

TDK DOLGOZAT



Furinátcsoportot tartalmazó piklén származékok előállítása és Mn(II)-komplexeik jellemzése

Készítette:

Szilágyi Balázs

II. éves Vegyész MSc szakos hallgató

Témavezetők:

Dr. Tircsó Gyula

egyetemi docens

Váradi Balázs

PhD. hallgató

Debreceni Egyetem

Természettudományi és Technológiai Kar

Fizikai Kémiai Tanszék

2021

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés és célkitűzés.....	1
II. Irodalmi áttekintés.....	5
II.1 A mangán általános jellemzése és koordinációs kémiai tulajdonsága.....	5
II.2 A mangán biokémiája	5
II.3 Az MRI kontrasztanyagok.....	6
II.4 Nyíltláncú ligandumok Mn^{2+} -komplexei.....	7
II.5 Makrociklusos ligandumok Mn^{2+} -komplexei.....	8
III. Alkalmazott kísérleti módszerek.....	12
III.1 pH-potenciometria.....	12
III.2 Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC)	14
III. 3 Mágneses rezonancia spektroszkópia (NMR).....	14
III.4 Tömegspektrometria.....	15
IV. Elért eredmények és értékelésük.....	16
IV.1 Szintetikus munka	16
IV.1.1 A furinát oldallánc előállítása	16
IV.1.2 A furinát oldallánc piklén makrociklusra történő kapcsolása.....	17
IV.2 Egyensúlyi vizsgálatok.....	22
V. Kísérleti rész	25
VI. ÖSSZEFOGLALÓ	29
VIII. FELHASZNÁLT IRODALOM	30
IX. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....	33
XI. MELLÉKLET.....	34

A dolgozatban feltüntetett rövidítések:

ACN:	Acetonitril
Boc:	<i>Terc</i> -butil-oxi-karbonil védőcsoport
DIPEA:	<i>N,N'</i> -Diizopropil-etilamin
DKM:	Diklórmétán
DMF:	<i>N,N'</i> -dimetilformamid
HPLC:	Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
MeOH:	Metanol
MRI:	Mágneses Rezonanciás Képalkotás
NMR:	Mágneses Magrezonancia Spektroszkópia
Ns:	<i>para</i> -nitrofenil-szulfonil védőcsoport
NSF:	Nefrogén Szisztémás Fibrózis
TEA:	Trietil-amin
TFA:	Trifluorecetsav

I. Bevezetés és célkitűzés

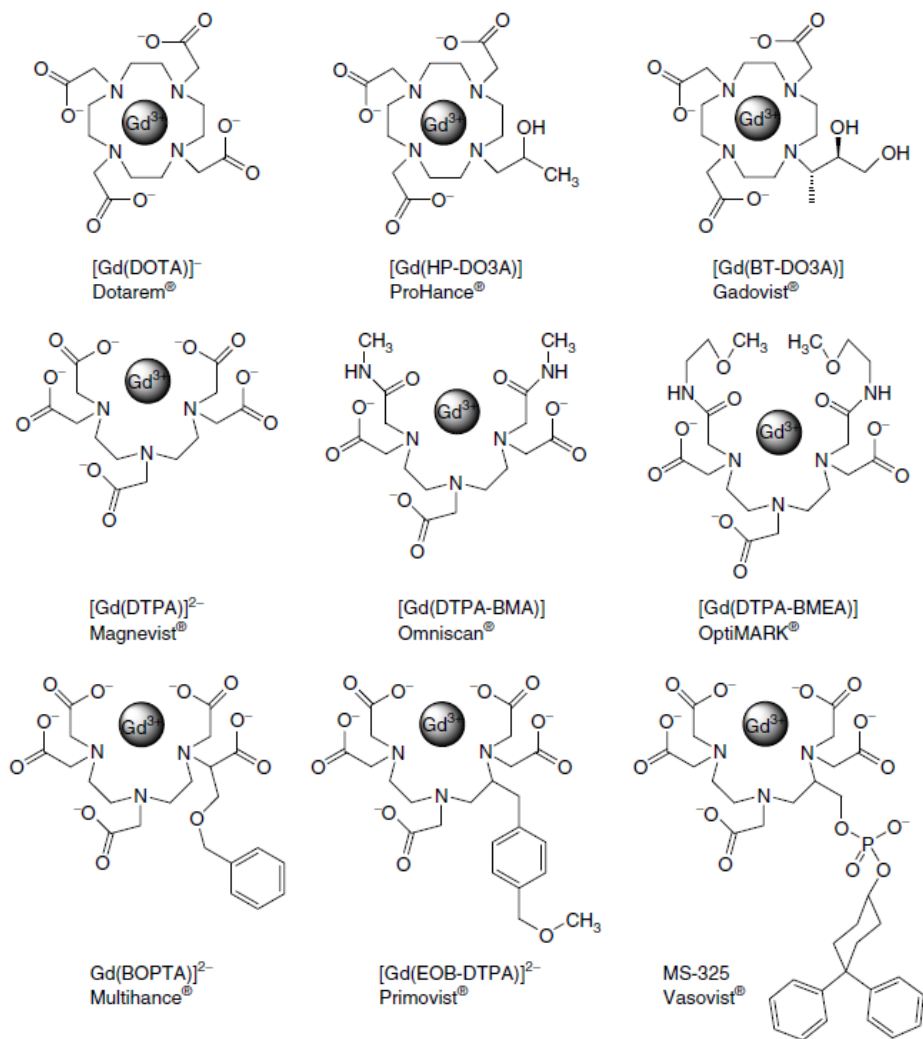
A modern orvostudományoknak mára már nélkülözhetetlen részét képezik a különféle orvosdiagnosztikai módszerek, köszönhetően a tudomány, illetve technológiák rohamos fejlődésének. A képalkotási módszerek nagy jelentősége abból adódik, hogy komplikált, akár sebészeti beavatkozásoktól mentesen nyerhető információ az emberi test különböző szöveteiről, az azokban lejátszódó folyamatokról. A számtalan eltérő jelenségen alapuló technikák közül a dobogós helyen található az NMR (Mágneses Magrezonancia Spektroszkópia) módszeren alapuló MRI technika, a módszer jó felbontóképességének köszönhetően.¹ A nyolcvanas évek dereka óta az emberiség szolgáltatában lévő MRI készülékekkel eleinte csak anatómiai képek leképezésére volt lehetőség, azonban napjainkban a szervezetben lejátszódó biokémiai folyamatok is vizsgálhatóvá váltak. A képalkotási módszer nagy népszerűségét fémjelzi, hogy világszinten több tízezres nagyságrendbe esik az üzembe helyezett MRI készülékek száma, amelyeken kontrasztanyagok segítségével elvégzett vizsgálatok száma meghaladja a 40 milliót évente.

Az MRI vizsgálat kontrasztanyagok távollétében is elvégezhető, de ilyenkor hosszú mérési idő, valamint nehezen értékelhető eredmények nehezítik a diagnózis felállítását. Ezen hátrányosságok kiküszöbölése érdekében kontrasztanyagokat alkalmaznak a radiológusok a vizsgálatok megkezdése előtt, amelyek bejuttatása a szervezetbe intravénásan történik. A mérések során a T_1 (longitudinális) ill. T_2 (transzverzális) relaxációs idők megfigyelése történik, a protonok gerjesztését követően. Fontos szerepet játszik, hogy az emberi test igen nagy százalékát protonok (víz, fehérjék, zsírok stb.) teszik ki, így kulcsfontosságú lehet a szövetek eltérő víztartalma ezáltal a szövetekben mérhető relaxációs idők különbsége, ill. változása. A kereskedelmi forgalomban elérhető kontrasztanyagok piacát jelentősen meghódították a hét párosítatlan elektront tartalmazó, paramágneses tulajdonságú Gd^{3+} -ion alapú kontrasztanyagok.² Mivel az említett fémion az emberi szervezet számára toxikus az alkalmazáshoz szükséges koncentrációban, így az alkalmazását kelátorok/komplexképzők segítségével oldották meg (nyíltláncú, ill. makrociklusos ligandumokkal).

A Gd^{3+} -ion alapú kontrasztanyagok alkalmazása során a 2000-es évek elején jelentkeztek az első problémák nem elégséges vesefunkciójú páciensek esetén. Egyes tanulmányok a Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF)³ betegséget a kontrasztanyagok disszociációjából származó és felhalmozódó Gd^{3+} -ion lassú kiürülésével hozták összefüggésbe.⁴ Speciális szabályozások bevezetésével sikerült háttérbe szorítani ezt a problémát, azonban a kontrasztanyagok piacának komoly visszalépését jelentette az, amikor kielégítő vesefunkciójú páciensek esetén is beszámoltak a

Gd³⁺-ion felhalmozódásáról különféle szövetekben (elsősorban agyban ill. csontban).^{5,6} A fellépő probléma miatt a kontrasztanyagok adagolását szigorúbb keretek közé kellett terelni. Voltak országok, ahol elegendőnek vélték figyelmeztetéseket elhelyezni az ágensek dobozain a radiológusok számára. Európában is számos intézkedést fogantatosítottak, hiszen az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) 2017-ben három nyíltláncú kontrasztanyag kereskedelmét függesztette fel, valamint további kettő anyag esetében korlátozták alkalmazhatóságát. Később a forgalmazók a három legtöbb problémát okozó nyíltláncú komplexképzőre alapozó kontrasztanyagokat ki is vonták a piacról.

Ezen túl pozitív Gd³⁺ anomália néven vált ismerté az irodalomban a diagnosztikai létesítmények közelében lévő ivóvíz Gd³⁺-ion tartalmának növekedése az egyre nagyobb számú vizsgálatok eredményeként.⁷ Jelenleg még nem tapasztaltak hozzá köthető környezeti problémát, viszont hosszútávú expozíciója semmiképp nem gyakorol „pozitív” hatást az élővilág és a környezet számára, így az anomália eliminálása nem kérdéses a jövőre nézve.



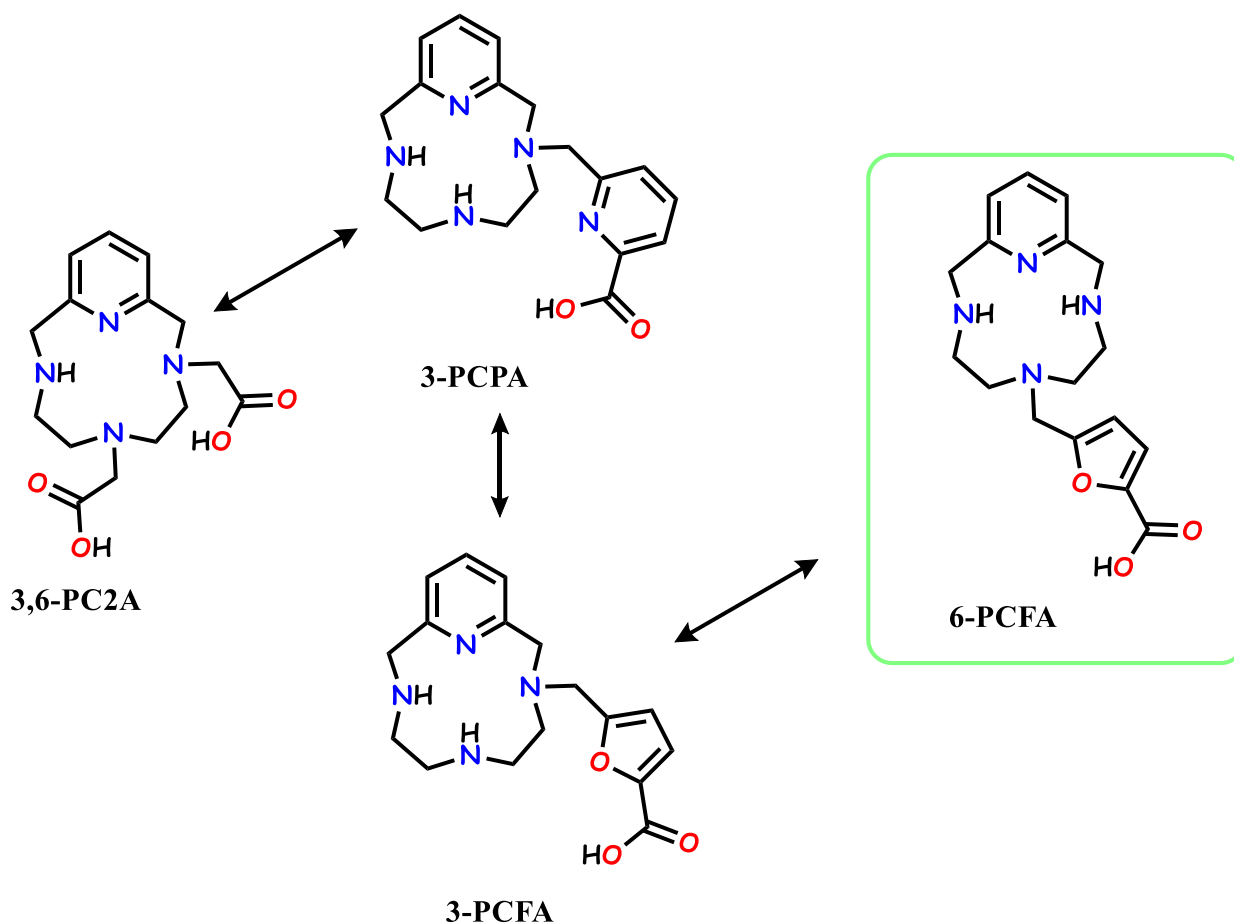
1. ábra: a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd³⁺-ion alapú kontrasztanyagok szerkezete²

A jelentkező problémák háttérbe szorításának érdekében olyan új típusú kontrasztanyagok iránt nőtt meg az érdeklődés, melyek a szervezet számára jobban tolerálhatóak. Az egyik lehetséges megoldást jelenté, ha a szintén paramágneses tulajdonságú Mn^{2+} , Fe^{2+} , ill. Fe^{3+} átmenetifémionokkal helyettesítenék a Gd^{3+} -iont.^{8,9} A felsorolt fémionok nagy előnyére szolgál, hogy az emberi szervezet számára nélkülözhetetlen mikroelemek, hiszen kulcsfontosságú folyamatok alappilléreit képezik, így elősegítve a szervezet megfelelő működését. Ezért a szervezet rendelkezik a megfelelő útvonalakkal a kiürítésükhöz, így a felhalmozódásuktól nem kell tartani. Ahhoz, hogy a Gd^{3+} -ion alapú kontrasztanyagok által generált problémákat elkerüljük fontos, hogy a megfelelő ligandummal komplexet képezzünk a felsorolt fémionokkal. Ezen komplexeknek, a klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóság szempontjából számos kritériumnak kell eleget tenniük, amelyek közül a nagy termodinamikai és redoxi stabilitás, az inertség és a megfelelő relaxációs hatások azok, amelyek foglalkoztatják a fiziko-kémikusokat.

A Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai tanszékén működő Ritka(föld)fém Kutatócsoport tagjai számos új kontrasztanyagjelöltet állítottak elő és vizsgálták azok koordinációs kémiai tulajdonságait. A nyíltláncú, illetve a makrociklusos ligandumok területén jelentős eredményeket ért el a csoport. Az elmúlt időszakban nagy figyelmet kapnak a különféle kétfogú oldalláncot tartalmazó ligandumok, ezek közül is különösen érdekesek a piridin-2-karboxilátcsoportok (pikolinát, PA)¹⁰ jelenléte a molekulában. Emellett az irodalomban vizsgáltak még egyéb bidentát oldalláncokkal ellátott kelátorokat is, mint például az oxikinolinát oldalláncot tartalmazó komplexképzők.¹¹ Az irodalomban igen csekély számban találkozhatunk viszont olyan komplexképzőkkel melyek oldalláncként a furán-2-karboxilátcsoportot tartalmaznak.¹² Emiatt a **kutatásunk céljából** tűztük ki, hogy eddig a kontrasztanyag kutatásban ismeretlen vegyületcsalád szintézisének kidolgozását, ill. a kelátorok és komplexeik tulajdonságainak a felderítését elvégezzük. A célvegyületeink alapvázát a piklén (PC) makrociklus szolgáltatja, amelyek oldalláncban a furán-2-karboxilátcsoportot (furinát, FA) tartalmazzák. Korábbi vizsgálatainknál a direkt alkilezési útvonalat választottuk, mely esetén több egyszeresen, kétszeresen ill. háromszorosan helyettesített származékot állítottunk elő. Ez a megközelítés egyrészt nagyszámú komplexképzőt eredményezett, amelyek különböző átmenetifém (Mn^{2+}) és ritkaföldfém(III)-ionok (pl. Gd^{3+}) komplexálására lehetnek alkalmasak. Azonban ez a megközelítés sok esetben csak kis mennyiségű kelátort eredményezett, így az új kontrasztanyag-jelöltek szintézise és Mn^{2+} -komplexek fiziko-kémiai tulajdonságainak a vizsgálata új szintézismódszerek kidolgozását igényli.

A tervezett vegyület(család) alapját a korábban már vizsgált piridin-2-karboxilátcsoportot (PA) tartalmazó 3-PCPA analóg szolgáltatja, mivel a PC2A „anyavegyülethez” képest jobb kinetikai és termodinamikai tulajdonságokat mutatott a 3-PCPA pikolinát származék. A HSAB-elmélet (Hard-

Soft Acid- Base) alapján a Mn^{2+} - iont a „kemény” típusú fémionok közzé lehet sorolni, ezért azt feltételeztük, hogy javulást tudunk elérni a komplexek paramétereinek a tekintetében, ha a 3-PCPA (5N-1O) ligandum donoratomjainak minőségét megváltoztatjuk, nevezetesen a pikolinát oldallánc furinát (FA) oldalláncra történő cseréjével. Ezzel a változtatással elérhető, hogy a donoratomok minősége úgy változzon (4N-2O), hogy közben számuk állandó maradjon, ami a megfelelő relaxációs hatás miatt lehet érdekes. Korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy a 3-PCFA ligandum csak bizonyos tulajdonságaiban tudta csak felülmúlni a kiindulási PCPA-ligandumot, ezért további szerkezeti változtatások váltak indokolttá, amely változások első vonala az eltérő pozícióban történő helyettesítést jelentette számunkra (6-PCFA). Azzal, hogy a furinát oldallánc eltérő pozícióban kerül kapcsolásra a piklén makrociklusra a komplexképző tulajdonságait jelentős mértékben befolyásolhatja.



2. ábra: a célvegyület szerkezeti változása az "anyavegyülettől"

II. Irodalmi áttekintés

II.1 A mangán általános jellemzése és koordinációs kémiai tulajdonsága

A periódusos rendszer huszonötödik helyét elfoglaló mangánnak egy természetes izotópja (^{55}Mn) ismert, de nem szabad, megfigyelni a további tizennyolc radioizotópjáról sem. A felfedezése Scheele nevéhez fűződik, amikor 1774-ben megfigyelte, hogy a piroluzit egy eddig ismeretlen elemet tartalmaz, mely a mangán volt. Gahn módszerével sikeresen elő tudták állítani, de ennek még tisztasága nem volt megfelelő, csak az 1930-as években sikerült elektrolízissel az első nagytisztaságú fémmangánt előállítani. Az átmeneti fémek közül csak a vas és a titán előzi meg a földkéregben való előfordulása tekintetében, ezzel a mangán a 12 leggyakoribb elem. Előfordulása elsősorban oxidos, oxid-hidroxidos és karbonátos formában jellemző, utalva a „kemény” fémion (kis méret, nagy töltés, kis polarizálhatóság) karakterére. A Föld számos kontinensén fellelhető, mint például Afrika, Dél-Amerika, Ázsia. Hazánkban a Bakonyban található jelentősebb mangánérc. Vasat ötvözve a mangánnal jó tulajdonságokkal vérteti fel az acélt, mert a szilárdságát és a szívósságát is javítja egyaránt. Az oxidációs számát tekintve, +2-től +7-ig terjed, viszont vegyületeiben +2-es oxidációs állapotban a gyakoribb. A nagy oxidációs számú vegyületét (KMnO_4) a vegyipar alkalmazza oxidálószerként, viszont a felhasználását hatóságok korlátozzák kábítószer prekursoraként való felhasználása miatt.¹³⁻¹⁵

A Mn^{2+} -ion vizes oldatának a halványrózsaszín színét a hexaakva-komplexe okozza. A d^5 -elektronkonfigurációjának tulajdonítható a mangán(II)-vegyületek nagyfokú ellenállása az oxidációval, ill. a redukcióval szemben. Ha a 3d-átmenetifémeknek az utóbb említett tulajdonságát összehasonlítjuk egymással, akkor a szomszédjaitól (Cr^{2+} , Fe^{2+}) nagyobb redoxistabilitást mutat a Mn^{2+} -ion. Kiemelkedő százalékban fordul elő az első átmenetifém soron belül a +2-es oxidációs állapotú mangánnak a heptakoordinát komplexei.¹⁶ A „kemény” karaktere révén jellemzően O- ill. N-donoratomokkal stabilisabb komplexeket képez, mint a „lágý” S- vagy P-donoratomokat tartalmazó ligandumokkal.

II.2 A mangán biokémiája

A mangán számos életformában jelen van (pl. növények, baktériumok), nincs ez másként az ember esetén sem. Igaz csak kis mennyiségben fordul elő a szervezetben, de nélkülözhetetlen funkciókat lát el, az az esszenciális nyomelem. Az emberi testben található kb. 10-20 mg mangán eloszlása nem homogén, hiszen a jelentős hányada a központi idegrendszerben összpontosul. A napi

szükséges beviteli mennyisége legfeljebb 5 mg, mely a változatos étrenddel biztosítható, így hiányától kevésbé kell aggódni. Különféle bogyós gyümölcsök és az ananász jó mangán forrásként tud szolgálni. Túladagolása viszont mangанизmust okozhat, melyet James Couper 1837-es években már megfigyelt.¹⁷

Jellemzően +2-es oxidációs állapotban fordul elő a szervezetben. Kulcsfontosságú szerepet játszik bizonyos enzimek működésében és a szabadgyökök ellenei védekezésben (Mn-szuperoxid-dizmutáz, (Mn-SOD)). A mangán szinte kizárólagosan fehérjékhez kötve fordul elő. Az egyik legfontosabb biológiai szerepét mégis a növények esetén tölti be a fotoszintézisben való részvételével, ahol a víz oxidációját segíti elő. Fontosságát mutatja, hogy a széles spektrumú műtrágyák tartalmazznak a növények számára megfelelő mennyiségű mangánt is.

II.3 Az MRI kontrasztanyagok

Az orvosi diagnosztikában mondhatni rutinszerűen alkalmazott MRI segítségével neminvaszív módon tudjuk a test egészséges és beteg szöveteit megkülönböztetni. A test lágy szöveteinek feltérképezésének alapjául a szövetek eltérő víztartalma és a vízprotonok eltérő relaxációs ideje szolgál.¹⁸ A kezdeti vizsgálatok eredményeként megállapították, hogy lantanoida és/vagy egyéb paramágneses anyagok jelenléte a szövetek megkülönböztetésén segít a kép kontrasztosságát növelve (pl.: Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+})¹⁹. Az emberi szervezetben elsőként 1988-ban alkalmazták a nyíltláncú $[Gd(DTPA)]^{2-}$ (Magnevist[®]) kontrasztanyagot (KA), melyet követett a makrociklusos $[Gd(DOTA)]^{-}$ (Dotarem[®]). A páciensek beszámolója alapján a kontrasztanyag szervezetbe való juttatása fájdalommal jár, amit a negatív töltéssel rendelkező KA-ok okoznak a nagy ozmotikus koncentráció miatt. Ezért új irányvonal körvonalazódott és a semleges kontrasztanyagok, mint pl.: $[Gd(HP-DO3A)]$ (ProHance[®]); $[Gd(DTPA-BMA)]$ (Omniscan[®]); $[Gd(BT-DO3A)]$ (Gadovist[®]) és a $[Gd(DTPA-BMEA)]$ (OptiMARK[®]) fejlesztése indult meg. A fent említett KA-ok az extracelluláris térben gyorsan eloszlanak intravénás adagolással és jobbra kiválasztódnak a vesén keresztül a glomeruláris filtráció hidrofíl karakterének köszönhetően. Azonban a lipofilcsoportot tartalmazó $[Gd(EOB-DTPA)]^{2-}$ (Primovist[®]) és $[Gd(BOPTA)]^{2-}$ (Multihance[®]) ágensek nagyobb részt a májon keresztül ürülnek ki, így alkalmazásuk a máj vizsgálatát teszik lehetővé. A $Gd(MS-325)$ (Ablavar[®]) komplex nagy affinitást mutat a humán szérum albuminhoz (HSA), amely kölcsönhatás által vizualizálódik a test érhalózata (MR angiográfia).

Az Gd^{3+} -tartalmú MRI kontrasztanyagokkal kapcsolatosan felmerülő problémák kiküszöbölése, több kutatócsoport céljai között szerepel. Többen az NSF betegség háttérbe szorítását a Gd^{3+} -ion más, szintén paramágneses fémionnal való helyettesítésében (pl.: Mn^{2+} , Fe^{3+} stb.) látták a lehetőséget. Az irodalomban említett nem gadolínium tartalmú komplexek vizsgálata során

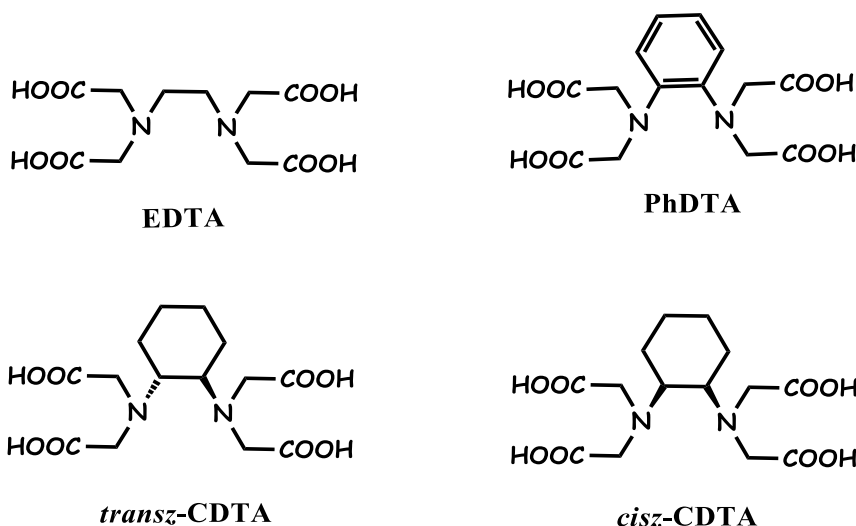
megállapították, hogy inertségük, vagy relaxivitásuk alapján nem, vagy csak korlátozottan tudják felvenni a versenyt a jelenleg is alkalmazott Gd^{3+} -alapú komplexekkel. Fontos elvárás az alkalmazhatóság szempontjából, hogy fiziológiás körülmények között a kinetikai inertség és termodinamikai stabilitás mellett jó vízdékonyság és relaxitás értékkel rendelkezzen a képződő komplex. Bizonyos tulajdonságok megléte alapvető, hiszen az *in vivo* alkalmazott Mn^{2+} -komplex a szervezetben kompetícióba kerülhet a Ca^{2+} -ionnal közel azonos méretű és a Ca^{2+} -ion nagy koncentrációja miatt, valamint a jelenlévő bioligandumok (pl.: citrát, foszfát, laktát) is potenciális kompetíciós partnerek lehetnek.²⁰

