



1949

**Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és
halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és
kinetikai vizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Babinszkiné Farkas Edit
Témavezető: Dr. Tóth Imre

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2019

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémia Doktori Iskola K/2 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2019. szeptember 2.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Babinszkiné Farkas Edit doktorjelölt 2015- 2018 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/2 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2019. szeptember 2.

a témavezető aláírása

**Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-
vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a koordinációs kémia tudományágban

Írta: Babinszkiné Farkas Edit okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia doktori iskolája
(K/2 koordinációs kémia programja) keretében

Témavezető: Dr. Tóth Imre

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Gáspár Attila

tagok: Dr. Enyedy Éva

Dr. Lázár István

A doktori szigorlat időpontja: 2018. május 31.

Az értekezés bírálói:

Jakabné Dr. Tóth Éva

Dr. Bányai István

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2019.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni elsősorban témavezetőmnek Prof. Dr. Tóth Imre professor emeritusnak munkám során nyújtott szakmai segítségét, támogatását és türelmét.

Szeretném megköszönni Dr. Baranyai Zsoltnak („második témavezetőmnek”), hogy szakmai tanácsokkal támogatott a PhD-s éveim és a dolgozat megírása alatt. Dr. Kálmán Ferencnek, hogy a kísérletek elvégzése során segítséget nyújtott. Köszönöm Dr. Tircsó Gyulának és Prof. Dr. Brücher Ernőnek a szakmai tanácsaikat és segítségüket. Köszönetet szeretnék mondani Zékány Lászlónak a kiértékelések során nyújtott segítségéért.

Köszönöm barátaimnak dr. Vágner Adriennek és dr. Sebestyén Annamáriának támogatásukat a szakmai munkámban és a magánéletben egyaránt. Köszönöm az egyetemi kollegáknak Takács Katalinnak, Tóth-Molnár Enikőnek, Garda Zoltánnak, Botár Richárdnak és Csupász Tibornak a jó hangulatot és a sok támogatást.

Köszönettel tartozom a Ritkaföldfém kutatócsoport összes dolgozójának és ismerőseimnek, akik segítettek és támogattak munkám elvégzése során.

Köszönettel tartozom férjemnek, Babinszki Jánosnak, aki munkám során végig biztatott és támogatt.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, hogy mindvégig támogattak a tanulmányaim alatt.

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. Az értekezésben foglalt eredmények megszületéséhez a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) K-120224 sz. és K-128201 sz. pályázatok is hozzájárultak.

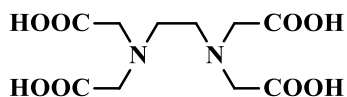
Tartalomjegyzék

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno- vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata	0
I. Bevezetés	2
II. Irodalmi áttekintés.....	6
II.1. Fémkomplexek a diagnosztikában és terápiában.....	6
II.2. Fémkomplexek aminopolikarboxilát ligandumokkal.....	11
II.2.1. Az alumínium kémiája és aminopolikarboxilát komplexei ...	12
II.2.2. A gallium kémiája és aminopolikarboxilát komplexei	15
II.2.3. A tallium kémiája és aminopolikarboxilát komplexei	18
III. Kísérleti körülmények és alkalmazott módszerek	22
III.1. A vizsgálatok során felhasznált törzsoldatok elkészítése és koncentrációjuk meghatározása	22
III.2. pH-potenciometriás vizsgálatok	23
IV. Eredmények és kiértékelésük	32
IV.1. Al(III)-aminopolikarboxilát-fluorido vegyeskomplexek vizsgálata	32
IV.1.1. Az Al(NOTA)-komplex stabilitási állandójának meghatározása	32
IV.1.2. Al(NOTA)-komplex inertségének vizsgálata ²⁷ Al-NMR spektroszkópiás módszerrel	40
IV.1.3. Al(NOTA)F ⁻ vegyeskomplex egyensúlyi vizsgálata	45
IV.1.4. Al(CDTA) ⁻ - és az Al(CDTABBA) ⁺ -komplexek és Al(CDTA)F ²⁻ - és Al(CDTABBA)F vegyeskomplexeik vizsgálata ...	46
IV.2. Ga(III)-DATA ^m -, Ga(III)-DATA ^{5m} -, Ga(III)-PID(A)- és Ga(III)- PID(B)-komplexek vizsgálata.....	57
IV.2.1. A DATA ^m , DATA ^{5m} , PID(A) és a PID(B) ligandumok komplexbépző sajátosságai	57
IV.2.2. A Ga(DATA ^m), Ga(DATA ^{5m}) ⁻ , Ga(PID(A)) ⁻ és Ga(PID(B)) ⁻ rendszerek ¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR spektroszkópiás vizsgálata	77

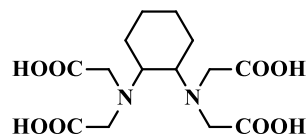
IV.2.3. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$-, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$-, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$-komplexek $\text{Cu}(\text{II})$-ionnal lejátszódó fémioncsere reakcióinak kinetikai vizsgálata	89
IV.2.4. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$-, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$-, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$-komplexek transzferinnel lejátszódó ligandumcsere reakcióinak kinetikai vizsgálata	100
IV.3. A $\text{Tl}(\text{III})$-ion nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát-jodido vegyeskomplexeinek vizsgálata	104
V. Összefoglalás	113
VI. Summary	118
VII. Függelék	122
VIII. Irodalomjegyzék	138

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

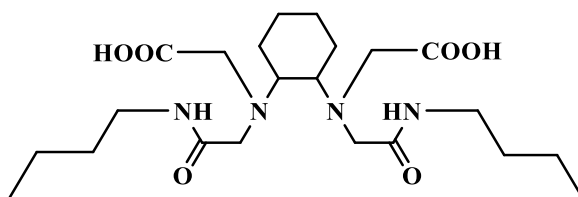
Az értekezésben szereplő ligandumok képletei:



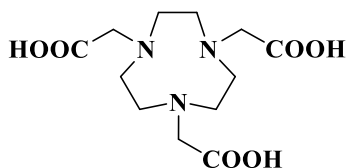
EDTA



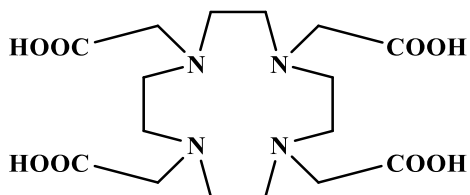
CDTA



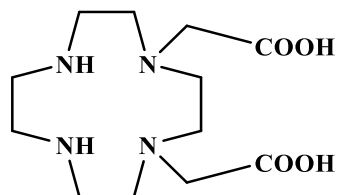
CDTABBA



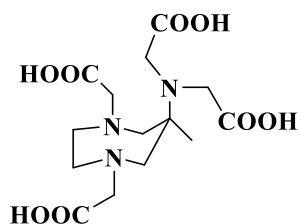
NOTA



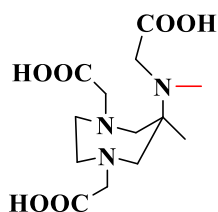
DOTA



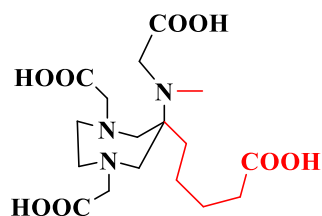
cDO2A



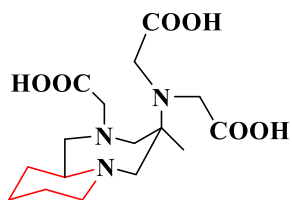
AAZTA



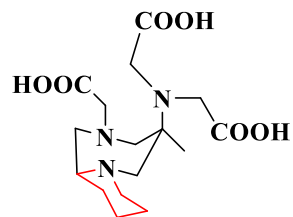
DATA^m



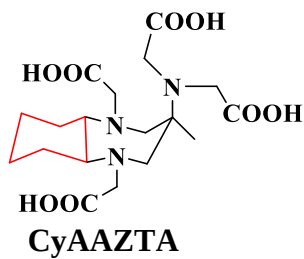
DATA^{5m}



(4R*,10aS*)-PIDAZTA (PID(A))



(4R*,10aR*)-PIDAZTA (PID(B))



CyAAZTA

A fontosabb ligandumok elterjedt (nem hivatalos) elnevezése:

H₄EDTA: etiléndiamin- N,N,N',N'-tetraecetsav

H₄CDTA: *transz*-1,2-diaminociklohexán- N,N,N',N'-tetraecetsav

H₂CDTABBA: *transz*-1,2-diaminociklohexán- N,N,N',N'-tetraecetsav - N,N'-
bisz(butilamid)

H₃NOTA: 1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-triecetsav

H₄DOTA: 1,4,7,10-tetraciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav

H₂cDO₂A: 1,4,7,10-tetraciklododekán-1,4-diecetsav

H₄AAZTA: 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepin-N,N',N'',N'''-tetraecetsav

H₃DATA^m: 1,4-diacetát-6-metil-(amino-metil-acetát)-perhidro-1,4-diazepin

H₄DATA^{5m}: 1,4-diacetát-6-pentánsav-amino-metil-acetát-perdidro-1,4-
diazepin

PIDAZTA 2 izomere:

(4R*,10aS*)-PIDAZTA: 4-amino-4-metilperhidro-pirido-[1,2a][1,4]-
diazepin,N,N',N'-triecetsav (**PID(A)**)

(4R*,10aR*)-PIDAZTA: 4-amino-4-metilperhidro-pirido-
[1,2a][1,4]-diazepin,N,N',N'-triecetsav (**PID(B)**)

HBED: N,N-bis(2-hidroxibenzil)etiléndiamin-N,N-diecetsav

H₂DEDPA: 1,2-[{6-(karboxilát)piridin-2-il}metilamino]etán

NODA-MPAA: 2-(4-(karboximetil)-7-[[4-(karboximetil)fenil]metil]-1,4,7-
triazaciklononán-1-il)ecetsav

NETA: 2-(4,7- biskarboximetil[1,4,7]triazaciklonon-1-il-etil)karbonil-
metilamino]ecetsav

I. Bevezetés

Az aminopolikarboxilát ligandumok fémek (alkáliföldfémek, földfémek, átmenetifémek és ritkaföldfémek) kationjaival képzett komplexeinek egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti tulajdonságait már több mint 50 éve vizsgálják a Debrecenben a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken. Kezdetben a ritkaföldfémek elválasztása, majd 1980-as évek óta inkább az orvosi alkalmazások jelentették a kutatások fő irányvonalát immáron nem csak a lantanoidák esetében. A legfontosabb ligandum család mindmáig az aminopolikarboxilátok (APK), azok nyíltláncú és makrociklusos változatai egyaránt. A fémkomplexek iránt ma is nagy az érdeklődés, mivel az orvos diagnosztika ill. a terápia több területén fontos szerepet töltenek be.

A Pozitron Emissziós Tomográfiában (PET) manapság a leggyakrabban alkalmazott készítmény a ^{18}F -fluorodezoxi-glükóz (FDG), bár emellett más radioizotópokkal jelzett készítményeket is használnak, mint pl. a ^{11}C -metionin, a ^{15}O -butanol és a ^{13}N -ammónia. A ^{18}F -izotóp ($t_{1/2}=109$ perc, $E(\beta^+)=635$ keV) ciklotronból nyerhető és a ciklotron közeli PET-centrumokig szállítható el, így viszonylag kevés helyen hozzáférhető. Az adott molekulák izotópokkal történő jelzése bonyolult szerves kémiai reakciókat igényel, ami az izotópok rövid felezési ideje miatt lecsökkenti azok *in vivo* vizsgálatokban történő széleskörű felhasználását. Az elmúlt 10 évben olyan radiofarmakonokat is kifejlesztettek, melyek esetében a jelzési folyamat, a fluorid anionként jelen lévő radioizotóp beépítésével, egyszerű komplexképződésen keresztül valósul meg. Ezek a készítmények az Al(III) és a F^- -ion közötti erős kölcsönhatást kihasználva juttatják célba a ^{18}F -izotópot. Az Al(III)-ot egy szerves ligandumhoz kötik, majd a ^{18}F -izotóp nem kovalens módon kötődik az Al(III)-hoz. A szervesligandumok módosításával, egy megfelelő bio-vektor kapcsolásával szelektívvé is tehető a készítmény.¹

Manapság a generátorral könnyen előállítható izotópok kerültek a kutatások előtérbe, mint például a ^{68}Ga . A ^{68}Ga ($t_{1/2}=67,71$ perc, $E(\beta^+)=1900$ keV) egyszerűen nyerhető $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorból és gyors komplexképződés esetén a jelzési folyamat lerövidíthető, az aktivitás-vesztés csökkenthető.

A diagnosztika mellett a terápiában is elterjedten alkalmaznak radiofarmakonokat, ilyen például a pajzsmirigy-daganatok sugárkezelésére alkalmazott ^{131}I -izotóp is. (A ^{131}I -izotópot legnagyobb mennyiségben az urán hasadási termékeiből nyerik ki, emellett ^{131}I alternatív módon is előállítható (tellúr-dioxid besugárzásával képződik a $^{131\text{m}}\text{Te}$ és a ^{130}Te , ami egyaránt ^{131}I radionukliddá bomlik.) A radioaktív ^{131}I -izotóp ($t_{1/2}=8$ nap, $E(\beta^-)=606$ keV) a jodidion „soft” karaktere miatt stabilis komplexet képez „soft” karakterű fémionokkal, például a $\text{Tl(III)}-\text{I}^-$ rendszer így hasonlóan működhet az $\text{Al(III)}-\text{F}^-$ rendszerhez, de természetesen itt is kell egy szerves ligandum, ami „becsomagolja” a fémiont és ugyanakkor célba is juttatja a radioizotóppal együtt. Ezzel elvileg a ^{131}I nem csak jodid anion formában és nem csak a pajzsmirigyben válhatna alkalmazhatóvá.

