethane-2,1-diyl)]tetrakis[glycine] (H4dotagl). Equilibrium, kinetic and relaxation behavior of the lanthanide(III) complexes Helvetica Chimica Acta, **2005**, 88, 604-617
5. Tímea Iványi, István Lázár **Synthesis and in vitro enzyme hydrolysis of trioxadiaza- and tetraoxadiaza-crown ether based complexing agents with disposable ester pendant arms**, Synthesis, (megjelenés alatt, accepted for publication))

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények (Papers not involved in the dissertation)

1. István Lázár, Adél Egri, Róbert Király, Zsolt Baranyai, Tímea Iványi and Ernő Brücher **Synthesis, conformation and equilibrium study of new piperazine and azamacrocyclic ligands with N-(tetrahydrofuran-2-on-3-yl) and N-[(carboxy)(2- hydroxyethyl)methyl] pendant arm**, Eur. J. Org. Chem., **2002**, 351-360.
2. Tímea Iványi, Yvan Vander Heyden, Dóra Visky, Peggy Baten, Jacques De Beer, István Lázár, D. L. Massart, Eugene Roets, Jos Hoogmartens **Minimal number of**

chromatographic test parameters for the characterisation of reversed-phase liquid chromatographic stationary phases, J. Chrom. A, 2002, 954, 99-114.

3. D. Visky, Y. Vander Heyden, T. Iványi, P. Baten, J. De Beer, B. Noszál, E. Roets, D. L. Massart, J. Hoogmartens **Characterisation of reversed phase liquid chromatographic columns by chromatographic tests, Preliminary experiments and development of the protocol, Pharmaeuropa, 2002, 14, 288-297.**
4. Dóra Visky, Yvan Vander Heyden, Tímea Iványi, Peggy Baten, Jacques De Beer, Zsuzsanna Kovács, Béla Noszál, Eugène Roets, Désiré. L. Massart, Jos Hoogmartens **Characterisation of reversed phase liquid chromatographic columns by chromatographic tests. Evaluation of 36 test parameters: repetability reproducibility and correlation, J. Chrom. A, 977, 2002, 39-58.**
5. Dóra Visky, Yvan Vander Heyden, Tímea Iványi, Peggy Baten, Jacques De Beer, Zsuzsanna Kovács, Béla Noszál, Pieter Dehouck, Eugène Roets, Désiré. L. Massart, Jos Hoogmartens **Characterisation of reversed-phase liquid chromatographic columns by chromatographic tests. Rational column classification by a minimal number of columns test parameters, J. Chrom A, 2003, 1012, 11-29.**

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások és poszterek (Lectures and posters involved in the dissertation):

1. Iványi Tímea (Témavezető: Dr Lázár István) **Intracelluláris fémionkoncentráció meghatározására alkalmas poliaza-makrociklusos komplexképzők modellvegyületeinek előállítása és hidrolízisük vizsgálata, XXIV. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Kémiai és Vegyipari Szekció, 1999. április 7-9, Veszprém**
2. Iványi Tímea, Lázár István **Poliaza-poliacetát típusú makrociklusok átalakítása fiziológias körülmények között hidrolizáló származékokká, XXXIV. Komplexkémiai kollokvium, 1999. május 19-21, Tata**
3. Iványi Tímea, Lázár István, Szilágyi Erika, Brücher Ernő **Dipeptid oldalláncot tartalmazó poliaza-makrociklusos komplexképzők szintézise és protonálódási mechanizmusának vizsgálata, XXXV. Komplexkémiai kollokvium, 2000. május 24-26, Kecskemét**
4. Tímea Iványi, István Lázár (poster) **Hydrolysable pendant arms containing polyaza macrocycles for cell targeting, COST D8/D18 European Workshop, 2000. szeptember 14-17, Prága, Csehország**