II.4 Nyíltláncú ligandumok Mn^{2+} -komplexei

A nyíltláncú ligandumokkal kapcsolatos kutatások területén jelentős szerepet töltenek be az EDTA (etiléndiamin-tetraecetsav) és különféle származékai. Ezen komplexeiben a hetes koordinációs szám (CN) jellemzi leginkább a Mn^{2+} -iont (kivéve pl.: NTA, ahol CN = 6), a hét koordinációs helyből hatot a komplexképző donoratomjai, míg egyet a belső koordinációs szférás vízmolekula foglal el. Az 1970-es években Hunt és munkatársai vizsgálták ^{17}O NMR-spektroszkópiai módszerrel az EDTA illetve PhDTA ligandumok Mn^{2+} -ionnal képzett komplexei vízcseresebességét.²¹ Az EDTA alapváz középső diamin láncának merevítésével Maigut és munkatársai közreműködésével előállították a *transz*-CDTA ligandumot, mely esetén jelentős stabilitás növekedés figyelhető meg. A Mn^{2+} -komplexének disszociációjára jellemző felezési idő is kimagasló az „anyavegyülethez” képest. A $[Mn(cisz-CDTA)]^{2-}$ -komplex is vizsgálatra került, amiről megállapítható, hogy kinetikailag labilisabb komplexet képez a *transz*-származékkal szemben. Kutatócsoportunk egyik legújabb eredménye között szerepel a PhDTA ligandum részletes fizikokémiai vizsgálata. Összevetve a *transz*-CDTA Mn^{2+} -komplexével elmondható, hogy a relaxitás és a pMn értékek közel azonosak, viszont a PhDTA inertebb komplexet képez Mn^{2+} -ionnal.²² Összehasonlítva a négy komplexképzőt az figyelhető meg, hogy a szerkezeti módosítások a kelát vízcseresebességre, ill. a kinetikai tulajdonságokra gyakorolnak jelentős hatásokat.

1. táblázat: A II.4 fejezetben említett nyíltláncú ligandumok Mn²⁺-komplexére vonatkozó stabilitási állandó, pMn, vízcseré sebessége (k_{ex}^{298}), relaxivitása (r_{1p}^{298}) és felezési ideje ($t_{1/2}$)

	EDTA	<i>cisz</i> - CDTA	<i>transz</i> - CDTA	PhDTA
$\log K_{[\text{Mn}(\text{L})]}$	12.46	14.19	14.32	11.79
pMn	7.83	7.82	8.68	8.38
$k_{\text{ex}}^{298} (\times 10^7 \text{ s}^{-1})$	41	22.5	14.0	35.0
$r_{1p}^{298} (\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1})$	3.20	3.85	3.62	3.72
$t_{1/2} \text{ (h)}$	0.076	0.47	12.2	19.1



3. ábra: A nyíltláncú komplexképzők szerkezete

II.5 Makrociklusos ligandumok Mn²⁺-komplexei

Ha a makrociklusos ligandumokat szemben állítjuk a nyíltláncú ligandumokkal, általánosságban elmondható, hogy a makrociklusos ligandumok esetén jobb tulajdonságok jellemzik a képződő Mn(II)-kelátokat, hiszen azok többnyire nagyobb termodinamikai stabilitással, de főleg nagyobb inertséggel rendelkeznek, részben köszönhetően a makrociklusos effektusnak.²³ Fontos a megfelelő stabilitás és inertség elérése, hiszen szervezetünkben a Ca²⁺-ionnal kompetícióba lép, mivel

az ionátmérőjük hasonlóak. A makrociklusos ligandumokat donoratom illetve makrociklus tagszám alapján lehet kategorizálni, amelyek közül az utóbbiak fontossága megkérdőjelezhetetlen.²⁴

Négy donoratomot tartalmazó 12-tagú makrociklusos ligandumok:

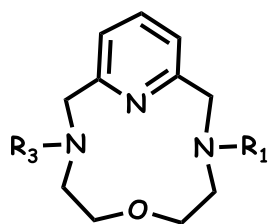
A fent említett ligandumcsalád között az egyik legfontosabb kelátorképző a négy N-atomot tartalmazó ciklén és származékai. Ezek közül a 8-fogú DOTA ligandumot érdemes kiemelni elsőként, amit Drahos és munkatársai vizsgáltak. Kinetikai inertségét Zn^{2+} -ionnal történő fémcsere reakciók segítségével tanulmányozták. A vizsgálat eredményeként ($\text{pH}=7,40$; $c_{\text{Zn(II)}}=1 \times 10^{-5} \text{ M}$; $T=25 \text{ }^\circ\text{C}$) a felezési időt ($t_{1/2}$) 1037 órának találták.²⁵ Azonban belsőszférás vízmolekula hiányát támasztották alá az elvégzett relaxometriás vizsgálatok.²⁶ Ezek alapján elmondható, hogy a Mn^{2+} -kelát stabilitása és az inertsége megfelelő, de donoratom számát csökkenti kellene a jó relaxációs hatás eléréséhez. Ezen cél elérése érdekében a ligandumok széleskörű vizsgálata indult el a szerkezet különböző módosításaival. Az acetátcsoport amidcsoporra (DOTAM ($\log K_{\text{ML}} = 18,37$)²⁷) történő cseréje esetén a Mn^{2+} -kelát stabilitása csökkent, ellenben a foszfonátcsoport (DOTP ($\log K_{\text{ML}} = 18,98$)²⁷) alkalmazásával nőtt. Továbbá a makrociklus donoratomjainak minősége (piridin-N, amin-N, éter-O), az oldalláncként szolgáló funkciócsoport (karboxilát, foszfonát, primer-, szekunder- és tercier-amin) befolyásoló hatásait is vizsgálták. Az így kapott adatok alapján megállapítható, hogy a DOTA ($\log K_{\text{ML}} = 19,44$)²⁷ denticitásának csökkenése (DO3A ($\log K_{\text{ML}} = 16,55$)²⁷ mind a stabilitásra, mind az inertségre is negatív hatást gyakorol. Ezen csökkenő stabilitás részben egyensúlyozható az egyik N-atom piridin gyűrűbe való zárásával (PCTA ($\log K_{\text{ML}} = 16,83$)²⁷), illetve egy éteres oxigénatommal történő helyettesítésével (ODO3A ($\log K_{\text{ML}} = 13,88$)²⁷). A komplexképző bázicitásának csökkenése is megfigyelhető az aromás rendszer elektronszívó tulajdonságának megjelenésével a PCTA komplexképző esetében. Az oldallánc számának csökkenésével a DOTA-származékok stabilitása is több nagyságrenddel csökken (a következő sorrendben *cisz*-DO2A ($\log K_{\text{ML}} = 14,64$)²⁸ < *transz*-DO2A ($\log K_{\text{ML}} = 15,68$)²⁸ < DO3A ($\log K_{\text{ML}} = 16,55$)²⁷ < DOTA ($\log K_{\text{ML}} = 19,44$)²⁷. A két acetátcsoporttól megfosztott DO2A-származékok esetében Rolla és munkatársai megfigyelték, hogy a fémion belső koordinációs szférában lévő vízmolekula csak az 1,4-DO2A izomer esetén található.²⁹

Az utóbbi időben a kutatók rájöttek, hogy az oldallán elhelyezkedése is kulcsfontosságú – különösen igaz ez a piklén származék ligandumok esetében – mivel jelentősen képes megváltoztatni a ligandum és a képződő komplex fizikokémiai tulajdonságait. Ez nehéz feladat elé állítja a kutatókat, mivel nem elegendő a donoratomok számát és minőségét optimalni, de az oldallánc(ok) elhelyezkedését is fontos figyelembe venni. A nehézségek kiküszöbölésének érdekében különböző funkciócsoportok piklén makrociklusra való elhelyezésére különböző stratégiát dolgoztak ki. Ezen

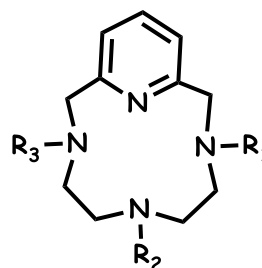
eljárások többnyire védőcsoportok alkalmazására alapoznak, pl. szimmetrikus egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített vegyületek egyik legfontosabb „alapanyaga” az N3-Boc-piklén, míg az aszimmetrikus komplexképzők előállítását dietil-oxalát segítségével szelektív *cisz*-N2-N3-dialkilezését követően van lehetőség.³⁰ Jellegzetes protonálódási sorrend rendelhető a piklén makrociklus gyűrűjében lévő aminocsoportokhoz az eltérő bázicitásuk miatt. Megállapították ¹H-NMR segítségével, hogy a piridin N-atomhoz képest *transz* helyzetű N-atom protonálódása történik meg először ($[H(L)]^+$). A következő lépésben a piridin N-atomjához képest egyik *cisz* helyzetű N-atom protonálódása történik ($[H_2(L)]^{2+}$), miközben a *transz* helyzetű N-atomról a másik *cisz* helyzetű donoratomra vándorol a proton ($[H_3(L)]^{3+}$) a jobb töltéeloszlás érdekében. A fenti megállapítással lehetőség nyílik arra, hogy pH beállításával (puffereléssel) tudunk védőcsoport nélkül célzottan alkilezni a makrociklus megfelelő nitrogénatomjaira, mondhatni a H^+ -iont használjuk, mint védőcsoport.^{31,32}

2. táblázat: a piklén makrociklus protonálódási szekvenciája (0,1M KNO₃; 25°C)

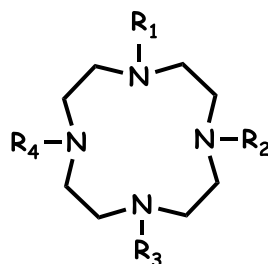
protonált forma	$\log K_H$
$[H(L)]^+$	10,33
$[H_2(L)]^{2+}$	7,88
$[H_3(L)]^{3+}$	1,27



ODO3A $R_1=R_2=R_3= -CH_2COOH$



piklén $R_1=R_2=R_3= -H$
PCTA $R_1=R_2=R_3= -CH_2-COOH$



ciklén	$R_1=R_2=R_3=R_4= -H$
DOTA	$R_1=R_2=R_3=R_4= -CH_2-COOH$
DO3A	$R_1= -H \ R_2=R_3=R_4= -CH_2-COOH$
DOTAM	$R_1=R_2=R_3=R_4= -CH_2C(O)NH_2$
DOTP	$R_1=R_2=R_3=R_4= -CH_2-PO_3H_2$
1,4-DO2A	$R_1=R_2= -H \ R_3=R_4= -CH_3COOH$
1,7-DO2A	$R_1=R_3= -H \ R_2=R_4= -CH_3COOH$

4. ábra: a fejezetben említett makrociklusos ligandumok szerkezete

III. Alkalmazott kísérleti módszerek

III.1 pH-potenciometria

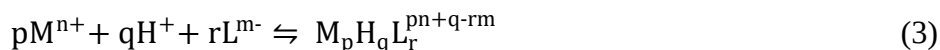
A ligandumok protonálódási állandóinak és a különféle fémionokkal (Mg^{2+} ; Ca^{2+} ; Mn^{2+} ; Cu^{2+} ; Zn^{2+}) alkotott komplexeinek a stabilitási és protonálódási állandóinak a meghatározására leggyakrabban alkalmazott elektroanalitikai módszer a pH-potenciometria. A vizsgálhatóságot az biztosítja, ha a komplexképződés hatására változik az egyensúlyi hidrogén-ion koncentráció, melyet ionszelektív elektróddal (leggyakrabban kombinált üvegelektroddal) lehet mérni.