Napjainkban a különféle megbetegedések és elváltozások kezelésével szembeni alapvető elvárás a betegek személyre szabott terápiája, amellyel lényegesen csökkenthető az élő szervezet gyógyszeres terhelése. A személyre szabott kezelés kialakításához nagy felbontású és érzékeny képalkotó eljárásokra van szükség, amelyekkel tervezhető a kezelés során alkalmazott dózis és nyomon követhető a terápiás készítmény hatékonysága. A teragnosztika kombinálja a diagnosztikai képalkotást a különféle megbetegedések, illetve kóros elváltozások terápiás kezelésével. A teragnosztika megvalósítása olyan ágens fejlesztésével lehetséges, amely a diagnosztikai és a terápiás alkalmazások egyesítése révén lehetőséget nyújt a diagnózis, a gyógyszeradagolás és a kezelési hatékonyság nyomonkövetésére.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

Teragnosztikai ágensként elterjedten alkalmaznak például neuroendokrin tumorokat célzó peptidekkel funkcionalizált fémkomplexeiket.²

Könnyen belátható, hogy ezek a komplexek a szervezetbe kerülve nem pontosan úgy viselkednek, mint azt a lombikban teszik, így már a fejlesztés kezdeti szakaszában széles körű vizsgálatokat kell végeznünk azok egyensúlyi és kinetikai tulajdonságainak felderítése érdekében. Az ideális fémkomplexszel szembeni elvárás, hogy nagy termodinamikai stabilitása legyen, gyorsan képződjön, továbbá kellően inert, szelektív legyen, valamint olcsón elő lehessen állítani. Törekednünk kell arra is, hogy minél több információnk legyen a ligandumok esszenciális fémionokkal kialakuló, valamint az alkalmazott fémion és a szervezetben megtalálható kis és nagy szerves molekulák részvételével képződő komplexek egyensúlyi és kinetikai sajátosságairól is. A nukleáris medicinában alkalmazott készítmények általában igen kicsi (nano- és picomol/dm³) koncentrációja miatt, a toxicitási problémák messze kisebbek, mint pl. az MRI kontrasztanyagok esetében. Ugyanakkor a radioizotópok szelektív célbajuttatása, a diagnosztikai célú kép jó minősége, a célzott (molekuláris) sugárterápia biztosítása és a szükségtelen sugárterhelés elkerülése ugyanolyan szigorú feltételeket támaszt a készítményekkel szemben, mint az egyéb diagnosztikai modulok, elsősorban az MRI esetében ma már nyilvánvaló.³ A jelzési folyamatok optimalása is megköveteli a fémkomplexek részletes koordinációs kémiai vizsgálatát, a rendszerek pontos fizikai-kémiai jellemzését.

Munkám során három, potenciálisan orvosi alkalmazásban szerephez jutó fémion, az Al(III), a Ga(III) és a Tl(III) aminokarboxilát (APK, egyszerűsítve L) komplexeit vizsgáltam különös tekintettel azok M(L)X összetételű vegyeskomplexek képződési reakcióira ($X = OH^-$, F^- , I^-). A fémion „hard-soft” karaktere, a mérete (koordinációs száma), a ligandum donoratomjainak száma (denticitása) és azok minősége, a molekula térszerkezete határozza meg

a vegyeskomplexek stabilitását. A vizsgált fémionok kifejezetten hajlamosak a hidrolízisre, így a hidroxid és halogenid ligandumok kompetíciója fontos szerepet játszik. Az $M(L)OH$ képződés lehet az $ML(H_2O)_x$ (a hidratált törzskomplex) deprotonálódása, hidrolízise, de az $M(L)X$ létrejöhet a törzskomplexben lévő vízmolekulák helyettesítésével, vagy az L ligandum egy donoratomjának kiszorításával is. A vegyeskomplexbé képződés minden esetben változást okoz a komplex szerkezetében a törzskomplexhez képest, ami hatással lehet a fémkomplex inertségére, bomlékonyságára.^{4,5} Ez a kinetikai hatás hasonló a komplexek protonálódásához, amit sav asszisztált folyamatként jól ismer a szakirodalom, de a hidroxid szerepét sokkal kevésbé vizsgálták.^{6,7} Munkám ezekhez a területekhez kapcsolódik és a következő konkrét célokat fogalmaztuk meg:

- Az $Al(III)$ -NOTA- F^- rendszer egyensúlyi jellemzése, inertségének vizsgálata.
- Olyan APK szerves ligandumok kiválasztása, amelyek AlL törzskomplexének, valamint az $Al(L)F$ vegyeskomplexének képződése gyorsan végbemegy, és kellően stabil és inert az orvosi diagnosztikai felhasználáshoz.
- Néhány újonnan szintetizált hibrid (szemimakrociklusos) AAZTA származék $Ga(III)$ -komplexének, a $Ga(DATA^m)^-$, $Ga(DATA^{5m})^-$, $Ga(PID(A))^-$ és $Ga(PID(B))^-$ komplexek egyensúlyi jellemzése, inertségének meghatározása és a komplexek szerkezetének feltérképezése.
- $Tl(III)$ -ligandum- I^- rendszerek egyensúlyi vizsgálata néhány nyíltláncú és makrociklusos ligandummal.

II. Irodalmi áttekintés

II.1. Fémkomplexek a diagnosztikában és terápiában

Fém tartalmú vegyületeket évszázadok óta használnak gyógyszerként. A fémkomplexeket az elmúlt évszázadban intenzíven tanulmányozták és azokat diagnosztikai és terápiás céllal a betegek kezelése, és a klinikai kutatásban új terápiás szerek fejlesztésére egyaránt alkalmazták.³ A különböző orvos diagnosztikai/terápiás módszerben alkalmazott készítmények fizikai háttere sokszor nagyon különböző, miközben a mögöttek lévő kémiai háttér nagyon hasonló is lehet. A fémionokat megkötő szerves ligandumok gyakran bifunkciósak, rendelkeznek egy fémiont kötő kelátképzővel, valamint (távartón keresztül) egy biológiai vektorhoz is kapcsolódnak a szelektív célbajuttatás miatt. Ennek a struktúrának egy sematikus vázlata látható a II.1.1. ábrán.³



II.1.1. ábra A célzott fémalapú (teragnosztikai) ágens sematikus ábrája

A koordinációs kémikus a molekula kelátképző részére koncentrálna és olyan fémkomplexeket fejleszt, melyeknek nagy termodinamikai stabilitása, inertsége (ezt az orvosok gyakran hívják kinetikai stabilitásnak), nagy oldékonysága, alacsony ozmolaritása és nagy hatékonysága stb. van, míg a biológusok/orvosok azokra a szelektív bio-vektorokra összpontosítanak, amelyek (pl. peptidek, fehérjék, monoklonális antitestek stb.) célba juttatják a vegyületet.

A nukleáris medicina körébe azok a diagnosztikai és terápiás célú technikák tartoznak, amelyek radioaktív izotópokat alkalmaznak. A diagnosztikában használt radioaktív izotóppal szemben alapkövetelmény, hogy az izotóp által emittált részecske ne nyelődjön el a szövetekben, hanem minél nagyobb számban jusson ki és detektálható legyen. Ennek ellentetje igaz a terápiás célra alkalmazott radioaktív izotópok esetében, itt az a kedvező, ha az emittált részecske lokálisan maradéktanul elnyelődik.

Az Egyszeres Foton Emisszós Számítógépes Tomográfiához (SPECT) egy γ -sugárzást kibocsájtó radionukliddal jelzett vegyületet használnak, amely izotóp sugárzásának az energiája 150-250 keV közé esik. Ezeket a γ -sugarakat γ -kamera vagy egy SPECT detektor gyűjti össze, majd ezen adatok feldolgozásával kapjuk meg az orvosi diagnosztikai képet. A Pozitron Emissziós Tomográfia (PET) pozitronsugárzó (β^+ -sugárzó) izotóppal jelölt radiofarmakont használ, mely az emittált pozitron annihilációja során két, egymással 180° -ot bezáró 511 keV energiájú γ -fotont eredményez, melyeket a gyűrű alakban elhelyezkedő detektorok detektálnak (PET-kamera). A kapott jelek számítógépes feldolgozásával kapják meg az diagnosztikai képet. A SPECT-hez képest a PET nagyobb érzékenységgű és felbontású képet készít, azonban a megfelelő radioaktív izotópok előállításához általában ciklotronra/részecskegyorsítóra, vagy nukleáris reaktorra van szükség, ami korlátozott hozzáférést eredményez.⁸ A SPECT technikánál leginkább ^{99m}Tc mellette ^{67}Ga , ^{111}In és ^{201}Tl γ -sugárzó izotópokat alkalmaznak, melyet porampulla formájában farmakonhoz keverve, majd inkubálva állítják elő a radiofarmakont.

A PET-ben manapság a ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N és ^{15}O β^+ -sugárzó izotópokat használják rutinszerűen, ezek közül is leggyakrabban a ^{18}F -izotópot. A β^+ -sugárzó izotópokat tartalmazó kismolekulákat bonyolult szerves kémiai reakciókkal állítják elő, mely időigényes. Mivel ezek az izotópok rövid felezési

idejűek, így ezeket, valamint a jelzett kismolekulákat a helyszínen kell előállítani. Az izotópok előállításához és a szerves kémiai reakciókhoz megfelelő szakemberekre és felszerelt laboratóriumokra van szükség, ami meglehetősen költségessé teszi ezt a technikát. Emiatt egyre nagyobb az érdeklődés olyan β^+ -sugárzó izotópok iránt, mint például a ^{68}Ga , ^{82}Rb és ^{62}Cu , melyek előállítása generátorban történhet. Az egyszerűbb hozzáférhetőség mellett további előnyt jelentene, ha a bonyolult szerves kémiai szintézisek helyett „egyszerű” komplexképződésen keresztül történhetne meg a jelzési folyamat. A radioaktív fémek komplexálására többnyire nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát ligandumokkal kezdték meg a vizsgálatokat. A jelenleg alkalmazott fémkomplexeiket a nukleáris medicinában nagy kelátorfelesleg mellett, savas pH-n és magas hőmérsékleten állítják elő. Előnyösebb lenne, ha a szélsőséges körülmények nélkül gyorsabban és egyszerűbben tudnának radiofarmakonokat előállítani. Intenzív kutatások folynak olyan ligandumok előállítására, melyek a fent említett kritériumoknak megfelelnek.

A célzott radionuklid terápia manapság a nukleáris medicina egyik legintenzívebben kutatott területe. A hagyományos külső sugárterápiával ellentétben a célzott radionuklid terápia kevésbé károsítja az egészséges szöveteket, mivel a tumorsejtek felszínén lévő antigénekkal szemben nagy affinitást mutató molekuláris radionuklid hordozók használatán alapul. A terápia hatás elsősorban az elemi részecskék energiaátadásán múlik. Az elemi részecske lehet elektron, ami származhat β^- (^{90}Y , ^{47}Sc és ^{177}Lu) vagy lágy γ -sugárzó radionukliból, valamint lehet α -részecske is (pl. ^{212}Bi és ^{225}Ac).

Amennyiben a radiodiagnosztikai (molekuláris képalkotás) és a radioterápiái (molekuláris célzott kezelés) egy vegyülettel megoldható, akkor teragnosztikai izotóppárról beszélünk. Teragnosztikai kezeléseken leggyakrabban pozitron emittáló PET radionuklidokat, míg β^- (pl.: ^{90}Y , ^{153}Sm ,

^{177}Lu stb.) és α (pl. ^{213}Bi és ^{225}Ac)) sugárzó izotópokkal jelölt radiofarmakonokat alkalmaznak radioterápiára. Azonos komplexképző esetben ugyanazon vegyület diagnosztikai célú radionukliddal jelezve lehetővé teszi a kezelés tervezést és követést, míg a terápiás izotóppal jelzett analóggal a betegség gyógyítása valósítható meg. Ideális esetében a terápiában alkalmazott radionuklid egy másik izotópját használhatjuk diagnosztikai radiofarmakonként, például: $^{122}\text{I}/^{131}\text{I}$ vagy $^{62}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$. Egyéb esetben a diagnosztikai radionuklid eltérhet a terápiás radionuklidtól. Az említett diagnosztikai és terápiás radionuklidokat tartalmazó komplexeket tumort célzó vektorokhoz, például peptidekhez vagy fehérjékhez kapcsolják bifunkciós ligandumok alkalmazásával. Ilyen bifunkciós ligandumok lehetnek például a nyíltláncú DTPA vagy makrociklusos DOTA ligandumok megfelelően módosított bifunkciós analógjai. A II.1.1. táblázatban radionuklid párokat tüntettük fel, melyeket teragnosztikai célra alkalmazhatnak.²

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-
vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

II.1.1. táblázat Diagnosztikai radionuklidok, amelyek megfelelnek a terápiás radionuklidoknak²

Terápiás radionuklidok		Diagnosztikai radionuklidok			
Nuklid	Felezési idő ($t_{1/2}$)	Nuklid	Felezési idő ($t_{1/2}$)	β^+ ágens (%)	Elérhetőség
Izotóp szubsztituensek					
^{131}I	8,04 nap	^{124}I	4,18 nap	23	Ciklotron
		^{122}I	3,62 perc	77	Ciklotron
					$^{122}\text{Xe}/^{122}\text{I}$
^{67}Cu	2,58 nap	^{62}Cu	9,74 perc	97	Ciklotron
					$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$
^{90}Y	2,67 nap	^{86}Y	14,74 óra	33	Ciklotron
^{47}Sc	3,34 nap	^{44}Sc	3,93 óra	94	$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$
Nem izotóp szubsztituens					
^{90}Y	2,67 nap	^{68}Ga	67,7 perc	89	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
^{153}Sm	1,95 nap	^{44}Sc	3,93 óra	94	$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$
^{177}Lu	6,71 nap	$^{110\text{m}}\text{In}$	1,15 óra	62	$^{110\text{m}}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$
^{213}Bi	45,6 perc				
^{225}Ac	10,0 nap				

