



Magyar Tudományos Akadémia

**KOORDINÁCIÓS KÉMIAI MUNKABIZOTTSÁG**

*Munkabizottsági ülés: Balatonszárszó, SDG Konferencia Központ, 2025. május 27.*

**FÉMKOMPLEXEK SZERKEZETI ÉS FUNKCIONÁLIS JELLEMZÉSE: EGYENSÚLY, KINETIKA ÉS ALKALMAZÁS**

Tisztelt Kolléga és Kolléganő!

A Magyar Tudományos Akadémia, Koordinációs Kémiai Munkabizottságának 2025. évi első ülésére 2025. május 27.-én kerül sor „*Fémkomplexek szerkezeti és funkcionális jellemzése: egyensúly, kinetika és alkalmazás*” címmel, melyre tisztelettel meghívjuk Önt. Az ülés az 58. Komplexkémiai Kollokvium ideje alatt, a balatonszárszói SDG Konferencia Központban (8624 Balatonszárszó, Csárda utca 41.) kerül megrendezésre az alábbi programpontok szerint:

14.15 Megnyitó

**Enyedy Éva A.** Koordinációs Kémiai Munkabizottság elnöke

14.25 **Jancsó Attila** (Szegedi Tudományegyetem, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék)

*A tiol-fémion kölcsönhatás biokémiai folyamatokban: cisztein tartalmú fehérjék és modellvegyületeik tiofil (fél)fémionokkal alkotott komplexei - MTA doktori értekezés anyagának előzetes bemutatója*

15.25 **Váradi Márk<sup>1</sup>, Keszei Soma József,<sup>2</sup> Gazsi Mátyás József<sup>1</sup> és Skodáné Földes Rita<sup>1</sup>**

(1: Pannon Egyetem, szerves Kémiai szintézis és Katalízis Kutatócsoport; 2: HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet)

*Ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és alkalmazása semleges molekulák és ionok elektrokémiai detektálására*

15.45 **Kávészünet**

16.15 **Enyedy Éva A.** (Szegedi Tudományegyetem, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék)

*Funkcionális fémkomplexek biospeciációja - fókuszban a multidrog rezisztens rákos sejteken szelektíven ható vegyületek*

16.40 **Abraham Estifanos Debretsion,<sup>1,2</sup> Szilvia Bunda,<sup>1</sup> Norbert Lihi,<sup>3</sup> Agnès Pallier,<sup>4</sup>**

**Éva Tóth<sup>4</sup> and Ferenc Krisztián Kálmán<sup>1</sup>** (1: Department of Physical Chemistry, University of Debrecen; 2: Doctoral School of Chemistry, University of Debrecen (Stipendium Hungaricum Program); 3: HUN-REN–UD Mechanisms of Complex Homogeneous and Heterogeneous Chemical Reactions Research Group, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Debrecen; 4: Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Université d'Orléans)  
*Physico-chemical characterization of O-pyriden based Gd(III) and Mn(II) complexes, bearing malonate pendants*

17. 05 **Bayar Dahman,<sup>1</sup> Lorenzo Risolo,<sup>2</sup> Dániel Szücs,<sup>1</sup> Gyula Tircsó,<sup>1</sup> István Bányai,<sup>1</sup>**

**Mauro Botta<sup>2</sup> and Imre Tóth<sup>1</sup>** (1: Department of Physical Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen; 2: Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”)  
*Equilibrium, formation and dissociation kinetic study of Sc(OPC2A)<sup>+</sup> and its mixed complexes*

17.30 Elnöki és titkári zárszó

Tisztelettel,

*Dr. Enyedy Éva A., a munkabizottság elnöke és Dr. Tircsó Gyula, a munkabizottság titkára*

# **A tiol-fémion kölcsönhatás biokémiai folyamatokban: cisztein tartalmú fehérjék és modellvegyületeik tiofil (fél)fémionokkal alkotott komplexei**

