

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Csupász Tibor

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



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2023

1. Bevezetés és célkitűzés

A modern orvosdiagnosztika számos képalkotó módszere képes az élő szervezet részéről, vagy akár egészéről anatómiai információkat nyújtani. A szervezet „átvilágítása” történhet különböző energiájú sugárzásokkal (pl. röntgensugárzás vagy ultrahang) vagy olyan készítményeknek a szervezetbe juttatásával, amelyek szelektív eloszlását követően radioaktív sugárzást vagy optikai jelet bocsájtanak ki és ezeket detektálva lehet diagnosztikai értékű információt kapni. A vizsgálatok nem feltétlenül kívánják meg diagnosztikai készítmények alkalmazását, de igen gyakran alkalmaznak kontrasztanyagokat a diagnosztikai kép minőségének javítása érdekében. Az alkalmazott kontrasztanyagok jelentős része valamilyen fémion szerves ligandumokkal alkotott komplexe, mely vegyületek különböző szerkezettel rendelkeznek és felhasználásuk eltérő fizikai módszeren alapszik, azonban a készítmények kémiai háttérében, illetve a velük szemben megfogalmazott elvárásokban számos hasonlóságot mutatnak.

Két fontos képalkotási eljárás a pozitron emissziós tomográfia (PET) és a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI). A PET vizsgálatok során neutronhiányos izotópokat alkalmaznak, amelyeket ciklotronban állítanak elő vagy generátorokból nyerik. Az MRI kontrasztanyagok paramágneses fémiont tartalmaznak komplexált formában, melyek alkalmazásával a szövetekben található protonok relaxációs ideje csökkenthető, ami növeli az MRI képek kontrasztosságát, valamint csökkenti a vizsgálat idejét. Jelenleg a klinikai gyakorlatban kizárólag Gd(III)-iont tartalmazó komplexeket alkalmaznak MRI kontrasztanyagként. Ugyan az elmúlt évek tapasztalatai és eredményei alapján megingott a bizalom ezeknek a készítményeknek (nefrogén szisztémás fibrózis (NSF); a fémion, illetve a ligandummal alkotott komplex felhalmozódása a szövetekben; pozitív gadolínium anomália), az újabb kutatások elsősorban a kereskedelmi forgalomban lévő komplexeknél inertebb Gd(III)-alapú kontrasztanyagok kifejlesztésére irányulnak. Egy másik fontos kutatási irány az emberi szervezet által jobban tolerált, esszenciális fémionok alkalmazása, mely biztonságos megoldást nyújthat a diagnosztikai vizsgálatok során. Ezek közül a Mn(II)-tartalmú komplexek ígéretes helyettesítői lehetnek a gyakorlatban alkalmazott kontrasztanyagoknak. Ugyan a Mn(II)-ion kisebb relaxációs hatása (5 párosítatlan elektron, szemben a Gd(III)-ion 7 párosítatlan elektronjával; kisebb mágneses momentum) és kiterjedt redoxikémiai

sajátsága hátrányt jelenthet a Gd(III)-ionnal szemben, a Mn(II)-komplexek alkalmazása esetén a szervezetben felszabaduló szabad ionok ismert metabolizmussal képesek a szervezetből kiürülni. Továbbá a Mn(II)-ion izotópjait más képalkotási módszerek esetében is felhasználhatják, így azokat kombinálva akár a bimodális (pl. PET/MRI) képalkotás is elérhető közelségbe kerül.

A Mn(II)-ionok komplexálására olyan ligandumok alkalmasak, amely termodinamikailag stabil és inert komplexet képeznek az adott fémionnal. Az MRI alkalmazhatóság szempontjából pedig fontos a fémionhoz koordinálódó vízmolekula jelenléte a megfelelő relaxációs hatás elérése érdekében. Ezek a paraméterek egymással korrelálnak, így minden esetben meg kell találni azt az aranyközéputat, mellyel jól használható fémion-kötő ligandumot kaphatunk. A Mn(II)-komplexek felhasználásának egyik problémája a megfelelő inertség megtartása. Ennek egyik lehetséges megoldása a különböző, inertséget javító szerkezeti elemek ligandum szerkezetébe történő beépítése, amely javítja a Mn(II)-komplexek ellenállóképességét fémion- és ligandumcsere reakciókban. Ezek alapján az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

- A poliamino-polikarboxilátok között található **3,9-PC2A** származék jó komplexképző sajátságokkal rendelkezik ($\log K_{MnL} = 17,09$, $pMn = 8,64$), Mn(II)-ionnal alkotott komplexe pedig megfelelő relaxivitással rendelkezik ($r_{1p} = 2,91$, 25 °C és $0,49\text{ T}$). Azonban a makrociklusban található legbázikusabb csoport (*transz* -NH- csoport) jelenléte növeli a protonasszisztált disszociáció esélyét, így a $[Mn(3,9-PC2A)]$ -komplex inertsége nem igazán kielégítő. Úgy véltük, hogy ha ezt a makrociklusban található csoportot kicseréljük egy kisebb bázicitású csoportra, akkor az javítja majd a ligandummal képződő Mn(II)-komplex inertségét. Ezért az **3,9-OPC2A** ligandum előállítását és Mn(II)-ionnal alkotott komplexének termodinamikai, bomláskinetikai és relaxációs sajátságainak vizsgálatát terveztük.

- Az új típusú oxotriaza-biciklopentadeka-trién (O-piklén) ligandumcsalád bővítését az oldalláncok módosításával terveztük megvalósítani, mivel a különböző típusú acetát- és amid karok beépítése befolyásolja a képződő Mn(II)-komplexek stabilitását, inertségét és relaxációs sajátságait egyaránt, így a vizsgálatok eredményei értékes információkat nyújthatnak a jövőbeli ligandumtervezéshez.

- A megfelelően stabil és inert Mn(II)-komplexek érzékenyítésével szövet- és szervspecifikus ágenseket állíthatunk elő. Ezen ágensek egyik típusa az angiográfiás képalkotásban alkalmazható származékok. Felhasználásuk során a komplexben található benzilcsoportok nemkovalens kölcsönhatást alakítanak ki a vérben található HSA-val, melynek eredményeként javul a kelátok relaxációs sajátsága. Így célul tűztük ki ilyen típusú O-piklén származékok előállítását is.