II.2. Fémkomplexek aminopolikarboxilát ligandumokkal

Az aminopolikarboxilátok között megkülönböztethetünk nyíltláncú, makrociklusos és „szemi”-makrociklusos ligandumokat. A fentebb leírtak alapján ahhoz, hogy egy fémkomplex alkalmazható legyen az orvosi diagnosztikában számos kritériumnak kell megfelelnie. A nagy termodinamikai stabilitás és inertség mellett a radioizotópok esetében általában a gyors komplexképződés is alapvető fontosságú. Korábbi tapasztalatok alapján elmondható, hogy a ligandum kiválasztása/tervezése során az egyik fő szempont a fémion koordinációs számától függően a ligandum donoratomjainak száma és minősége. Nagyon fontos továbbá a makrociklusos ligandumok esetében, hogy a gyűrű mérete mennyire jól illeszkedik a fémion ionsugarához. A kutatócsoportunk vizsgálatai és az szakirodalom alapján elmondható, hogy a nyíltláncú ligandumokkal képződött fémkomplexek termodinamikai stabilitása általában kisebb, mint a jól kiválasztott makrociklusos fémkomplexek esetében. Általában a nyíltláncú ligandumokkal kialakuló fémkomplexek inertsége is elmarad a makrociklusos ligandumú komplexekétől. Ugyanakkor a nyíltláncú ligandumok komplexeinek egyik fő előnye, hogy általában sokkal gyorsabban képződnek, mint a makrociklusos ligandumú komplexek. Az előbb felsorolt tapasztalatok miatt több kutatócsoport is vizsgálta az AAZTA ligandumot és származékait. Ez a vegyület nem makrociklosos, de nem is hagyományos nyíltláncú, hanem egy „szemi”-makrociklusos ligandum, ami mind a két ligandumtípus kedvező tulajdonságait hordozza, azaz nagy termodinamikai stabilitású komplexeket képez, ezek nagy inertséggel rendelkeznek, és emellett gyorsan képez komplexeket különböző fémionokkal.^{9,10}

II.2.1. Az alumínium kémiaja és aminopolikarboxilát komplexei

Az alumínium elnevezés a $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \times 12\text{H}_2\text{O}$ összetételű timsó angol nevéből (alum) származik. Az alumínium a földkéreg leggyakoribb féme, gyakorisága 8,3 tömeg%. Deville és Bunsen egymástól függetlenül 1854-ben kidolgozták az alumínium ipari előállítását. A nagy mennyiségben felhasznált alumínium előállítása gyors ütemben fejlődött, ma két szakaszban állítják elő, első lépésben timföldet gyártanak, majd a kriolitolvadékban oldott timföldet elektrolizálják.¹¹ Az alumínium a periódusos rendszer 13. csoportjának első fémes eleme, elektronszerkezete $[\text{Ne}]2s^22p^1$. Leggyakrabban +3 oxidációs állapotban fordul elő, de ismertek +1 oxidációs állapotú vegyületei is. Az alumínium erősen „hard” fémion (kis ionsugár: Al(III): 0,53 Å, viszonylag nagy töltés), tehát az ionos, nem polarizálható donoratomokat tartalmazó, ligandumokkal alakít ki erős kölcsönhatást, mint például a negatív töltésű F- és O-donoratomok. Nagy termodinamikai stabilitású komplexeket képez hidroxiddal, oxaláttal, szerves és szervetlen foszfátokkal. Az Al(III)-ion főleg hatos koordinációjú oktaédes vagy torzult oktaédes geometriájú komplexekben fordul elő. Az Al(III)-ion ötös koordinációjú komplexei elég ritkák, de az ásványokban vagy a teljesen hidrolizált zeolit A-ban¹² előfordul ez a koordináció is. A ritka négyes koordinációval például az $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ komplexben találkozhatunk, ami tetraédes szerkezetet eredményez.

Vizes oldatban a hidratált $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ -ion csak eléggé savas pH-tartományban stabilis, pH=3,5 felett elkezdődik az Al(III)-ion hidrolízise ($\text{Al}(\text{OH})_x$ $x=1-4$, $\log\beta_1=-5,52$; $\log\beta_2=-11,30$; $\log\beta_3=-17,30$; $\log\beta_4=-23,46$; $\text{Al}_3(\text{OH})_4^{5+}$ $\log\beta_5=-13,57$; $\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}^{7+}$ $\log\beta_6=-109,2$).¹³ Az Al(III)-szerves ligandummal való koordinációja növelheti azt a pH-tartományt, ahol az Al(III)-ion nem hidrolizál. Az $\text{Al}(\text{OH})_3$ amfoter, sókat és aluminátokat egyaránt képez, így az $\text{Al}(\text{OH})_3$ savban és lúgban egyaránt feloldódik.¹¹

Az alumínium vizes oldatokban történő kutatását a természetes vizekben a savas eső által okozott alumínium koncentráció növekedése lendítette fel az elmúlt 30 évben. Az oldott alumínium ion mérgező, így a felszíni vizekben az alumínium ion veszélyt jelenthet az élőlényekre. Ezen kívül az alumínium ion egy neurotoxin¹⁴ és feltételezhetőleg szerepet játszik az Alzheimer- kór kialakulásában.¹⁵ Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a szervezetben felhalmozódó alumínium kiürülését a szerves ligandumokkal történő komplexképződés gyorsíthatja. A keláttérápia során deferoxamin ligandumot használnak, de alternatív módszer lehet az EDTA ligandum is.¹⁶ Ezek alapján is nagyon fontos, hogy az orvosdiagnosztikai célból bejuttatott Al-komplexekeket kellő körültekintéssel megvizsgáljuk.

Al(III)-vegyületek vizsgálata nem túl egyszerű, mivel UV-Vis tartományban nincs elnyelése, ESR-spektroszkópiában nem ad jelet, mert diamágneses, vizes közegben nem vesz részt redoxireakciókban, így a hagyományos elektroanalitikai módszerekkel sem vizsgálható. A lassú egyensúlyi folyamatok miatt a pH-potenciometriás módszer is csak korlátozottan használható. Az ²⁷Al-NMR spektroszkópia jól alkalmazható, hiszen az Al(H₂O)₆³⁺-ion jele jól mérhető, de nem szimmetrikus környezetben a kvadrupólus mag jele kiszélesedik, így nem látható. A vizsgálatokat gyakran az Al(III)-komplex ligandumának NMR-jelein keresztül végzik.

Az Al(III)-F⁻ rendszerről közismert, hogy az alumínium nagyon erősen kötődik a fluoridhoz, sokkal stabilisabb komplexet képez fluoridionnal, mint a többi halogenidionnal.¹⁷ Ezt az erős kölcsönhatást használják ki az Al(III)-szerves ligandum-F⁻ rendszerek esetében. Korábban már elvégezték az Al(EDTA)F²⁻ vegyeskomplex képződésének egyensúlyi és kinetikai vizsgálatát, ahol a vegyeskomplex esetében a $\log K_{[Al(EDTA)F]^{2-}} = 4,8$ értéket kapták.¹⁸ Ez az egyensúlyi állandó mindössze egy bő nagyságrenddel marad el az AlF²⁺ törzskomplex stabilitási állandójától ($\log K_1 = 6,1$).¹⁹ Sajnos ez a

stabilitás sem elegendő ahhoz, hogy a vegyeskomplex ne disszociáljon a PET diagnosztikai módszer koncentráció tartományában. Napjainkban is intenzív kutatások folynak olyan Al-ligandum- F^- rendszerek után, ahol a F^- -ion nem kovalens módon kötődik a ligandumhoz, hanem az alumínium koordinációs szférájában helyezkedik el.^{1,20,21} A nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilátok, mint például a DTPA, a NOTA, a DOTA és származékai nagy termodinamikai stabilitással és inertséggel kötik az Al(III)-iont. McBride és munkatársai kifejlesztettek egy módszert, amely során biomolekulákat kötnek DTPA és NOTA ligandumokhoz, ill. azok származékaihoz, majd ezt a biokonjugátumot jelzik ^{18}F -ot tartalmazó AlF-dal.²²⁻²⁴ A nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát ligandumokhoz konjugálnak egy „távtartó” molekularészt, ami egyes esetekben a p-SCN-Bz, ezt a csoportot kapcsolhatják az alaplánc egyik szénatomjához (p-SCN-Bz-NOTA), vagy a gyűrű egyik nitrogén atomjához (SCN-Bz-NODA). Az aminopolikarboxilát ligandumok módosítása megtörténhet a karboxilát oldalláncokon is N-hidroxí-szukcinimid (NHS) vagy maleinimid (MAL) molekulákkal. Ezek a módosítások az alapvázban gyakran amidcsoport kialakulását és a karbonsav funkciós csoportok számának csökkenését eredményezik, ami befolyásolja a ligandum koordinációs képességet. A távtartó ill. horgony-csoporttal rendelkező (un. bifunkciós) nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát ligandumokhoz peptideket, fehérjéket kapcsolva, majd Al ^{18}F -dal jelölve szelektív radiofarmakonokat kaphatnak. Több ilyen jelölt komplex ismert már az irodalomban, melyek közül néhány preklinikai kutatási fázisban tart. A kezdeti Al ^{18}F vizsgálatokat az első generációs kelátképző-peptid konjugátummal végezték, mint például a DTTA-peptid konjugátum. A makrociklusos aminopolikarboxilát esetén több NOTA származékot is megvizsgáltak. Ilyenek például a már korábban említett p-SCN-Bz-NOTA-peptid konjugátumok, vagy a Bz-NODA, a NODA-MPAA, a

C-NETA és a C-NETA-COHN-biomolekula konjugátum is.²⁵ Az előbb felsorolt ligandumok Al^{18}F -komplexei esetében tapasztalati alapon részletesen leírták ugyan a jelzés folyamatát, valamint a hatásfokát, azonban nem vizsgálták ezen komplexek termodinamikai és kinetikai paramétereit.

A fluornak egy stabil izotópja, a tíz neutronot tartalmazó ^{19}F fordul elő számottevő mennyiségben a természetben. Mivel a ^{19}F $\frac{1}{2}$ maggspinnel rendelkező NMR aktív izotóp, így felmerült vegyületeinek ^{19}F -MRI vizsgálatokban történő alkalmazása. A fluor lágy szövetekben gyakorlatilag nincs jelen, igen érzékeny NMR mag, de sajnos a relaxációja lassú, így a mérésidő hosszú. Angelovski és munkatársai $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MR képalkotó platform kialakítását tűzték ki célul. A vizsgálatokhoz CF_3 -csoporttal szubsztituált aril-foszfónát oldalláncokat tartalmazó makrociklusos ligandumokat állítottak elő, hogy feltérképezzék a ^{19}F mag Ln(III)-iontól való távolságának és tájolásának hatását a ^{19}F -NMR jel relaxációs sajátosságaira.²⁶ Az vizsgált CF_3 -csoportot tartalmazó GdL komplexben a ^{19}F mag T_1 relaxációs ideje 3,1 ms, míg a T_2 relaxációs ideje 2,0 ms, így ígéretes lehet alkalmazása $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ duális MRI vizsgálatokban.

II.2.2. A gallium kémiaja és aminopolikarboxilát komplexei

A gallium létezését, ekaaluminium néven 1870-ben Mengyelejev jósolta meg, majd 1875-ben Lecoq de Boisbaudran fedezte fel az elemet spektroszkópiás módszerrel. Az elemet Franciaország tiszteletére (latinul Gallia) nevezték el. A gallium gyakorisága sokkal kisebb, mint az alumíniumé. A gallium megtalálható a bauxitban (19 ppm), emiatt az alumínium gyártás melléktermékeként előállítható elő.

A gallium a periódusos rendszer 13. csoportjának második fémes eleme, elektronszerkezete $[\text{Ar}]3\text{d}^{10}4\text{s}^24\text{p}^1$. A gallium a vegyületeiben szinte

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

kizárólag +3 oxidációs állapotban fordul elő, de létezik a +1-es oxidációs állapota is, pl.: Ga(I)-halogenid vegyületekben. A gallium nem tekinthető olyan erősen „hard” fémionnak, mint az alumínium, mivel nagyobb az ionsugara (0,62 Å). A galliumion a „hard” fémionokhoz hasonlóan az O-donoratomokkal alakít ki erős kölcsönhatást, de némiképp a „soft” fémionokra jellemző S-donoratomokkal is kötést alakíthat ki,⁸ amit a d^{10} belső elektronhéj jelenléte okozhat. Főleg a karboxilát, foszfinát, fenolát és amin funkcióscsoportokat tartalmazó ligandumokkal képez nagy termodinamikai stabilitású komplexeket, de tiolcsoporttal is képes stabil komplexeket alkotni. A Ga(III)-ion főleg 6-os koordinációs számmal vesz részt a komplexképzésben, mely komplexeket általában torzult oktaéderez geometria jellemez. A hatos koordináció mellett az ötös (négyzetes piramis vagy trigonális bipiramis) és a négyes (tetraéderez) geometriájú komplexek is előfordulnak.

A $\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ -ion vizes oldatban csak savas közegben stabil. A pH növelésével elkezdődik a gallium-ion hidrolízise ($\text{Ga}(\text{OH})_x$ $x=1-4$ $\log\beta_1=-2,46$, $\log\beta_2=-5,92$, $\log\beta_3=-8,2$, $\log\beta_4=-17,3$).¹³ A gallium-hidroxid csapadék már pH~3 értéknél megjelenik, majd pH>7 értéknél gallium-tetrahidroxid (gallát) formájában oldódik.

A gallium esetében is, az alumíniumhoz hasonlóan, gyakran előfordul, hogy az egyensúlyi folyamatok lassúak, így a direkt pH-potenciometriás módszer sokszor csak korlátozottan használható, mivel az adagolások között az egyensúly nem áll be. A ^{71}Ga -NMR spektroszkópia jól alkalmazható, hiszen a $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ -ion jele jól mérhető, bár nem szimmetrikus környezetben a kvadrupólus mag jele kiszélesedik, így az nem látható. A vizsgálatok gyakran csak a Ga(III)-komplex ligandumának NMR-jelein keresztül végezhetőek el.