Jancsó Attila

Szegedi Tudományegyetem, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék

e-mail: jancso@chem.u-szeged.hu

Az élő szervezetek életfolyamataiban esszenciális jelentőségű fémion homeosztázis magába foglal minden olyan folyamatot, mely biztosítja, hogy a megfelelő fémionok megfelelő időben, megfelelő koncentrációban legyenek a megfelelő helyen. Ezekben a szabályzó, transzfer (uptake, efflux vagy sejten belüli), transzport, raktározó vagy transzformációs (pl. redox állapot megváltozása, metiláció) folyamatokban a fémionok – a sejtek kismolekulái mellett – a legtöbb esetben fehérjékhez, azok alkalmas donorcsoportjai által kialakított kötőhelyekhez kapcsolódnak. Ugyanez elmondható a biokémiai funkcióik betöltésével kapcsolatban is, melyekben a fehérjékkel történő kölcsönhatásuk ugyancsak alapvető szerepet játszik, legalábbis a funkciók döntő többségében. Noha a periódusos rendszer fémes vagy félfémes elemei, illetve azok vizes oldatbeli formái kis hányadának van ismert biológiai szerepe, nagyszámú további félfém és fémion toxikus hatása ismert, mely tervezett módon akár gyógyászati/terápiás céllal is felhasználható. A toxicitás és/vagy a terápiás folyamat mechanizmusában szintén meghatározó ezen fél(fémionok) fehérjék általi koordinációja. Az ismert biológiai hatással rendelkező fémionok mérete, töltése (felületi töltéssűrűsége), továbbá vizes oldatbeli stabilis formáik között jelentősek az eltérések, így az egyes fémionok által preferált ligandumok (donorcsoportok) és koordinációs környezet (koordinációs szám, geometria és kötőhelyüreg mérete) is nagyon különbözőek lehetnek. A HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) koncepció szerint 'soft' (lágy) és 'borderline' (átmeneti) kategóriába eső (fél)fémionok (pl.  $\text{Cu}^I$ ,  $\text{Zn}^{II}$ ,  $\text{Ag}^I$ ,  $\text{Cd}^{II}$ ,  $\text{Hg}^{II}$ ,  $\text{As}^{III}$ ...) koordinációs környezetének kialakításában jellemző a cisztein aminosav oldallánci tiol(át)csoportjának részvétele. Sőt, nagyszámú olyan metalloprotein, ill. fehérje-fémionkötőhely ismert, melyekben kizárólag cisztein egységek oldallánci koordinálják a megkötődő fémionokat (pl. metallotioneinek,  $\text{Fe}^{II}/\text{Fe}^{III}$ -rubredoxin,  $\text{Cu}^I$ -dajkafehérje (Atx1) illetve  $\text{Cu}^I$ -transzportfehérje (ATP7B), 4-Cys cinkujj motívumok (pl. Acetyl-CoA Carboxylase) stb.). A fehérjék működése szempontjából alapvető jelentősége van a kötőhely fémionaffinitásának, a kialakuló koordinációs környezet geometriájának, a kötőhely flexibilitásának, továbbá a fémionkötőhely koordinációs dinamikai viszonyainak. Ezek mind hozzájárulnak ahhoz, hogy a fehérjefunkció a megfelelő fémionnal megvalósulhasson, és megfelelő szelektivitása legyen az adott fémionra.

A több ciszteint tartalmazó fémionkötőhelyek és különböző esszenciális vagy toxikus fémionok kölcsönhatásának vizsgálata 2009-ben került kutatásaim fókuszába, s doktori dolgozatom a területen azóta elért eredményeinket foglalja össze.

# Ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és alkalmazása semleges molekulák és ionok elektrokémiai detektálására

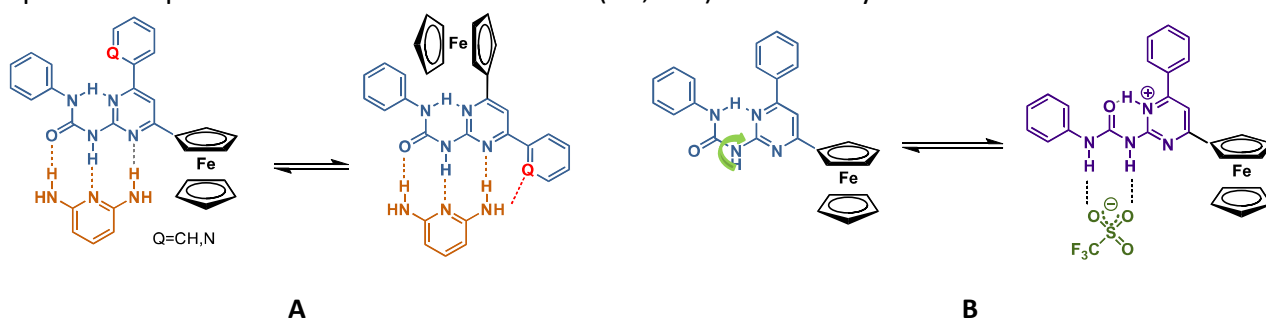
Váradi Márk<sup>1</sup>, Keszei Soma József,<sup>2</sup> Gazsi Mátyás József,<sup>1</sup> Skodáné Földes Rita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pannon Egyetem, szerves Kémiai szintézis és Katalízis Kutatócsoport