A protonálódási állandók ismerete szükséges a fémkomplexek stabilitási állandójának meghatározásához, melyet az alábbi egyenletekkel definiálunk:



$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad i = 1, 2, \dots \quad (2)$$

Az eltérő összetételű komplexek képződési folyamatait és a stabilitási szorzatokat a következő összefüggéssel lehet jellemezni:



$$\beta_{pqr} = \frac{[M_pH_qL_r^{pn+q-rm}]}{[M^{n+}]^p[H^+]^q[L^{m-}]^r} \quad (4)$$

Az általunk vizsgálni kívánt rendszerekben egymagvú, az az 1:1 fém(M):ligandum(L) arányú komplexek jelenlétét feltételezhetjük, amelyek kiegészülnek a savas közegben protonált és vegyes hidroxido-komplexféleségekkel nagy pH-n, amelyeket figyelembe kell venni a titrálási görbék kielégítő leírásához. Az ML összetételű komplex stabilitási állandóját a következőképp adhatjuk meg.



$$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (6)$$

Ha a pH értéket kellően alacsony értékre állítjuk, protonált komplex képződése is elképzelhető, hiszen a proton és a fémion a ligandumért kompetíciós reakcióba léphet. A protonált komplex protonálódási állandóit az alábbi egyenletek írják le:



$$K_{\text{ML}}^{\text{H}_i} = \frac{[\text{MH}_i\text{L}]}{[\text{MH}_{i-1}\text{L}][\text{H}^+]} \quad i=1, 2, \dots \quad (8)$$

Az egyensúlyi modell megalkotásánál a pH-értéket növelve a fémion koordinációs szférájában lévő vízmolekulák deprotonálódásával is kell számolnunk, így lehetőség van vegyes hidroxido-komplexeik létrejöttéhez. Az ilyen részecske stabilitási szorzata az alábbi összefüggéssel írható le:



$$K_{\text{ML}}^{\text{H}_i} = \frac{[\text{MH}_i\text{L}]}{[\text{MH}_{i-1}\text{L}][\text{H}^+]} \quad i=1, 2, \dots \quad (10)$$

A különféle bázicitású ligandumok Mn(II)-kötő képességének az összehasonlíthatóságára teremt megfelelő alapot a pMn érték, amely több paraméter függvénye, így csak adott körülmények között szolgáltat összehasonlítható információt. A pMn érték nem más, mint a komplexátlatlan fémion koncentrációja (11 sz. egyenlet), amelyet rendszerint pH = 7,4-nél számítanak ki. Mivel csak adott körülmények mellett jellemzi a rendszert a számolt pMn érték, így azok az eredményeket lehet egymással összehasonlítani, amelyeket azonos körülmények mellett számoltak. Megállapodás szerint a Mn²⁺-ion esetében leggyakrabban Tóth és mtsai. által javasolt körülmények (pH = 7,4; c_{Mn²⁺} = c_L = 1 × 10⁻⁵M) között az alábbi egyenlettel történik a számítása:³³

$$\text{pMn} = -\log[\text{Mn}^{2+}]_{\text{szabad}} \quad (11)$$

A pH-potecometriás méréseinket Metrhom 6.0234.100 kombinált üvegelektóddal és Methrom 702SM Titrino automata titrátorral hajtottuk végre. A titrálásaink során állandó ionerősséget (0,15 M-os NaCl) alkalmaztunk, a titrálóoldat pontos koncentrációjú 0,15-0,20 M NaOH oldat volt. A méréseket 25°C-on végeztük, amit vízkeringtetéses termosztát biztosított, a CO₂ zavaró hatását pedig inert gáz (N₂) oldatokon való átbuborékolásával zártuk ki. Az említett lúgoldat pontos koncentrációjának meghatározása ismert koncentrációjú KH-ftalát puffer titrálásával történt. A pH-mérő egységek hitelessége kétpontos kalibrálással történt 0,01 M bórax (pH=9,177), 0,05 M KH-ftalát(pH=4,002) oldatok segítségével. Az összeállított rendszerekre jellemző pH meghatározása Irving és mtsai. által javasolt módszer alapján történt.³⁴ A módszer lehetőség teremt a diffúziós potenciál okozta különbségek kiküszöbölésére. Az úgynevezett Irving-faktort minden nap a kalibrálást követően elvégzett titrálási adatok alapján számoltuk ki és alkalmaztuk az azt követő mérésnél a

pontosabb pH-érték meghatározása érdekében. A titrálás végeztével a protonálódási és stabilitási állandók illesztése a PSEQUAD program segítségével történt.³⁵ A protonálódási állandók meghatározásakor 0,15 M-os NaCl ionerősséget, ismert mennyiségű és töménységű sósavat tartalmazott a minta, amelyet ismert töménységű NaOH-oldattal titráltunk. A titrálást a 1,75-12,0 pH-tartományban hajtottuk végre. A mangán(II)-ionnal képződő komplex stabilitásának a vizsgálata is hasonló körülmények között történt, olyan minta segítségével amelyben fémion és ligandum aránya 1:1 volt.

III.2 Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC)

A folyadékkromatográfia a modern analitikai laboratóriumok nélkülözhetetlen eszközévé vált az elmúlt húsz évben, amelyek segítségével mennyiségi és/vagy minőségi meghatározásokat lehet elvégezni. A HPLC-s módszerrel nagyon hasonló szerkezetű és sajátosságú anyagokat is képesek lehetünk elválasztani egymástól. Emiatt, rendkívül elterjedten használják a reakció profilok vizsgálatában, mivel a reakciók során a molekulák polaritása megváltozik, ami pedig hatással van a vegyület visszatartására különféle állófázisokon. Az UV-látható tartományban UV-detektorral azok az anyagok követhetők, amelyek megfelelő kromoforcsoportokat tartalmaznak. Az általunk vizsgált molekulák a makrociklus gerincében található piridinegységnek köszönhetően tartalmaznak ilyen kromoforcsoportot, ezért, mind a kiindulási makrociklus/szinton, mind pedig a képződ termékek könnyen követhetők voltak ezzel a technikával.

Az analitikai HPLC-s vizsgálatokat Waters Alliance 2690 készülék, Waters 996 PDA-detektor (detektálás: 200-400 nm) segítségével készültek. Az elválasztásokat Phenomenex Luna 5µm C18(2) 100Å 150x4,6 mm kolonnán 1 ml/perc eluens áramlási sebességgel végeztük 25°C-ra termosztált oszlopon. A vizsgálatok során az átlagos mintakonzentráció 1,0 mg/ml, átlagos injektálási térfogat 10 µl. Eluensként 5 mmol/l TFA-t tartalmazó háromszorosan ioncserélt és ultraszűrt vizet, ill. acetonitril oldószereket használtunk.

A preparatív HPLC-s elválasztásaink során YOUNG LIN YL9100, YL9110s pumpával és YL9120s UV/Vis detektorral (detektálás: 210 és 260 nm) ellátott készüléket Phenomenex Luna 5µm C18(2) 100Å 250x21,20 mm kolonnát használtunk. Az eluens összetétele azonos volt az analitikai HPLC-nél alkalmazott összetétellel, áramlási sebesség 25 ml/perc, a minták átlagos koncentrációja 100 mg/ml, az injektálás térfogata 50-500 µl között változott.

III. 3 Mágneses rezonancia spektroszkópia (NMR)

Az elvégzett szintézisek során keletkezett termékek azonosítására az ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiai módszereket használtunk. A vizsgálat során részletes információt kaphatunk a

molekula szerkezetéről (tehát azonosságáról) és tisztaságáról is.

Az NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 360 (360,13 MHz - ^1H , 90,55 MHz - ^{13}C , T = 298,0K) készüléken történt. A kémiai eltolódások (δ) CDCl_3 esetén (^1H , δ = 7,26 ppm; ^{13}C , δ = 77,16 ppm), D_2O esetén (^1H , δ = 4,79 ppm), CD_3OD esetén (^1H , δ = 3,31 ppm, ^{13}C , δ = 49,00 ppm), CD_3CN esetén (^1H , δ = 1,32 ppm, ^{13}C , δ = 1,32 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ esetén (^1H , δ = 2,50 ppm; ^{13}C , δ = 39,52 ppm) referenciajelek³⁶ alapján kerültek megadásra. A csatolási állandó értékeket Hz-ben ($\frac{1}{s}$) adtuk meg. Az NMR méréseket minden esetben 298 K hőmérsékleten hajtottuk végre. A mintákat 5 mm átmérőjű NMR csövekbe mértünk be, melyek 740 μl oldattérfogatot jelentettek. A mérések során kémiai eltolódás standardot nem használtunk, a készülék a mintában levő deuterált oldószer jelét használta spektrométer referenciának.

III.4 Tömegspektrometria

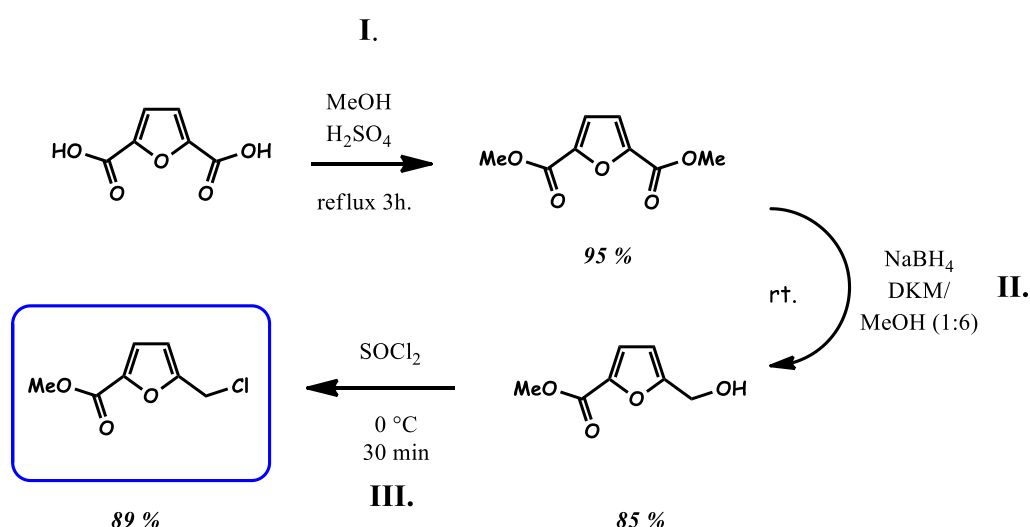
Az ESI-MS spektrumokat a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén készítették el Agilent CE-vel kapcsolt Bruker maXis II UHR ESI-TOF készüléken 0,1 mM-os mintákból (szintén elválasztás nélkül). A kalibrálás itt is nátrium-formiátra történt a minták esetén, így a pontosság 0,0000-0,0005 Da között változott. A készülék felbontóképessége >80000 FWHM.

IV. Elért eredmények és értékelésük

IV.1 Szintetikus munka

IV.1.1 A furinát oldallánc előállítása

A célvegyület furinát oldalláncának előállításának körülményeit korábbi vizsgálataink során sikeresen optimáltuk. Ahhoz, hogy jól reprodukálhatóak legyenek a szintézislépések, alaposan fel kell térképezni a megfelelő körülményeket, így az 5-tagú oxigéntartalmú heterociklus alapú oldallánc előállításának a lépései a következők:

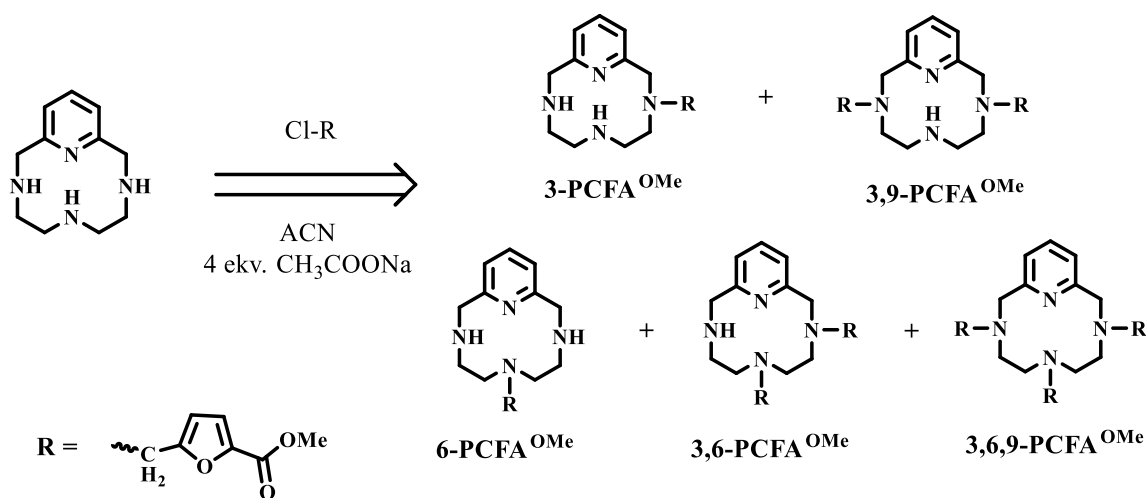


5. ábra: a furinát oldallánc szintézisének útvonala

Az első lépésben (I.) a furán-2,5-dikarbonsav metilészter származékképzése történt, metanollal, tömény kénsavas közegben. A következő reakciólépésben (II.) az észterszármazék részleges redukcióját hajtottuk végre nátrium-borohidrid redukálószer segítségével. Elmondható, hogy az oldallánc előállításának a kulcsreakciója ezen átalakítás, mert könnyen eltérő oxidáltsági formájú termékeket kaphatunk (pl. dialkohol- illetve aldehid származékok) végeredményül, de az 5. ábrán feltüntetett redukálószernek a megfelelő sztöchiometriai mennyisége, valamint az 1:6 diklórmetán (DKM): metanol (MeOH) oldószerarányban végzett reakció során az 5-(hidroximetil)furán-2-karboxilát termékre jó hozam érhető el. A reakciót HPLC technikával követve jól monitorozható az esetleges melléktermékek megjelenése a reakcióelegyben. A célvegyület eléréséhez a redukciós lépésben kapott monoészter-monohidroxil származék tionil-kloriddal (SOCl₂) történő szubsztitúciós reakcióját végeztük el (III.) kis hőmérsékleten.