A gallium(III) koordinációs kémiája meglepően hasonlít a Fe(III)-ionéhoz, ami az ionsugarak azonossága miatt lehet. Az élő szervezetbe kerülve

a kis stabilitású Ga(III)-komplexek disszociálhatnak, *in vivo* körülmények között a transferrinnel alakíthat ki stabil komplexet.²⁷

Manapság a gallium különböző izotópjait elterjedten alkalmazzák az orvosi diagnosztikában és terápiában egyaránt. A ⁶⁷Ga-izotópot a SPECT vizsgálatok során alkalmazzák rosszindulatú daganatok diagnosztizálására. A nukleáris medicina emellett a ⁶⁶Ga- és a ⁶⁸Ga-izotópot (PET) is alkalmazza.

Az orvosi diagnosztikában a Ga(III)-ion esetében alkalmazott kelátképző ligandumok két nagy csoportját is a nyíltláncú (pl. EDTA és származékai, valamint tiolcsoportokat tartalmazó kéntartalmú vegyületek) és a makrociklusos (pl. NOTA, DOTA és származékai, valamint tiolcsoportokat tartalmazó kéntartalmú ligandumok) aminopolikarboxilát ligandumok alkotják.⁸

A nyíltláncú ligandumok esetében a HBED, DEDPA és a deferoxamin ligandumokkal képez a Ga(III)-ion nagy termodinamikai stabilitású és inertségű komplexet.²⁸ A makrociklusos ligandumokkal alkotott Ga(III)-komplexek nagy termodinamikai stabilitással és inertséggel jellemezhetőek.^{29–32} A Ga(III)-ion nyíltláncú ligandumokkal azonban sokkal gyorsabban képez komplexet, mint azt a makrociklusos ligandumokkal teszi. A makrociklusos ligandumok esetében a stabilitást nagy mértékben befolyásolja a ligandum üregmérete: a Ga(DOTA)[−]-komplex $\log K=26,05$,³⁰ míg a Ga(NOTA)-komplex esetében a $\log K=31,0$.^{31,32} Notni és munkatársai intenzíven kutatják az új NOTA-származékok szintézisét és a komplexek egyensúlyi, kinetikai és radiokémiai tulajdonságait.³³ A DOTA ligandum bifunkciós származékaival képződő Ga(III)-komplexeket, (pl. ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE és ⁶⁸Ga-DOTANOC), már alkalmazzák az orvosi diagnosztikában a neuroendokrin tumorok kimutatásában. A közelmúltban előállították a 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepin tetraecetsav (AAZTA) hétfogú ligandumot, mely egy hibrid ligandumnak tekinthető. Az AAZTA ligandum

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

igen sok fémion, köztük a jó PET izotóppal rendelkező (^{66}Ga és ^{68}Ga) Ga(III)-ion komplexálására is alkalmas és a képződő Ga(AAZTA)-komplex magában hordozza a makrociklusos Ga(III)-komplexekre jellemző pozitív tulajdonságokat. Ugyanakkor a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplex gyorsan képződik, az AAZTA nyíltláncú ligandumokra jellemző tulajdonságai miatt. Az AAZTA ligandum fémionokkal történő komplexképzésének sebességét és a komplexek inertségét nagymértékben befolyásolja a fémion mérete. Ha a fémionsugár jól illeszkedik a ligandum üregméretéhez, akkor inert komplexet kapunk.³⁴ A $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplex inertsége kisebb, mint a $\text{Ga}(\text{NOTA})^-$ - és a $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ -komplexeké, de a bomlás felezési ideje még így is mintegy 24-szerese ($t_{1/2}=24$ óra) a ^{68}Ga izotóp felezési idejének ($t_{1/2}=67,71$ perc).

II.2.3. A tallium kémiaja és aminopolikarboxilát komplexei

A talliumot 1861-ben és 1862-ben fedezte fel Crookes és Lamy egymástól függetlenül. A lángspektrumban megjelenő jellegzetes zöld vonaláról kapta a nevét. A talliumot a kénsavgyártás céljából végzett piritpörkölésnél vagy a Zn/Pb-ércek pörkölése során képződő szállóporokból nyerik.¹¹

A tallium közismerten mérgező a különböző élő szervezetekre, köztük az emberi szervezetre is. A Tl(I)-ion biokémiai viselkedése hasonló, mint a K(I)-ioné, ami lehetővé teszi a K^+ -ion bizonyos fokú kicserélődését a szervezetben. A tallium halálos dózisa 10-50 mg/kg, ami egy 60 kg-os ember esetében 600-3000 mg talliumot jelent. A mérgezés tünetei 1-5 napon belül jelentkeznek, hajhullás, akaratlan izommozgások, görcsök, kóma, majd légzés leállás formájában. A leghatékonyabb ismert ellenszere a $(\text{KFe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6] \cdot n\text{H}_2\text{O})$, ami vélhetően a Tl(I) ioncserélőjeként működik és gyorsítja az eliminációt a szervezetből.

A talliumnak két természetes izotópja van, a ^{203}Tl és a ^{205}Tl , mindkét izotóp magspinje $\frac{1}{2}$ -es, természetes előfordulásuk 29,5% és 70,5%. Számos mesterséges Tl-izotóp létezik a 184-210 tömegtartományban, ebből 16 izotóp felezési ideje hosszabb, mint 10 perc.³⁵

A tallium a 13. csoport negyedik fémes eleme, elektronszerkezete $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^26p^1$. A tallium vegyületeiben +3-as és +1-es oxidációs állapotban is megtalálható. A csoport többi elemével ellentétben a Tl(I)-ion normál laboratóriumi körülmények között talán stabilabb, mint a Tl(III)-ion, így a Tl(III)-Tl(I) redoxi rendszer is része a tallium szerves kémiaiájának. A Tl(III)/Tl(I) standard redoxi potenciálja $E_0 = +1,25 \text{ V}$.³⁶ A tallium Tl(II) formális oxidációs állapotban is létezik, bár ilyen oxidációs állapotú stabil vegyületek nem ismertek vizes közegben.

A Tl(III)-ion még erősen savas közegben is hidrolizál vizes oldatokban TlOH^{2+} , $\text{Tl}(\text{OH})_2^+$ (hidrolízis állandók: $\log\beta_1 = -1,16$, $\log\beta_2 = -3,26$) és szilárd barna Tl_2O_3 képződése közben. A komplexképződés és a hidrolízis hatása különösen fontos a tallium redoxi rendszer esetében, mivel nagy különbséget mutattak ki a különböző rendszerek redoxi potenciál értékeiben ($\text{TlCl}/\text{TlCl}_3 = +0,77 \text{ V}$ 1M HCl, $\text{TlOH}/\text{Tl}(\text{OH})_3 = -0,05 \text{ V}$ lúgos oldatokban).³⁷

A Tl(III)-ion tipikus „soft” fémion, oxidációs állapotának stabilitása komplexképző anionok hozzáadásával növelhető, mivel stabilabb komplexeket képez, mint a Tl(I). A Tl(III)-ion vizes oldatban kloriddal és bromiddal TlX_n^{3-n} típusú stabil komplexeket képez, ahol az $n \leq 4$. Ezek a Tl(III)-halogenid-komplexek (a fluoridok kivételével) sokkal stabilabbak, mint a 13. csoport könnyű elemeinek analóg halogenid-komplexei, és valójában a legstabilabb fém-halogenid-komplexeiként ismertek. Olyan komplexek is léteznek, ahol az $n = 5$ és 6 , de ezek sokkal gyengébbek és csak abban az esetben képződhetnek, ha elég nagy a halogenidek koncentrációja.^{38,39}

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

A Tl(III)-halogenid-komplexekben ($X=\text{Cl}, \text{Br}$) a Tl(III) változatos koordinációs geometriájú. A szilárd $\text{TlCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ és a $\text{TlBr}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ izomorfok, mindkét esetben a Tl(III) körül trigonális bipiramisos koordináció alakul ki. A TlX_4^- -komplexben, ahol az $X=\text{Cl}, \text{Br}$ vagy I , a Tl(III) körül a ligandumok elrendeződése tetraéderes, a TlX_5^{2-} - és a TlX_6^{3-} -komplexek pedig oktaéderes geometriájúak.^{40–43}

A Tl(III)-jodid-komplexekre vonatkozó ismereteink korlátozottak, mivel a Tl(III) oxidálja a jodidiont oldatban. Ezt nagy jodid felesleg hozzáadásával lehet megakadályozni, amikor nagy stabilitású TlI_4^- -komplex alakul ki ($\beta_4=5 \cdot 10^{35}$), elkerülve így a redoxireakciót.⁴⁴

A Tl(III) nagy stabilitású cianid-komplexeket képez, melyekre rendre az alábbi képződési állandókat határozták meg $\log \beta_n=13,2, 26,5, 35,2$ és $42,6$ 4 M ionerősség esetében, ahol az $n=1, 2, 3$ és 4 lehet. Ezek a ciano-komplexek a legstabilabb monodentát Tl(III)-komplexek.⁴⁵

A Tl(III) oxoanion-komplexei sokkal stabilabbak, mint a hasonló Tl(I)-komplexek. Nem zárható ki, hogy a perklorát anion koordinálódik a Tl(III)-ionhoz, de a ClO_4^- -ion tekinthető a legjobb nem koordinálódó ellenionnak az egyensúlyi vizsgálatok alapján.

A Tl(III)-szerves ligandum rendszerek vizsgálatánál figyelembe kell vennünk, hogy a $[\text{Tl}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ -ion könnyen hidrolizál, még $\text{pH}=2-3$ oldatban is Tl_2O_3 szilárd anyag képződése közben, ugyanakkor a Tl(III)-ion erős oxidálószer is. A Tl_2O_3 vegyületről ismert, hogy oxidálja a szerves ligandumokat, még olyan esetekben is amikor a $\text{Tl}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ -ion nem.⁴⁶ A többfogú ligandumok megóvhatják a Tl(III)-iont a hidrolízistől és a redukciótól is. Erre legjobb példa a $\text{Tl}(\text{EDTA})^-$ -komplex, ami az egyik legstabilabb EDTA komplex ($\log K=37,8$) az eddigi ismereteink alapján,^{18,47,48} csak a $\text{Co}(\text{EDTA})^-$ -komplex stabilitása nagyobb.⁴⁷ A $\text{Tl}(\text{EDTA})^-$ $\text{pH}=12$ -ig stabilan oldatban tartja a fémiont és $\text{Tl}(\text{EDTA})(\text{OH})^{2-}$ vegyeskomplex

képződése kezdődik meg enyhén savas körülmények között ($\log K=6,00$). Az $M(\text{EDTA})$ -komplexekben a fémionok koordinációs helyei nem mindig telítettek, a fémionok nagy mérete esetén a koordinációs szám értéke gyakran 6-nál nagyobb, de a ligandumok csökkent denticitása miatt is maradhatnak reaktív, lecserélhető vagy hidrolízisre hajlamos vízmolekulák a fémionok koordinációs szférájában.^{49,50} A $\text{Tl}(\text{EDTA})^-$ is meglehetősen stabil vegyeskomplexeket képez, $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{X}^{2-}$, ahol az $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- és I^- .¹⁸ A $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{X}^{2-}$ vegyeskomplexek egyensúlyi és kinetikai tulajdonságait többek között $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , I^- , SCN^- és CN^- -ionokkal is vizsgálták, melyekre az alábbi egyensúlyi állandót kapták: $\log K_{\text{Tl}(\text{EDTA})\text{X}^{2-}} = 2,30, 3,50, 5,90, 2,70$ és $8,71$. A vizsgálatokat ^{205}Tl -, ^{15}N -, ^{13}C -, ^1H -NMR és potenciometriás módszerekkel végezték. A vizsgálatok során az egyes komplexekhez tartozó ^{205}Tl -NMR jelének kémiai eltolódásait, a jelszélességet, valamint a csatolási állandókat használták fel a kinetikai számításokhoz.^{18, 51}

A $\text{Tl}(\text{DOTA})^-$ -komplexet a kutatócsoportunk korábban tanulmányozta. A komplex röntgen diffrakciós szerkezetéből látható, hogy a DOTA ligandum mind a 8 koordinációs helyét elfoglalja a $\text{Tl}(\text{III})$ -ionnak. A $\text{Tl}(\text{DOTA})^-$ -komplex proton- és OH-asszisztált disszociációs vizsgálataiból kiderült, hogy az $\text{pH}=4$ - 11 között nem protonálódik és nem is deprotonálódik, mivel nincs szabad hely a vízmolekula koordinációjára a $\text{Tl}(\text{III})$ -ionhoz. A ^{205}Tl -NMR eredményekből alacsonyabb pH -tartományban a $\log K^{\text{H}}_{\text{Tl}(\text{DOTA})}=1,4$ protonálódási állandó volt meghatározható. Mivel $\text{pH}=4$ - 11 közötti tartományban sem deprotonálódás, sem pedig hidroxó-vegyeskomplex nem alakul ki, így halogenid-ionokkal sem képez vegyeskomplexet.⁵²

III. Kísérleti körülmények és alkalmazott módszerek

III.1. A vizsgálatok során felhasznált törzsoldatok elkészítése és koncentrációjuk meghatározása

Az AlCl_3 törzsoldat analitikai pontossággal bemért 99,99% tisztaságú alumínium huzal (Ajakai Alumínium Művek) három ekvivalens sósavban való feloldásával készült. (A reakció gyorsítására és a túlfeszültség csökkentésére az oldást Pt-csészében végeztük.) A törzsoldat pontos koncentrációját komplexometriás titrálással határoztuk meg. A titrálás során $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mérőoldat felesleget adtunk a mintához, majd a $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ felesleget standard ZnCl_2 mérőoldattal határoztuk meg visszatitrálással $\text{NH}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ puffer (pH=8) jelenlétében eriokrómfekete T indikátor segítségével.⁵³

A $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ törzsoldat készítése során 99,99% Ga_2O_3 (Fluka) 1:1 hígítású (~7 M) salétromsavban oldottuk fel, majd a sav feleslegét vízfürdőn való óvatos bepárlással eltávolítottuk és a visszamaradó $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ -ot 0,1 M HNO_3 -val oldottuk vissza. A törzsoldat koncentrációját $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mérőoldattal végzett komplexometriás titrálással határoztuk meg. A $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ törzsoldat koncentrációjának meghatározása az AlCl_3 törzsoldat koncentrációjának meghatározásához hasonló módon történik. A $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mérőoldatot feleslegben adjuk a rendszerhez, majd a szabad $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mennyiségét ismert koncentrációjú ZnCl_2 -oldattal határozzuk meg, xilenolnarancs indikátor segítségével. A titrálást pH~5,8 értéken végezzük, amit hexametilén-tetramin puffer segítségével biztosítunk. A $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ törzsoldat H^+ -koncentrációját pH-potenciometriás titrálással határozzuk meg, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ felesleg jelenlétében.⁵³