<sup>2</sup> HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet

e-mail: skodane.foldes.rita@mk.uni-pannon.hu

A ferrocént stabilitása és jól karakterizálható egy elektronos oxidációja alkalmassá teszi arra, hogy elektrokémiai szenzorok építőelemeként szolgáljon. A ferrocénszármazékok redox sajátosságait nem csak a ciklopentadién gyűrűkhöz kovalens kötással kapcsolódó szubsztituensek, hanem az utóbbiakkal másodlagos kötések kialakító vendég molekulák/ionok is erősen befolyásolják. A gazda-vendég kapcsolat létrejöttét így a ferrocén molekularészlet képes közvetíteni egy elektródhoz, amely mérhető elektrokémiai választ ad. Az elmúlt években többféle módszert is kidolgoztunk ferrocéntartalmú ureido- és aminopirimidin-származékok előállítására és vizsgáltuk a termékek komplexképző sajátosságait. A hidrogénkötések kialakítására alkalmas, akceptor-donor-akceptor (ADA) csoportokkal rendelkező ureidopirimidin egység DAD mintázatú vendégmolekulákat képes megkötni,<sup>1</sup> a karbamid molekularészlet pedig erős savak anionjainak detektálását teszi lehetővé.<sup>2</sup> Legutóbbi eredményeink szerint 2-aminopirimidin molekularészletet tartalmazó terpiridin analogonok kiváló komplexképzőnek bizonyultak különböző fémionok esetében. A gazdamolekulák és komplexeik pontos szerkezetét NMR vizsgálatokkal derítettük fel, az eredményeket kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk. A komplexképzést UV-Vis spektroszkópiai és elektrokémiai mérésekkel (CV, LSV) követtük nyomon.



Komplexképzés 2,6-diaminopridinnel (A) és trifluormetánszulfonsavval (B)

**Köszönetnyilvánítás:** Köszönjük az NKFIH támogatását (ADVANCED 149644).

<sup>1</sup> Keszei S. J., Balogh Sz., Fehér Cs., Nagy L., Tumanov N., Wouters J., Lendvay Gy., Skoda-Földes R., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 4095.

<sup>2</sup> Váradi M., Keszei S.J., Gömöry Á., Kovács M., Kégl T., Fodor L., Skoda-Földes R., *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 13552.

# **Funkcionális fémkomplexek biospeciációja - fókuszban a multidrog rezisztens rákos sejteken szelektíven ható vegyületek**