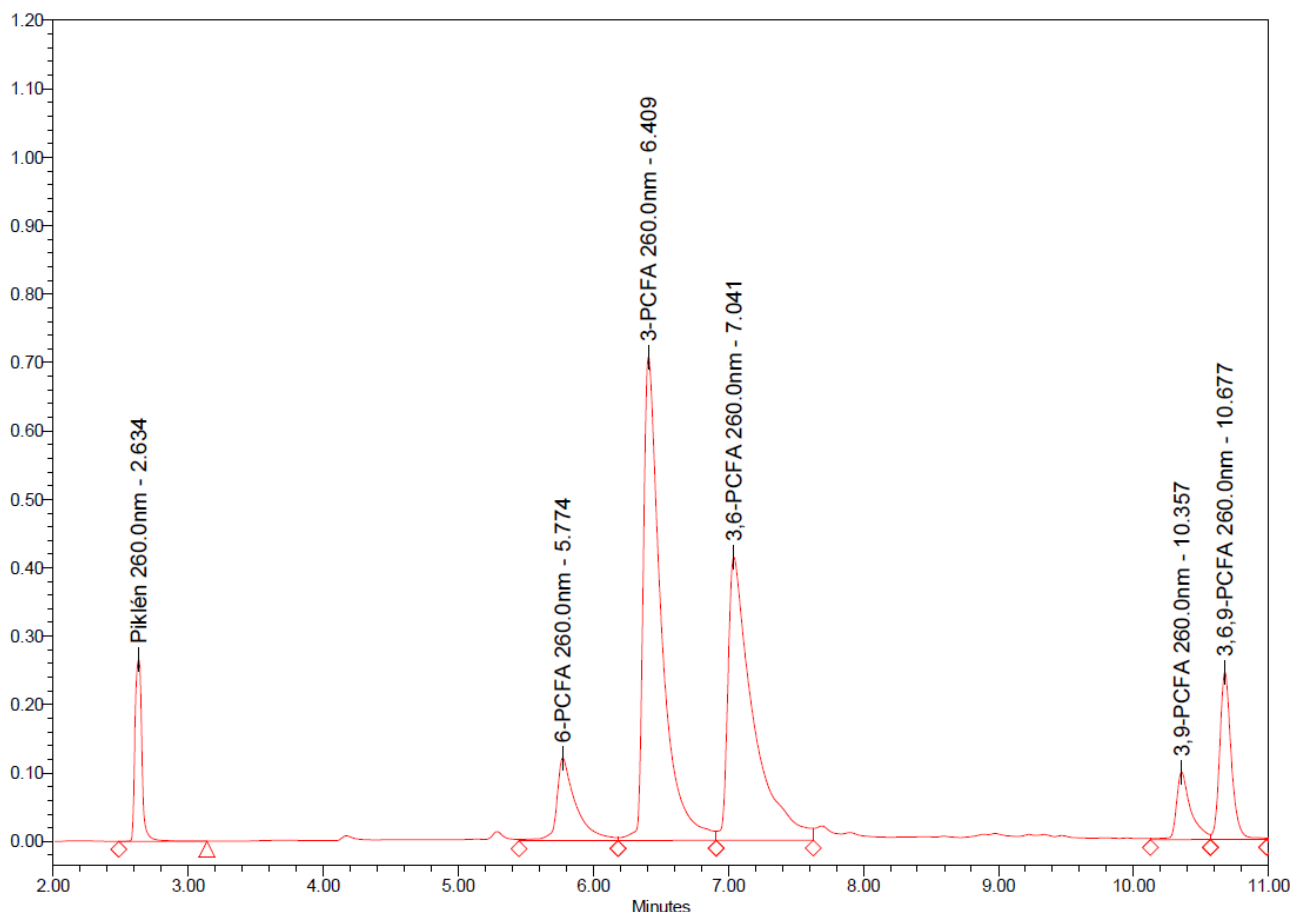
IV.1.2 A furinát oldallánc piklén makrociklusra történő kapcsolása

A célvegyület előállítására több lehetséges út is kínálkozik számunkra. A megelőző kutatásaink során a furinát oldallánc piklén makrociklusra történő direkt alkilezési reakcióját hajtottuk végre. A piklén makrociklust korábban a kutatócsoportunkban előállították megfelelő tisztasággal, így ennek szintézise nem történt meg. A kloridszármazék acetonitriles oldatának lassú csepegtetésével négy ekvivalensnyi gyenge bázis (nátrium-acetát) jelenléte mellett az egyszeresen-, kétszeresen- szimmetrikus (3,9-) ill. aszimmetrikus (3,6-helyettesített) származékok keletkezése mellett háromszorosan helyettesített termékek keletkezését is megfigyeltük:



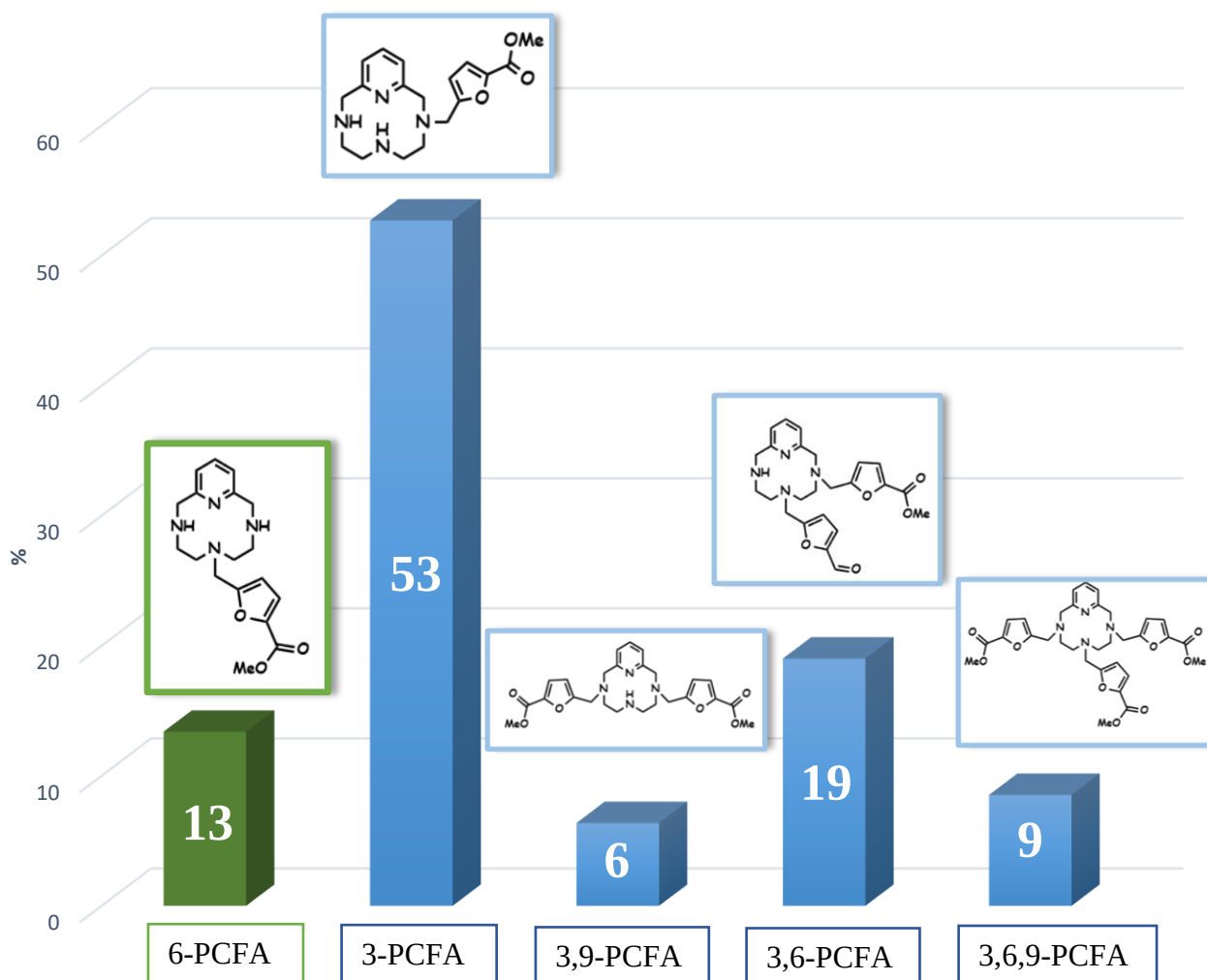
6. ábra: a piklén makrociklus direkt alkizési reakciója

A szerves közegben történő reakcióknál figyelembe kell venni, hogy a vizes közegben tapasztalt oldószerszorzat/vízionszorzat és a bázisok pK_A -ja is eltérő lehet a vizes közegben megszokott értékektől.³⁷ A rokon vegyületek alkilezési reakcióiban keletkezett termékek összetételét a felhasználásra kerülő bázis segítségével lehet szabályozni. Különböző bázisok (NaHCO_3 , K_2CO_3 , TEA, piridin, Na_2CO_3 , DIPEA) alkalmazásával a megfelelő termék elérésére lehet korlátozni a keletkezett komplexképzőket (pl. a túl erős bázis a háromszorosan helyettesített termékképződését preferálja).



7. ábra: az alkilezési reakció HPLC-s elválasztásának kromatogramja, a reakció kezdetét követő 16 óra elteltével

A reakció végeztével preparatív HPLC-s technikával történő elválasztást követően retenciószám szerint frakciókban szedték a megjelenő csúcsokat, majd liofilizáltuk az eluált komponenseket. ^1H -, ^{13}C -NMR és tömegspektroszkópai (MS) módszerekkel sikeresen azonosíthatóak a különböző helyzetben szubsztituált származékok. Az ^1H -NMR spektrumok 6,3 – 8,0 kémiai eltolódástartományában regisztrált aromás protonokra jellemző jelek alapján gyors szerkezetazonosítást tudtunk végezni. (*I. melléklet*)



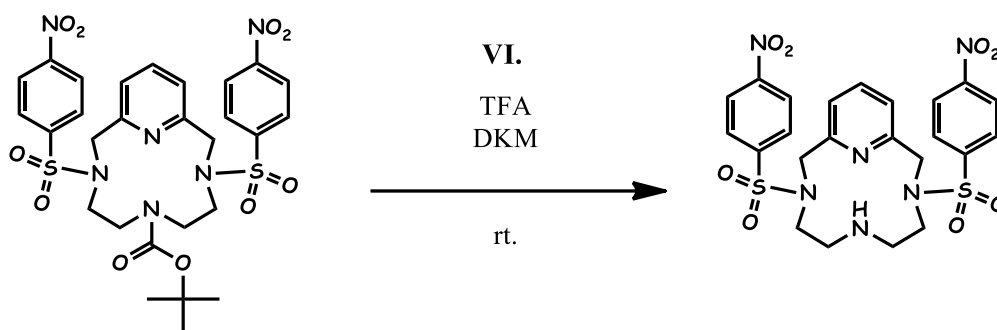
8. ábra: a direkt alkilezési reakcióban kinyert termékek százalékos eloszlása

A 8.ábra alapján látható, hogy a reakcióban az egyszeresen 3-helyettesített (aszimmetrikus) származék keletkezése a domináló, míg legkevésbé szelektív a reakció a kétszeresen helyettesített aszimmetrikus származék előállítása tekintetében. Ezen megközelítés (direkt alkilezés) előnyére szolgál, hogy komplikált vegyület-könyvtárakat gyorsan lehet előállítani ezzel a technikával, amennyiben az elválasztásuk megoldott. Kisléptékű szintézisnél és megfelelő elválasztási módszerek segítségével az ilyen jellegű szintézis kiválóan alkalmazható vegyület-könyvtárak előállítására. Nagyléptékű szintézis megvalósításához azonban ez az eljárás meglehetősen drága lehet. Esetünkben is ez a probléma igényel megoldást, hiszen az általunk előállítandó mennyiségű szimmetrikus komplexképzőhöz rendkívül nagy vegyszer és eszközigeny társulna. Nem is kérdéses, hogy új szintézisút tervezése és a körülményeinek optimálása szükséges a célvegyület nagyobb mennyiségben való kinyeréséhez. Viszont az hogy szelektíven csak a piklén makrociklus piridin-N-hez képest *transz* helyzetben lévő N-atomon történjen meg az alkilezés nehéz feladatokat tár elénk. Az egyik jól alkalmazható módszer a regioszelektivitás eléréséhez, ha a védőcsoport stratégiát

használjuk, amivel a kedvezőtlen mellékreakciókat ki lehet kerülni, valamint további átalakításokat lehet elvégezni szelektíven. Ehhez viszont fontos a megfelelő védőcsoport kiválasztása, hiszen eltávolítása lehetőleg ne idézzon elő kedvezőtlen átalakulásokat.

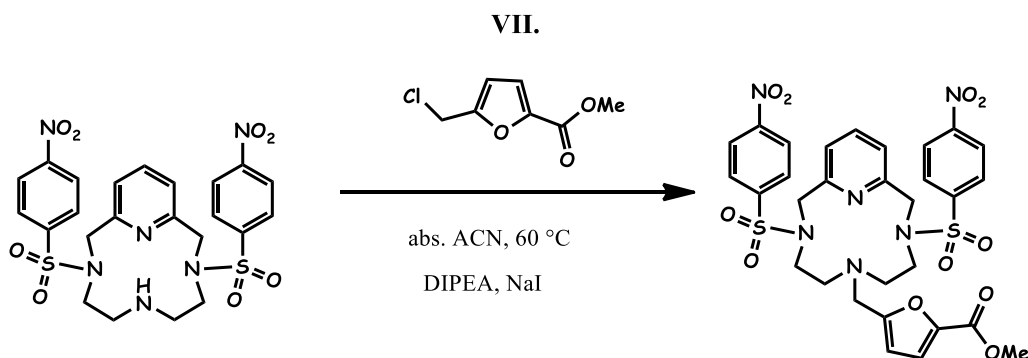
Az általunk igénybe vett védőcsoport a nozil-csoport (Ns, (p-nitrofenil-szulfonil)), amivel szelektív N-funkcionalizálást érhetünk el. A védőcsoport bevitele a piklén makrociklus kezdeti lépéseiben történik szelektíven a szekunder aminocsoportokra. A kutatócsoportunkban korábban előállított ortogonális védőcsoportokat tartalmazó piklén makrociklus a rendelkezésünkre állt ezért ennek az előállítására nem volt szükség.