A $\text{Tl}(\text{ClO}_4)_3$ törzsoldatot anódos oxidációval állítottuk elő TlClO_4 -ból az oldat Tl(III), Tl(I) koncentrációját és savtartalmát a korábban leírtak szerint határoztuk meg.^{52,53}

Az egyensúlyi vizsgálatokhoz használt fémoldatokat analitikai tisztaságú szilárd alkáliföldfém-, átmenetifém- és ritkaföldfém-kloridokból és -nitrátokból kétszer ioncserélt vízben való oldással készítettük, majd a koncentrációjukat $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mérőoldattal komplexometriás titrálással határoztuk meg.⁴⁵

A kinetikai vizsgálatok során használt citrát törzsoldatot $\text{H}_3\text{Citrát}$ (Sigma) szilárd vegyszerből készítettük, melynek koncentrációját pH-potenciometriás titrálással határoztuk meg. A transzferrin oldatot a kinetikai vizsgálatok során liofilizált humán transzferrinből (Sigma) beméréssel készítettük. A transzferrin koncentrációját az UV-spektrofotometriás méréssel, 280 nm-nél mért abszorbancia érték alapján határoztuk meg, figyelembe véve a transzferrin 280 nm-nél meghatározott moláris abszorbancia értékét ($\epsilon_{280}=91200 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$).⁵⁴

III.2. pH-potenciometriás vizsgálatok

A pH-potenciometriás mérések során *Metrohm 785 DMP Titrino* titráló készüléket és *Metrohm-6.0233.100* kombinált üvegelektrodát használtunk. A vizsgálatokat 6 cm^3 térfogatú oldatokban végeztük. A mérések során a rendszert végig kevertettük, valamint $25 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$ -on termosztáltuk. Az Al(III) - és Ga(III) -rendszerek titrálása során $0,15 \text{ M NaCl}$ ionerősség mellett $0,2 \text{ M NaOH}$ -oldattal végeztük a méréseket. A Tl(III) -rendszerek esetében 1 M NaClO_4 ionerősség mellett $0,2 \text{ M NaOH}$ -oldattal végeztük a titrálásokat. A NaOH titráló oldat pontos koncentrációját KH-ftalát pufferoldattal határoztuk meg. A mérés előtt, ill. alatt N_2 -gázt buborékoltattunk át a rendszeren, ezzel elkerülve a karbonátosodást.

A mérések megkezdése előtt a pH-mérő két pontos kalibrációja során $0,050 \text{ M KH-ftalát}$ ($\text{pH}=4,005$) és $0,010 \text{ M bórax}$ pufferoldatot ($\text{pH}=9,180$) használtunk, az utóbbit szén-dioxidtól elzárva, N_2 -atmoszféra alatt tartottuk.

A pH-mérő beállítására használt KH-ftalát és bóráx oldatok és a referencia elektród KCl-oldata között kialakuló diffúziós potenciálkülönbség nem egyezik meg a minták állandó ionerősségű oldata és a referencia elektród telített KCl-oldata közötti potenciálkülönbséggel. A hiba kiküszöbölésére az Irving és munkatársai⁵⁵ által kidolgozott módszert alkalmaztuk, mely során 0,0100 M HCl- vagy 0,0100 M HClO₄-oldatot lúgoldattal, adott ionerősség mellett megtitráltunk és az eredmény alapján meghatároztuk a mért (pH_{read}) és a számított ($-\log[H^+]$) pH különbségét (A) pH=1,70-2,50 tartományban. A méréseink során ezt az értéket (A) használtuk a leolvasott pH értékek korrigálására és a H⁺-ion koncentráció kiszámítására. Az A értéke mellett meg kellett határoznunk a sztöchiometriai víziószorzatot (pK_w) is a számításokhoz. Ezt azonos körülmények között (0,15 M NaCl vagy 1 M NaClO₄, 25 °C) a titrálási görbe pH=10,5-11,5 intervallumból számítottuk.

A ligandumok protonálódási állandóinak meghatározása során ismert koncentrációjú HCl- vagy HClO₄-oldattal a ligandumok oldatának pH-ját kb. 1,7 körüli értékre állítottuk és állandó ionerősség mellett 0,20 M NaOH mérőoldattal pH=11,5-ig titráltuk. A $\log K_i^H$ értékeket mindegyik ligandum esetében 150-200 V_{lúg}-pH adatpár felhasználásával számítottuk ki.

Az Al(NOTA)-komplex egyensúlyi vizsgálata során a komplex lassú képződése miatt különmintákat állítottunk össze. 15 mintát készítettünk, melyek 3 mM NOTA ligandumot és 3 mM Al(III)-iont és 0,15 M NaCl ionerősséget tartalmaztak. A minták pH-értékeit szilárd NaOH-dal és cc. HCl-oldat segítségével állítottuk a kívánt tartományba (pH=2,0-3,0). A mintákat négy hónapon keresztül 37 °C-on tartottuk lezárva. Az egyensúlyi reakció követéséhez három azonos összetételű, különböző pH-jú (pH=2,0, 2,5, 3,0) NMR mintát is készítettünk, melyeket azonos körülmények között tároltunk és különböző időközönként felvettük a minták ¹H- és ²⁷Al-NMR spektrumait. Az

egyensúly beállása után megmértük a minták pH-ját, illetve az ^1H - és ^{27}Al -NMR spektrumaikat.

A CDTA, CDTABBA ligandumokkal kialakuló Al(III) -komplexek, illetve az alkáliföldfémekkel, átmenetifémekkel és lantanidákkal képződő DATA^{m} , $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) és PID(B) komplexek stabilitási és protonálódási állandóit 1:1 fém:ligandum aránynál határoztuk meg. A pH-potenciometriás titrálások során kb. 0,5% ligandum felesleget alkalmaztunk. A vizsgálatok során a titrált minták 0,002 M fémion és ligandum koncentrációt tartalmaztak, az egyensúlyi állandók meghatározását az 1,8-11,5 pH tartományban végeztük. Az egyensúly beállása viszonylag gyors volt, a pH leolvasást a lúgadagolást követően 50 s múlva történt. A komplexek stabilitási és protonálódási állandóit a $\text{pH}=1,8-7,0$ tartományban 80-100 $V_{\text{lúg-pH}}$ adatpárból számítottuk ki. Azon komplexek esetében, ahol $\text{pH}>7$ tartományban további deprotonálódás következett be, az egyensúlyi állandókat ($\log K_{\text{MLH-1}}$) további 60-90 $V_{\text{lúg-pH}}$ adatpárból számítottuk ki.

A GaL -komplexek ($\text{L}=\text{DATA}^{\text{m}}$, $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) , PID(B)) stabilitási és protonálódási állandóit 12,0-1,7 pH tartományban, pontosan ismert koncentrációjú 0,20 M HCl -oldattal végzett titrálással határoztuk meg. A számítás során kb. 200 $V_{\text{lúg-pH}}$ adatpárból számítottuk az egyensúlyi állandókat, figyelembe véve Ga(L)H_{-1} és OH^- -ionok közötti kompetíciós reakcióban képződő Ga(OH)_x , (ahol $x=3$ és 4) részecskék egyensúlyi állandóit.

A TlL -komplexeknél a Tl(L)OH és Tl(L)I ($\text{L}=\text{EDTA}$, CDTA , CDTABBA , ciszDO2A) vegyeskomplexek stabilitási állandóit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. A meghatározás során 0,002 M TlL -komplex koncentráció, illetve $\text{TlL}:\text{I}^-=1:1$ arányú oldatokban, $\text{pH}=1,8-11,5$ tartományban, 1 M NaClO_4 ionerősség mellett dolgoztunk. A vizsgálatokhoz NaCl -os kombinált üvegelektrodát használtunk. A

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

vegyeskomplexek stabilitási állandóinak számítása 100-120 $V_{\text{lúg-pH}}$ adatpárból történt.

Az egyensúlyi állandókat a pH-potenciometriás titrálás adataiból a PSEQUAD számítógépes program segítségével határoztuk meg.⁵⁶

III.3. A CuL komplexek UV-látható spektrofotometriás vizsgálatai

A CuL-komplexek ($L = \text{DATA}^m$, DATA^{5m} , PID(A), PID(B)) képződése $\text{pH} \leq 2,0$ esetén már közel 100%-os, így a stabilitási állandó meghatározása pH-potenciometriás módszerrel nagyon bizonytalan. Ezért ezen állandók meghatározásához spektrofotometriás módszert alkalmaztunk a Cu(II)-ion d-d átmeneteihez tartozó abszorpciós sáv változását követve a $\text{pH} = 0,0-2,0$ tartományban. A vizsgálatokat Cary 1E spektrofotométerrel 25 °C-on és 1 cm-es kvarcküvetében végeztük el. A meghatározáshoz hét különmintát készítettünk, amelyek $[\text{H}^+]$ értékeit számított mennyiségű 2,0 M HCl oldat hozzáadásával állítottunk be ($c_{\text{H}^+} = 0,010, 0,025, 0,050, 0,100, 0,300, 0,500, 1,000$ M, $c_{\text{Cu(II)}} = c_L = 2 \cdot 10^{-3}$ M, $\text{ionerősség} = c_{\text{HCl}} + c_{\text{NaCl}} = 0,15$ M, ahol $[\text{H}^+] \leq 0,15$ M). A mintákat 1 hétig 25 °C-on tartottuk, majd az egyensúly beállása után 11 különböző hullámhosszon mértük az abszorbancia értékeket (575, 595, 615, 635, 655, 675, 75, 715, 735, 755 és 775 nm). Ismerve a Cu(II) és a különböző CuH_xL ($x=1-3$) részecskék moláris abszorbanciáját, számítottuk a CuL-komplexek egyensúlyi állandóit. A moláris abszorbancia értékeket különböző koncentrációjú Cu(II):L=1:1 arányú rendszerek különböző pH-n felvett spektrumai alapján számítottuk ($c_{\text{Cu(II)}} = c_L = 0,001, 0,002$ és $0,003$ M). A moláris abszorbancia meghatározása során felhasználtuk a CuL-komplexek protonálódási állandóit, amelyeket a pH-potenciometriás és látható spektrofotometriás titrálások eredményeiből számítottunk. Az UV-látható spektrofotometriás mérések során alkalmazott spektrális paramétereket

a III.3.1. táblázatban tüntettem fel. A vizsgálatok során a pH-értékek méréséhez *Methrom 827 pH Lab* pH-mérőt és *Methrom 6.0234.100* kombinált üvegelektrodát használtunk. A pH-mérés pontosságát kétpontos kalibrációval biztosítottuk: $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0,0250-0,0250 M) puffer pH=6,865 és KH-ftalát (0,0500 M) puffer pH=4,005. A meghatározás során a minták pH-értékeit szilárd NaOH-dal és cc. HCl-val állítottuk be. A Cu(II) és CuH_xL ($x=-1,-3$) részecskék moláris abszorbancia értékeit a SCIENTIST program segítségével illesztettük a pH-abszorbancia adatpárok felhasználásával.

III.3.1. táblázat A spektrofotometriás mérések paraméterei.

Paraméterek	Cu(II)	
Hullámhossz (nm)	400-800	210-345
Küvetta hossz (cm)	1,000	1,000
Koncentráció (mol/dm ³)	0,001-0,003	$1 \cdot 10^{-4}$ - $3 \cdot 10^{-4}$
Spektrális sávszélesség (nm)	2,0	2,0
Adatköz (nm)	0,5	0,250
Átlagolási idő (s)	0,1	0,3
Felvételi sebesség (nm/perc)	200	50

A GaL-komplexek ($\text{L}=\text{DATA}^{\text{m}}$, $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) , PID(B)) inertségét Cu(II)-ionnal és transzferrinnel lejátszódó cserereakciójukon keresztül UV-látható spektrofotometriás módszerrel követtük. A vizsgálatokat 25 °C-on 1 cm-es kvarcküvetában végeztük.

A GaL komplexek fémioncsere reakcióit citrát jelenlétében végeztük, a kicserélő Cu(II)- és a felszabaduló Ga(III)-ionok hidrolízisének elkerülése érdekében. A tapasztalatok azt mutatták, hogy a vizsgált reakcióknál szinte minden esetben első rendet találtak a komplexekre, és így ezt mi nem bizonyítottuk, hanem adottnak vettük. A sebességi egyenletben szereplő többi

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

koncentráció hatványának meghatározására a kezdeti sebességek módszerét alkalmaztuk, mert a reakció későbbi fázisában egyéb folyamatok megjelenése volt látható. A GaL-komplexek nagy feleslegének alkalmazásával biztosítottuk ($c_{\text{Cu(II)}}=0,2 \text{ mM}$, $c_{\text{GaL}}=1,0 \text{ mM}$). A vizsgálatokat 6,0-9,5 pH-tartományban végeztük, a pH állandó értéken tartása érdekében MES (pH=6,0-7,0), HEPES (pH=7,0-8,5) és piperazin (pH=8,5-9,5) puffereket alkalmaztunk. Az adott H^+ - és OH^- -ion koncentrációkhoz tartozó k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat a III.3.1.egyenlettel számítottuk.

$$k_d = \frac{\Delta \text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\varepsilon_{\text{CuL}} - \varepsilon_{\text{Cu(Cit)H}_{-1}}} \times \frac{1}{[\text{GaL}]_t} \quad \text{III.3.1.}$$

A ΔAbs a Δt alatt bekövetkező abszorbancia változás. A kinetikai számításokhoz felhasználtuk a CuL (ε_{CuL}), CuLH_{-1} ($\varepsilon_{\text{CuLH}_{-1}}$) és Cu(Cit)H_{-1} ($\varepsilon_{\text{Cu(Cit)H}_{-1}}$) részecskék moláris abszorpciós koefficiensét, melyeket a különböző koncentrációjú oldatuk pH=5-10 tartományban felvett abszorpciós spektrumainak 300 nm-en mért abszorbancia értékeiből számítottunk ki ($c_{\text{CuL}}=0,1-0,2 \text{ mM}$, $c_{\text{CuCit}}=0,1-0,2 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

A GaL és humán szérum transferrin között lejátszódó ligandumcsere reakciókat pH=7,4 értéken, $0,025 \text{ M NaHCO}_3$ jelenlétében, $25 \text{ }^\circ\text{C}$ és $0,15 \text{ M NaCl}$ ionerősség mellett vizsgáltuk. A reakciókat a képződő Ga(Transferrin)-komplex abszorpciós sávján 246 nm-en követtük. A pszeudo-elsőrendű körülményeket nagy GaL felesleggel biztosítottuk ($c_{\text{GaL}}=0,1 \text{ mM}$, $c_{\text{sTf}}=0,010$ és $0,020 \text{ mM}$). A k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandót a III.3.2. egyenlet illesztésével számítottuk a kapott abszorbancia-idő adatpárokból.

$$k_d = \frac{\Delta \text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\varepsilon_{\text{Ga(sTf)}}} \times \frac{1}{[\text{GaL}]_t} \quad \text{III.3.2.}$$

A sebességi állandó illesztése során figyelembe vettük a Ga(sTf)-komplex 246 nm-re vonatkozó moláris abszorpciós koefficiensét ($\varepsilon_{246\text{nm}}=13800 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$).¹⁰ A számításokat SCIENTIST számítógépes program segítségével végeztük el.