Enyedy Éva A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék

e-mail: enyedy@chem.u-szeged.hu

Az új kemoterápiás gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésének célja a mellékhatások mérséklése, valamint hatékonyság megőrzése a multidrog rezisztencia (MDR) kialakulása esetén is. Az MTA-SZTE Lendület Funkcionális Fémkomplexek Kutatócsoport a támogatási időszak alatt (2019-24) rákellenes vegyületek és fémkomplexeik fejlesztésével foglalkozott, különös tekintettel oldategyensúlyi folyamataikra, farmakokinetikai viselkedésükben és a hatásmechanizmusukban szerepet játszó fizikai-kémiai tulajdonságaikra. A célunk szerkezet-tulajdonság-hatás összefüggések feltárása volt. Sikeresen fejlesztettünk félszendvics organoródiium-, organoruténium- és rézkomplext, melyek közül kiemelkednek a vízben jól oldódó 8-hidroxi-kinolin-alapú Mannich bázisok és a humán rákos 3D szferoidokon is hatásos szalicilaldehid-tioszemikarbazon-ösztron hibridek komplexei. Többek között rámutattunk arra, hogy a tioszemikarbazonok különböző típusú metilezése jelentős mértékben befolyásolja a rézkomplexeik stabilitását és redoxi tulajdonságait, és ezáltal a hatásmechanizmusukat. Oldategyensúlyi adataink számos esetben hozzájárultak a biológiai hatás, ill. a rezisztencia mechanizmusának feltérképezéséhez mind a választott 8-hidroxi-kinolin-, mind a tioszemikarbazon vegyületcsaládok esetén. Összefüggést találtunk a vizsgált 8-hidroxi-kinolinok proton disszociációs állandói és a multidrog rezisztens sejteken mért citotoxicitásuk között. Ezek az eredmények megalapozták a kutatómunka folytatását, a 8-hidroxi-kinolinok szerkezetének és fizikai-kémiai tulajdonságainak finomhangolása irányába, amelyhez Szakács Gergellyel (Medical University of Vienna, Institute of Cancer Research) közösen nemzetközi együttműködési pályázatot is elnyertünk (ANN 149481).

Előadásomban szeretném megmutatni a Lendület pályázat legfontosabbnak ítélt eredményeit, és a multidrog rezisztens rákos sejteken szelektíven ható kétfogú ligandumokkal és organoródiium-komplexeikkel kapcsolatosan eddigi tapasztalatainkat.

**Köszönetnyilvánítás:** Lendület program (LP2019-6/2019) és ANN 149481 (2025-29, NKFIH). Köszönet illeti a kutatócsoport korábbi és jelenlegi tagjait és az együttműködő partnereinket.

# Physico-chemical characterization of O-pyclen based Gd(III) and Mn(II) complexes, bearing malonate pendants

*Abraham Estifanos Debretsion,<sup>1,2</sup> Szilvia Bunda,<sup>1\*</sup> Norbert Lihi,<sup>3\*</sup> Agnès Pallier,<sup>4</sup>  va Tóth<sup>4</sup> and Ferenc Kriszti n K lm n<sup>1\*</sup>*

<sup>1)</sup> Department of Physical Chemistry, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Egyetem t r 1., Hungary. <sup>2)</sup> Doctoral School of Chemistry, University of Debrecen, Egyetem t r 1, H-4010 Debrecen, Hungary (Stipendium Hungaricum Program). <sup>3)</sup> HUN-REN UD Mechanisms of Complex Homogeneous and Heterogeneous Chemical Reactions Research Group, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Egyetem t r 1, Hungary.

<sup>4)</sup> Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Universit  d'Orléans, rue Charles Sadron, 45071 Orléans, Cedex 2, France.

email: debretsion.abraham@science.unideb.hu

For the last three decades, intensive research has been conducted to synthesize rigidified ligands for Gd(III) complexation to produce MRI contrast agent candidates with high thermodynamic stability and inertness. In this work, we report the macrocyclic ligand H<sub>4</sub>OPDMA, whose Gd(III) complex has high thermodynamic stability and inertness as well as exhibits a relaxation enhancement effect similar to that of the frequently used MRI contrast agents [Gd(DTPA)]<sup>2-</sup> and [Gd(DOTA)]<sup>-</sup> complexes. Our results show that the conditional stability of the [Gd(OPDMA)]<sup>-</sup> (pGd = 14.8) calculated under physiological conditions, is comparable to that of [Gd(DTPA)]<sup>2-</sup> (pGd = 15.6) and higher than those were reported for [Gd(AAZTA)]<sup>-</sup> and [Gd(PCTA)]<sup>-</sup> chelates (pGdAAZTA = 13.4 and pGdPCTA = 13.1). The [Gd(OPDMA)]<sup>-</sup> complex is exceptionally inert, with a dissociation half-life of 3.2 years at 37  C and pH = 7.4. The complex, which contain one water molecule (q = 1) bears a high water exchange rate (k<sub>ex298</sub> = 73(12) × 10<sup>6</sup> s<sup>-1</sup>). The fast exchange rate is attributed to the high steric compression around the water binding site. DFT calculations also revealed that the Gd(III) ion is coordinated in this complex, while one carboxylate group remains uncoordinated. The mono-malonate derivative of the o-pyclen ligand, designed as [Mn(OPMMA)], was synthesized following promising results with the analogous Gd complex, [Gd(OPDMA)]<sup>-</sup>. However, the stability of [Mn(OPMMA)] is significantly lower, with its logK<sub>MnL</sub> value being 3 and 7 orders of magnitude less than those of [Mn(OPC2A)] and [Mn(3,9-PC2A)], respectively, and its pMn value also over two orders of magnitude lower. Inertness studies using Cu<sup>2+</sup> as a scavenger showed that [Mn(OPMMA)] dissociates too quickly, prompting the use of the stopped-flow method; results confirmed that its kinetic stability is much lower than the reference complexes. Despite this, [Mn(OPMMA)] shows slightly higher relaxivity, attributed to its asymmetric and more open structure.