A számunkra elérhető makrociklusnak első lépésben a nem kívánt védőcsoport eltávolítását végeztük el:



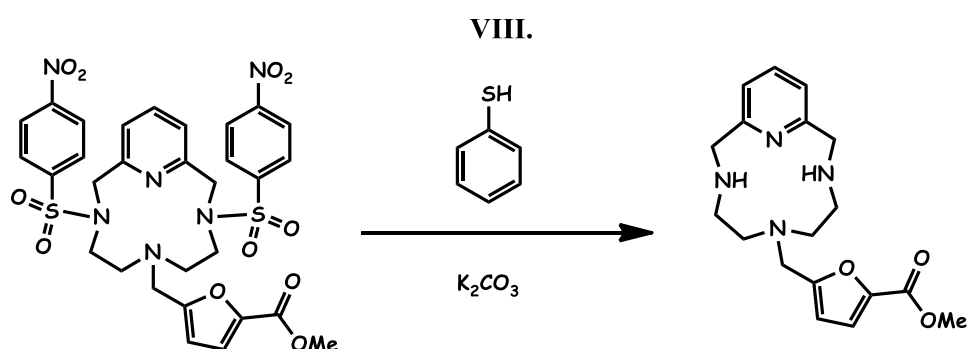
9. ábra: a Boc-védőcsoport eltávolítása

A diklórmétánban oldott nozil és terc-butil-oxi-karbonil-csoporttal (Boc) védett piklén makrociklus oldatában lassú adagolás mellett a trifluorecetsavat (TFA) adagoltuk a reakcióelegyhez. A reakciót HPLC-s technika segítségével követtük, amely alapján reakció közel egy nap alatt játszódott le szobahőmérsékleten. Ezt követően az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével csökkentett nyomáson eltávolítottuk, amely eredményezte a kristályos fehérszínű terméket.



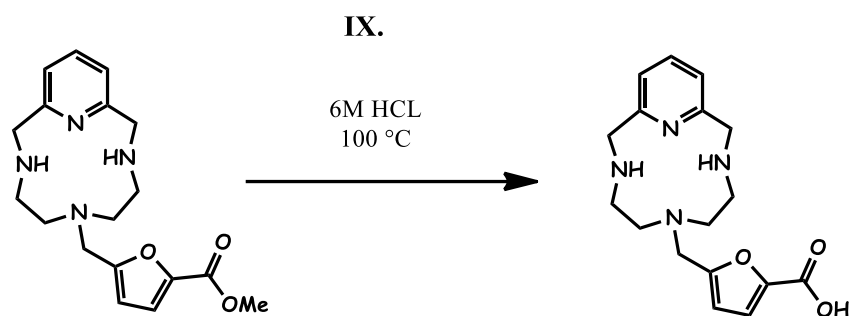
10. ábra: furinát oldallánc alkilezése a védett makrociklusra

A piklén makrociklus piridin-N atomjával szembeni (*transz*) 2°-amino-N funkcionálizálását a már korábban részletezett furinát oldallánc klórszármazékával történő alkilezési reakciójában hajtottuk végre vízmentes acetonitriles közegben. A megfelelő oldódás eléréséhez intenzív kevertetést kell alkalmazni mágneses keverő segítségével. A feloldódott makrociklushoz hozzáadjuk a DIPEA-t a keletkező sav semlegesítése végett, ill. NaI-d katalitikus mennyiségét, majd a reakciót olajfürdő segítségével felmelegítjük a kívánt hőfokra (60°C). A reakcióelegyhez az oldallánc acetonitriles oldatát lassan adagoltuk hozzá, miközben a végtermék képződését HPLC-s technika segítségével követtük. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük, majd bepároltuk. A kapott sűrűn folyó olajos anyagot ACN-el eldörzsöltük, majd üvegszűrőn szűrtük a kívánt halványsárgás kristályos anyagot.



11. ábra: A nozil-védőcsoport eltávolítása

A nozil-védőcsoportok eltávolítását tiofenollal, mint nukleofillel végeztük bázis jelenlétben.³⁸ A védett makrociklust és K_2CO_3 bemérésüket követően dimetilformamidban (DMF) oldottuk, majd a megfelelő mennyiségű tiofenolt adagolva hozzá 24 órán át kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson rotációs vákuumbepárló segítségével távolítottuk el. A visszamaradt szilárd keverékből a terméket a savas közegben végrehajtott extrakció segítségével történt etil-acetátot alkalmazva extrahálószerként. A termék ilyen körülmények között a vizes fázisba került, amelyet liofilizáltunk majd azt követően preparatív HPLC-s technika segítségével tisztítottuk. A tiszta terméket tartalmazó frakciókról az eluenst, a minták fagyasztását követően liofilizálással távolítottuk el.



12. ábra: A célligandum előállítása savas hidroízissel

A tisztítás során kapott metil-észter származék hidrolízise 6 M-os sósavval történt, amelyet fűtött MW-reaktorban mikrokémcsőben végeztük el. A reakció végeztével a mintát fagyasztottuk és liofilizáltunk, amely kellő tisztaságúnak bizonyult az analitikai vizsgálatok elvégzéséhez.

IV.2 Egyensúlyi vizsgálatok

Ahhoz, hogy az előállított ligandum különféle fémionokkal képzett komplexeinek (esetünkben a Mn^{2+} -ion) stabilitási viszonyait jellemezni tudjuk, elsőnek a ligandum protonálódási állandóinak a meghatározását kell elvégezni. Ezen vizsgálatok során a ligandum 2 mM-os oldatának a pH-potenciometrikus titrálását hajtottuk végre a 2,2 – 11,8 pH-tartományban. A protonálódási állandók számítása a PSEQUAD-program segítségével történt a mért $V_{\text{NaOH}}(\text{ml})$ -pH adatpárokból a *III.2* egyenlet alapján, amely állandókat a 3.táblázatban jegyeztük fel:

1. táblázat: A 3-PCFA és 6-PCFA ligandumok protonálódási állandói ($I = 0.15 \text{ M NaCl}$, $T = 25 \text{ °C}$)

	3-PCFA	6-PCFA
$\log K_1$	11,20 (1)	10,35 (2)
$\log K_2$	6,30 (1)	8,69 (3)
$\log K_3$	2,47 (6)	2,71 (3)
$\sum_{i=1}^3 \log K_i^{\text{H}}$	19,97	21,75

Az eltérő helyzetben furinátcsoportot tartalmazó piklén származék komplexképzők protonálódási állandóit összehasonlítva megállapítható, hogy az oldallánc helyzete jelentős hatással van a piklén makrociklus nitrogénjeinek a bázicitására. Az oldallánc pozíciójának változása hasonló ahhoz amit, a piklén-pikolinátok esetében is megfigyeltek: az nitrogénatom bázicitása csökken amelyhez a furinát- (pikolinátcsoport) kapcsolódik. Figyelembe véve a piklén makrociklus

protonálódási szekvenciáját ($\log K_1$ a piklén makrociklus piridin nitrogénjéhez képest *transz* helyzetben lévő donortom protonálódásához rendelhető) ez a hatás a 3-PCFA származék esetében a második protonálódási állandó értékében mutatkozik meg, míg a 6-PCFA esetében az első állandót érinti.^{39,40} Ezzel párhuzamosan a vegyület második protonálódási állandója két log egységgel nagyobb, mint azt a 3- helyettesített származék esetében tapasztaltuk. Ezen változások eredményeként a két kelátor összbázicitásában is számottevő különbségek jelentkeztek: 6-PCFA származék 2 log egységgel bázikusabb, mint a 3-PCFA kelátor, az előbbi már utoléri bázicitás szempontjából a megfelelő pikolinát-származékot.

További pH-potenciometriás mérésekkel a ligandum Mn^{2+} -ionnal képződő komplexének a stabilitásáról gyűjtöttünk információt. A titrálás során 1:1 fém:ligandum arányú mintát állítottunk össze, amelyet NaOH mérőoldattal titráltuk. Az eredmények kiértékelésénél, elfogadható illeszkedést akkor kaptunk, ha a $[\text{M(L)}]^-$ -komplex jelenléte mellett feltételeztünk egy protonált és deprotonált részecskék jelenlétét is.

2. táblázat: A $[\text{Mn}(3\text{-PCFA})]^+$ és a $[\text{Mn}(6\text{-PCFA})]^+$ izomerkomplexe egyensúlyát leíró adatok stabilitási állandó és pMn értékeinek az összehasonlítása.

	3-PCFA	6-PCFA
$\sum_{i=1}^3 \log K_i^{\text{H}}$	19,97	21,75
$\log K_{\text{MnL}}$	9,50(1)	8,38(2)
$\log K_{\text{MnHL}}$	4,83(5)	6,50(6)
$\log K_{\text{MnH-1L}}$	10,60(1)	10,47(2)
pMn	5,45	5,05

A 4. táblázatban szerepeltetett adatok alapján megállapítható, hogy a 6-PCFA ligandum Mn^{2+} -komplexének a stabilitása több, mint egy log egységgel alatta marad a 3-PCFA kelátor esetében tapasztalt értéknek. Számunkra ez meglepő változás, hiszen a bázicitásban tapasztalt növekedés alapján a stabilitási állandó növekedését vártuk. Ezen csökkenés nem csak a stabilitási állandó értékben jelenik meg (amely köztudottan függ a kelátor bázicitásától is), hanem a komplexre jellemző látszólag stabilitási állandóval párhuzamba állítható pMn értékben is. Ezen adatok azt mutatják, hogy egyensúlyi szempontból a furinátsoport 6-os helyzetű nitrogénatomra való helyettesítése nem kedvez a Mn^{2+} -komplex stabilitási állandójának. Amennyiben ezen eredményeket a megfelelő pikolinátsoportot tartalmazó 3-PCPA ligandummal állítjuk párhuzamba ($\sum \log K_i^{\text{H}} = 21,90$, $\log K_{\text{MnL}} = 16,61$, pMn = 8,88) a stabilitási állandó csökkenése még számottevőbb annak ellenére, hogy ezen

Furinátcsoportot tartalmazó piklén származékok előállítása és Mn(II)-komplexeik jellemzése

kelátorokat közel azonos összbázicitás értékek jellemzik. A vizsgálatok eredményeként megállapítható, hogy az előállított furinátszármazék ligandumok nem szolgáltatnak megfelelő koordinációs kalitkát a Mn^{2+} -ion számára, és nem tekinthetők jó Mn^{2+} -ion kötő ágensnek. Az ilyen mértékű stabilitásbeli csökkenés okát feltehetően a komplexek szerkezetében kell keresnünk, amelyek felderítésére a továbbiakban röntgenkristallográfiás vizsgálatokhoz alkalmas egykristály növesztést, ill. DFT számolásokat tervezünk elvégezni.

V. Kísérleti rész

V.1 A dimetil-furán-2,5-dikarboxilát előállítása.³⁹ (I.)

5,00 g (32,03 mmol) furán-2,5-dikarbonsavat 250 ml metanolban oldottuk majd kevertetés közben, nitrogén atmoszféra alatt hozzácepegtettünk 2,50 ml $\text{cc.H}_2\text{SO}_4$ -et. A reakcióelegyet 75 °C-ra melegítettük fel, majd ezen a hőmérsékleten egy napon keresztül kevertettük. Az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk és a visszamaradt terméket 200 ml diklórmétánban oldottuk fel, majd 3×200 ml nátrium-hidrogénkarbonát telített oldatával extraháltuk. A vizes fázist egyesítettük, majd 2×200 ml diklórmétánnal (DKM) extraháltuk majd a fázisok elválasztását követően a szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert gravitációs szűréssel, redős szűrőpapírral eltávolítottuk, majd a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Termékként 5,60 g (95%) fehér kristályos terméket kaptunk.

¹H-NMR: (360,13 MHz, CDCl_3) δ = 3,91 (s, 6H, -O-CH₃); 7,20 (m, 2H);

¹³C-NMR: (90,55 MHz, CDCl_3) δ = 52,51; 118,58; 146,77; 15,44

V.2 A metil-5-(hidroximetil)furán-2-karboxilát előállítás⁴⁰ (II.)

2,00 g (10,69 mmol) mérünk ki az előzőleg előállított dimetilészter-származékból, amit 8,2 ml vízmentes diklórmétán és 49,0 ml metanol elegyében oldottunk kevertetés közben argon atmoszféra alatt. Az elegyhez kevertetés közben, szobahőmérsékleten félórás időközönként 202 mg (5,34 mmol) nátrium-borohidridet adagoltuk lépésenként. A reakció előrehaladását analitikai HPLC-s technika segítségével követtük. A NaBH_4 adagolás végeztével (összesen 5,20 g (138,97 mmol)) a reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 24 ml tömény ammónium-klorid oldatot. A metanol mennyiségének csökkentése érdekében rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az oldószer jelentős hányadát. A visszamaradt csapadékot is tartalmazó keveréket üvegszűrőn szűrtük, majd 3 × 150 ml DKM-nal segítségével extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük és 3 órán keresztül vízmentes Na_2SO_4 felett szárítottuk. Szűrést követően a szűrletet bepároltuk, ami 1,42 g (85%) enyhén sárgás színű szilárd anyagot eredményezett.

¹H-NMR: (360,13 MHz, CDCl_3) δ = 3,90 (s, 3H, -OCH₃); 3,96 (s, 1H, -CH₂-OH); 4,67

V.3 A 5-(klorometil)furán-2-karboxilát előállítása (IV.)