Az orvosi gyakorlatban alkalmazható fémionok komplexálására nemcsak a klasszikus értelemben vett szerves poliamino-polikarboxilát, -poliamidát stb. típusú ligandumok alkalmasak. A teragnosztikában (ahol a diagnosztikai és a terápiás célokat egyszerre valósítják meg) alkalmazható radioizotópok (pl. α -terápia: ^{225}Ac , ^{213}Bi ; PET: ^{68}Ga , ^{44}Sc ; SPECT: ^{111}In , ^{201}Tl) polioxopalládátok (POP) felhasználásával is „becsomagolhatók”, melyek képződése önszerveződő módon történik és változatos, igen nagy stabilitású komplexek alakíthatók ki. A radioizotópok komplexálásával javítható a sugárterápia hatékonysága az izotópok külső hatásokból eredő védelmével, így a terápia biztonságosabbá válhat. Továbbá a fémionok antitumor vagy antivirális készítményekként történő alkalmazásához is elengedhetetlen, hogy a fémion megfelelő oxidációs állapotban jusson el a gyógyítani kívánt célterületre.

- Ulrich Kortz és kutatócsoportja (Constructor University, Bréma, Németország) számos olyan POP típusú vegyületet állított elő, amelyekben a komplex központi üregében különböző, radioizotópokként is alkalmazható fémionok találhatók. A Bi(III)-, Ga(III)-, In(III)- és Tl(III)-iont tartalmazó POP-komplexek jellemzésére használt szerkezetvizsgáló módszerek csak szilárd állapotban (IR, elemanalízis, egykristály-röntgendiffrakció), illetve gázfázisban (ESI-MS) szolgáltatnak információkat, a komplexek oldatbeli viselkedése ilyen technikákkal nem vizsgálható. A mi feladatunk az volt, hogy az NMR spektroszkópia eszközeivel az oldatban mutatott szerkezetekről és a vegyületek oldatban mutatott stabilitásáról képet kapjunk.

2. Alkalmazott módszerek

Szintézis: A szintézisek során at., és alt. minőségű reagensekkel/reaktánsokkal dolgoztunk, az oldószerek pedig további tisztítás nélkül alkalmaztuk laboratóriumi célú, purum és puriss. minőségben. A reakciók lejátszódását, illetve a termékek tisztaságát Waters 2690 Separation Module analitikai HPLC rendszerrel ellenőriztük, melyhez Waters 996 diódasoros detektort és Phenomenex Luna[®] 5 μ m C18(2) 100 Å, 150 x 4,6 mm (Part No: 00F-4252-E0) kolonnát kapcsoltunk. 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 μ m C18(2) 100 Å, 250 x 21,2 mm (Part No: 00G-4252-P0-AX) kolonnát használtunk. A ¹H- és ¹³C-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. A tömegspektrumetriás jellemzéseket a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének munkatársai (Dr. Gáspár Attila, Nagy Cynthia Nóra) végezték, Bruker maXis II UHR ESI-QTOF MS készülék segítségével.

Egyensúlyi vizsgálatok: 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 titrálások 1,75-11,80 pH tartományban zajlottak, a pH-elektród beállítására kétpontos kalibrációt alkalmaztunk (alkalmazott pufferek: 0,05 M KH₂PO₄ (pH = 4,005), 0,01 M bórox (pH = 9,117)). 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 kapott titrálási görbék (pH – V_{NaOH} adatpárok) PSEQUAD programmal történő illesztésével határoztuk meg a részecskéket jellemző protonálódási és stabilitási állandókat.

Disszociációs vizsgálatok: A [Mn(3,9-OPC2A)]- és a [Mn(3,9-OPC2MA)]-komplexek esetében részletes kinetikai vizsgálatokat végeztünk, ahol a disszociáció sebességének fémion és savkoncentráció-függését vizsgáltuk. A spektrofotometriás vizsgálatokat JASCO V-760 készülékkel $\lambda = 290$ nm-en végeztük. A további Mn(II)-komplexek inertségét relaxometriás módszerrel vizsgáltuk, melyhez P. Caravan és munkatársai által javasolt körülményeket

alkalmaztuk. A Mn(II)-komplexhez nagy feleslegben adott Zn(II)-ionok szintén fémion-csere reakciót indukálnak és a komplexből felszabaduló Mn(II)-ionok relaxációsebességet növelő hatása révén követhető a Mn(II)-komplex disszociációja. Ezeket a vizsgálatokat Bruker Minispec MQ60 relaxométer segítségével végeztük 25 °C, illetve 37 °C fokon 60 MHz-es proton Larmor frekvenciánál. A [Mn(3,9-OPC2A)-komplex szérumstabilitását szintén relaxometriás módszerrel vizsgáltuk 25 °C-on és pH = 7,4-nél.

Mn(II)-komplexek relaxivitásának meghatározása: A Mn(II)-komplexek relaxivitásának 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 longitudinális T_1 relaxációs időket inverzió átviteli kísérlettel, míg a transzverzális T_2 relaxációs időket Carl–Purcell–Meiboom–Gill (CPMG) szekvencia alkalmazásával határoztuk meg (a további technikák esetében is).

^1H - és ^{17}O -NMR relaxometriás módszerek alkalmazása: A longitudinális ($1/T_1$) és a transzverzális ($1/T_2$) relaxációs sebességeket, valamint a minták ^{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(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.

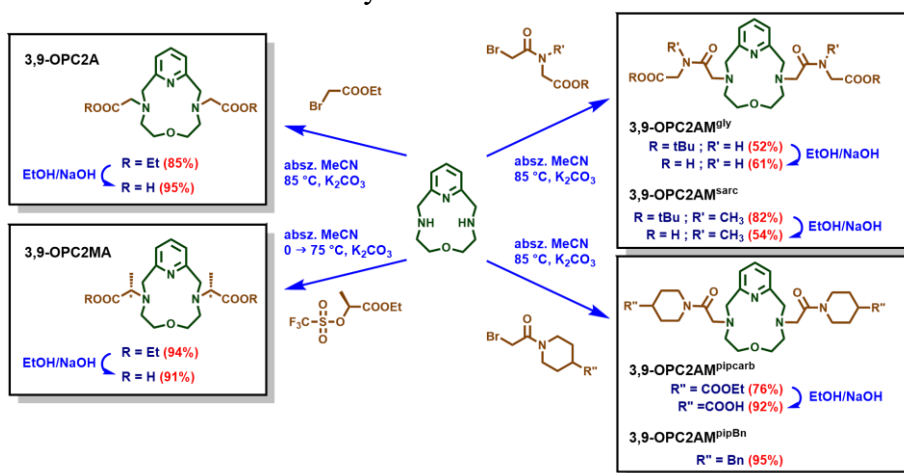
A POP-komplexek jellemzésére alkalmazott NMR módszerek: A POP komplexek NMR módszerrel történő vizsgálatát Bruker Avance DRX 360 MHz-es (8,46 T) (5 mm-es QNP mérőfej: ^1H -NMR, ^{13}C -NMR és ^{31}P -NMR mérések; 5 mm „házilag” módosított BB mérőfej: ^{209}Bi - és ^{205}Tl -NMR mérések) és Bruker Avance 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.