# Equilibrium, formation and dissociation kinetic study of $\text{Sc}(\text{OPC2A})^+$ and its mixed complexes

B. Dahman,<sup>1</sup> L. Risolo,<sup>2</sup> D. Szücs,<sup>1</sup> G. Tircsó,<sup>1</sup> I. Bányai,<sup>1</sup> M. Botta<sup>2</sup> and I. Tóth<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. Hungary.

<sup>2</sup> Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Viale T. Michel 11, 15121 Alessandria, Italy

email: bayar.wahab@science.unideb.hu

Macrocyclic ligands are widely used in biomedical fields, owing to their high thermodynamic stability and kinetic inertness.<sup>[1]</sup> In this study we investigate the  $\text{Sc}(\text{III})$ -(OPC2A)-F system. The performance of the six-dentate O-containing pycen derivative is very good in terms of most important criteria for potential human applications, including both  $^{44}\text{Sc}$  or  $^{18}\text{F}$  PET imaging and  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$  as theranostic pair. Multinuclear NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{45}\text{Sc}$ ), pH-potentiometry, UV-Vis and ESI-MS were used for chemical characterization, followed by a radiolabeling study.

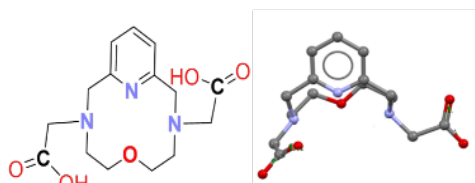


Figure 1 : oxa-3,9,15triazabicyclo(9.3.1)pentadeca-1(15),11,13-triene-3,9-diacetic acid (3,9-OPC2A) ligand

The  $\text{Sc}(\text{OPC2A})^+$  complex is suitably stable ( $\log K_{\text{Sc}(\text{OPC2A})} = 16.72(8)$ ), the formation reaction is slow in very acidic medium passing through an “out-of-cage” intermediate, but suitable fast in neutral solution. The complex is outstanding inert in acidic conditions: the decomplexation follows a  $k_{\text{obs}} = k_1 [\text{H}^+] + k_2 [\text{H}^+]^2$  rate law, half time in 1 M HCl is 0.37 h and unmeasurable long at neutral pH. The parent complex acts as fluoride carrier, the  $\text{Sc}(\text{OPC2A})\text{F}$  mixed complex is remarkable stable,  $\log K_{\text{Sc}(\text{OPC2A})\text{F}} = 4.54(4)$  and moderately inert against  $\text{F}^-$  exchange with  $k_d^{298} = 16.5 \text{ s}^{-1}$ ; activation parameters are:  $\Delta H^\ddagger = 78 \pm 1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = 42 \pm 4 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ,  $\Delta G^\ddagger_{298} = 66 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . The  $^{44}\text{Sc}\text{ScOPC2A}$  forms at 95 °C within 10 minutes but requires purification. The complex remains stable in rat blood serum for at least 4 hours and exhibits high resistance against transmetalation and transchelation processes. These findings support our conclusion: OPC2A is an excellent ligand platform for  $\text{Sc}(\text{III})$  complexation, and it is strongly recommended for further in vivo studies.

## Acknowledgements

The project was granted by the Hungarian National Research Development and Innovation Office (NKFIH K-134694) and supported by Program for Scientific Publication of University of Debrecen. B.D. is grateful for STIPENDIUM HUNGARICUM SCHOLARSHIP and for a visiting grant of Università del Piemonte Orientale (Alessandria).

[1] T. Csupász, D. Szücs, et al. *Molecules* 2022, 27(2), 371.