1,42 g (9,09 mmol) metil-5-(hidroximetil)furán-2-karboxilát-ot oldottuk 10 ml kloroformban argon atmoszféra alatt kevertetés közben. Hűtés mellett lassan, kevertetés közben hozzácepegtettük 3,40 ml tionil-kloridot (SOCl_2). A reakcióelegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd

Furinátcsoportot tartalmazó piklén származékok előállítása és Mn(II)-komplexeik jellemzése

reakcióelegyről az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk, ami 1,41 g (89%) barnás színű olajat eredményezett.

¹H-NMR: (360,13 MHz, CDCl₃) δ = 3,89 (s, 3H, -OCH₃); 4,58 (s, 2H, -CH₂Cl); 6,48, 6,49 (d, 1H, -furánCH-); 7,11, 7,12 (d, 1H, -furánCH-)

¹³C-NMR: (90,55 MHz, CDCl₃) δ = 36,78; 52,21; 111,50; 118,93; 144,90; 154,24; 158,90

V.4 3,9-bisz((4-nitrofenil)szulfonil)-3,6,9-triaza-1(2,6)piridocikodekán előállítása (VI.)

1,01 g (1,4778 mmol) Boc- ill. Ns- védőcsoportokkal védett makrociklust mérünk be gömblombika, majd az anyagokat 15 ml DKM- oldottuk. Szobahőmérsékleten kevertetés közben, lassú adagolással 7 ml TFA-t adagoltunk az oldathoz. A reakció előrehaladását analitikai HPLC-s technika segítségével követtük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyről rotációs vákuumbepárló segítségével az oldószert eltávolítottuk, ami 783 mg (92%) kristályos fehér anyagot eredményezett.

¹H-NMR: (360,13 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,30 (t, 4H, N-CH₂); 3,65 (t, 4H, N-CH₂); 4,57 (s, 4H, -piridin-CH₂-N); 7,43 (d, 2H, J = 7,75, -piridin-CH); 7,88 (t, 1H, -piridin-CH); 8,18 (m, 4H, nozil,ar-CH); 8,45 (m, 4H, nozil,ar-CH)

¹³C-NMR: (90,55 MHz, DMSO-d₆) δ = 44,72; 47,72; 51,62; 121,11; 124,99; 129,06; 139,02; 142,73; 150,28; 157,94

MS: UHR ESI-QTOF (m/z): [M+H]⁺ (számolt): 577,1170; [M+H]⁺ (mért): 577,1170 (Bruker maXis II UHR ESI-TOF)

V.5 metil-5-((3,9-bisz((4-nitrofenil)szulfonil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridociklodekán-6-il)metil) furán-2-karboxilát előállítása (VII.)

1,00 g (1,7343 mmol) 3,9-bisz((4-nitrofenil)szulfonil)-3,6,9-triaza-1(2,6)piridocikodekánt 150 ml ACN-ben oldunk kevertetés közben argon atmoszféra alatt, majd hozzáadtunk 1,21 ml (6,9372 mmol) DIPEA-t, valamint a 132 mg (0,8671 mmol) NaI-ot. A reakcióelegyet 60°C-ra fűtjük olajfürdőn, kevertetés közben és hozzádagoltuk a 303 mg (1,7343 mmol) 5-(klorometil)furán-2-karboxilátot 175 ml ACN-ben történt oldásával kapott oldatát lassú csepegtetéssel. A reakciót HPLC-s technikával követjük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet rotációs vákuumbepárló segítségével bepároltuk, és a keletkezett olajszerű anyagot ACN-el eldörzsöltük, amely szűrhető szilárd anyagot eredményezett. Ezt G3-as üvegszűrőn szűrtük, a csapadékot hideg ACN-nel mostam

Furinátsoportot tartalmazó piklén származékok előállítása és Mn(II)-komplexeik jellemzése

és levegőátszívatással tömegállandóságig szárítottuk, ami 1,06 mg (85%) halványsárga kristályos terméket eredményezett.

¹H-NMR: (360,13 MHz, CDCl₃) δ = 2,45 (t, 4H, N-CH₂); 3,16 (t, 4H, N-CH₂); 3,61(s, 2H, -furinát-CH₂-); 3,91 (s, 3H, O-CH₃); 4,38 (s, 4H, -piridin-CH₂); 6,29 (s, 1H, -_{ar},furinát-CH); 7,13 (d, 1H, J = 3,36, -_{ar},furinát-CH); 7,37 (d, 2H, J = 7,72; --_{ar},piridin-CH); 7,78 (t, 1H, J = 7,71; -_{ar},piridin-CH); 8,00 (d, 4H, J = 8,48, -_{ar}, Ns- CH); 8,38 (d, 4H, J = 8,48, -_{ar}, Ns- CH)

¹³C-NMR: (90,55 MHz, CDCl₃) δ = 46,00; 52,16; 52,45; 54,82; 110,67; 118,91; 124,91; 124,71; 128,54; 139,17; 144,77; 150,31; 154,94

MS: UHR ESI-QTOF (m/z): [M+H]⁺ (számolt): 331,1765; [M+H]⁺ (mért): 331,1765 (Bruker maXis II UHR ESI-TOF)

V.6 metil-5-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridociklodekán-6-ilmetil)furán-2-karboxilát előállítása (VIII.)

Visszafolyós hűtővel ellátott gömblombikra 500 mg (0,6996 mmol) metil-5-((3,9-bisz((4-nitrofenil)szulfonil)-3,6,9-triaza-1(2,6)-piridociklodekán-6-il)metil) furán-2-karboxilátor mérünk be, majd 773 mg (5,5968 mmol) K₂CO₃-ot adtunk a makrociklust tartalmazó gömblombikba. A bemért anyagokat 65 ml DMF-be szuszpendáltuk szobahőmérsékleten keverés közben, majd adunk hozzá 350 μ l (1,7489 mmol) tiofenolt. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük és közben a reakció előrehaladását HPLC-s technikával vizsgáltuk. A reakcióelegyet bepároltuk, majd a visszamaradt keveréket gyengén savas pH-n extraháltuk (pH = 3,95) 3x250 ml etil-acetáttal. Az extrakciót követően a vizes fázist lefagyasztottuk és liofilizáltuk. Az így kapott szilárd termékelegyből preparatív HPLC-s technika segítségével kaptuk a kívánt terméket. A megfelelő frakciókat gyűjtve, fagyasztva, végül liofilizálva 152 mg (63%) kristályos fehér anyagot kaptunk.

¹H-NMR: (360,13 MHz, CDCl₃) δ = 2,88 (t, 4H, N-CH₂); 3,28 (t, 4H, N-CH₂); 3,87 (s, 3H, -O-CH₃); 4,01 (s, 2H, -furinát-CH₂-N); 4,64 (s, 4H, -piridin-CH₂-N); 6,60 (d, 1H, J = 3,50 - furinát-CH); 7,23 (d, 1H, J = 3,50, _{ar},furinát-CH); 7,50 (d, 2H, J = 7,80; -_{ar},piridin-CH); 8,00 (t, 1H, J = 7,80; -_{ar},piridin-CH)

MS: UHR ESI-QTOF (m/z): [M+H]⁺ (számolt): 345,1921; [M+H]⁺ (mért): 345,1917 (Bruker maXis II UHR ESI-TOF)

Preparatív HPLC-s körülmények: 5% ACN $\rightarrow$ 48% ACN 12,00 perc alatt. Rt = 5,333 perc, Detektálás: 210 és 260 nm.

V.7 5-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridociklodekán-6-ilmetil)furán-2-karbonsav előállítása (IX.)

60 mg (0,1742 mmol) metil-5-(3,6,9-triaza-1(2,6)-piridociklodekán-6-ilmetil)furán-2-karboxilátot mikrokémcsőbe mérünk, majd 2 ml 6 M-os sósavat adunk hozzá. A reakciót

Furinátsoportot tartalmazó piklén származékok előállítása és Mn(II)-komplexeik jellemzése

mikrohullámú reaktorban 15 W teljesítmény segítségével 100 °C-ra temperáltuk, majd ezen a hőmérsékleten tartottuk 10 percig. A reakció végeztével preparatív HPLC-s módszerrel tisztítottuk meg a terméket, majd a megfelelő frakciókat egyesítettük, fagyasztottuk és liofilizáltuk. A tisztítás 23 mg (41%) szilárd terméket eredményezett.

¹H-NMR: (360,13 MHz, D₂O) δ = 2,88 (t, 4H, N-CH₂); 3,26 (t, 4H, N-CH₂); 3,96 (s, 2H, -furinát-CH₂-N); 4,61 (s, 4H, , -piridin-CH₂-N); 6,58 (dd, 1H; $J = J = 3.5, 0.6$, _{ar,furinát}-CH); 7,28 (d, 1H; $J = J = 3.5$, _{ar,furinát}-CH); 7,44 (d, 2H, $J = 7,80$; -_{ar,piridin}-CH); 7,94(t, 1H, $J = 7,80$; -_{ar,piridin}-CH)

MS: UHR ESI-QTOF (m/z): [M+H]⁺ (számolt): 331,1765; [M+H]⁺ (mért): 331,1765 (Bruker maXis II UHR ESI-TOF)

Preparatív HPLC-s körülmények: 0% ACN → 35% ACN 7,00 perc alatt. Rt = 4,817 perc, Detektálás: 210 és 260 nm.

.

VI. ÖSSZEFOGLALÓ

Az elmúlt néhány évtizedben számos problémáról számoltak be a Gd^{3+} -ion alapú MRI kontrasztanyagok alkalmazása kapcsán. Ezek közül az NSF betegség okozta a legnagyobb visszhangot világszinten. A problémák egyik lehetséges megoldását az jelentené, ha sikerülne a toxikus Gd^{3+} -iont esszenciális fémionokkal (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+}) helyettesíteni a kontrasztanyagokban. Ennek megfelelően megnőtt az igény az újabbnál újabb komplexképzők előállítására és ezek esszenciális fémionokkal képződő komplexek fizikokémiai tulajdonságainak feltárására.

A kutatásunk során a piklén makrociklus furán-2-karboxilát (furinát, FA) oldalláncot tartalmazó vegyületcsaládjának a 6-PCFA származékját állítottuk elő, majd Mn^{2+} -ionnal képzett komplexét vizsgáltuk pH-potenciometriás módszerrel. Megelőző kutatásaink során a piklén makrociklusra történő direkt alkilezési reakcióban keletkező célvegyületet sikerült előállítani és kinyerni, viszont ez megközelítés nagyon kedvezőtlen hozamot produkált, így szükség volt egy eltérő szintézisút („megkomponált” szintézis) kidolgozására. A szintetikus munkát a furinátsoport elhelyezéséhez szükséges oldallánc előállításával kezdtük, a kereskedelmi forgalomban is elérhető furán-2,5-dikarbonsavból kiindulva. A célligandum előállításához a nozil-védőcsoportokat helyeztünk el a piklén makrociklus a 3-as és 9-es helyzetben lévő nitrogénatomjain, így a védőcsoportot nem tartalmazó nitrogénatomot szelektíven tudtuk alkilezni. További átalakításokkal (védőcsoport eltávolítása és észterhidrolízis) sikeresen előállítottuk a 6-PCFA ligandumot.

A ligandum protonálódási állandóinak meghatározását pH-potenciometriás titrálással történt. A vizsgálatok eredményei alapján egyértelműen bizonyítást nyert, hogy a furinátsoport helyzete hatással van a ligandum donoratomjainak a bázicitására és a keletkező Mn^{2+} -komplex stabilitásra. A 3-PCFA ligandumhoz képest a 6-PCFA nagyobb bázicitással rendelkezik. A ligandum bázicitásának növekedésével a Mn^{2+} -ionnal képzett komplex nagyobb stabilitására számoltunk, viszont az eredmények azt mutatták, hogy kisebb stabilitású Mn^{2+} -keltát keletkezett ($\log K_{MnL} = 8,38(2)$). Ezzel összhangban a látszólagos állandónak tekinthető pMn érték (5,05) is alatta marad a 3-PCFA izomerligandum komplexe esetében tapasztalt értéknek (5,45), amely állandók közel alig nagyobbak, mint azt a komplexképződés távolletében várjuk (5,00). Ezek alapján a kelátor Mn^{2+} -ion felé mutatott affinitása kicsi. A stabilitási állandók csökkenésének a magyarázatát (a megfelelő pikolinát-származékokhoz mérten) az oldallánc harapási szögében („bite angle”) bekövetkezett változásokban látjuk, amelyről kvantumkémiai számításokkal tervezzük alátámasztani.

