

Fél évszázad a 4f elemek koordinációs kémiájában: az ioncserés elválasztástól a kontrasztanyagok vizsgálatáig

BRÜCHER Ernő, TÓTH Imre és TIRCSÓ Gyula*

Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1, 4032, Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken az 1960-as évek elejétől folynak a ritkaföldfém(III)-aminopolikarboxilát komplexekkel kapcsolatos kutatások. Ennek eredményei az 1980-as évek végétől az orvosi diagnosztikában használt komplexek, főként a mágneses rezonanciás képalkotásban (MRI) alkalmazott Gd^{3+} -vegyületek bevezetésével az MRI kontrasztanyagokat gyártó vállalatok számára gyakorlati szempontból is érdekessé váltak. Az utóbbi időben néhány radioaktív izotóp (^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho ill. ^{177}Lu) aminopolikarboxilát komplexét egyes daganatos betegségek lokális gyógyítására ill. csontáttétek esetén a fájdalom csillapítására használják. Az Eu^{3+} és Tb^{3+} aromás csoportot is tartalmazó aminopolikarboxilát komplexeit *in vivo* fluoreszcenciás próbaként alkalmazzák. A Tanszéken az érdekesnek vélt ligandumok szintézise mellett főként a ritkaföldfém komplexek gyógyászati szempontból is fontos fizikai-kémiai tulajdonságait és szerkezetét vizsgáljuk. Kutatásainkat több külföldi kutatócsoporttal együttműködésben végezzük. Együttműködő partnereink voltak az évek során ill. jelenleg is gyümölcsöző kapcsolatot tartunk fenn Merbach A. E. (Lausanne-i Egyetem), ill. Sherry A. D. és Kovács Z. (Dallas-i Texas Egyetem), Aime S. (Torinói Egyetem), Tóth É. (CNRS, Orleans), Botta M. (Alessandriai Egyetem), Woods M. (Portland-i Állami Egyetem), és Carlos Platas-Iglesias (La Coruna-i Egyetem) kutatókkal.

2. A ritkaföldfémek ioncserés elválasztása

A ritkaföldfémek kémiája iránti érdeklődés felkeltésében fontos szerepe volt a maghasadás felfedezésének, mivel a hasadási termékek között több ritkaföldfém izotóp is található, melyek mennyiségét a maghasadás fizikájának a megértéséhez meg kellett állapítani. Ehhez a kémiai tulajdonságaikban nagyon hasonló ritkaföldfém elemeket az 1940-es évek elején a Manhattan-projekt keretében kidolgozott ioncserélő kromatográfiás módszerrel, eluensként citromsavat használva választották el. A módszer kidolgozása igényelte a ritkaföldfém(III) (Ln^{3+}) citrát komplexek vizsgálatát is. Az eredményesebb elválasztás érdekében később más komplexképző eluents is kipróbáltak (ezek komplexeit is vizsgálták) melyek közül a tejsav és az α -oxiizovajsav bizonyult a legalkalmasabbnak a ritkaföldfémek radiokémiai elválasztásában. A magfizikusok igényei miatt Debrecenben is bevezettük a ritkaföldfém izotópok tejsavas elúcióval történő radiokémiai elválasztását, de azon túl elsősorban a kationcserélő gyanta- és az oldatfázisban keletkező Ln^{3+} -laktát komplexek összetételének a vizsgálatával felderítettük az elválasztás mechanizmusát is.¹⁻³

A ritkaföldfémek preparatív elválasztását az 1950-es évek közepén az $(NH_4)_3HEDTA$ -val mint eluenssel végzett kizsorítás kromatográfiás módszerrel, visszatartó ionok (pl. Cu^{2+}) alkalmazásával oldották meg.⁴ A módszer alkalmazásával mi is kísérleteztünk és megállapítottuk, hogy annak gyenge pontja a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek aránylag lassú disszociációja, aminek következtében a nagyobb rendszámú Ln^{3+} -ionok komplexei aránylag gyorsan, elválasztásuk nélkül „átfolynak” az oszlopon. A jelenség megértése céljából kezdtük tanulmányozni a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek disszociációjának kinetikáját radioaktív Ln^{3+} -izotópokkal, az izotóp-kicserélődési reakciók sebességét vizsgálva.⁵⁻⁷ A komplexek disszociációjának sebességét jellemző sebességi állandókkal kiszámítva az átlagos élettartamukat megállapítottuk az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek által az oszlopon disszociáció nélkül megtett átlagos távolságokat. Ezek ismeretében értelmezni tudtuk az ioncserés elválasztás során kapott áttörési görbékből nyert, az oszlopra jellemző egy elméleti tényérnek megfelelő oszlopmagasság értéket.^{8,9}

Az ioncserés elválasztás hatékonysága a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek disszociációja sebességének a növelésével javítható lenne. Ilyen célból vizsgáltuk a vegyes ligandumú komplexek képződését. Megállapítottuk, hogy a $[Ln(EDTA)]^-$ -glikolát vegyeskomplexek képződése ugyan növeli a disszociáció sebességét, de ez az elválasztás szempontjából nem eredményez jelentősebb javulást.¹⁰ Ugyanakkor az $[Ln(EDTA)]L$ vegyeskomplexek képződésének vizsgálata érdekes koordinációs kémiai eredményeket hozott.

Az ioncserés elválasztás során a szomszédos elemek elválasztási tényezőit a stabilitási állandók (K_{LnL}) viszonya határozza meg. A Ln^{3+} -ionok mérete a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig fokozatosan csökken („lantanoida kontrakció”). Mivel a Ln^{3+} -ionok komplexekben a kémiai kötés döntően ionos jellegű, a flexibilis ligandumokkal képződő komplexek stabilitási állandói a rendszám növekedésével általában növekednek. Az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek $\log K_{LnL}$ értékei a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig négy nagyságrenddel nőnek. Az $[Ln(DCTA)]^-$ komplexek esetében a növekedés mértéke nagyobb, a $\log K_{LuL} - \log K_{LaL} = 5.1$,¹¹ de ennél is jóval nagyobb mértékű növekedést állapítottunk meg a $[Ln(BCAED)]^-$ komplexek esetében, amikor a $\log K_{LuL} - \log K_{LaL} = 8.2$, amit a ligandum különleges szerkezete (a két etiliminodiacetát-csoport egy 1,4-diazepán molekulához kapcsolódik) okoz.¹² Sajnos, hogy ez az eredmény az elválasztás szempontjából már nem érdekes, mivel az 1970-es évektől a ritkaföldfémek nagymennyiségű elválasztását oldószer extrakciós módszerrel végzik.

*T.Gy. Tel.: (52) 512 – 900 / 22374; fax: (52) 518 – 660; e-mail: gyula.tircso@science.unideb.hu

3. Vegyesligandumú komplexek

A viszonylag nagy méretű $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x]^{3+}$ -ionok ($x = 8$ vagy 9) törzskomplexeik képződése során még 6 (pl. EDTA^{4-}) vagy 8 (DTPA^{5-}) funkciócsoporttal rendelkező aminopolikarboxilát (Y) ligandumok esetében sem válnak koordinatív telítetté (vagy másképpen fogalmazva még marad vízmolekula a belső szférában, $[\text{Ln}(Y)(\text{H}_2\text{O})_{x-y}]^{z-}$), így további ligandumokkal (L) képesek kölcsönhatást kialakítani. A képződő kötések száma, stabilitása, a részecskék térszerkezete, kinetikai tulajdonságaik egyenként is érdekes alapvetési kérdések, de ha azt is szem előtt tartjuk, hogy a vegyesligandumú komplex ($[\text{Ln}(Y)(L)]$) kialakulása a törzskomplex kötési rendszerét is módosítja, akkor válik érthetővé az, miért is volt ez a kérdéskör fontos $30 - 40$ éve és miért is vetődnek fel ilyen jellegű kérdések manapság is.