3. Új tudományos eredmények

Az MRI kontrasztanyagok fejlesztésének egyik irányvonala az emberi szervezet által jobban tolerálható, esszenciális fémionok alkalmazása, melyek közül a *Mn(II)*-tartalmú származékok potenciális jelöltek lehetnek. Ehhez a kutatási irányvonalhoz csatlakozva új *Mn(II)*-komplexek előállítását és vizsgálatát valósítottuk meg.

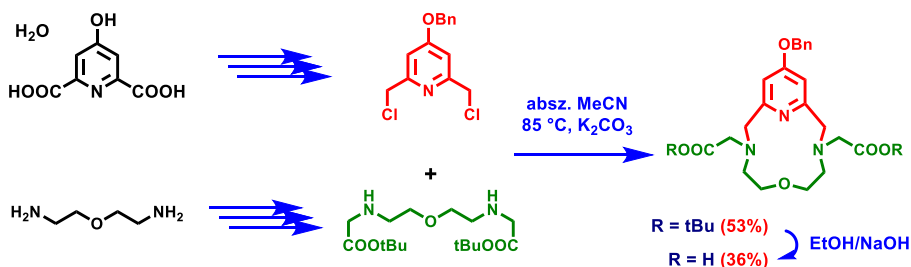
1.1. Új makrociklusos vegyületcsaládot terveztünk (oxotriaza-biciklopentadeka-trién), amely során sikerült az anyavegyületet (O-piklén) és a belőlük képzett acetát- (OPC2A, OPC2MA és 13-OBn-OPC2A) és szekunder, ill. tercieramid- (OPC2AM^{gly}, OPC2AM^{sarc}, OPC2AM^{picarb}, OPC2AM^{pipBn}) oldalláncot tartalmazó makrociklusos származékot előállítani.

Doktori munkám első részében az O-piklén makrociklus szintézisét (előállítását és. optimálás) valósítottuk meg. A gyűrűzárási reakcióhoz szükséges vegyületeket irodalmi evidenciák alapján állítottuk elő, a gyűrűzárási reakcióhoz a K_2CO_3 bázis alkalmazásával tudtuk az O-piklén makrociklust a legnagyobb kitermeléssel előállítani. A ligandumok előállítása az **O-piklén** makrociklus szekunder aminocsoportjainak alkilezésével valósult meg (1. ábra), amelyet a védőcsoportok elszappanosítása követett. A termékeket (6 db komplexképző) preparatív HPLC-s technikával történő tisztítását követően sikerült kinyerni.



1. ábra: *Mn(II)*-ionok komplexálására alkalmas O-piklén vegyületcsalád: Acetát- és amid típusú oldallánccal rendelkező ligandumok előállítása

A **3,9-OPC2AM^{pipBn}** bifunkciós ligandumot olyan angiográfiás ágensnek terveztük, melyben a HSA-val kölcsönhatni képes benzilcsoportok a ligandum oldalláncainak végén találhatóak. A benzilcsoportot a makrociklus piridinggyűrűjére is el tudjuk helyezni, melyhez egy új szintetikus útvonalat dolgoztunk ki a **13-BnO-3,9-OPC2A** vegyület előállítására (2. ábra), mivel a korábban bemutatott tozil védőcsoportok (4-toluolszulfonil) eltávolításának körülményei mellett a fenolos O-R kötés elhidrolizálhat. A makrociklus vázához közvetlenül kötődő, a kölcsönhatásért felelős molekularészletet a gyűrűzárást megelőzően kell kialakítani.



2. ábra: Az O-piklén makrociklus piridinggyűrűjén található benzilcsoport kialakításának lehetősége, a **13-BnO-3,9-OPC2A** vegyület előállítása

I.2. A makrociklusos O-piklén származékok közül az acetát származékok stabil komplexet képeznek Mn(II)-ionnal, míg az amid típusú OPC2AM ligandumok kielégítő módon képesek a Mn(II)-iont megkötni.

A **3,9-OPC2A** vegyület gyűrű N-atomjainak kisebb bázicitása ($\Sigma \log K_2^{\text{H}} = 15,39$) kisebb stabilitású komplexeket ($\log K_{\text{ML}} = 13,03$) eredményez, amikor ezen adatokat a **3,9-PC2A** komplexképzőhöz ($\Sigma \log K_2^{\text{H}} = 18,22$, $\log K_{\text{ML}} = 17,09$) hasonlítjuk. Azonban adott körülmények mellett ($\text{pH} = 7,4$, 25°C , $c_{\text{L}} = c_{\text{Mn}^{2+}} = 1 \text{ mM}$) a teljes Mn(II)-ion koncentrációjának több, mint 99,98%-a komplexált formában van jelen, így a **3,9-OPC2A** megfelelő affinitást mutat a Mn(II)-ion megkötésére. Hasonlóan jó komplexképzőnek számítanak a további acetát-oldalláncot tartalmazó, O-piklén alapú makrociklusok is. A kisebb bázicitással rendelkező amidszármazékok (a bázicitás csökkenést az amidcsoportok elektronszívó hatása okozza) Mn(II)-komplexei 2-3 nagyságrenddel kisebb stabilitásúak a **[Mn(3,9-OPC2A)]**-komplexhez képest. Azonban még a legkisebb stabilitással rendelkező **[Mn(3,9-OPC2AM^{gly})]**-komplex is képes megkötni a Mn(II)-

ionok 99,63 %-át fiziológiás körülmények mellett. Így elmondható, hogy a makrociklus vázának módosítása jelentősen nem rontja a ligandumok komplexképző képességét, az O-piklén származékok alkalmasak a Mn(II)-ionok komplexálására.

I.3. A [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex inertsége jelentősen javult az összehasonlító [Mn(3,9-PC2A)]-komplex inertségéhez képest, ezt a makrociklus szerkezetének módosítása eredményezi. Az O-piklén alapú Mn(II)-komplexek közül kiemelkedő inertséggel rendelkeznek a tercier amid oldalláncot tartalmazó származékok.