III.3.3. Mágneses Mag Rezonanciás (NMR) spektroszkópiás vizsgálatok

Az ^1H -(400 MHz), ^{19}F -(376,5 MHz), ^{27}Al -(104,3 MHz) és ^{71}Ga -(122,03 MHz) NMR méréseket Bruker DRX 400 (9,4 T) készülékkel végeztük, amely Bruker VT-1000 hőmérséklet szabályzóval és BB gradiens z fejjel (5 mm) van felszerelve.

Az Al(L)F rendszer vizsgálata során a ^1H -, ^{19}F - és ^{27}Al -NMR kémiai eltolódás kalibrációt rendre TMS-oldattal, kissé lúgos NaF-oldattal (10 mM) és enyhén savas 10 mM AlCl_3 -oldatokkal mint külső sztenderdekkel végeztük (0 ppm). A méréseinket vizes oldatban, D_2O -s kapillárisal 298 K végeztük. A ^{19}F -NMR vizsgálatokat PTFE-FEP NMR csőben végeztük el.

A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -komplexek esetében 0,008 M koncentrációjú, a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek esetében pedig 0,0095 M koncentrációjú oldatokban (0,15 M NaCl, 298 K) lúgos pH-ról savas pH-felé titrálva végeztük a deprotonálódási állandók meghatározását. Ezenél a vizsgálatoknál D_2O kapillárist használtunk. A pH-t szilárd NaOH-dal és cc. HCl-val állítottuk a hígulást elkerülendő. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$, illetve a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ és a $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ közötti kémiai csere a ^{71}Ga -NMR időskálán lassú folyamat, így komplex és a gallát ^{71}Ga -NMR jelei intenzitásának arányából számítottuk ki a GaLH_1 komplexek stabilitási állandóit. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}^{2-}$ és a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplexek GaLH_1 állandójának meghatározásához a $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ ^{71}Ga -NMR jelintenzitást és a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplex $-\text{CH}_3$ protonok jeleinek intenzitás értékét használtuk fel. A $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ -komplex ^{71}Ga -NMR moláris intenzitás értékének meghatározásához 12,5 pH-n, 298 K-en és 0,15 M NaCl ionerősségnél felvettük különböző koncentrációjú $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ -oldatok (0,01, 0,015, 0,02 és

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

0,025 M) NMR spektrumát. A $\log\beta_{\text{GaLH-1}}$ értékeit az integrál-pH adatpárok alapján számítottuk PSEQUAD program segítségével.⁵⁶

A Ga(PID(A))^- -és a Ga(PID(B))^- -komplexek stabilitási állandóit szintén ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópia segítségével határoztuk meg $c_{\text{H}^+}=0,1$ - $1,0$ M tartományban. Mindkét komplex esetében 6-6 db különmintát készítettünk ($c_{\text{H}^+}=0,01$, $0,03$, $0,13$, $0,25$, $0,50$ és $1,00$ M), a mérés során D_2O kapillárist használtunk. A Ga(PID(A))^- - és Ga(PID(B))^- -komplexek koncentrációja $9,3$ mM és $9,5$ mM volt. A különminták H^+ -koncentrációinak beállításához számított mennyiségű $2,0$ M HCl -oldatot használtunk. A Ga(PID(A))^- és Ga(PID(B))^- és a szabad Ga(III) -ion közötti kémiai csere lassú folyamat az adott NMR időskálán, így a Ga(III) -ion ^{71}Ga -NMR jelének integrálját felhasználva tudtuk számítani a GaL -komplexek stabilitási állandóit. A Ga(III) -ion ^{71}Ga -NMR moláris intenzitás értékét különböző ($0,01$, $0,015$, $0,02$ és $0,025$ M) koncentrációjú Ga(III) -oldatok, 1 M HCl jelenlétében felvett ^{71}Ga -NMR spektrumjai alapján számítottuk. A $\log K_{\text{GaL}}$ állandó számítását PSEQUAD program segítségével a $[\text{H}^+]$ -integrál adatpárok alapján végeztük el.⁵⁶

A Tl(L)I -komplexek ($\text{L}=\text{EDTA}$, CDTA , CDTABBA , cDO2A) esetében Bruker AM 360 NMR készüléken végeztük a méréseket. A ^{205}Tl -NMR ($207,8$ MHz) mérését egy 500 MHz-es BB-fej x-csatornájának a hangolásával oldottuk meg 298 K-en. A mérések előtt a kémiai eltolódás kalibrációt 50 mM-os TlClO_4^- és $\text{Tl}(\text{ClO}_4)_3$ -oldatokkal végeztük el. A ^{205}Tl -NMR spektrumban a Tl(I) -ion jele $-4,72$ ppm-nél (végtelen híg TlClO_4 ; 0 ppm-re vonatkoztatva), a Tl(III) -ion jele 2039 ppm-nél jelent meg. A mérés során használt paraméterek: $D1=0,1$ s, $NS=3840$.

A NOTA ligandumot Dr. Tircsó Gyula állította elő és bocsájtotta rendelkezésünkre, az EDTA és CDTA ligandumot a Sigma-Aldrich cégtől

szereztük be. A CDTABBA ligandumot a csoportunkban dolgozó Garda Zoltán, a cDO2A ligandumot pedig Dr. Fodor Tamás készítette.

A DATA^m és DATA^{5m} ligandumokat Prof. Frank Rösch és Dr. Johannes Nagel a Mainzi Egyetem, Radiofarmakológiai intézetében, míg a PID(A) és PID(B) ligandumokat Prof. Giovanni Battista Giovenzana a novarai “Amedeo Avogadro” Egyetem Gyógyszerészeti Tanszékén állította elő és bocsátotta rendelkezésünkre.

A Tl(L)-komplexek előállítása során 3 mmol ligandumot oldottunk 70 ml számított mennyiségű NaOH-ot tartalmazó desztillált vízben a ligandumból származó sav és a Tl(III)-törzsoldat 95% savtartalmának semlegesítése érdekében. A kapott oldatot intenzív kevertetés mellett cseppenként adagoltuk az 1 mmol Tl(ClO₄)₃ törzsoldathoz ($C_{Tl(ClO_4)_3}=0,8488$ M, $C_{H^+}=6,11$ M). Az adagolás után 1 mol/dm³ koncentrációjú NaOH-oldattal állítottuk a komplex pH-értékét kb. 3-ra. Az adagolás közben barna csapadék jelenhet meg, ami Tl₂O₃ képződésre utal, ami azonban intenzív kevertetés mellett feloldódik. (Ha az adagolást fordítva végeznénk el, azaz a ligandum lúgos oldatához adagolnánk a Tl(III)-törzsoldatot sok Tl(I) képződne.) A Tl(L)-komplexek oldatához EDTA ligandum esetében kb. 5-szörös, a CDTA ligandum esetében kb. 10-szeres térfogatú 96% etanolt adagolva kinyerhető volt a szilárd Tl-komplex. A CDTABBA és cDO2A ligandumok esetében nem sikerült szilárd anyagot kinyernünk, az oldatokkal dolgoztunk tovább.

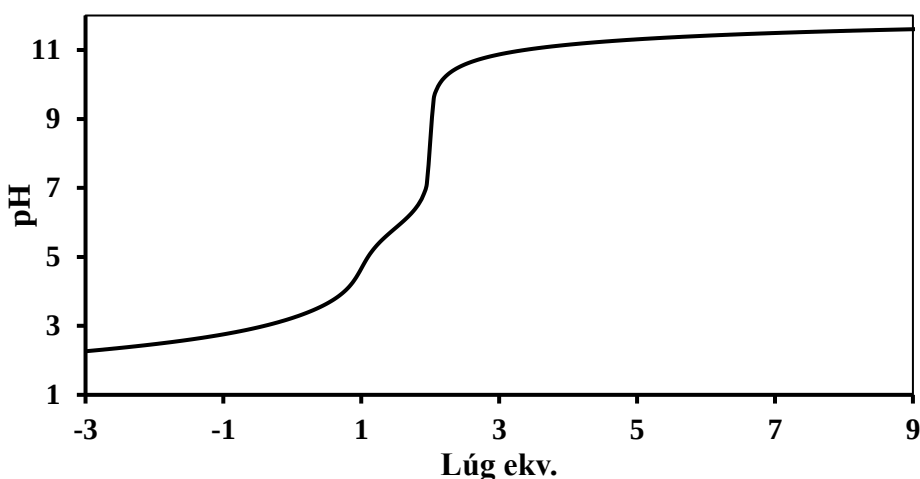
IV. Eredmények és kiértékelésük

IV.1. Al(III)-aminopolikarboxilát-fluorido vegyeskomplexek vizsgálata

IV.1.1. Az Al(NOTA)-komplex stabilitási állandójának meghatározása

Míg az MRI kontrasztanyagokban⁵⁷ alkalmazott 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-tetraacetát (DOTA) makrociklusos ligandum és származékai nagy stabilitással kötik a paramágneses Gd(III)-iont, addig a kisebb üreg méretű 1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-triacetát (NOTA) extrém nagy stabilitással köti a kisebb ionokat, mint például a Fe(III) és a Ga(III).⁵⁸ Az Al(NOTA)-komplex iránti nagy érdeklődés D'Souza és munkatársai új megközelítésének köszönhető.^{1,5,6} Javaslatot tettek az Al(NOTA)-komplex felhasználására ¹⁸F-izotóp hordozóként a pozitron emissziós tomográfiában (PET). A szerzők szerint az Al(NOTA)¹⁸F-komplex előállítása gyorsabbnak bizonyult a ¹⁸FDG (fluoro-dezoxiglükóz) szokásos eljárásához képest, amit rutinszerűen alkalmaznak a PET képalkotásban. Igazi előnyt valójában az jelentett, hogy célzott PET ágenseket fejlesztettek ki Al(NOTA) származékokat alkalmazva, amelyekre valóban nagyon ígéretes eredményeket publikáltak.^{1,20,21}

Az Al(III)-NOTA rendszer jellemzéséhez elsőnek a NOTA ligandum protonálódási sajátosságait kell vizsgálnunk. A protonálódási állandó meghatározása során pH-potenciometriát alkalmaztunk, a ligandum titrálási görbéje a IV.1.1. ábrán látható.



IV.1.1. ábra A NOTA ligandum titrálási görbéje ($C_{(H_3NOTA)}=2,00$ mM, $C_{(HCl)}=6,00$ mM, 0,15M NaCl, 25 °C)



$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad IV.1.1.$$

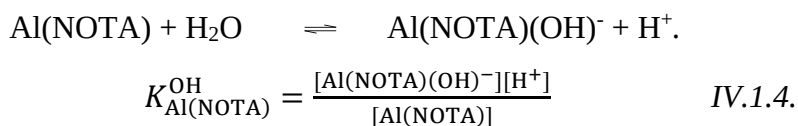
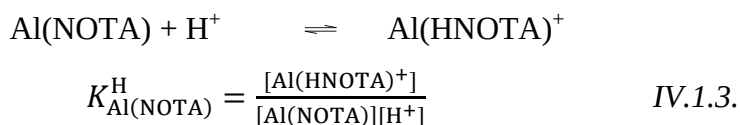
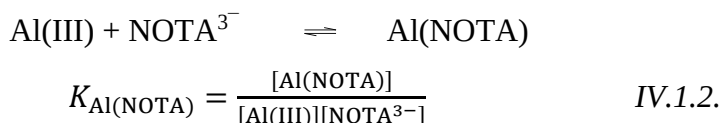
IV.1.1. táblázat A NOTA ligandum mért és irodalmi protonálódási állandói (0,15 M NaCl, 25 °C)

	Saját mérés ^[a]	Irodalmi adatok ^[b]
$\log K_H^1$	11,79 (1)	11,96
$\log K_H^2$	5,84 (1)	5,65
$\log K_H^3$	3,36 (1)	3,17
$\log K_H^4$	1,98 (1)	-
$\Sigma \log K_i^H$	22,97	20,78

^[a] I=0,15 M NaCl ^[b]⁵⁸ I=0,10 M KCl

A protonálódási állandókat a titrálási adatokból számítottuk,⁵⁶ az eredmények jó egyezést mutatnak Martell és munkatársai korábban publikált eredményeivel, attól eltekintve, hogy ők a negyedik állandót nem határozták meg.⁵⁸

Az Al(NOTA) stabilitási állandója korábban nem volt ismert az irodalomban. Ezt a várhatóan nagy stabilitási állandót nem lehet közvetlenül pH-potenciometriás módszerrel meghatározni, mivel a komplex lassan képződik savas közegben. Így a stabilitási állandó meghatározásához különmintás technikát alkalmaztunk. Az Al(NOTA) stabilitási állandóra tett becslés ($\log K \sim 17$) alapján 15 mintát készítettünk pH=2-3 tartományban, különböző savtartalommal. Mivel nem volt információnk az Al(NOTA)-komplex képződési sebességéről, így a különminták mellett készítettünk három NMR mintát, hogy időben követhessük a reakciót ^1H - és ^{27}Al -NMR segítségével. Az NMR spektrumokban jól látható változás történt a komplexképződés előrehaladtával, ezt mutatja a IV.1.2. ábra. Amikor már az NMR minták spektrumaiban nem láttunk változást, akkor megmértük különminták egyensúlyi pH-értékét, valamint felvettük ^1H - és ^{27}Al -NMR spektrumait is. A komplexképződéshez szükséges idő négy hónap volt 37 °C-on. A pH, az ^1H - és ^{27}Al -NMR intenzitás adatok, valamint a teljes koncentrációk ismeretében PSEQUAD program segítségével számítottuk az Al(NOTA)-komplex stabilitási állandóját, mely eredmények a IV.1.2. táblázatban láthatóak. A számításokhoz a IV.1.2., IV.1.3. és a IV.1.4. egyenleteket használtuk.