Röntgen-diffrakciós vizsgálatok¹³ szilárd fázisban tisztázták a törzskomplexek (statikus) szerkezeteit, de a számunkra érdekes vizes oldatokban pH-potenciometriás, kalorimetriás, spektrofotometriás és NMR mérések, alapos kinetikai tanulmányok szolgálhattak eszközül a részletek feltárására. Az Ln^{3+} -ionok nagy méretük következtében a többfunkciós aminopolikarboxilát ligandumokkal (1. és 2. Ábrák) változatos összetételű – 1:1, 1:2, esetleg 1:3, 2:3 és 2:1 fém-ligandum arányú – törzs és vegyeskomplexeiket képeznek. Meghatároztuk a $[\text{LnH}(\text{EDTA})]$, $[\text{LnH}(\text{DTPA})]$ protonált, a $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})]^{2+}$, $[\text{Ln}_2(\text{DTPA})]^{+}$ kétmagvú, a $[\text{LnH}(\text{EDTA})_2]^{4+}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})_2]^{5-}$, $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})_3]^{6-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{H}(\text{HDTA})]^{4+}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{HDTA})]^{5-}$, $[(\text{Ln}(\text{EDTA}))_2(\text{HDTA})]^{6-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{F}]^{2-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{F}_2]^{3-}$ és $[\text{Ln}(\text{DTPA})\text{F}]^{3-}$, $[\text{LnH}(\text{HDTA})]$ és $[\text{Ln}(\text{HDTA})]$, a $\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{IMDA})^{4-}$ és $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{MIMDA})]^{4-}$ összetételű (vegyes) komplexek stabilitási állandóit ($\text{IMDA} = \text{iminodiacetsav}$, $\text{MIMDA} = \text{N-metiliminodiacetsav}$).¹⁴⁻¹⁹ Az 5 vagy 5 -nél több funkció csoporttal bíró ligandumok 1:1 arányú $[\text{Ln}(Y)]$ -komplexei kiemelten nagy stabilitásúak ($\log K_f/K_f \gg 10$). Az 1:1 aránytól eltérő komplexek összetétele, stabilitása a koordinált ligandum és a központi ion reaktivitására, a fém-ligandum kölcsönhatás mértékére jellemzőek.

A $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -komplexekben a fém-ligandum kölcsönhatás erőssége a rendszám növekedésével (az ionméret csökkenésével) határozottan nő, emiatt a protonált $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ és a kétmagvú $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})]^{2+}$ stabilitása csökken.¹⁴ Hasonló okra vezethető vissza az, hogy az $[\text{Y}(\text{EDTA})]$ és a $[\text{Lu}(\text{EDTA})]$ acetát metilén protonjai 100 MHz $^1\text{H-NMR}$ jelei AB multiplettet adnak, jelezve az $\text{Ln}-\text{N}$ kötés viszonylagos inertségét ezen az időskálán. Ha azonban ezekhez a törzskomplexekhez további ligandumok kapcsolódnak pl. a $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{IMDA})]^{3-}$ és $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{MIMDA})]^{3-}$ (ahol $\text{Ln}: Y$ vagy Lu) komplexekben, akkor az inertség csökken, a multiplicitás megszűnik, és az EDTA ligandum etilén csoportjának jele ugyanakkor jelentősen eltolódik a nagyobb terek irányába.¹⁸ Az $\text{Ln}-\text{N}$ kötés labilitásának és az etilén protonok árnyékoltóságának növekedése egyaránt értelmezhető azzal, hogy az IMDA koordinálódása miatt az EDTA $\text{Ln}-\text{N}$ kötése megnyúlik, a központi ion mintegy kikerül az EDTA alkotta „kosárból”. Hasonló szerkezeti változást egy $[\text{Ln}(Y)]$ törzskomplexben kiválthat egy második EDTA vagy más IMDA -csoportot tartalmazó ligandummal való kölcsönhatás

is, mivel ezek is csak egy iminodiacetát-csoportjukkal férnek hozzá az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ törzskomplex központi ionjához, azaz a két EDTA koordinációja és ezzel együtt a kölcsönhatásuk a központi $\text{Ln}(\text{III})$ ionnal gyökeresen eltér az $[\text{Ln}(\text{EDTA})_2]$ -komplexekben. $^1\text{H-NMR}$ és spektrofotometriás vizsgálatok azt is egyértelműen mutatták, hogy az EDTA hidligandumként szerepelhet egy-egy IMDA csoportja koordinációjával két másik $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -hoz, amikor $[(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})]^{6-}$ (azaz $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})_3]^{6-}$ képződik) vagy hasonlóan a HDTA^{4-} köt össze két $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -t az $[(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{HDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})]^{6-}$ komplexekben. Ez a szerkezeti elképzelés teljes összhangban van azzal a kísérleti ténnyel, hogy az 1:2 és 2:3 fém-ligandum arányú komplexek stabilitási állandói maximum görbe szerint változnak a Ln -sorban, kifejezve a lantanoida kontrakciónak egyfelől a töltéssűrűség-növekedés miatti stabilitás növelő, másfelől a ligandum-ligandum tasztítás fokozódása okán jelentkező stabilitás csökkentő hatását.^{17, 19} Ez a kettős hatás kifejeződésre jut pl. abban is, hogy az egyébként töltés nélküli $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ -komplexek megkötődnek és elválaszthatók HEDTA^{3-} -formájú anioncserélő gyantán, és a megkötődésük legerősebb a Ln -sorozat közepén.²⁰

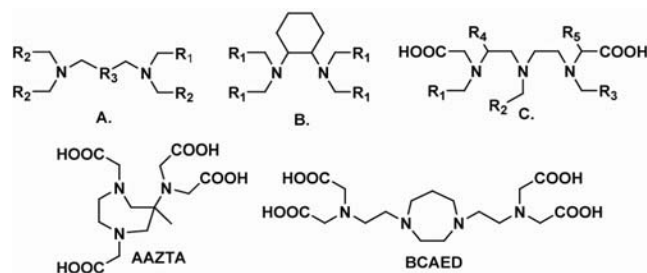
A vegyesligandumú komplexekre vonatkozó ismeretek fontos adalékokat szolgáltatnak egyrészt a ligandumcsere reakció mechanizmusának értelmezéséhez, de még a központi fémioncsere kinetikájában sem érdektelenek, hiszen a protonálódni képes ligandumok (H_xL) gyorsíthatják az $[\text{Ln}(Y)]$ -komplexek disszociációját általános savkatalízis keretében.^{21, 22} Egy másik aktuális, a kontrasztanyagokkal kapcsolatos vonatkozást az jelenti, hogy a vérben jelentős koncentrációban megtalálható néhány endogén kismolekula (citrát, karbonát, foszfát) kölcsönhatása a Gd -tartalmú MRI kontrasztanyaggal befolyásolhatja annak relaxivitását, kontraszt-növelő hatását és a kinetikai inertségét.²² Az effektus nem feltétlenül haszontalan, mivel ilyen elven funkcionális („smart”) kontrasztanyagok tervezhetők ezen endogén molekulák koncentrációjának *in vivo* mérésére heptadentát ligandumok alkalmazásával.²¹

3.1. Nyíltláncú aminopolikarboxilát komplexek

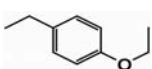
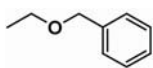
Az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{DCTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{EGTA})]$ - és $[\text{Ln}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek disszociációjának kinetikáját, fémion- és ligandumcsere reakcióik sebességét spektrofotometriás módszerrel (néhány esetben stopped-flow technikával) követve vizsgáltuk (1. Ábra).²³⁻³² A fémioncsere reakciók a komplexek proton katalizált disszociációjával (amit a szabad ligandum és a kicserélő fémion gyors reakciója követ) és a kicserélő fémion közvetlen támadásával folynak le. Előbbi esetben protonált komplexek, utóbbiban kétmagvú komplexek a közttermékek. A kicserélő fémionokkal (M^{z+}) képződő kétmagvú komplexek felhalmozódása csökkenti a komplexek kicserélődési reakciói sebességét az M^{z+} fémionok és a protonok közötti kompetíció miatt.^{26, 32} A kicserélő fémion támadásának eredményessége arányos az ion vízcseré sebességének értékével.²⁷ Ha a támadó fémion vízcseré sebessége aránylag kicsi (pl. Ni^{2+} , Co^{2+}), akkor a sebességi adatokból kiszámítható a fémion vízcseré sebessége.²⁹ A komplexek protonkatalizált disszociációjának sebessége általában fordítva arányos a stabilitási állandók értékével.^{6, 26}