VIII. FELHASZNÁLT IRODALOM

- (1) Jacques, V.; Desreux, J.F. I; Krause, W., Ed.; de Meijere, A., Kessler, H., Ley, S. V., Thiem, J., Vögtle, F., Houk, K. N., Lehn, J.- M., Schreiber, S. L., Trost, B. M., Yamamoto, H., Series Eds.: *Springer Berlin Heidelberg*: Berlin, **2002**; Vol. 221, pp 123-164. doi:10.1007/3-540-45733-x_5.
- (2) Celia S. Bonnet, Eva Toth Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, **2012**, 1-2 doi:10.1002/9780470661345.smc104
- (3) Cowper, S. E. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Current Opinion in Rheumatology*, **2003**, 15(6), 785–790. doi:10.1097/00002281-200311000-00017
- (4) Grobner, T., *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 21, Iss. 6, **2006**, Page 174521(4),1104–1108. doi:10.1093/ndt/gfk062.
- (5) Errante, Y., Cirimele, V., Mallio, C. A., Di Lazzaro, V., Zobel, B. B., & Quattrocchi, C. C. *Investigative Radiology*, **2014**, 49(10), 685-690. doi: 10.1097/RLI.0000000000000072
- (6) Karabulut, N. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **2015**, 21(4), 269–270. doi:10.5152/dir.2015.001.
- (7) Knappe, A., Möller, P., Dulski, P., & Pekdeger, Berlin, Germany. *Chemie Der Erde - Geochemistry*, **2005**, 65(2), 167–189. doi: 10.1016/j.chemer.2004.08.004.
- (8) Drahoš, B.; Lukeš, I.; Toth, E. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 12, 1975–1986. doi.org/10.1002/ejic.201101336.
- (9) Phukan, B.; Patel, A. B.; Mukherjee, C. *Dalt. Trans.*, **2015**, 44(29), 12990–12994. doi.org/10.1039/C5DT01781E.
- (10) Le Fur, M., Beyler, M., Molnár, E., Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Tircsó, G., C. Platas-Iglesias, Nicolas L., Olivier R., Tripier, R., *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57(4), 2051– 2063. doi.10.1021/acs.inorgchem.7b02953
- (11) Wang, X., Jaraquemada-Peláez, M. de G., Cao, Y., Ingham, A., Rodríguez-Rodríguez, C., Pan, J., Yongliang W., Katayoun S., Urs O. Häfeli, Kuo-Shyan L., Orvig, C. (2020). *Inorganic Chemistry.*, 59, 7, 4895–4908, doi.10.1021/acs.inorgchem.0c00168
- (12) Piccinelli, F., Bettinelli, M., Melchior, A., Grazioli, C., & Tolazzi, M., *Dalton Transactions*, **2015**, 44(1), 182–192. doi:10.1039/c4dt02326a
- (13) N. N. Greenwood és A. Earnshaw, Az elemek kémiája III., Budapest: *Nemzeti Tankönyvkiadó* , **1999**.
- (14) E. Brücher, A FÉMEK ÉS VEGYÜLETEIK, Debrecen: Debreceni Egyetem Kossuth Egyetemi Kiadó, **2001**.
- (15) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, **2019**, Drug precursor developments in the European Union, EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union, Luxembourg

- (16) Regueiro-Figueroa, M., Lima, L. M. P., Blanco, V., Esteban-Gómez, D., de Blas, A., Rodríguez-Blas, T., Platas-Iglesias, C., *Inorganic Chemistry*, **2014**, 53(24), 12859–12869. doi:10.1021/ic501869y
- (16) Regueiro-Figueroa, M., Lima, L. M. P., Blanco, V., Esteban-Gómez, D., de Blas, A., Rodríguez-Blas, T., Platas-Iglesias, C., *Inorganic Chemistry*, **2014**, 53(24), 12859–12869. doi:10.1021/ic501869y
- (17) Avila, D. S., Puntel, R. L., & Aschner, M., *Met Ions Life Sci.*, **2013**;13:199-227. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_7.
- (18) Lauffer, R. B. *Chemical Reviews*, **1987**, 87(5), 901–927. doi:10.1021/cr00081a003
- (19) Lin, L.-H., Wang, P.-L., Rumble, D., Lippmann-Pipke, J., Boice, E., Pratt, L. M., Barbara S. L., L. Brodie, Terry C., Hazengary L., Andersentodd Z. P., Moserdave K., Onstott, T. C. *Biome. Science*, 314(5798), **2006**, 479–482. doi:10.1126/science.1127376
- (20) Atanasijevic, T.; Zhang, X.A.; Lippard, S.J.; Jasanoff, A. *Inorganic Chemistry*. **2010**, 49, 2589–2591, doi:10.1021/ic100150e.
- (21) Mark S. Z., Michael W. G., Ernest J. W., Harold W. D., and John P. H *Inorganic Chemistry* **1972** 11 (11), 2701 - 2706 DOI: 10.1021/ic50117a026
- (22) Pota, K., Garda, Z., Kálmán, F. K., Barriada, J. L., Esteban-Gómez, D., Platas-Iglesias, C., Tircsó, Gy. *New Journal of Chemistry*, **2018**, 42(10), 8001–8011. doi:10.1039/c8nj00121a
- (23) Cabbiness, D. K., & Margerum, D. W. *Journal of the American Chemical Society*, **1969**, 91(23), 6540–6541. doi:10.1021/ja01051a091
- (24) Molnár, E., Camus, N., Patinec, V., Rolla, G. A., Botta, M., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C. *Inorganic Chemistry*, **2014**, 53(10), 5136–5149. doi:10.1021/ic500231z
- (25) Drahoš, B., Kubíček, V., Bonnet, C. S., Hermann, P., Lukeš, I., & Tóth, É. *Dalton Transactions*, **2011** 40(9), 1945. doi:10.1039/c0dt01328e
- (26) Geraldles, C. F. G. C., Sherry, A. D., Brown, R. D., & Koenig, S. H. *Magnetic Resonance in Medicine*, **1986**, 3(2), 242–250. doi:10.1002/mrm.1910030207
- (27) Garda, Z., Molnár, E., Kálmán, F. K., Botár, R., Nagy, V., Baranyai, Z., Tircsó, G. (**2018**). *Frontiers in Chemistry*, 6:232, doi:10.3389/fchem.2018.00232
- (28) Garda, Z., Forgács, A., Do, Q. N., Kálmán, F. K., Timári, S., Baranyai, Z., Tircsó, G. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2016**, 163, 206–213. doi:10.1016/j.jinorgbio.2016.07.0
- (29) Rolla, G. A., Platas-Iglesias, C., Botta, M., Tei, L., & Helm, L., *Inorganic Chemistry*, **2013**, 52(6), 3268–3279. doi:10.1021/ic302785m
- (30) Le Fur, M., Beyler, M., Molnár, E., Fougère, O., Esteban-Gómez, D., Tircsó, G., Tripier, R. *Chemical Communications*, **2017**, 3(69), 9534–9537. doi:10.1039/c7cc05088g
- (31) Green, K. N., Pota, K., Tircsó, G., Gogolák, R. A., Kinsinger, O., Davda, C., Akkaraju, G. . *Dalton Transactions*, **2019**, 48, 12430-12439 doi:10.1039/c9dt01800j
- (32) Costa, J., & Delgado, R. *Inorganic Chemistry*, **1993**, 32(23), 5257–5265. doi:10.1021/ic00075a052

- (33) Drahoš, B., Kotek, J., Hermann, P., Lukeš, I., & Tóth, E. *Inorganic Chemistry*, **2010** 49(7), 3224–3238. doi:10.1021/ic9020756
- (34) Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L., *Anal. Chim. Acta*, **1967**, 28, 475
- (35) Zékány, L.; Nagypál, I., Legett, Plenum Press, New York, **1985**, p.291.
- (36) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, 29 (9), 2176–2179., doi:10.1021/om100106e.
- (37) Raamat, E.; Kaupmees, K.; Ovsjannikov, G.; Trummel, A.; Kütt, A.; Saame, J.; Koppel, I.; Kaljurand, I.; Lipping, L.; Rodima, T.; et al. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26 (2), 162–170. <https://doi.org/10.1002/poc.2946>.
- (38) Siaugue, J.-M., Segat-Dioury, F., Sylvestre, I., Favre-Régouillon, A., Foos, J., Madic, C., & Guy, A., **2001**, *Tetrahedron*, 57(22), 4713–4718. doi:10.1016/s0040-4020(01)00328-3
- (39) Mariane Le Fur, Enikő Molnár, Maryline Beyler, Olivier Fougère, David Esteban-Gómez, Olivier Rousseaux, Raphaël Tripier*, Gyula Tircsó*, and Carlos Platas-Iglesias* *Inorganic Chemistry* **2018**, 57, 12, 6932-6945. 10.1021/acs.inorgchem.8b00598
- (40) Mariane Le Fur, Maryline Beyler, Enikő Molnár, Olivier Fougère, David Esteban-Gómez, Gyula Tircsó, Carlos Platas-Iglesias, Nicolas Lepareur, Olivier Rousseaux*, and Raphaël Tripier, *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57, 4, 2051-2063, 10.1021/acs.inorgchem.7b02953
- (41) Chen, A. Y., Thomas, P. W., Stewart, A. C., Bergstrom, A., Cheng, Z., Miller, C., Cohen, S. M., **2017**, *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(17), 7267–7283. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00407
- (42) Wang, S., Dupin, L., Noël, M., Carroux, C. J., Renaud, L., Géhin, T., Albert, M., D. E Souteyrand, D. Jean-Jacques V., D. G. Vergoten, D. Y. Chevolot, D. Morvan, Vidal, S., **2016**, *Chemistry – A European Journal*, 22(33), 11785–11794. doi:10.1002/chem.201602047

IX. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

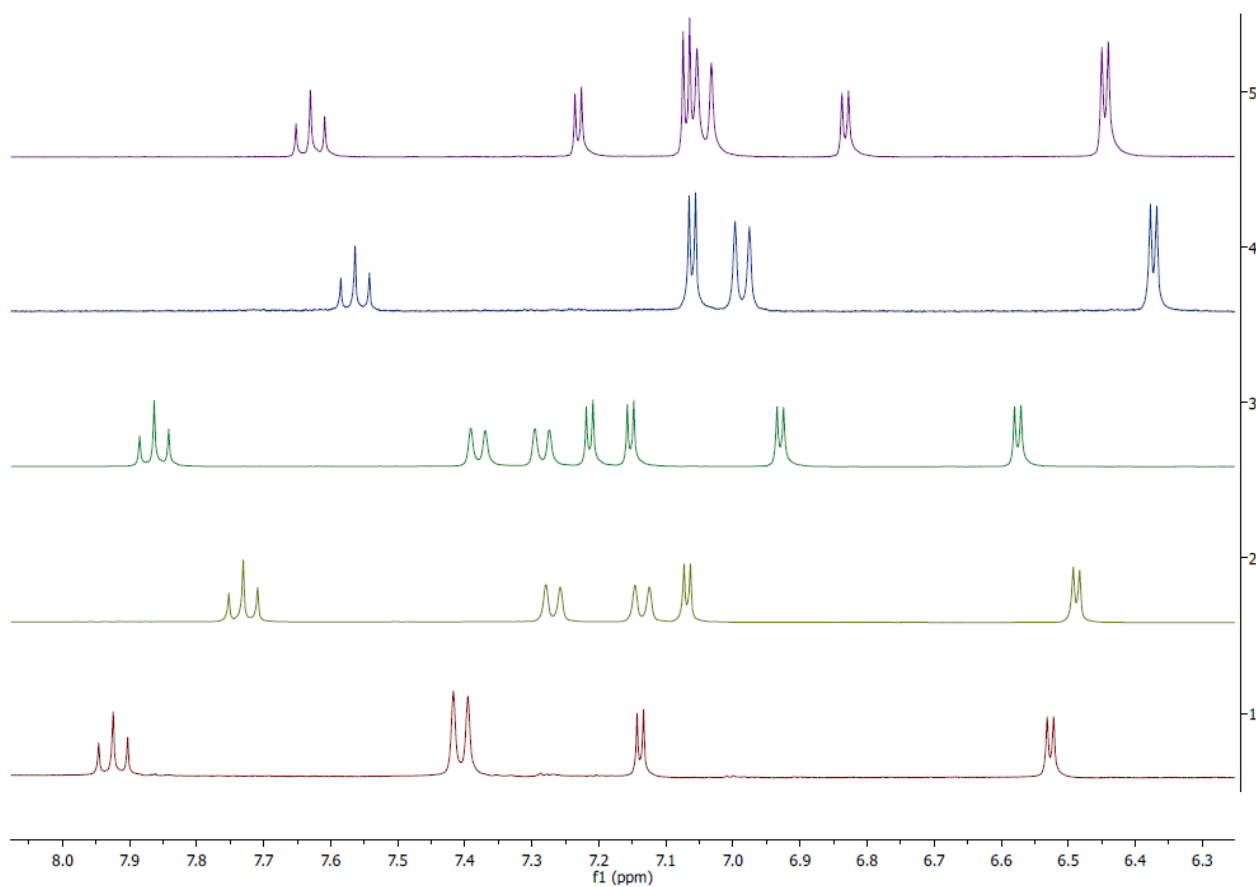
Hálásan köszönöm témavezetőimnek, Dr. Tircsó Gyulának és Váradi Balázsnak, hogy erőt és fáradságot nem ismerve koordinálták a kutatómunkámat. Nekik köszönhetem azt, hogy megismerkedhettem a kémia ezen területének rejtelseivel.

Továbbá köszönettel tartozom Takács Katalin tanszéki mérnöknek az analitikai vizsgálataim során nyújtott odaadó segítségéért. Valamint szeretném a Ritka(föld)fém Kutatócsoport többi tagjának megköszönni a megteremtett baráti légkört az ottlétem alatt.

Végül, de nem utolsó sorban nagy köszönettel tartozom a Szüleimnek, hogy lehetőséget biztosítottak a felsőfokú tanulmányaim elvégzésére.

Az anyagi támogatásért köszönet illeti a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalt (NKFIH K-134694 és PD-138064 sz. pályázatok).

XI. MELLÉKLET



I.melléklet: a furinátcsoporthoz direkt alkilezését követő preparatív HPLC-s technikával történő elválasztás frakcióinak ^1H -NMR segítségével azonosított komponensek 6,3-8,0 ppm között (alulról felfelé haladva növekvő számsorban):

3-PCFA; 6-PCFA; 3,6-PCFA; 3,9-PCFA; 3,6,9-PCFA