Részletesen vizsgáltuk a [Mn(3,9-OPC2A)] és a [Mn(3,9-OPC2MA)]-komplexek disszociációkinetikai paramétereit. 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. (Az inhibíciót a vizsgálat során képződő, kis stabilitással rendelkező kétmagvú „dead-end” komplex megjelenése okozza.) Az eredmények alapján a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex 1625 órás számolt felezési ideje kimagaslik az összehasonlító Mn(II)-komplexek megfelelő értékei közül, melynek magyarázata a makrociklusban kevésbé bázikus éteres csoport jelenléte, ami csökkenti a makrociklus protonhoz való affinitását a komplexben. A [Mn(3,9-OPC2MA)]-komplex disszociációjának sebességét a Cu(II)-ion koncentrációja nagyobb mértékben befolyásolja, mint azt a [Mn(3,9-OPC2A)]-komplex esetében tapasztaltuk. Ugyanakkor az illesztések során az adott körülmények mellett mért kinetikai görbéket csak két sebességi együtthatóval tudtuk illeszteni. Ezek alapján feltételeztük, hogy a rendszerben legalább két, eltérő disszociációs sajátsággal rendelkező komplex van jelen. Ennek igazolására analitikai HPLC-s, illetve ^1H -NMR vizsgálatokat végeztünk. Mindkét módszer jelzi, hogy legalább három eltérő sztereoizomer képződik a komplexképződés során.

A további Mn(II)-komplexek inertségének összehasonlításához P. Caravan és munkatársai által javasolt körülmények mellett is végeztünk relaxometriás vizsgálatokat. Ez a módszer egy látszólagos sebességi együttható meghatározását teszi lehetővé, melyből a komplexek disszociációjára jellemző felezési időket lehet számolni és összehasonlítani adott körülmények között (37 °C, 0,15 M NaCl, pH = 6,0). Az acetát-oldalláncot tartalmazó O-piklén származékok Mn(II)-komplexei közel 10 órás

felezési idővel disszociálnak (szemben a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]$ -komplex 0,355 órás felezési idejével), a jobb inertséggel rendelkező amid származékok akár 40-230 órás felezési idővel is rendelkezhetnek. Az inertség szempontjából tehát érdemes tercier amidcsoportokat alkalmazni oldalláncként, ugyanis a szekunder (és valószínűleg a primer) amidcsoport könnyebb protonálhatósága a komplex gyorsabb disszociációját eredményezi. Összességében megállapítható, hogy az általunk előállított Mn(II) -komplexek kinetikai viselkedésében javulás tapasztalható a $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-PC2A})]$ -kompleksszel való összehasonlítás alapján.

A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ -komplex disszociációját humán vérérumban is vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a komplex disszociációja legalább 80 órán keresztül elhanyagolható.

I.4. A $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2A})]$ - és $\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM})$ -komplexek jó relaxációs ágenseknek tekinthetők.

MRI kontrasztanyagként történő felhasználás szempontjából az O-piklén alapú Mn(II) -komplexek relaxációs sajátságai szintén jó eredményeket mutatnak. A relaxitás értékek alapján (melyeket két térerőn (0,49 T/1,41 T) és két hőmérsékleten (25 °C/37 °C) határoztuk meg) mindegyik komplex tartalmaz egy fémionhoz koordinált vízmolekulát, ami elengedhetetlen a megfelelő relaxációs sajátság eléréséhez. Az amid-típusú komplexek relaxitása megközelíti, sőt több esetben túl is szárnyalja (pl. $[\text{Mn}(\mathbf{3,9-OPC2AM}^{\text{pipcarb}})]$ esetében a $r_{1p} = 5,31 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) a kereskedelmi forgalomban kapható Gd(III) -komplexek relaxációs paramétereit (pl. $[\text{Gd}(\mathbf{DOTA})]$ esetében a $r_{1p} = 3,83 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), mellyel akár kisebb dózis injektálása is elegendő lehet kontrasztanyagként történő alkalmazás során. Az általunk előállított Mn(II) -komplexek javuló relaxitását egyrészt a megnövekedett molekulatömeggel tudjuk értelmezni, amely növeli az oldatban található komplexek rotációs-korrelációs idejét. Másrészt a tercier amid származékok esetén tapasztalt kisebb k_{ex}^{298} vízcseresebesség (amelyet hőmérsékletfüggő ^{17}O -NMR mérésekkel igazoltuk) szintén javítja a Mn(II) -komplexek relaxációs sajátságait.

I.5. Az angiográfiás ágenseknek tervezett, benzilcsoportokat tartalmazó [Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)] és [Mn(3,9-OPC2AM^{pipBn})]²⁺-komplexek közepes affinitással kötődnek a HSA-hoz. A képződött adduktumok relaxációja nagyobb, mint a Mn(II)-komplexek relaxivitása, amelyet a rotációs korrelációs idő növekedésével magyarázhatunk.

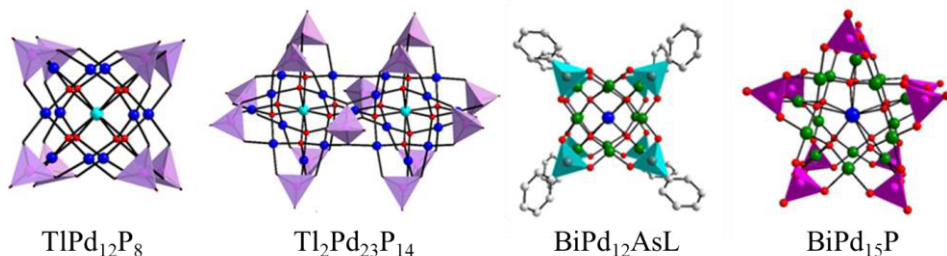
Az angiográfiás ágenseknek tervezett, benzilcsoportokat tartalmazó [Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)] és [Mn(3,9-OPC2AM^{pipBn})]²⁺-komplexek HSA-hoz való affinitását relaxációs mérésekkel vizsgáltuk. Sikerült meghatározni az adduktumok relaxitását 25 és 37 °C-on, valamint a HSA-val való kölcsönhatásra jellemző affinitási állandó értékét is. Mindkét vegyület esetében tapasztalható kötődés a HSA fehérjéhez, a [Mn(3,9-OPC2AM^{pipBn})]²⁺-kompleksszel képzett adduktum relaxivitása ($r_{1p}^b = 21,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) azonban elmarad az összehasonlító komplexek HSA-val képzett adduktumának megfelelő értékeinél (r_{1p}^b ([Mn(3,9-PC2A-BP)]) = 35,7 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$; r_{1p}^b ([Mn(1,4-DO2AM^{Bz})]²⁺) = 27,4 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). Ugyanakkor a kölcsönhatás mértéke hasonló értéket mutat ($K_{\text{aff}} = 1550$) a többi komplex megfelelő adatához képest (K_{aff} ([Mn(3,9-PC2A-BP)]) = 2510; K_{aff} ([Mn(1,4-DO2AM^{Bz})]²⁺) = 1200). A képzett adduktumok megnövekedett relaxivitása pedig azt igazolja, hogy a kötődés során a komplex fémionhoz koordinált vízmolekulája nem válik le a komplexről. A [Mn(13-BnO-3,9-OPC2A)] esetében a kapott mérési pontokra az illesztéseket csak nagy hibával sikerül elvégezni, mivel nem egyértelmű, hogy a komplex a HSA-ban található kötőhelyek közül mennyivel képes nemkovalens kölcsönhatást kialakítani a vizsgált koncentrációtartományban, ami komplikáltabb modellt eredményez.