A Ln(III)-ionok komplexálására egyéb, sav-bázis tulajdonságok tekintetében lényegesen különböző donorcsoportokat tartalmazó ligandumokat is előállítottunk ill. vizsgáltunk. Módszert dolgoztunk ki szimmetrikus és aszimmetrikus, láncközi foszfinátcsoportot tartalmazó EDTA analóg ligandumok előállítására.³³ A foszfinátcsoport – amely erősen savas donorcsoport – elektronszívó hatása a ligandumok bázicitásának csökkenését eredményezi, ami a komplexek kisebb stabilitásához vezet.³³⁻³⁵ Ugyanakkor az EDTA analóg BIMP előszeretettel képez kétmagvú komplexeket ($[Ln_2(L)]$), ami arra utal, hogy foszfinátcsoport jelentősen függetleníti a ligandum két iminodiacetát csoportját. Ez az effektus befolyásolja a $[Ln(BIMP)]^{2-}$ komplexek kinetikai inertségét is, melynek eredményeként a komplexek inertsége sokkal kisebb (azaz labilisabbak), mint a megfelelő $[Ln(EDTA)]^-$ komplexeké.³⁶ Kétmagvú

komplexeket a láncban alkoholos OH-csoportot tartalmazó HPDFTA ligandum – Ln(III)-ionok alkotta egyensúlyi rendszereknél is találtunk. Meglepő új eredménynek tekinthető a ligandum alkoholos OH-csoportjának deprotonálódása és koordinációja az Ln(III)-komplexben



1. Ábra. A vizsgált nyíltláncú ill. ciklust tartalmazó AAZTA⁵⁴ és BCAED¹² komplexképzők szerkezete.

Szerk.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Név	[Ref]
A	COOH	COOH	–	–	–	EDTA	6, 10, 14 15, 18, 38
A	CH ₂ -OH	COOH	–	–	–	HEDTA	20
A	PO ₃ H ₂	PO ₃ H ₂	–	–	–	EDTMP	53
A	COOH	COOH	CH(OH)	–	–	HPDFTA	37
A	COOH	COOH	P(O)OH	–	–	BIMP	33 – 36
A	COOH	COOH	(CH ₂) ₄	–	–	HDTA	19
A	COOH	COOH	CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	–	–	EGTA	28
B	COOH	–	–	–	–	DCTA	6
C	COOH	COOH	COOH	H	H	DTPA	26, 39
C	COOH	COOH	COOH		H	EOB-DTPA	36, 67
C	COOH	COOH	COOH	H		BOPTA	43
C	COOH	PO ₃ H ₂	COOH	H	H	DTTAMP	52
C	CONH ₂	COOH	CONH ₂	H	H	DTPA-mA	40
C	COOH	CONHMe	COOH	H	H	DTPA-N'-MA	39
C	CONHMe	COOH	COOH	H	H	DTPA-N-MA	39
C	CONHMe	COOH	CONHMe	H	H	DTPA-bMA	39
C	CONHBu	COOH	CONHBu	H	H	DTPA-bBA	40
C	CONBu ₂	COOH	CONBu ₂	H	H	DTPA-bbBA	40
C	CONBu ₂	CONHMe	CONBu ₂	H	H	DTPA-trA	42

már meglehetősen kis pH-n (La³⁺ esetében a pK = 5,7 míg a Lu esetében a pK = 2,1).³⁷ Igazoltuk, hogy az alkoholos OH-csoport deprotonálódása és koordinációja eredményeként az Ln(III)-komplexek dimer komplexekként vannak jelen oldat és szilárd fázisban egyaránt.³⁷

Az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek proton katalizált disszociációjának mechanizmusáról a $[Ce(EDTA)]^-$ és az $[Y(EDTA)]^-$ ¹H-NMR spektruma vizsgálatából következtettünk. A komplexek acetát metilén protonjai AB multiplett jelet adnak, melyek a H⁺ koncentráció növelésével szélesednek. A multiplett jelcsoport a két metilén proton (az aktuális NMR időskálán) lassú cseréjének következménye. A csere csak az iminodiacetát-csoport szabaddá válásával

következhet be, ennek gyakorisága a H⁺ koncentráció növelésével nő. Jelalak analízissel kiszámítottuk az erre jellemző sebességi állandót, ami kicsivel nagyobb, mint a komplex proton katalizált disszociációját jellemző sebességi állandó. Ez azt jelenti, hogy a disszociáció sebességmeghatározó lépése az egyik iminodiacetát-csoport szabaddá válása, annak a gyakorisága.³⁸ Hasonló NMR-es vizsgálatot végeztünk a $[La(DTPA-N'-MA)]^-$ komplexszel is. Itt az egyik iminodiacetát-csoport szabaddá válásának gyakorisága 2 – 3 nagyságrenddel nagyobb, mint a komplex proton katalizált disszociációjának a sebessége, vagyis a DTPA-származék komplexek esetében a disszociációhoz a terminális La–N kötés felhasadása mellett valószínűleg a középső La–N kötésnek is fel kell szakadnia.³⁹

Az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ - és $[\text{Ln}(\text{EGTA})]^-$ -komplexek ligandumcsere reakciói sebessége minimum görbe szerint változik a pH függvényében. Kisebb pH értékeknél döntően a protonált komplexek disszociációjával, nagyobb pH-nál a kicserélő ligandum támadásával (vegyes ligandumú köztitermékek képződésével) játszódnak le a reakciók, és a kevésbé protonált ligandummal lefolyó reakció gyorsabb.^{25, 28} Ezzel szemben a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$ és a TTHA (trietiléntetraamin-hexaacetsav) között lejátszódó reakciók pH > 6 esetén lényegesen gyorsabbak a komplexek protonkatalizált disszociációjánál és a TTHA támadásának eredményessége a $\text{H}_3\text{TTHA}^{3-} > \text{H}_2\text{TTHA}^{4-} \approx \text{HTTHA}^{5-} < \text{TTHA}^{6-}$ sorrendben változik. A $\text{H}_3\text{TTHA}^{3-}$ és $\text{H}_2\text{TTHA}^{4-}$ részecskék aránylag nagy sebességnövelő hatását az általános savkatalízis érvényesülésével magyarázzuk.²¹

Az MRI vizsgálatokban kontrasztanyagként a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ mellett elterjedten alkalmazzák a $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$ -kompleket. A DTPA-bisz(amid) származékok Gd^{3+} -komplexei vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy mind a komplexek stabilitása, mind a kinetikai inertsége nő az amidok alkil szubsztituensei számának növekedésével ($-\text{CONH}_2 < -\text{CONHR} < \text{CONR}_2$).⁴⁰ A Gd^{3+} -ion DTPA-amid származékokkal képződő komplexeinek a stabilitási állandói ugyan csökkennek az amidcsoportok számának növelésével, ugyanakkor azonban a kinetikai inertségük növekszik, mivel a $-\text{CONHR}$ -csoportok kevésbé lépnek kölcsönhatásba a támadó fémionokkal (pl. Zn^{2+} , Cu^{2+}), mint a karboxilátcsoportok.³⁹⁻⁴²

A fentebb felsorolt eredményeket „tisztá” rendszerekben (1,0 M KCl oldatban) állapítottuk meg, így azok közvetlenül nem alkalmazhatók biológiai rendszerekre. Az MRI kontrasztanyagként használt Gd^{3+} -komplexek esetleges kismértékű *in vivo* disszociációja esetén a szabaddá váló Gd^{3+} a modell-számítások szerint citrát komplexet képez. Az extracelluláris térben a Gd^{3+} -ot esetleg kiszorító Cu^{2+} és Zn^{2+} főleg aminosavakkal képez kompleket. Citrát és hisztidin ligandumokat tartalmazó rendszerekben a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ és $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$ Cu^{2+} és Zn^{2+} komplexekkel lefolyó cserereakciói lényegesen lassabban mennek végbe, mint a citrát távollétében. Ugyanakkor a $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$ -komplex cserereakcióit a citrát jelenléte (kisebb mértékben a foszfát és karbonát ionok is) jelentősen megnöveli, ami lehetővé teszi kismennyiségű Gd^{3+} lerakódását az élő szervezetben.^{43, 44} Ez a megállapítás összhangban van az állatkísérletekben korábban kapott eredményekkel. A $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ szerkezetből történő kiürülésének és disszociációjának sebességét figyelembe vevő modellel megbecsülhetjük a szervezetben maradó Gd^{3+} mennyiségét.³²