5. Iványi Tímea, Lázár István **Preparation and study of new polyaza macrocycles for biomedical application**, 2000. október 11, Vrije Universiteit Brussel, Department of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Brüsszel, Belgium
6. Tímea Iványi, István Lázár, (poster) **Polyaza macrocycles for intracellular applications**, ChemoAC Meeting, 2000. november 7-8, Vrije Universiteit Brussel, Department of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Brüsszel, Belgium
7. Baranyai Zsolt, Bényei Attila, Bücher Ernő, Iványi Tímea, Király Róbert és Lázár István, **Az 1,4,7-triaza-ciklononán-1,4,7-trisz(acetil-glicin) előállítása és komplexképző sajátosságai**, XXXVI. Komplexkémiái kollokvium, 2001. május 23-25, Pécs
8. Baranyai Zs., Brücher E., Király R., Iványi T., Lázár I. és Simon A., **Acetilglicinát funkciós csoportokat tartalmazó tetraaza-és diaza-tetraoxa makrociklusos ligandumok komplexképző sajátosságai**, XXXVII. Komplexkémiái kollokvium, 2002. május 29-31, Mátraháza
9. E. Brücher, Zs. Baranyai, A. Bényei, T. Iványi, R. Király, I. Lázár, A. Simon (poster), **Complexation properties of the triaza, tetraaza and diaza-tetraoxa macrocyclic ligands containing acetylglycinate functional groups**, Eurobic-6, 2002. július 29-augusztus 3, Lund, Svédország
10. Baranyai Zs., Brücher E., Király R., Iványi T., Lázár I. **Az 1,4,7,10-tetraazaciklooktadekán-1,4,7,10-tetrakis(acetilglicin) ligandum komplexképző sajátosságai**, XXXVIII. Komplexkémiái Kollokvium, 2003. május 21-23, Gyula
11. Iványi T., Lázár I., Y. Vander Heyden, D. L. Massart **Makrociklus alapú királis szelektorok alkalmazása optikailag aktív aminosav származékok elválasztására**, XXXVIII. Komplexkémiái Kollokvium, 2003. május 21-23, Gyula
12. T. Iványi, K. Pál, I. Lázár, Y. Vander Heyden, D.L. Massart (poster) **Application of macrocycle type molecules as chiral selector modifiers in capillary electrophoresis**, 28th International Conference on Solution Chemistry (ICSC 28), 2003. augusztus 23-28, Debrecen
13. T. Iványi and I. Lázár (poster) **Macrocyclic chelators for intracellular applications**, 28th International Conference on Solution Chemistry (ICSC 28), 2003. augusztus 23-28, Debrecen
14. T. Iványi, K. Pál, I. Lázár, D.L. Massart and Y. Vander Heyden (poster) **A potentially biologically active diaza-crown ether derivative as chiral selector in capillary electrophoresis**, 5th CE users group meeting, 2003. október 16, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium

15. J. Elek, T. Iványi, D-L Massart and Y. Vander Heyden (poster) **The enantioselective CE separation of tryptophan- and tyrosine-methylester in a dual selector system with a tetraoxadiaza-crown ether derivative (RS-1) and cyclodextrins**, A, 5th CE users group meeting, **2003**. október 16, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium, B, *Advances in Chromatography and Electrophoresis – Conferentia Chemometrica (ACE & CC 2003)*, **2003**. október 27-29, Budapest
16. T. Iványi, K. Pál, I. Lázár, D.L. Massart and Y. Vander Heyden **Modification of the enantioselective effect of different cyclodextrins using tetraoxadiaza-crown ether derivatives as chiral selector modifiers in capillary electrophoresis** (poster), *Advances in Chromatography and Electrophoresis – Conferentia Chemometrica (ACE & CC 2003)*, **2003**. október 27-29, Budapest

Az értekezés anyagához nem kapcsolódó előadások és poszterek (Lectures and posters not involved in the dissertation)

1. Tímea Iványi, Dóra Visky, Jacques De Beer, Yvan Vander Heyden, Béla Noszál, Eugene Roets, D.L. Massart, Jos Hoogmartens **Characterization of stationary phases in reversed phase liquid chromatography**, ChemoAC Meeting, **2000**. November 7-8, Vrije Universiteit Brussel, Department of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Brüsszel Belgium (poster)
2. T. Iványi, D.L. Massart and Y. Vander Heyden *Data analysis, survey of possibilities for column clustering based on a minimal number of column tests*, Mini-symposium: Characterization of HPLC columns, Vrije Universiteit Brussel, Department of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Brussels, February 15, **2001**. Belgium
3. T. Iványi, D. Visky, E. Roest, J. Hoogmartens, J. De Beer, D.L. Massart et Y. Vander Heyden **Caractérisation de phases stationnaires. Analyse de données: possibilité de regrouper des colonnes en fonction d'un nombre minimal de paramètres de test**, SEP01, **2001**. Június 12-14, Párizs, Franciaország
4. Tímea Iványi, Dóra Visky, Jacques De Beer, Eugene Roets, Jos Hoogmartens, D.L. Massart, Yvan Vander Heyden **Characterisation of stationary phases. Survey of data analysis, Possibilities for column clustering based on a minimal number of column tests**, 25th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separation and Related Techniques, **2001**. Június 17-22, Maastricht, Holland (poster)
5. T. Iványi, D.L. Massart and Y. Vander Heyden **Data analysis, survey of possibilities for column clustering based on a minimal number of column tests**, Workshop on Characterisation of Reversed Phase HPLC Columns, Catholic University of Leuven, Laboratory of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, **2001**. január 11, Leuven, Belgium

6. Visky D., Iványi T., Vander Heyden Y., De Beer J., Kovács Zs., Noszál B., Roets E., Massart D. L., Hoogmartens J., (poster) **Characterisation of 71 PRLC C18 Columns by Chromatographic Tests - Interlaboratory Study**, Balaton Symposium '01 on High Performance Separation Methods, **2001.** szeptember 2-4, Siófok

7. D. Visky, Y. Vander Heyden, Zs. Kovács, T. Iványi, P. Baten, J. De Beer, B. Noszál, E. Roets, D.L. Massart, J. Hoogmartens **Characterisation of 71 RPHPLC columns – comparison of chromatographic tests and a real separation using principal component analysis**, Drug Analysis 2002 Symposium organized by The Belgian Society of Pharmaceutical Sciences (BSPS), **2002.** április 21-25, Brugge, Belgium