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

	$\log K_{\text{MnL}}^a$	pMn ^b	$t_{1/2}$ (h) ^c	r_{1p} ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) ^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; $I = 0,15 \text{ M NaCl}$ ^b $c(\text{lig}) = c(\text{Mn}^{2+}) = 0,01 \text{ mM}$; pH = 7,4; 25 °C
^cpH = 6,0; $I = 0,15 \text{ M NaCl}$; 25 °C/37 °C ^dpH = 6,0; 0,49 T; 25 °C/37 °C

A fémionok komplexálásának egy másik lehetséges módja a POP komplexek előállítása, melyben U. Kortz és kutatócsoportja évtizedes tapasztalattal rendelkezik. Munkánk során a Bi(III)-, Ga(III)-, In(III)- és Tl(III)-komplexek oldatbeli viselkedését multinukleáris NMR módszerekkel vizsgáltuk, melynek célja a szilárdfázisú szerkezetvizsgáló módszerekkel kapott eredmények alátámasztása, valamint a komplexek esetleges disszociációs folyamatainak értelmezése volt.



3. ábra: Az általunk vizsgált POP komplexek főbb típusai szerkezetük alapján: a monoköbös (TIPd₁₂P₈ és a BiPd₁₂AsL), a duplaköbös (Tl₂Pd₂₃P₁₄) és a nanocsillag (BiPd₁₅P) szerkezetű POP komplexek

II.1. Multinukleáris NMR módszerrel végzett vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy az InPd₁₂P₈, a GaPd₁₂P₈ és a TIPd₁₂P₈ monoköbös komplexek vizes oldatban is megtartják szerkezetüket.

A MPd₁₂P₈ származékokban található központi fémion könnyen variálható a szintézis során alkalmazott fémsó függvényében, a köbös szerkezet kialakulását pedig a fémion mérete, illetve a fedőcsoportok (pl. foszfát, fenilarzonát) tulajdonsága befolyásolja. A 13. főcsoportba tartozó InPd₁₂P₈, GaPd₁₂P₈ és TIPd₁₂P₈ komplexek Pd(NO₃)₂ és a megfelelő fém-nitrát foszfátpufferben (pH = 7) történő kevertetésével állíthatók elő. A kinyert kristályok vízben történő visszaoldódását követően elsőként ³¹P-NMR méréseket végeztünk, amely a InPd₁₂P₈ a GaPd₁₂P₈ származékoknál szingulett (sorban δ(³¹P) = 14,3 és 13,9 ppm), míg a TIPd₁₂P₈ esetében a jobb felbontásnak köszönhetően olyan dublettet kaptunk (δ(³¹P) = 15,6 ppm, ⁴J_{P-Tl} = 140 Hz), amely jól mutatja az NMR aktív ^{205/203}Tl izotópok természetes gyakoriságát is. A ³¹P-NMR mérésekből kapott egyszerű spektrumok igazolják a komplexekben lévő foszfátcsoportok kémiai egyenértékűségét, ezzel együtt a komplexek magas szintű szimmetriáját is. Utóbbit alátámasztják az addenda

fémionok vizsgálatára használt NMR mérések (^{115}In , ^{69}Ga - és ^{205}Tl -NMR) is. A kvadrupólus $^{115}\text{In(III)}$ - és $^{69}\text{Ga(III)}$ -magok csak nagyon szimmetrikus környezetben képesek detektálható jeleket adni, méréseink alapján pedig a **InPd₁₂P₈** komplex $\delta(^{115}\text{In}) = +318$ ppm-nél, míg a **GaPd₁₂P₈** komplex $\delta(^{71}\text{Ga}) = +73$ ppm-nél talált keskeny jelek ezt igazolják. (A jelszélesség csökkentése a kvadrupólus relaxációs hozzájárulás hiányából ered.) A **TlPd₁₂P₈** komplexről készült spektrumban található széles nonett jel ($\delta(^{205}\text{Tl}) = +2407$ ppm) a ^{31}P -magokkal való csatolást ($^4J_{\text{P-Tl}} = 138$ Hz) is mutatja. A T_1 relaxációs mérések alapján mindhárom komplex esetében a vizsgált kvadrupólus addenda magokra hosszabb relaxációs időket mértünk a „szabad” akva fémionok relaxációs idejéhez képest, amely a fémionok „kalitkában” történő „dobozolását” igazolja. Eredményeink tehát alátámasztják a komplexek magas szimmetriájú szerkezetét, mely vízben történő feloldódását követően is stabil/intakt marad.

II.2. A dimer **In₂Pd₂₃P₁₃** és **Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplexek vizes oldatban szétesnek, fő bomlástermék a monoköbös **InPd₁₂P₈**, és a **TlPd₁₂P₈** komplexek.

A dimer szerkezettel rendelkező, foszfát fedőcsoportokat tartalmazó **In₂Pd₂₃P₁₃** és **Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplexek vízben történő feloldódását követően szinte azonnal szétesnek, így a ^{31}P -NMR spektrumok jóval bonyolultabbak mindkét esetben. A **In₂Pd₂₃P₁₃** komplexről készült spektrumban a **InPd₁₂P₈**, míg a **Tl₂Pd₂₃P₁₄** vizsgálatánál a **TlPd₁₂P₈** monomer jele nagy intenzitással látható a spektrumokban. A **In₂Pd₂₃P₁₃** komplexképződését időben is vizsgáltuk, a ^{31}P -NMR-ben kezdetben megjelenő, a **In₂Pd₂₃P_x** komplexhez rendelhető jelek idővel a kristályok kiválása miatt csökkennek és oldatban főként a monomer komplex található meg. A **In₂Pd₂₃P₁₃** komplex ^{115}In -NMR méréseivel csak a monomerről sikerült jelet detektálni. A **Tl₂Pd₂₃P₁₄** komplexről készült ^{205}Tl -NMR spektrumokban található 3 jelcsoport a komplex disszociációját mutatja, melyet igazol a komplex ^{31}P -NMR spektruma is. A komplexben hídhelyzetben található foszfátcsoportok kiválásával **TlPd₁₂P₇** és **TlPd₁₁P₇** komplexek képződnek, melyek jól detektálható jeleket adnak ^{205}Tl -NMR méréssel. Azonban a komplexekben található foszfátcsoportok kémiai egyenértékűségének igazolására az általunk elvégzett mérés nem alkalmas, mivel az eltérő spinrendszereket (AX_7 vagy $\text{AX}_4\text{Y}_2\text{Z}$) nem tudjuk megkülönböztetni a jelek szélessége miatt. A

jelszélesedés oka az ún. „chemical shift anisotropy”. (Jelentősen kisebb térerejű készülékkel mérve ez a hatás elmaradna.) Összességében az alkalmazott módszerekkel jól feltérképezhető a dimerek disszociációját követő változások és megfigyeléseink akár más származékok vizsgálata esetében is segítséget nyújthatnak.