Az MRI kontrasztanyagként használt Gd^{3+} -komplexekben ($[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$, $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMEA})]$, $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{MS325})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$, $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})]$ és $[\text{Gd}(\text{DO3A-B})]$) a ligandumok 8 donoratommjukkal koordinálódnak és a 9. koordinációs helyet egy vízmolekula foglalja el. Ennek a vízmolekulának gyorsan kell cserélődnie a környezetben (pl. a testszövetekben) lévő vízmolekulákkal, hogy a Gd^{3+} -ion paramágneses hatása érvényesüljön. A komplexben kötött vízmolekula cseresebessége a kezdeményezésünkre Lausanne-ban végzett ¹⁷O-NMR-es vizsgálatok szerint mintegy százszor

kisebb, mint a Gd^{3+} -aq-ion esetében, és a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ - és $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$ -komplexek esetében közel azonos.⁴⁵⁻⁴⁸ A DTPA-amid származékok Gd^{3+} -komplexei esetében az amidcsoportok számának növekedése ill. a komplex töltésének csökkenése ($[\text{Gd}(\text{HDOTA})]$) a vízcseré sebesség jelentősen csökkenését eredményezi.^{42, 49, 50}

A DTPA egyik karboxilátcsoportját foszfonátcsoportra cserélve a kapott ligandummal képződő Gd^{3+} -komplex stabilitási állandója nő, de rendkívül gyorsan disszociál, mivel a foszfonátcsoport egyik protonálódási állandója nagy, ezért pH = 7 körül már protonálódik és a protonkatalizált disszociációja nagyon gyors.^{51, 52} Az EDTA négy karboxilátcsoportját foszfonátcsoportokra cserélve a kapott H_8EDTMP ligandum stabilis $[\text{Ln}(\text{EDTMP})]^{5-}$ komplexeiket képez.⁵³ A ¹⁵³Sm és ¹⁶⁶Ho izotópokkal képződő komplexeit, melyek az élő szervezetben a csontokba jutnak, rákos, csontáttétes betegek esetében fájdalomcsillapításra használják. A $[\text{Sm}(\text{EDTMP})]^{5-}$ és $[\text{Ho}(\text{EDTMP})]^{5-}$ gyorsan, stopped-flow módszerrel követhetően disszociál (Cu^{2+} jelenlétében), így a Ln^{3+} -ionok csak ligandum felesleg jelenlétében jutnak el a csontokba, ahol a ligandum és a Ln^{3+} -ionok valószínűleg egymástól függetlenül kötődnek meg.

Egy bevezetés alatt álló MRI kontrasztanyag a $[\text{Gd}(\text{AAZTA})]^-$. A hét donoratomot tartalmazó ciklusos, nyíltláncú egységet egyaránt tartalmazó AAZTA ligandum komplexképző sajátosságait is részletesen vizsgáltuk. Az Ln^{3+} -komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei kicsit kisebbek, mint a $[\text{Ln}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek állandói és nőnek a rendszám növekedésével. Ugyanakkor a $[\text{Gd}(\text{AAZTA})]^-$ disszociációjának felezési ideje biológiai feltételek mellett mintegy harmincszorosa a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexének, ami azt jelzi, hogy a gyűrűs amin váz miatt az AAZTA-komplexek merevebbek.⁵⁴

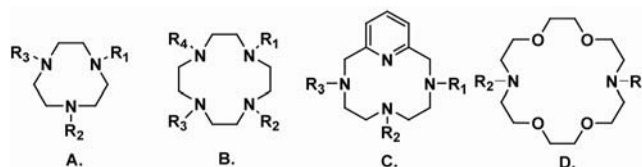
3.2. Makrociklusos ligandumok Ln(III)-komplexei

A munkacsoportunkban a makrociklusos (2. Ábra) poliamino-poli-karboxilát, -foszfonát (foszfonát félészter), -foszfinát és amidát típusú ligandumokkal kapcsolatos kutatások az 1980-as évek közepén kezdődtek. Ebben az időben már volt némi információ a makrociklusos ligandumok koordinációs kémiai viselkedéséről (pl. a ligandumok sav-bázis tulajdonságai, a komplexek képződési sebessége, stb.), de részletes koordinációs kémiai vizsgálatok ilyen típusú ligandumokkal ezt megelőzően még nem történtek. Ebben a témában az első fontos közleményünk a $[\text{Ce}(\text{DOTA})]^-$ -komplex képződési és disszociációs kinetikájával foglalkozik.⁵⁵ A közölt eredmények egyértelmű spektrofotometriás bizonyítékot szolgáltattak a fémion és a ligandum összekeverését követően azonnal kialakuló kétszeresen protonált köztitermék létezésére ($[\text{CeH}_2(\text{DOTA})]^+$), amely elsődrendű reakcióban alakult át a végtérmmékké. A komplex savkatalizált disszociációjának kinetikájáról megállapítottuk, hogy a disszociáció sebessége egyenlete hasonló, mint a nyíltláncú ligandumok komplexei esetében talált, de a sebességi állandók több nagyságrenddel kisebbek.⁵⁵

A $[\text{Ln}(\text{DOTA})]^-$ -komplexek vizsgálatához az évek során még többször is visszatértünk. Így egy 1994-ben megjelent

közleményben részletesen leírtuk több Ln(III)-komplex képződésének, ill. az [Eu(DOTA)]⁻- és [Gd(DOTA)]⁻-komplexek disszociációjának kinetikáját.⁵⁶ Meghatároztuk a képződési reakcióban kezdetben kialakuló kétszeresen protonált köztitermék stabilitási állandóit (pH-metriás és UV-látható spektrofotometriás módszerekkel), ill. NMR módszerrel igazoltuk, hogy a köztitermékben a ligandum nitrogén atomjai protonáltak, míg a fémionhoz az acetátcsoportok koordinálnak (a fémion a koordinációs kalitkán kívül helyezkedik el).⁵⁶ A [LnH₂(DOTA)]⁺-komplex egyensúlyi reakcióban történő deprotonálódása, majd a képződő [LnH(DOTA)] köztiterméknek a deprotonálódása (ez a sebességmeghatározó lépés), illetve az azt követő átrendeződése eredményezi az [Ln(DOTA)]⁻-komplex kialakulását.⁵⁶ A kinetikai vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a [Ln(DOTA)]⁻-komplexek képződési sebessége lineárisan nő a [OH⁻] növekedésével a pH < 6 tartományban. Ettől az összefüggéstől azonban nagyobb pH-n (pH > 7.5) eltérést tapasztaltunk, amit a [Ln(HDOTA)] köztitermék OH⁻ katalizált protonvesztésével értelmeztünk.⁵⁷

Az [Eu(DOTA)]⁻- és a [Gd(DOTA)]⁻-komplexek savkatalizált disszociációja (a spontán disszociáció gyakorlatilag elhanyagolható) rendkívül lassú folyamat. A 3.2 < pH < 5 tartományban a [Gd(DOTA)]⁻-komplex disszociációjának sebessége egyenesen arányos a savkoncentrációval, ami a [GdH(DOTA)]⁻-köztitermék sebességmeghatározó szerepére mutat. Az Eu(III)-komplex esetében azonban a pseudo-elsőrendű sebességi állandókat a savkoncentráció függvényében ábrázolva (0,018 – 2,5 mol/dm³ tartományban) telítési görbét kaptunk, ami a kétszeresen protonált köztitermék szerepét igazolja.



2. Ábra. A vizsgált makrociklusos ligandumok.