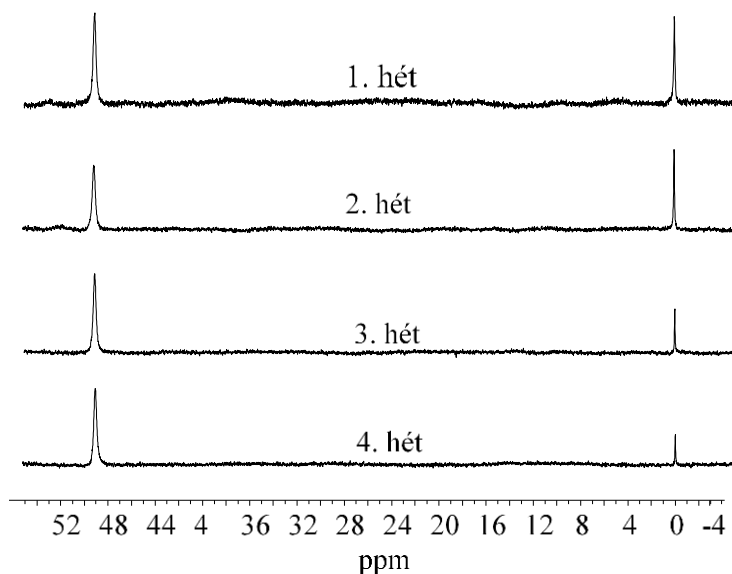
IV.1.2. táblázat Az Al(NOTA) stabilitási, protonálódási és hidrolízis állandói (0,15 M NaCl, 37 °C)

Al(NOTA)	
$\log K_{\text{Al(NOTA)}}$	17,9 (1) ^[a]
$\log K_{\text{Al(NOTA)}^{\text{H}}}$	1,9 (3) ^[a]
$\log K_{\text{Al(NOTA)}^{\text{OH}}}$	-12,2 (1) ^[b]

^[a]Sztöchiometriai egyensúlyi állandó különmintákból pH-potenciometriás módszerrel

^[b]Metastabilis részecske, a stabilitási állandót „gyors” titrálással határoztuk meg.

A IV.1.2. ábrán egy tipikus ^{27}Al -NMR spektrális változás látható a komplexképződés során. Az $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ jel intenzitása 0 ppm-nél csökken, míg az Al(NOTA)-komplex jel intenzitása 49 ppm-nél nő az idő előrehaladtával. 2,79-es pH esetében négy hét után nem volt további változás a spektrumokban, azonban kisebb pH-nál még lassabb volt a komplexképződés. Ezért a mintákat négy hónapig tartottuk 37 °C-on.

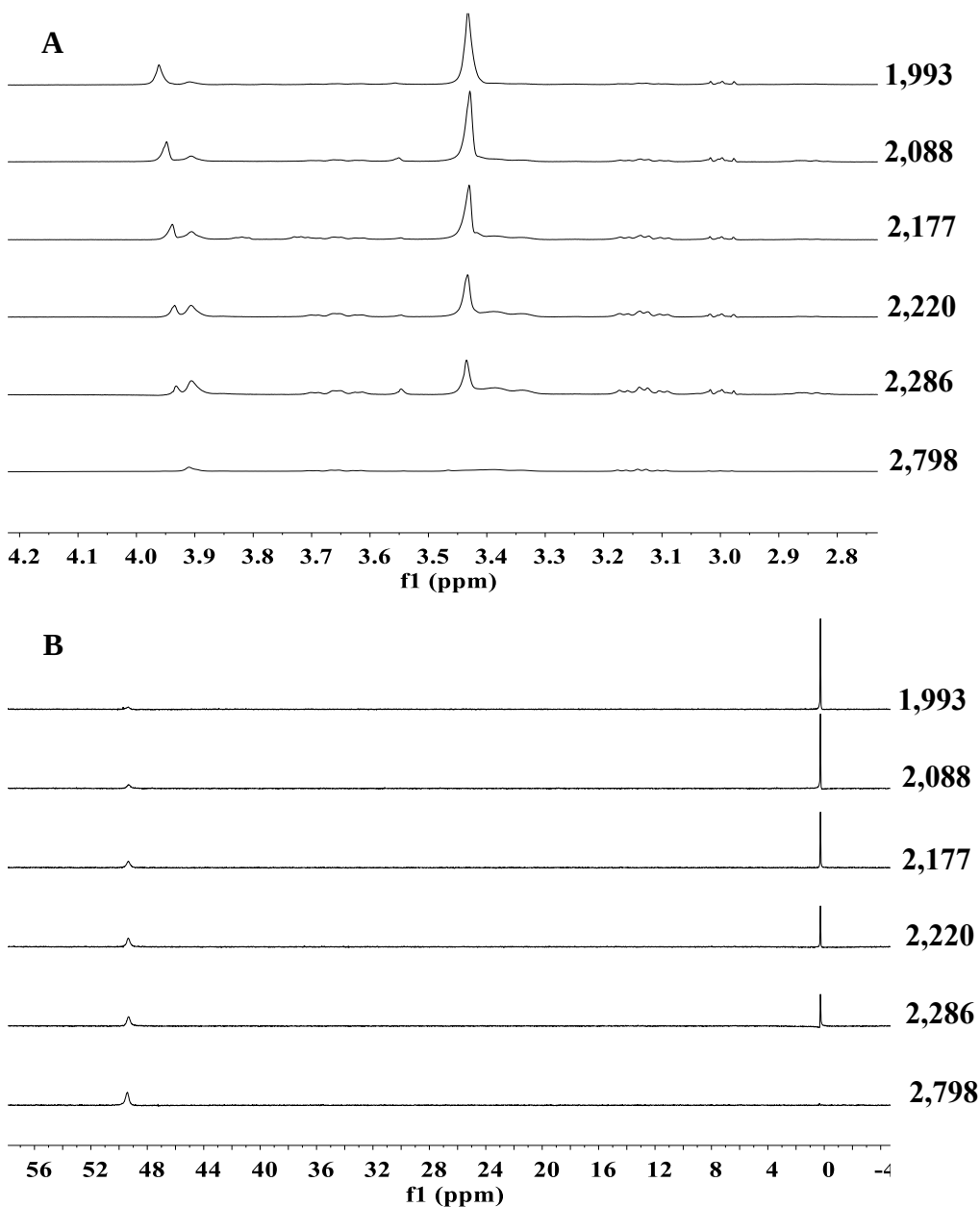


IV.1.2 ábra ^{27}Al -NMR spektrumok az Al(III)-NOTA rendszerben az idő függvényében ($c_{\text{Al(III)}}=2,88$ mM, $c_{\text{H}_3\text{NOTA}}=2,99$ mM, pH=2,79, 25 °C, 0,15 M NaCl)

Az ^1H -NMR spektrumban egy hét elteltével még szinte csak a szabad ligandum jelei láthatóak, ami idővel átalakul a komplex bonyolultabb

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-
vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

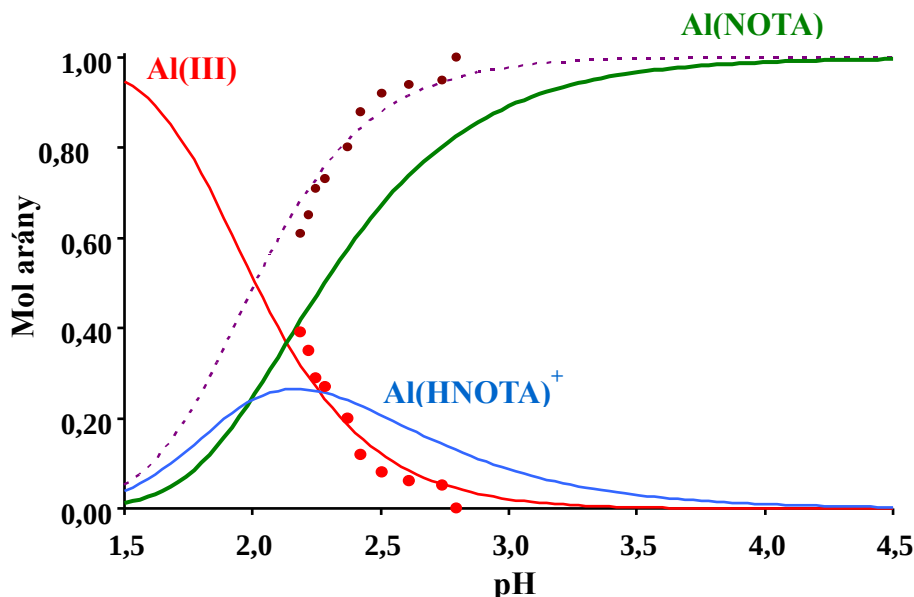
spektrumává. Az egyensúly beállta után a minták ^1H - és a ^{27}Al -NMR
spektrumjai láthatóak az egyensúlyi pH-értékekkel együtt a IV.1.3. ábrán.



IV.1.3. ábra Az Al(III)-NOTA rendszer ^1H - (A) és ^{27}Al -NMR (B) spektrumai különböző pH-
értékeknél négy hónap után ($c_{\text{Al(III)}}$ =2,88 mM, c_{H3NOTA} =2,99 mM, 25 °C, 0,15 M NaCl)

Az ^1H -NMR spektrum jelei nehezen azonosíthatók, de az egyértelműen megállapítható, hogy a komplexhez rendelhető jelek 2,8-4,0 ppm tartományban jelennek meg a pH emelkedésével, miközben a szabad ligandum két szingulett jelének intenzitása fokozatosan csökken. Ezt a jelenséget lényegesen könnyebb követni a ^{27}Al -NMR spektrumokban, mivel a $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ jele 0 ppm-nél csökken, míg az $\text{Al}(\text{NOTA})$ jele 49 ppm-nél nő a pH emelésével. Az $\text{Al}(\text{NOTA})$ jele a ^{27}Al -NMR spektrumokban váratlanul keskeny (nincs jelentős, a kvadrupólus, $I=5/2$, ^{27}Al magra tipikus szélesedés), ami a komplex kompakt és szimmetrikus (oktaédes) szerkezetével magyarázható, amit korábban röntgenkristallográfia is igazolt.⁵⁹ Az $\text{Al}(\text{NOTA})$ -komplex stabilitási állandóját a pH-metriás értékekből számítottuk ki PSEQUAD program segítségével. A kapott stabilitási állandó és az illesztési paraméterek szórása is jelentősen csökken, ha egy protonált komplexet ($\text{Al}(\text{HNOTA})^+$) is feltételezünk ezen körülmények között. A $\log K_{\text{Al}(\text{NOTA})}^{\text{H}}=1,9$ (3) protonálódási állandó nagy szórás értékkel számítható, és ez inkább csak egy felső határnak tekinthető. A ^{27}Al -NMR spektrumban a komplex kémiai eltolódása nem változik a pH változásával, ami azt jelenti, hogy a protonálódás nem okoz nagy változást a komplex szerkezetében. A ^{27}Al -NMR spektrumokból nyert adatok jól illeszkednek a pH-potenciometriás eredmények alapján szerkesztett részecske eloszlás görbére (IV.1.4. ábra), ami szintén alátámasztja a protonált komplex jelenlétét a rendszerben.

Annak igazolására, hogy a pH-potenciometria alapján felállított modell megfelel a valóságnak az Al(III) -ion és az $\text{Al}(\text{NOTA})$ -komplex ^{27}Al -NMR jelintenzitás adatait különböző pH-értékeken ráhelyeztük az Al(III) -részecskéket tartalmazó eloszlásgörbére, ezt mutatja a IV.1.4. ábra.



IV.1.4. ábra Az Al(III)-részecskék eloszlás diagramja az Al(III)-NOTA rendszerben ($C_{\text{Al(III)}}=3,00 \text{ mM}$, $C_{\text{H3NOTA}}=3,05 \text{ mM}$). A folytonos vonalak a pH-potenciometriai adatok alapján szerkesztett eloszlás görbék. A szaggatott vonal az alumíniumot tartalmazó frakciók összege ($\text{Al(NOTA)}+\text{Al(HNOTA)}^+$). A ^{27}Al -NMR alapján kapott adatokat a pontok mutatják (piros pontok a szabad Al(III)-ionhoz, a lila pontok pedig az Al-komplex jeleihez rendelhetők).