II.3. A Bi-POP komplexek közül a monoköbös származékok szerkezetét ^{31}P - és ^{209}Bi -NMR mérésekkel, míg a nanocsillag szerkezettel bíró komplexek esetében csak ^{31}P -NMR mérésekkel tudtuk igazolni. A komplexek vízben történő oldásukat követően nem esnek szét oldatban.

A Bi-POP vegyületek ^{209}Bi -NMR módszerrel történő vizsgálatával a három köbös szerkezetű származék esetében (**BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL_N** és **BiPd₁₂AsL_C**) detektálható jeleket találtunk +5470 ppm kémiai eltolódásnál, jelszélességük pedig jóval keskenyebb ($\nu_{1/2} = 200$ Hz), mint a standardként alkalmazott tömény salétromsavban feloldott $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ -hoz tartozó jel ($\nu_{1/2} = 3200$ Hz). A jelszélesség csökkenése ebben az esetben is a kvadrupólus relaxációs hozzájárulás hiányából ered, az addenda Bi(III) fémionhoz koordinált 8 oxigénatom és a fedőcsoportok egyenértékűsége biztosítja a komplexek nagy szimmetriáját, mely a kevésbé szimmetrikus $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ -ion esetében nem érvényesül. A köbös Bi-POP komplexek hasonló kémiai eltolódása alapján a fedőcsoportok végén található funkciós molekularészek (azid- és karboxilcsoport) jelentősen nem befolyásolják a Bi(III)-ionok kémiai környezetét. A T_1 mérések alapján ebben az esetben is hosszabb relaxációs időket mértünk a POP-komplexekben található ^{209}Bi -magokra ($T_1 = 0,73 - 3,93$ ms), mint a szabad $\text{Bi}(\text{III})_{\text{aq}}$ -ionra ($T_1 = 0,052$ ms). A Bi(III)-ionok mérete ($r_{\text{ion}} = 1.17$ Å) olyan átmenet mutat, mely alapján nemcsak monoköbös, hanem nanocsillag szerkezettel bíró komplexeket is elő lehet állítani attól függően, hogy milyen fedőcsoportokat alkalmazunk (**BiPd₁₅P** és **BiPd₁₅PL**). A nanocsillag szerkezetek kisebb szimmetriája miatt azonban csak ^{31}P -NMR mérésekkel tudtuk vízben való stabilitásukat igazolni, ^{209}Bi -NMR-rel nem találtunk detektálható jelet. Eredményeink mindenképpen úttörőnek számítanak, mivel az eddig ismert, mindössze 2 db ^{209}Bi -NMR spektrum mellett mi három komplexről is tudtunk ^{209}Bi -NMR jelet detektálni, a jelszélesség és a T_1 relaxációs idők pedig igazolják a komplexek szimmetriáját és stabilitását vízben történő oldásukat követően.

4. Az eredmények hasznosíthatóságának lehetőségei

A dolgozatban szereplő munka az alkalmazott koordinációs kémia különböző területeihez kapcsolható alap kutatás.

A makrociklusok szisztematikus szerkezetmódosításokból származó eredményei a jövőben támpontot nyújtanak további kelátorok tervezése során. Eredményeink alapján (amelyek szorosan kötődnek a kutatócsoport által korábban benyújtott szabadalmakhoz (WO2017089849A1 – **2017**, HU1600583A2 - **2018**)) az O-piklén vegyületcsalád előállítása és Mn(II)-komplexeinek vizsgálata igazolta a koordinációs kémiai paraméterek javulását, ami a kontrasztanyagként történő alkalmazhatóság szempontjából igen kedvező. Néhány Mn(II)-kompleksszel végzett *in vivo* egérkísérletek is igazolják a kontrasztanyagként történő alkalmazhatóságot, így a jövőben jó eséllyel valós ágensként is alkalmazhatják az általunk előállított származékokat. Az O-piklén alapú Mn(II)-komplexek már több kutatócsoport és cég (pl. General Electric) érdeklődését is felkeltették, jelenleg is folyó kooperációk során további bifunkciós makrociklusos ligandumok előállításában és koordinációs kémiai jellemzésében is érdekeltek vagyunk.

A doktori munkámhoz kapcsolódó polioxopalladát komplexek orvosi felhasználhatósága sem elképzelhetetlen. A **GaPd₁₂P₈** és a **TlPd₁₂P₈** vegyületek ígéretes tumor- ill. vírus-ellenes hatást mutatnak. A **BiPd₁₂AsL**, **BiPd₁₂AsL_N** és **BiPd₁₂AsL_c** vegyületek radioizotóppal (^{205/206}Bi) jelezhetők, a jelzési határfok 10 perc alatt teljesnek tekinthető (>99%-os radiokémiai hozam). A szerkezetek igazolásához és az oldatban való stabilitás meghatározásához nagy segítséget nyújtanak az oldatfázisú multinukleáris NMR vizsgálatok. A kvadrupólus magok NMR vizsgálatai nemcsak a POP származékok, hanem más típusú komplexek esetében is hasznos információkat nyújthatnak, ennek az irodalma jelenleg még szerénynek mondható.



Nyilvántartási szám: DEENK/393/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Csupász Tibor

Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10058582

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

1. Ma, T., Ma, X., Lin, Z., Zhang, J., Yang, P., **Csupász, T.**, Tóth, I., Misirlic-Dencic, S., Isakovic, A. M., Lembo, D., Donalizio, M., Kortz, U.: Gallium(III)- and Thallium(III)-Encapsulated Polyoxopalladates: Synthesis, Structure, Multinuclear NMR, and Biological Activity Studies. *Inorg. Chem.* 62 (33), 13195-13204, 2023. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c01530>
IF: 4.6 (2022)
2. **Csupász, T.**, Szűcs, D., Kálmán, F. K., Hollóczki, O., Fekete, A., Szikra, D. P., Tóth, É., Tóth, I., Tircsó, G.: A New Oxygen Containing Pycen-Type Ligand as a Manganese(II) Binder for MRI and ⁵²Mn PET Applications: Equilibrium, Kinetic, Relaxometric, Structural and Radiochemical Studies. *Molecules.* 27, 1-27, 2022. ISSN: 1420-3049.
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27020371>
IF: 4.6
3. Manna, P., Szűcs, D., **Csupász, T.**, Fekete, A., Szikra, D. P., Lin, Z., Gáspár, A., Bhattacharya, S., Zulaica, A., Tóth, I., Kortz, U.: Shape and Size Tuning of BiIII-Centered Polyoxopalladates: High Resolution ²⁰⁹Bi NMR and ²⁰⁵/²⁰⁶Bi Radiolabeling for Potential Pharmaceutical Applications. *Inorg. Chem.* 59 (23), 16769-16782, 2020. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c02857>
IF: 5.165
4. Ma, T., Yang, P., Parris, J. M., **Csupász, T.**, Li, M. X., Bányai, I., Tóth, I., Lin, Z., Kortz, U.: Indium in Polyoxopalladate(II) Chemistry: Synthesis of All-Acetate-Capped [InPd₁₂O₈(OAc)₁₆]¹⁶⁻ and Controlled Transformation to Phosphate-Capped Double-Cube and Monocube. *Inorg. Chem.* 58 (23), 15864-15871, 2019. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b02282>
IF: 4.825





További közlemények

Idegén nyelvű, külföldi könyvrészletek (1)

5. 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. Ed.: Astrid Sigel, Eva Freisinger and Roland K.O. Sigel, De Gruyter, Berlin, 39-70, 2021, (Metal Ions in Life Sciences, ISSN 1559-0836 ; 22)
ISBN: 9783110685701

Idegén nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

6. Łyczko, K., Więckowska, A., Bajnoczi, É. G., **Csupász, T.**, Purgel, M., Sigfridsson, C. K. G. V., Tóth, I., Persson, I.: Striking stability of a mixed-valence thallium(III)-thallium(I) complex in some solvents.
J. Mol. Liq. 385, 1-9, 2023. ISSN: 0167-7322.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122233>
IF: 6 (2022)
7. **Csupász, T.**, Lihi, N., Fekete, Z., Nagy, A., Botár, R., Forgács, V., Szikra, D. P., May, N. V., Tircsó, G., Kálmán, F. K.: Exceptionally fast formation of stable rigidified cross-bridged complexes formed with Cu(II) isotopes for Molecular Imaging.
Inorg. Chem. Front. 9 (6), 1217-1223, 2022. ISSN: 2052-1553.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1QI01526E>
IF: 7
8. Szücs, D., **Csupász, T.**, Péli-Szabó, J., Kis, A., Gyuricza, B., Arató, V. Z., Forgács, V., Vágner, A., Nagy, G., Garai, I., Szikra, D. P., Tóth, I., Trencsényi, G., Tircsó, G., Fekete, A.: Synthesis, physicochemical, labeling and in vivo characterization of a DO3AM-based hypoxia sensitive ⁴⁴Sc-labeled PET probe.
Pharmaceuticals (Basel). 15 (6), 1-16, 2022. EISSN: 1424-8247.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060666>
IF: 4.6
9. Bokor, É., Szennyés, E., **Csupász, T.**, Tóth, N., Docsa, T., Gergely, P., Somsák, L.: C-(2-Deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranosyl)-oxadiazoles: synthesis of possible isomers and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors.
Carbohydr. Res. 412, 71-79, 2015. ISSN: 0008-6215.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2015.04.016>
IF: 1.817





Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (1)

10. **Csupász, T.**, Lihi, N., Fekete, Z., Nagy, A., Botár, R., Forgács, V., Szikra, D. P., Tircsó, G., Kálmán, F. K.: Új típusú Cu(II)-komplexek radioteranosztikai alkalmazásokhoz.
In: 54. Komplexkémiái Kollokvium : az MKE Komplexkémiái Szakcsoportjának és az MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottságának a rendezvénye, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, E31, 2021.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 38,607

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
19,19**

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

Debrecen, 2023.08.24.



Előadások angol nyelven – Az előadást én tartottam:

T. Csupász, A. Szabó, Á. Tankóczy, E. Molnár, Z. Garda, F. K. Kálmán, I. Tóth, Gy. Tircsó:

Preparation and Coordination Chemical Characterization of Macrocyclic Mn(II) Complexes

COST Action – NMR and MRI Relaxometry in Chemistry and Bio-Medicine (CA15209)

Tallinn, Észtország, **2020. február 17-19.**

T. Csupász, A. Nagy, P. Zsoldos, F. Kálmán, I. Tóth, G. Tircsó:

Preparation and Analytical Characterization of Macrocyclic Mn(II)-Complexes as Potential MRI Contrast Agents

Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (YRICCE III)

Online, **2021. június 04-05.**

Előadások angol nyelven – Az előadásban társszerző voltam:

É. Bokor, Cs. Koppány, T. Csupász, E. Szennyes, L. Somsák:

Modifications of the sugar moiety of C-glucopyranosyl-heterocycles: first synthetic steps towards new inhibitors of glycogen phosphorylase

MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadói ülése

Mátraháza, Magyarország, **2014. május 21-23.**

G. Tircsó, R. Botár, B. Váradi, T. Csupász, Z. Garda, R. A. Gogolák, É. J. Tóth, S. Meme, W. Meme, G. Trencsényi, I. Tóth:

Mn²⁺-Based Smart Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Candidates

Investigative Radiology, 54, 22, 800 (2019)

Contrast Media Research 2019 “Ettore Majorana” Foundation and International Centre for Scientific Culture

Erice, Olaszország, **2019. november 10-15.**

G. Tircsó, B. Váradi, R. Botár, T. Csupász, Z. Garda, R. A. Gogolák, F. K. Kálmán, É. Jakab Tóth, I. Tóth:

Mn(II)-based smart/responsive Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent candidates

15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC 15)

Nara, Japán, **2019.**

G. Lakatos, T. Csupász, E. Madarasi, E. Molnár, G. Tircsó:

An asymmetric oxygen-containing rigid macrocyclic chelator and its Mn(II) complex – design, synthesis and coordination chemical characterization

Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (YRICCE III)

Online, **2021. június 04-05.**

B. Wahab, T. Csupász, A. Bényei, Gy. Tircsó, I. Tóth:

Equilibrium and structural study of some M(III)-OPC2A macrocyclic complexes

Szeged, Magyarország, **2023. május 30. – június 1.**

Sz. Bunda, N. Lihi, I. Kálmán-Szabó, Zs. Szaniszló, T. Csupász, D. Szikra, A. E. Debretson, Gy. Tircsó, J. Szabó Péliné, A. Fekete, B. Gyuricza, D. Szűcs, G. Papp, Gy. Trencsényi, F. K. Kálmán:

Bicyclic ligand family for Cu(II) chelation in radiodiagnostics

16th International Symposia on Applied Bioorganic Chemistry (ISABC),

Ioannina, Görögország, **2023. június 11. – 14.**

Előadások magyar nyelven – Az előadást én tartottam:

Csupász T., Váradi B., Garda Z., Baranyai Zs., Ghiani S., Maiocchi A., Tóth I., Tircsó Gy.:

Nyíltláncú ligandumokkal képzett Mn(II)-komplexek előállítása és koordinációs kémiai jellemzése

52. Komplexkémiai Kollokvium

Balatonvilágos, Magyarország, **2018. május 22-24.**

Csupász T., Szabó A., Tankóczy Á., Molnár E., Garda Z., Kálmán F. K., Tóth I., Tircsó Gy.:

Makrociklusos ligandumok Mn(II)-komplexeinek előállítása és koordinációs kémiai jellemzése

I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium

Debrecen, Magyarország, **2019. április 03-05.**

Kapus I., Csupász T., Tircsó Gy.:

Makrociklusban oxigénatomot tartalmazó komplexképző előállítása és Mn(II)-komplexének vizsgálata angiográfiás képalkotáshoz

54. Komplexkémiai Kollokvium

Online, **2021. május 26-27.**

Csupász T., Nagy A., Zsoldos P., Kálmán F. K., Tóth I., Tircsó Gy.:

Makrociklusban oxigénatomot tartalmazó ligandumok Mn(II)-komplexeinek vizsgálata

II. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium

Online, **2021. június 16-18.**

Csupász T., Tóth I., Tircsó Gy.:

Angiográfiás vizsgálatokhoz tervezett makrociklusos Mn(II)-komplex előállítása és jellemzése

55. Komplexkémiái Kollokvium

Debrecen, Magyarország, **2022. május 25-27.**

Csupász T., Váradi B., Kapus I., Gál Gy. T., Lénárt J., Szücs D., Fekete A., Szikra D., Péliné Szabó J., Trencsényi Gy., Tóth I. és Tircsó Gy.:

Potenciális hipoxia-érzékeny Sc(III)-komplex előállítása és koordinációs kémiai jellemzése

56. Komplexkémiái Kollokvium

Szeged, Magyarország, **2023. május 30. – június 1.**

Előadások magyar nyelven – Az előadásban társszerző voltam:

Tircsó Gy., Tóth I., Kálmán F. K., Molnár E., Garda Z., Csupász T., Botár R., Horváth D., Váradi B., Madarasi E., Gogolák R. A.:

Quo vadis MRI kontrasztanyagkutatás

I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium

Debrecen, Magyarország, **2019. április 03-05.**

Csupász T., Purgel M., Tóth I.:

Hol keressük oldatban a Bi(III) iont?

54. Komplexkémiái Kollokvium

Online, **2021. május 26-27.**

Lakatos G., Csupász T., Kálmán F. K., Madarasi E., Molnár E., Tircsó Gy.:

Legőzés molekuláris szinten: Mn(II)-komplexálására alkalmas ligandumok tervezése és előállítása koordinációs kémiai módszerekkel

54. Komplexkémiái Kollokvium

Online, **2021. május 26-27.**

Csupász T., Lihi N., Fekete Zs., Nagy A., Botár R., Forgács V., Szikra D., Tircsó Gy., Kálmán F. K.:

Új típusú Cu(II)-komplexek radioteranosztikai alkalmazásokhoz

54. Komplexkémiái Kollokvium

Online, **2021. május 26-27.**

Nagy A., Csupász T., Kálmán F. K., Tircsó Gy.:

Egy O-piklén származék ligandum Mn(II)-komplexének koordinációs kémiai vizsgálata

54. Komplexkémiái Kollokvium

Online, **2021. május 26-27.**

Tircsó Gy., Tóth I., Kálmán F. K., Garda Z., Molnár E., Botár R., Csupász T., Szücs D., Madarasi E., Váradi B.:

Újabb eredményeink a mangán(II) koordinációs kémiájában: alapkutató és MRI-kontrasztanyag fejlesztés

MTA Kémiai Tudományok Osztályának jelenléti és on-line osztályülése

Online, **2022. február 8.**

Lakatos G., Csupász T., Tircsó Gy.:

Egy merevített makrociklusos pikolinátszármazék ritkaföldfém(III)-komplexei: előállítás és koordinációs kémiai jellemzés

55. Komplexkémiai Kollokvium

Debrecen, Magyarország, **2022. május 25-27.**

Kapus I., Csupász T., Váradi B., Tircsó Gy.:

8-Oxikinolinátsoportot tartalmazó makrociklusos ligandumok előállítása és koordinációs kémiai jellemzése

55. Komplexkémiai Kollokvium

Debrecen, Magyarország, **2022. május 25-27.**

Kapus I., Váradi B., Csupász T., Tircsó Gy.:

A ligandum topológiájának hatása a 8-hidroxikinolinát oldalláncot tartalmazó piklén-származékok komplexképző sajátságaira

56. Komplexkémiai Kollokvium

Szeged, Magyarország, **2023. május 30. – június 1.**

Poszter(ek) – Bemutató voltam:

T. Csupász, A. Szabó, Á. Tankóczy, E. Molnár, Z. Garda, F. K. Kálmán, I. Tóth, Gy. Tircsó:

Preparation and Coordination Chemical Characterization of Macrocyclic Mn(II) Complexes

I. TIMB³ Training School, Chemistry of Metals in Biological Systems,

Oieras, Portugália, **2019. május 12-19.**

T. Csupász, A. Szabó, Á. Tankóczy, E. Molnár, Z. Garda, F. K. Kálmán, I. Tóth, Gy. Tircsó:

Macrocyclic Mn(II) Complexes as Potential MRI Contrast Agents: Preparation and Coordination Chemical Characterization

International Symposium On Metal Complexes (ISMEC 2019)

Hajdúszoboszló, Magyarország, **2019. június 11-14.**

Poszter(ek) – Társszerző voltam:

É. Bokor, E. Senesh, E. Szennyés, T. Csupász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:
Synthesis of 1-C-hetaryl-glucals for the inhibition of glycogen phosphorylase
20th International Conference on Organic Synthesis,
Budapest, Magyarország, **2014. június 29. – július 4.**

I. Kapus, B. Váradi, T. Csupász, Gy. Tircsó:
Synthesis and coordination chemical characterization of ppylen based macrocyclic ligands containing 8-oxyquinolate metal ion binding moieties
16th International Symposia on Applied Bioorganic Chemistry (ISABC),
Ioannina, Görögország, **2023. június 11. – 14.**

Köszönetnyilvánítás:

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 Kémia Tudományok Doktori Iskola vezetőségének a programban való részvétel lehetőségét.