Szerk.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Név	[Ref]
A	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	NOTA	69
A	CH(CH ₃)-COOH	CH(CH ₃)-COOH	CH(CH ₃)-COOH	-	NOTMA	73
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	DOTA	55 – 59
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH(CH ₂ OH)-CH(OH)-CH ₂ OH	DO3A-B	60
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -CH(OH)-CH ₃	HP-DO3A	60
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DO3AP	76
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DO2A2P	63, 77
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DOA3P	77
B	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DOTP	64
B	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	DOTAM	79
B	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	DTMA	62
B		R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -COOH			DOTA-4Gly	78
B		R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -PO ₃ H ₂			DOTA-4AmP	80
C	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	PCTA	83
C		R ₁ = R ₂ = R ₃ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -COOH			PCTA-3Gly	81
D	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	-	ODDA	68
D	CH(-COOH) ₂	CH(-COOH) ₂	-	-	ODDM	68
D	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	-	-	ODDP	59

A komplexek protonálódása minden bizonnyal egy acetátcsoporton történik, ahonnan a proton átrendeződés következtében kerül át a nitrogénatomra, miközben a fémion elhagyja a koordinációs kalitkát.⁵⁶ Ezen vizsgálatok eredményei alapján a [Ln(DOTA)]⁻-komplexek kinetikailag a leginertebbek és valószínű ezzel vívták ki az ú.n. „arany standard” (gold standard) elnevezést az orvosi alkalmazás területén.

A lassú képződési reakciók miatt a stabilitási állandók meghatározása a makrociklusos ligandumok Ln(III)-komplexei esetében nem egyszerű feladat, mivel az egyensúly beállása hosszú időt igényel. Ezért a stabilitási állandókat gyakran ú.n. különmintás („batch” method) pH-potenciometriás, ritkábban UV-látható (Ce³⁺, Eu³⁺) spektrofotometriás módszerekkel határozzák meg. Néhány esetben azonban kompetíciós módszer kidolgozására

volt szükség. Ilyen módszerrel sikerült az [Ln(DOTA)]⁻-komplexek stabilitási állandóit is meghatározni fém-fém (Ln³⁺-Ln³⁺) kompetíciót alkalmazva.⁵⁸ Ezzel a módszerrel kapott stabilitási állandók jó egyezésben vannak az irodalomban fellelhető értékekkel. Az állandók a sorozaton belül az Eu(III)-ionig folyamatosan nőnek, majd azt követően értékük gyakorlatilag állandó.⁵⁸ Ez a trend a leggyakoribb a 12 tagú acetát, foszfonát (foszfinát) és amidát oldalláncokat tartalmazó makrociklusos ligandumok komplexei esetében.^{50, 58-66} A gyűrűtagszám növelése viszont komoly változást eredményez a stabilitási állandók menetében, mivel pl. a 18-aneN₂O₄ származékok esetében a log K_{ML} értékek maximum görbe szerint változnak. A stabilitási állandók maximuma a meglehetősen nagyméretű Nd³⁺-ionnál jelentkezik (ODDM és ODDA).^{67,68} A makrociklusos gyűrű méretének tehát meghatározó szerepe van a Ln(III)-ionok komplexei stabilitási állandóinak az

alakulásában. Ugyanakkor a kis üregmérettel rendelkező ligandumok (9-11 tagú triaza-származékok) esetében a nyíltláncú EDTA ligandum komplexeihez hasonlóan az ionsugár csökkenésével monoton növekszik a stabilitási állandók értéke.⁶⁹⁻⁷³ A 18-aneN₂O₄-bisz(malonát) (ODDM) ligandum rendkívül szelektív a nagyobb méretű Sr²⁺-ionra a Ca²⁺-ionnal szemben, és állatkísérletek szerint alkalmas a radioaktív Sr²⁺ izotópok (pl. ⁹⁰Sr) élő szervezetből történő eltávolításának gyorsítására.^{67,68,74,75} Előállítottuk a 18-aneN₂O₄-bisz(metilén-foszfónát) és 15-aneN₂O₃-bisz(metilén-foszfónát) ligandumokat és meghatároztuk számos, különböző fémionnal képződő komplexeik stabilitását. Érdekes, hogy a foszfonátcsoportok jelenlétében a makrociklusos ligandumok elveszítik a méreletszelektivitásokat.^{59, 67}

A további makrociklusos ligandumok vizsgálatát a „kereslet” is motiválta. Így került sor a DO3A-B, a HP-DO3A (a DO3A-B és a HP-DO3A, a kereskedelmi forgalomban Gadovist ill. ProHance[®] néven forgalmazott kontrasztanyagok előállításánál alkalmazott ligandumok), a DO2A és a DO2A-2B ligandumok részletes vizsgálatára is.⁶⁵ A [Gd(DO3A-B)]-komplex pH = 7,4 körüli pH értéken nem rendelkezik töltéssel, melynek köszönhetően több paraméter is (pl. az LD₅₀, az ozmotikus terhelés, stb.) kedvező irányban változik. Ugyanakkor az eredményeink azt mutatják, hogy a DOTA ligandum acetátcsoportja(inak) alkoholos OH-csoport(ka)t tartalmazó oldallánccal történő cseréje negatívan hat a Gd(III)-komplex stabilitására, mivel a stabilitási állandók több nagyságrenddel csökkennek (pl. $\log K_{[Gd(DOTA)]} = 24,7$, $\log K_{[Gd(HP-DO3A)]} = 23,8$, míg $\log K_{[Gd(DO3A-B)]} = 20,8$).⁶⁵ Hasonló a helyzet a komplexek kinetikai inertségét illetően is, mivel a savkatalizált disszociációt jellemző sebességi állandók értékei: $k_1 = 2,0 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(DOTA)]⁻, 37 °C), $k_1 = 2,8 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(DO3A-B)], 25 °C) és $k_1 = 2,6 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(HP-DO3A)], 25 °C). Az alkoholos OH-csoportok mint donor atomok bevezetése mindemellett nem javít a komplexek képződési sebességén sem.⁶⁵

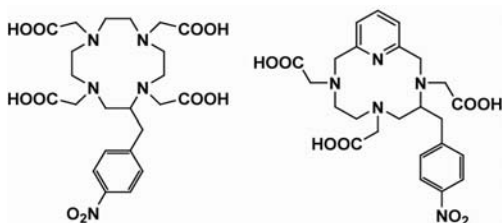
A stabilitási állandók növelését a ligandum bázicitásának növelésével érhetjük el, amire a ligandum donorcsoportjainak a megfelelő megválogatása ad lehetőséget. Ismeretes, hogy a foszfonátcsoport lényegesen bázikusabb, mint az acetátcsoport, így az acetátcsoportok foszfonátcsoportokra történő fokozatos cseréje a ligandum bázicitásának növekedését eredményezi. Ezen túl a foszfonátszármazékok sav-bázis viselkedését a foszfonátcsoport és a protonált amin nitrogének között kialakuló H-kötések (-N--H+--O-P) is jelentősen befolyásolják. Ennek az extra stabilizációs hatásnak köszönhetően a foszfonátcsoportok számának növekedése az első két protonálódási állandó (a gyűrű N-donoratomjai protonálódása) jelentős növekedését eredményezi. A ligandumok bázicitása növekedésének a hatására az Ln(III)-komplexek stabilitási állandói is nőnek (pl. $\log K_{[Gd(DOTA)]} = 24,7$ (0,1 M NaCl, 37 °C), $\log K_{[Gd(DO3AP)]} = 27,5$ (0,1 M Me₄NCl, 25 °C), $\log K_{[Gd(DO2AP)]} = 25,7$ (1,0 M KCl, 25 °C), $\log K_{[Gd(DO3AP)]} = 27,3$ (1,0 M KCl, 25 °C) és $\log K_{[Gd(DOTP)]} = 28,8$ (0,1 M NaCl, 25 °C)), de mindez a komplexek savkatalizált disszociációjának sebessége növekedését eredményezi.^{63,64,76,77} Hasonló változást a nyíltláncú DTTAMP (DTPA származék) ligandum komplexeinél is tapasztaltunk (lásd korábban), ahol a mindössze egy foszfonátcsoport jelenléte teljesen alkalmatlanná teszi a

ligandum Ln(III)-komplexeit orvosi biológiai céllal történő felhasználásra, mivel az egyébként is csak moderált kinetikai inertséggel rendelkező [Ln(DTPA)]²⁻-komplexekhez képest is jelentősen gyorsult a komplexek disszociációja (a savkatalizált disszociációt jellemző sebességi állandó közel 6000-szeresére, míg a fémion indukálta bomlás 30-szorosára nő).⁵² A foszfonátcsoportok számának növekedése hátrányosan hat az Ln(III)-komplexek képződési sebességére is, ami a ligandum növekvő bázicitású nitorgénatomjaival magyarázható, amely hatást a ligandum fokozatosan növekvő negatív töltése sem képes kompenzálni.

A DOTA-tetra(amid) típusú ligandumok sokáig nem jöhettek szóba mint kontrasztanyagok, mivel ezen ligandumok Gd(III)-komplexeinek vízcseréje sebessége kb. 100-szor kisebb, mint amit a [Gd(DOTA)]-komplex esetében tapasztaltunk. Ez a vízcseréje reakció már annyira lassú, hogy a cserepartnernek („oldószer” és koordinált víz) elkülönülő NMR jeleket adnak az ¹H-NMR spektrumban. Mivel az Ln(III)-ionok shift reagensekként viselkednek, a két cserehely közötti kémiai eltéréskülönbség jelentősen megnő, és a Ln(III)-ionok megfelelő megválasztásával akár hangolható is. A koordinált víz jelének radiofrekvenciás impulzussal történő besugárzása/telítése, megfelelő csere sebesség esetében, hatással van a cserepartner mágneszettségére is, ennek eredményeként az „oldószer” víz jelének intenzitása csökken. Ezt az intenzitáskülönbséget ki lehet használni kontraszt kialakítására főként -NH, -SH és -OH ill. koordinált vízmolekulák protonjai cseréjén keresztül az ún. ParaCEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer) effektus segítségével. Ennek köszönhetően a 2000-es évektől nem csak a vízcseresebesség növelésével, de annak csökkentésével is sokan próbálkoztak. Ebbe a családba tartozó kontrasztanyagokkal is folynak kutatásaink, így vizsgáltuk a DOTAM, DOTMA, DOTA-4Gly, DOTA-4AmP ill. PCTA-3Gly ligandumok komplexei stabilitását, a komplexek képződési és disszociációs kinetikáját.^{33, 78-81} Az amid oldallánccokat tartalmazó ligandumok bázicitása jelentősen csökken az amidcsoport elektronszívó hatásának eredményeként (a hidrogénkötések kialakítása is kevésbé jellemző erre a donorcsoportra), ami a Ln(III)-komplexek stabilitásának ($\log K_{LnL}$) 11 – 12 nagyságrenddel való csökkenéséhez vezet (az [Ln(DOTA)]-komplexeihez képest).⁶² A töltés nélküli oldallánccokat tartalmazó ligandumok (pl. DOTAM, DOTMA stb.) esetében a komplexek képződése a teljesen deprotonált ligandum és fémion közötti közvetlen, lassú, másodrendű reakció eredménye (tehát közti termék keletkezése nem detektálható), amit a DOTAM ligandum esetében tapasztalt lassú protoncsere sem befolyásol.^{62, 79} Viszont a Ln(III)-komplexek protonkatalizált disszociációja lassabban játszódik le, mint azt a [Ln(DOTA)]-komplexek esetében találtuk, ami egyrészt a ligandum kisebb protonaffinitásának köszönhető, másrészt a koordinált amidcsoport lényegesen nehezebben protonálódik mint az acetátcsoport, így a disszociáció lejátszódásához szükséges protonált komplex kialakulása is kevésbé kedvező a ligandumcsalád Ln(III)-komplexinél.⁶² A töltést tartalmazó amid oldallánccok esetében ugyancsak képződnek közti termékek ([Ln(H₂L)] és [Ln(HL)]), melyek lassabb reakcióban alakulnak át a végtermékké. Oldallánccban foszfonátcsoportokat tartalmazó ligandum esetében (DOTA-4AmP) a közti termék (a fémiont csak a foszfonátcsoportok koordinálják) kis pH-n (pH = 4 –

4.5) egyáltalán nem alakul át végtermékké (amikor a fémion a gyűrű üregében lenne található), mivel a közti termék látszólagos stabilitási állandója nagyobb, mint a végterméké ezen a pH-n.⁸⁰ A DOTA-tetra(amid) típusú ligandumok többsége, a korábban már említett lassú vízcseré miatt, nem jöhet számításba relaxációs kontrasztanyagként, de a DOTA-4AmP kétszer protonált Gd^{3+} -komplexe mégis alkalmas a pH *in vivo* körülmények közötti mérésére, mivel a foszfonátcsoportok protonálódása jelentős hatással van a komplex relaxivitására a pH = 6 – 8 pH tartományban.⁸⁰ A deprotonált foszfonátcsoport képes protont felvenni a koordinált vízmolekulától, mely egy protonált foszfonátcsoporttól kapja azt vissza. Ez a folyamat biztosítja a Gd^{3+} -ion belső szférájában elhelyezkedő vízmolekula protonjai és az oldószer vízmolekulák protonjai közötti gyors cserét, ami a relaxitás növekedését eredményezi.⁸⁰

Napjainkban egyre gyakrabban használnak bifunkciós ligandumokat (3. Ábra), melyek segítségével lehetőség nyílik a komplexek biológiai vektorokhoz (peptidek, fehérjék, monoklonális antitestek) történő kapcsolására. A konjugáció történhet az érzékenység javításának céljával (pl. a $Gd(III)$ -komplexek relaxivitása nő a molekulatömeg növekedésével), de akár célzott diagnosztikai ill. terápiás céllal is. A bifunkciós ligandumok tartalmazznak egy a konjugációt lehetővé tevő, kémiai aktív csoportot (amid, para-izotiocianobenzil stb.), amely ugyanakkor hatással van a ligandum koordinációs kémiai tulajdonságaira is. Az elmúlt néhány évben több, ebbe a csoportba tartozó ligandumot állítottunk elő és vizsgáltunk. Így a p-NO₂-Bz-DOTA ligandum esetében az aromás csoportnak a ligandum alapvázához történő kapcsolása a ligandum bázicitásának és ezzel a képződő komplexek stabilitásának csekély (1 log *K* egység) csökkenését eredményezi.⁶¹ Ugyanakkor a [Gd(p-NO₂-Bz-DOTA)]-komplex savkatalizált disszociációja érzékelhetően lassabban játszódik le. A PCTA és az abból származtatott bifunkciós p-NO₂-Bz-PCTA ligandum Ln(III)-komplexei esetében is hasonló tapasztalatunk, de ebben az esetben a [Ln(p-NO₂-Bz-PCTA)]-komplexek kitértetetten gyors képződési kinetikája is megmarad.^{82, 83} Ezt a makrociklus merev szerkezetével magyaráztuk, ami már csak kismértékben módosul a para-nitrobenzil-csoport jelenlétének köszönhetően. Ezzel a bifunkciós p-NO₂-Bz-PCTA ligandum komoly felhasználását prognosztizáljuk a nukleáris medicina területein, ahol a radioizotópok gyors, enyhe körülmények közötti komplexálására van szükség.⁸⁴



3. Ábra. A p-NO₂-Bz-DOTA⁶¹ és p-NO₂-Bz-PCTA^{82, 84} bifunkciós ligandumok.

4. A jelen és a közeli jövő kutatásai

A gadolíniumalapú kontrasztanyagok alkalmazása körül komoly riadalmat keltett a Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) betegség megjelenése, amit a végstádiumú

veseelégtelenségben szenvedő páciensek esetében összefüggésbe hoztak bizonyos nyíltláncú DTPA származék kontrasztanyagok alkalmazásával. Ezzel magyarázható, hogy az utóbbi időben jelentősen megnőtt az igény a kisebb toxicitással rendelkező, jóval biztonságosabb Mn²⁺-komplexek iránt, amit a témában megjelenő közlemények számának meredek emelkedése is mutat. Annak ellenére, hogy meglehetősen nagyszámú közlemény foglalkozik poliamino-polikarboxilát típusú ligandumok Mn²⁺-komplexei stabilitásával, csak elvétve található ezen komplexek kinetikai inertségére vonatkozó adat, amit érdemes pótolni a közeljövőben, mivel ezen adatok ismerete elengedhetetlen a jobb tulajdonságokkal rendelkező ligandumok tervezése során.

A nukleáris medicina rohamos fejlődés miatt egyre nagyobb igény mutatkozik a ^{64/67}Cu, ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y, ¹¹¹In, lantanoida (¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho ill. ¹⁷⁷Lu, ²¹²Pb, ²¹³Bi, stb. izotópok komplexei iránt. A sok esetben rövid felezési idővel rendelkező fémionok komplexálása során komoly kritérium a lehető leggyorsabb komplexképződési reakció, amire figyelemmel kell lenni a ligandumok tervezésekor, miközben a komplexek kinetikai inertsége sem sérülhet.^{82, 84, 85} Ez utóbbi kritérium a makrociklusos ligandumok alkalmazása mellett szól, melyek esetében viszont a lassú képződési reakciót kell a ligandum magas szintű tervezése segítségével megoldani. Ezen a területen az utóbbi időben már történtek előrelépések, de az *in vivo* alkalmazásuk szempontjából szükséges lehet a ligandumok szerkezetének, és ezáltal a komplexképző tulajdonságaik további finomhangolására.

Az orvosi képalkotó módszerek rohamos fejlődése során az utóbbi néhány évben egyre gyakrabban kerül szóba a képalkotó módszerek kombinálása. Ennek eredményeként az utóbbi időben megnőtt a kereslet az ún. bimodális kontrasztanyagok iránt. Az ebbe a csoportba tartozó kontrasztanyagok lehetővé tehetik két diagnosztikai módszer vagy diagnosztikai és terápiás módszerek fúzióját, melynek eredményeként a vizsgáló módszerek hiányosságainak kölcsönös kiküszöbölésén keresztül lehetőség nyílik a kóros sejtek/folyamatok korai és pontosabb feltérképezésére, esetleg azonnali kezelésére. Kétség sem fér hozzá, hogy az ilyen megoldás kedvező a páciensek számára is, mivel a szervezetüket kisebb dózis, és ami még fontosabb, csak egyféle kontrasztanyag terhelésének kell kitenni. Másodsorban, ilyen megoldás az egészségpénztáraknak/biztosítóknak is kedvez, ami napjainkban szintén nem egy utolsó szempont. A kereskedelmi forgalomban még nem kapható olyan berendezés, amely alkalmas pl. MRI-optikai bimodális képalkotásra, de sejtéseink szerint ilyen készülékek előállítása már folyamatban van. Ez lehet az oka annak, hogy az irodalomban egyre több olyan példa található, ami ilyen kontrasztanyagok fejlesztésével foglalkozik. Egy a közelmúltban megjelent, ill. egy másik beküldött dolgozatunk arra mutat egy-egy példát, hogy a ligandum szerkezetének finomhangolása eredményeként nem elképzelhetetlen olyan kontrasztanyagok előállítása, amelyek két különböző diagnosztikai modalitásban is használhatók lehetnek.^{81, 86}

Köszönetnyilvánítás

Kutatásaink anyagi bázisát az elmúlt közel öt évtized

során több intézmény, alapítvány és vállalat biztosította. Támogatóink voltak, a Debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem, a Művelődési Minisztérium, az Országos Tudományos Kutatási Alap (az aktuális OTKA K-84291 pályázat), az Európai Unió (EU) intézményei (COST, EMIL programok), a Svájci Tudományos Alap, a Schering A. G. és a Bracco S.p.A., akiknek a támogatásukért köszönettel tartozunk. A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

- Brücher, E.; Szarvas, P. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 2361-9.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1967**, *52*, 31-5.
- Berényi, D.; Vatai, E.; Brücher, E. *Nuclear Physics*, **1967**, *137*, 80-84.
- Spedding, F. H.; Powell, J. E.; Wheelwright, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2557-2560.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Magy. Kem. Foly.* **1967**, *73*, 376-82.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Inorg. Chim. Acta* **1970**, *4*, 632-636.
- Szarvas, P.; Brücher, E. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1321-9.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Magy. Kem. Foly.* **1969**, *75*, 63-6.
- Brücher, E.; Szarvas, P., *Proc. III.-rd Anal. Chem. Conference, Budapest, Hungary, 1970*; pp 23-27.
- Brücher, E.; Szilágyi, M. *Proc. III.-rd Symp. Coord. Chem.*, Ed. Beck, M. T., Akad. Kiadó: Debrecen, Hungary, **1970**; pp. 323-32.
- Martell, A. E.; Smith, R. M., *Critical Stability Constants*. Plenum Press, New York, **1974**; Vol. 1-6.
- Tei, L.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Cassino, C.; Demicheli, F.; Masciocchi, N.; Giovenzana, G. B.; Botta, M. *Inorg. Chem.* **2009**, *49*, 616-625.
- Hoard, J. L.; Lee, B.; Lind, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1612-1613.
- Brücher, E.; Kukri, E.; Zékány, L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1974**, *36*, 2620-2623.
- Brücher, E.; Király, R.; Nagypál, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1975**, *37*, 1009-12.
- Brücher, E.; Király, R.; Varga, Z. *Magy. Kem. Foly.* **1975**, *81*, 339-45.
- Király, R.; Tóth, I.; Brücher, E. *J. Inorg. Nucl.* **1981**, *43*, 345-9.
- Király, R.; Tóth, I.; Zékány, L.; Brücher, E. *Acta Chim. Hung.* **1988**, *125*, 519-26.
- Brücher, E.; Király, R.; Tóth, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *12*, 167-71.
- Brücher, E.; Tóth, I. *Radiochem. Raioanal. Letters* **1972**, *12*, 53-58.
- Palinkás, Z.; Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Rózsa, B. *Inorg. Chem.* **2011**, közlésre elfogadva.
- Burai, L.; Hietapelto, V.; Király, R.; Tóth, É.; Brücher, E. *Magn. Reson. Med.* **1997**, *38*, 146-150.
- Brücher, E.; Bányai, I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *95*, 147-56.
- Brücher, E.; Kukri, C. E. *Magy. Kem. Foly.* **1977**, *83*, 172-5.
- Brücher, E.; Banyai, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, *42*, 749-56.
- Brücher, E.; Laurency, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43*, 2089-96.
- Brücher, E.; Laurency, G. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 338-342.
- Brücher, E.; Bányai, I.; Krusper, L. *Acta Chim. Hung.* **1984**, *116*, 39-50.
- Laurency, G.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *95*, 5-9.
- Laurency, G.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *127*, 113-19.
- Laurency, G.; Brücher, E.; Novák, V. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *133*, 147-5.
- Sarka, L.; Burai, L.; Brücher, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719-724.
- Tircsó, Gy.; Bényei, A.; Király, R.; Lázár, I.; Pál, R.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 701-713.
- Nagy, N. V.; Szabó-Plánka, T.; Tircsó, Gy.; Király, R.; Árkosi, Zs.; Rockenbauer, A.; Brücher, E. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1655-66.
- Varga, T. R.; Király, R.; Brücher, E.; Hietapelto, V. *ACH-Models Chem.* **1999**, *136*, 431-439.
- Kálmán, F. K. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, **2002**.
- Tircsó, G.; Bényei, A.; Brücher, E.; Kis, A.; Király, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4951-62.
- Laurency, G.; Radics, L.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *75*, 219-223.
- Sarka, L.; Burai, L.; Király, R.; Zékány, L.; Brücher, E. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91*, 320-326.
- Jászberényi, Z.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Hideg, K.; Kálai, T. *Dalton Trans.* **2006**, 1082-91.
- Jászberényi, Z.; Brücher, E.; Jekő, J.; Hideg, K.; Kálai, T.; Király, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3601-3608.
- Jászberényi, Z.; Tóth, É.; Kálai, T.; Király, R.; Burai, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E.; Hideg, K. *Dalton Trans.* **2005**, 694-701.
- Baranyai, Zs.; Pálincás, Z.; Uggeri, F.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1948-1956.
- Baranyai, Z.; Brücher, E.; Pálincás, Z.; Uggeri, F. *Kinetic Inertness of the DTPA derivative complexes of Gd(III) near to physiological conditions*, Abstracts of Annual Workshop of COST Chemistry D38 "Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications" April 25-27, Warsaw, Poland, **2009**; pp 34-34.
- Micskei, K.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3844-50.
- Micskei, K.; Powell, D. H.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 1011-20.
- Powell, D. H.; Merbach, A. E.; Gonzalez, G.; Brücher, E.; Micskei, K.; Ottaviani, M. F.; Kohler, K.; Vonzelewsky, A.; Grinberg, O. Y.; Lebedev, Y. S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2129-2146.
- Powell, D. H.; Gonzalez, G.; Tissieres, V.; Micskei, K.; Brücher, E.; Helm, L.; Merbach, A. E. *J. Alloys and Comp.* **1994**, *207*, 20-24.
- Tóth, É.; Burai, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1587-1594.
- Szilágyi, E.; Tóth, É.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2481-2486.
- Baranyai, Z.; Gianolio, E.; Ramalingam, K.; Swenson, R.; Ranganathan, R.; Brücher, E.; Aime, S. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2007**, *2*, 94-102.
- Kotek, J.; Kálmán, F. K.; Hermann, P.; Brücher, E.; Binnemans, K.; Lukes, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1976-1986.
- Kálmán, F. K.; Király, R.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4719-4727.
- Baranyai, Zs.; Uggeri, F.; Giovenzana, G. B.; Bényei, A.; Brücher, E.; Aime, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1696-1705.
- Brücher, E.; Laurency, G.; Makra, Z. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *139*, 141-2.
- Tóth, É.; Brücher, E.; Lázár, I.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070-6.
- Burai, L.; Fábíán, I.; Király, R.; Szilágyi, E.; Brücher, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 243-248.
- Tóth, É.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *221*, 165-167.
- Burai, L.; Jakab, S.; Király, R.; Lázár, I.; Tóth, I.; Brücher, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1113-18.

60. Szilágyi, E.; Tóth, E.; Kovács, Z.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 226-234.
61. Woods, M.; Kovács, Z.; Király, R.; Brücher, E.; Zhang, S.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2845-51.
62. Pasha, A.; Tircsó, Gy.; Tircsóné Benyó, E.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4340-4349.
63. Kálmán, F. K.; Baranyai, Z.; Tóth, I.; Bányai, I.; Király, R.; Brücher, E.; Aime, S.; Sun, X.; Sherry, A. D.; Kovács, Z. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3851-62.
64. Sherry, A. D.; Ren, J.; Huskens, J.; Brücher, E.; Tóth, É.; Geraldes, C.; Castro, M.; Cacheris, W. P. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4604-4612.
65. Tóth, É.; Király, R.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *249*, 191-199.
66. Burai, L.; Ren, J. M.; Kovács, Z.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 69-75.
67. Solymosi, P. Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem **1994**.
68. Brücher, E.; Györi, B.; Emri, J.; Jakab, S.; Kovács, Z.; Solymosi, P.; Tóth, I. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3353-3357.
69. Cortes, S.; Brücher, E.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5-9.
70. Brücher, E.; Cortes, S.; Chavez, F.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2092-7.
71. Lázár, I.; Sherry, A. D.; Ramasamy, R.; Brücher, E.; Király, R. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5016-19.
72. Lázár, I.; Ramasamy, R.; Brücher, E.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *195*, 89-93.
73. Brücher, E.; Stefan, S. L.; Allen, D. R.; Sherry, A. D. *Radiochim. Acta* **1993**, *61*, 207-12.
74. Varga, L. P.; Sztanyik, L. B.; Rónai, E.; Bodó, K.; Brücher, E.; Györi, B.; Emri, J.; Kovács, Z. *Int. J. Radiat. Biol.* **1994**, *66*, 399-405.
75. Brücher, E.; Emri, J.; Györi, B.; Solymosi, P.; Sztanyik, B. L.; Varga, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 574-575.
76. Taborsky, P.; Lubal, P.; Havel, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukes, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 1909-1942.
77. Kálmán, F. K., Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, **2008**.
78. Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Iványi, T.; Király, R.; Lázár, I.; Zékány, L. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 604-617.
79. Baranyai, Zs.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Terreno, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3639-3645.
80. Kálmán, F. K.; Woods, M.; Caravan, P.; Jurek, P.; Spiller, M.; Tircsó, Gy.; Király, R.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5260-70.
81. Rojas-Quijano, F. A.; Tircsóné Benyó, E.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K.; Baranyai, Z.; Aime, S.; Sherry, A. D.; Kovács, Z., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13188-13200.
82. Tircsó, Gy.; Tircsóné Benyó, E.; Suh, E. H.; Jurek, P.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D.; Kovács, Z. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 565-575.
83. Tircsó, Gy.; Kovács, Z.; Sherry, A. D., *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9269-9280.
84. Kovács, Z.; Kiefer, G. E.; Bensimon, C.; Sherry, A. D.; Tircsó, Gy. New bifunctional polyazamacrocyclic chelating agent, useful to treat a mammal having cancer and in nuclear medicine applications. WO2007104135-A1, **2008**.
85. Csajbók, E.; Baranyai, Z.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Müller-Fahrnow, A.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Schafer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2342-2349.
86. Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscák, E.; Esteban-Gómez, D.; J. Charbonnière, L.; Tircsó, G.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C., *Inorg. Chem.* **2011**, *közlésre elfogadva* (DOI: 10.1021/ic2001915).

50 years of Rare Earth Coordination Chemistry: form the ionexchange separations to the study of contrast agents

During the last five decades, the successful biomedical application of lanthanide complexes both in the field of medical diagnostics and therapy has promoted the further development of lanthanide coordination chemistry in aqueous solutions. The intensive growth of the methods of MRI, nuclear medicine (PET, SPECT), optical imaging etc. has led to an increase in the number of contrast agent candidates which were synthesized either for enhancing the sensitivity of the methods or for improving the physico-chemical properties of the complexes used in vivo. As a result of these studies several Gd(III) based MRI contrast agents were approved and a large number of ligands were suggested for the applications in the fields of nuclear medicine. Furthermore, luminescent lanthanide complexes of ligands that contain an appropriate antenna offer exceptional photophysical properties which are utilized in the fields of optical imaging such as fluorescent probes for biomedical analyses and fluorescent spectroscopy/microscopy.

The studies on the separation of rare earth (Ln^{3+}) ions at the University of Debrecen in the early 60's was promoted mostly by the need of physicist. The problems associated with the separation of Ln^{3+} ions with the use of ion exchange chromatography have led to the study of metal exchanges reactions. The first studies were performed on the open chain ligands, often used as eluents, such as EDTA, HEDTA, DCTA, DTPA etc. As a result of these studies, large number of kinetic data were available by the mid 80's when the Gd based contrast agents (CA's) were introduced to the medical practice. The results of the studies showed that the dissociation of the complexes formed with open chain ligands occurs mainly by acid and metal ion assisted pathways via the formation of protonated and dinuclear intermediates (LnHL and LnLM , respectively). The presence of either phosphonate or in chain phosphinate, ether

oxygen group in open chain ligands (EDTMP, DTTAMP, BIMP, EGTA etc) considerably increased the rates of both acid and metal ion induced dissociation. However the presence of rigid cyclohexyl, pyridine, benzyl (DCTA, PBMTA, EOB-DTPA, BOPTA) units resulted in more inert Ln(III) complexes. In the case of DTPA-amides the rate constants characterizing the reactions occurring along the different pathways, decrease with the increase in steric hindrance, brought about by the substituents (methyl, butyl groups). However, one must be highlighted that almost all the experimental data published in the literature were acquired in "pure" systems, and the kinetic inertness of the complexes must be investigated near physiological conditions in order to understand the problems associated with MRI contrast agents (such as NSF) in body fluids.

Three commercially available macrocyclic ligand based CA's have been investigated in our lab. The studies performed on the Ln(III) complexes of DOTA, HP-DO3A and DO3A-B macrocyclic ligands indicated the considerably higher stability and kinetic inertness of the $[\text{Gd(L)}]$ complexes compared to the CA's formed with open chain ligands. However, the formation of these complexes is often a slow reaction because of the formation of a thermodynamically stable intermediate complex (protonated complex), which rearranges to the final complex in a slow step. All the changes made to the DOTA ligand (e.g. replacement of the acetate pendants with other pendants) resulted in a slight decrease in the kinetic inertness, except of the DOTA simple tetraamides (DOTAM, DTMA), because the complexes of these ligands dissociate slowly through acid catalyzed pathway. For the future we plan to investigate the physico-chemical properties of the complexes formed with the most important bifunctional ligands, to design and synthesize ligands for efficient complexation of Mn^{2+} ions, that may be used as safer CA's in MRI, and we also intend to focus on development of bimodal CA's.