Az ^{27}Al -NMR spektrumokban nem látjuk külön az Al(HNOTA)^+ jelét, a jel kémiai eltolódása sem változik, azaz az ^{27}Al kémiai eltolódás valószínűleg érzéketlen a ligandum protonálódására. Összeségében elmondható, hogy a IV.1.4. ábrán látható két technikával meghatározott modell jó egyezést mutat. A kapott protonált komplex stabilitási állandóját viszonylag nagy hibával tudtuk számítani, de más makrociklusos komplexek esetében is megfigyelhető ilyen típusú protonálódás.^{60–62}

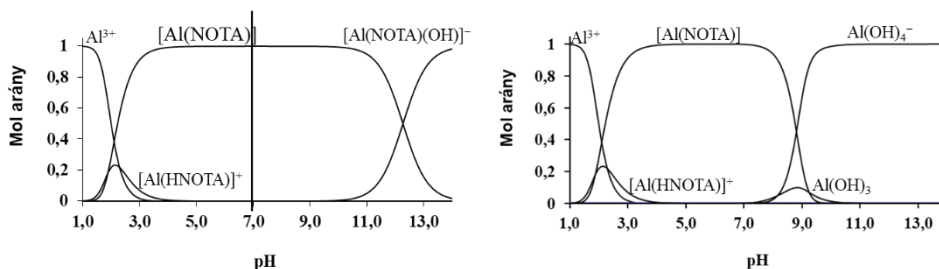
Megállapítható, hogy az Al(NOTA) stabilitási állandója ($\log K_{\text{Al(NOTA)}}=17,9$) nagyságrendekkel nagyobb, mint a Gd(NOTA) megfelelő állandója ($\log K_{\text{Gd(NOTA)}}=13,7$)⁷. (Az Al(EDTA)^- -komplex stabilitási állandója ($\log K_{\text{Al(EDTA)}^-}=16,1$) mindössze 1 nagyságrenddel kisebb, mint a Gd(EDTA)^- megfelelő állandója ($\log K_{\text{Gd(EDTA)}^-}=17,35$)⁵⁷.)

Az Al(EDTA)^- -komplexben az EDTA ligandum 2N és 4O donoratómmal koordinálódik az Al(III) -ionhoz, a stabilitási állandója kisebb, mint az Al(NOTA) -komplex stabilitási állandója, ahol a NOTA ligandum 3N és 3O atommal koordinálódik a fémionhoz, ami akár kedvezőtlen is lehetne. A nagyobb stabilitási állandó a makrociklusos hatással magyarázható, valamint azzal, hogy a makrociklus üregmérete és a fémion ionsugara nagyon jól illeszkedik egymáshoz.

Az Al(EDTA)OH^{2-} vegyeskomplex képződését ismerve direkt titrálást végeztünk lúgos pH-tartományban. Valójában egy proton felszabadulással járó reakciót figyelhetünk meg, ami a IV.1.4. egyenlet szerinti vegyeskomplex jelenlétével magyarázható.

A $\log K_{\text{Al(NOTA)OH}^-}$ állandó értéke -12,2, ez hat nagyságrenddel kisebb, mint az Al(EDTA)OH^{2-} megfelelő állandója. Igaz, hogy az Al(NOTA)OH^- komplex rendszerét nem tudtuk valódi egyensúlyi rendszerként tanulmányozni, mivel a komplex lassan, de mérhető sebességgel disszociál Al(OH)_4^- és NOTA^{3-} komponensekké. A „gyors” titrálási görbe alapján azonban jól leírható a fenti állandóval. (A „gyors” titrálás során a várakozási idő 40 másodperc volt két NaOH adagolás között). Figyelembe véve az Al(NOTA) stabilitási és protonálódási állandóit, valamint az Al(III) -ion hidrolízis állandóit¹³ a IV.1.5. ábrán látható eloszlás diagramokat tudtuk szerkeszteni. A IV.1.5. baloldali ábráján pH=7-nél látható függőleges vonal a két eloszlás diagram közötti különbségre hívja fel a figyelmet.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata



IV.1.5. ábra Az Al(III)-NOTA rendszer eloszlás görbéje metastabilis állapotban a „gyors titrálás” alapján (*bal*), illetve egyensúlyban (*jobb*) ($C_{\text{Al(III)}}=3,00 \text{ mM}$, $C_{\text{H}_3\text{NOTA}}=3,05\text{mM}$).

Az Al(NOTA)-komplex nagy termodinamikai stabilitásának ellenére $\text{pH} > 8$ fölött kialakul az Al(OH)_4^- -komplex. Ez lassú folyamat, így meg tudtuk határozni a metastabilis Al(NOTA)(OH)^- komplex állandóját és ezzel vált kiszámolhatóvá a IV.1.5. ábra bal oldali eloszlás diagrammja is. Ha azonban elegendő időt várunk az egyensúly kialakulásához, akkor a savas tartományban nincs ugyan változás, de $\text{pH} > 7$ fölött drasztikus változás történik, ahogy azt a IV.1.5. ábra jobb oldali eloszlás görbéjén is láthatjuk. A metastabilis rendszer (IV.1.5. bal ábra) egyensúlyi rendszerré (IV.1.5. jobb ábra) történő átalakulását, azaz az Al(NOTA) disszociáció kinetikáját tovább tanulmányoztuk ^{27}Al -NMR segítségével.

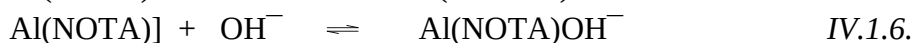
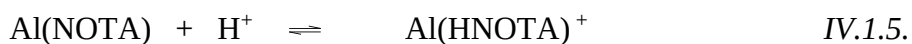
IV.1.2. Al(NOTA)-komplex inertségének vizsgálata ^{27}Al -NMR spektroszkópiás módszerrel

Az élő szervezetben alkalmazott fémkomplexekkel szemben támasztott egyik legfontosabb, ha nem a legfontosabb elvárás, hogy nagy inertséggel rendelkezzenek. Az inertség valójában akkor megfelelő, ha a komplex előbb ürül ki a szervezetből, mintsem mérhetően disszociálna. Az inertség, függetlenül a termodinamikai stabilitástól, megakadályozza az *in vivo* felhasználás közben a (toxikus) fémion és ligandum felszabadulását. Ezért

részletesen vizsgáltuk az Al(NOTA)-komplex kinetikai tulajdonságait, hiszen erre vonatkozó információt nem találtunk az irodalomban.

A fémkomplexek (ML) *in vivo* disszociációja a gyakorlatban akkor fordulhat elő, ha kompetíciós reakció történik a kelátot képző fémion és más esszenciális fémionok (például Zn(II) vagy Cu(II)-ionok) között, vagy az L ligandum és a szervezetben megtalálható ligandumok között. A fémkomplexek disszociációja többféleképpen történhet, spontán, proton-, ligandum- és fémion-asszisztált utak lehetségesek.⁶³ A szakirodalomban elterjedten használják az úgynevezett spotán disszociáció fogalmát, ami alatt a komplexeknek a reakció során egyéb reaktánsok részvétele/közreműködése nélkül bekövetkező disszociációját értjük. A makrociklusos komplexek esetében a spontán bomlás általában mérhetetlenül lassú, a proton-asszisztált bomlás a disszociáció leghatékonyabb útja. A spontán bomlás és a fémionok és/vagy kis esszenciális ligandumok (például karbonát, foszfát és citrát stb.) a nyíltláncú fémkomplexek disszociációjában játszanak fontosabb szerepet. A hidroxidionok szerepére vonatkozóan az irodalom elég szegényes, noha az erősen hidrolizáló és az amfoter fémek komplexeinél kézenfekvő ennek lehetősége.⁶

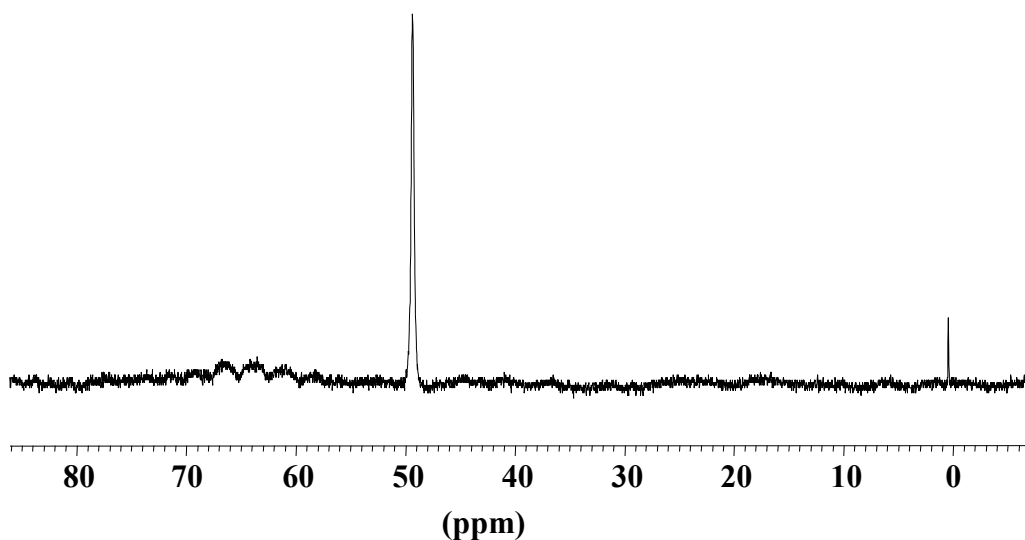
Esetünkben mind savas, mind lúgos körülmények között vizsgáltuk az Al(NOTA)-komplex disszociációját, olyan különböző pH-értékeknél, ahol a komplex termodinamikailag instabil. Így az Al(NOTA)-komplex inertségét jellemezhetjük H⁺- és OH⁻-asszisztált disszociációs reakcióutakkal, ahol a protonált vagy a terner-hidroxo vegyeskomplexek képződnek, mint köztitermékek a reakció során. Ezeket a lehetséges reakcióutakat, a „köztitermékeket” mutatjuk be a IV.1.5. és IV.1.6. egyenletekkel.



Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

$$-\frac{d[\text{Al(OTA)}]_t}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{Al(OTA)}]_t \quad \text{IV.1.7.}$$

ahol a k_{obs} a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó, Al(OTA)_t az Al(OTA) részecske t időpillanatbeli koncentrációját jelöli. A reakciókat pszeudo-elsőrendű körülmények között vizsgáltuk (IV.1.7. egyenlet), amit a nagy OH^- - és H^+ -ion koncentrációval biztosítottunk. Annak érdekében, hogy információt kapjunk savas pH-n a komplex várhatóan lassú disszociációjáról, a reakciót nagy savkoncentrációk mellett vizsgáltuk.⁴ A IV.1.6. ábra az 1 M HCl koncentráció mellett felvett ^{27}Al -NMR spektrumot mutatja. Jól látszik, hogy az Al(III) teljes koncentrációjának kb. 1,5%-a jelent meg 0 ppm-nél 16 nap elteltével, ami a szabad Al(III)-ionhoz rendelhető. A Gd(DOTA)^- felezési ideje ilyen körülmények között néhány óra,⁴ ami azt jelzi, hogy a mi rendszerünk sav-asszisztált disszociációja nagyon lassú folyamat.

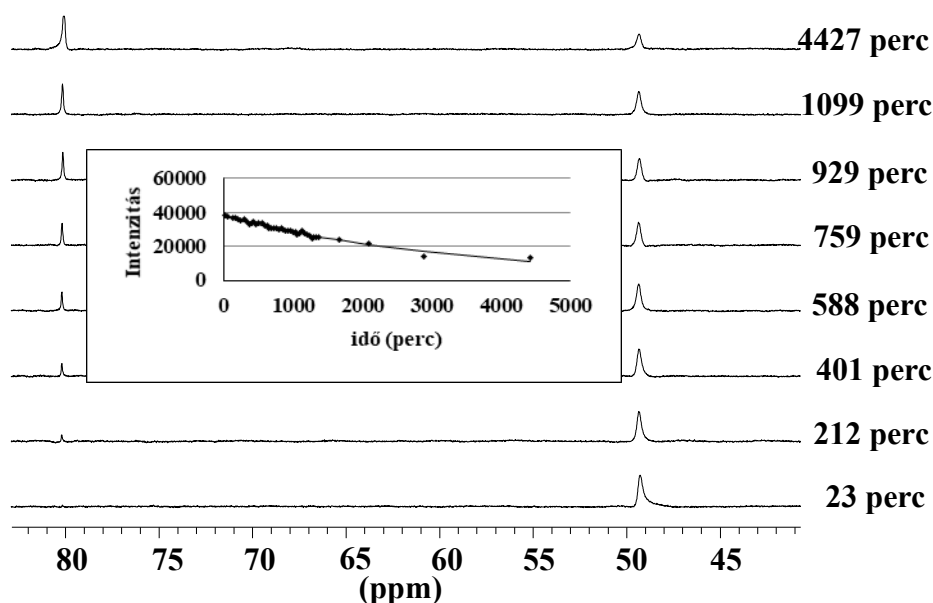


IV.1.6. ábra 1 mM Al(OTA) -komplex ^{27}Al -NMR spektruma 1 M HCl-oldatban 16 nap várakozás után

Az ML összetételű aminopolikarboxilát komplexek proton-asszisztált disszociációjának első lépése a ligandum egyik „karjának” protonálódása. A proton a második lépésben a makrociklusos gyűrű egyik nitrogénjére kerül át,

melyet a komplex disszociációja követ. Az eredmények alapján elmondható, hogy az Al(NOTA)-komplex kompakt szerkezete gátolja ezt a proton-transzfer reakciót a donoratomok között, ami nagyon nagy inertséget eredményez savas közegben.

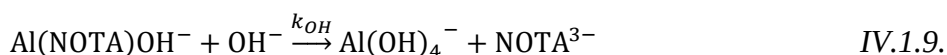
Az irodalomból jól ismert, hogy az Al(III)-ion lúgos pH-tartományban $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ -komplekként van jelen vizes oldatban, ezért tanulmányoztuk az Al(NOTA)-komplex disszociációját lúgos körülmények között. A vizsgálatokhoz 4 db NMR mintát készítettünk, melyek 1 mM Al(NOTA)-komplexet és 0,05-0,5 M NaOH-ot tartalmaztak. A disszociációs reakciót ^{27}Al -NMR spektroszkópiás módszerrel követtük 3 napon keresztül.



IV.1.7. ábra Az 1 mM Al(NOTA) komplex disszociációja 0,5 M NaOH-oldatban az idő függvényében; kiemelve az Al(NOTA) jelintenzitás csökkenését az idő függvényében.

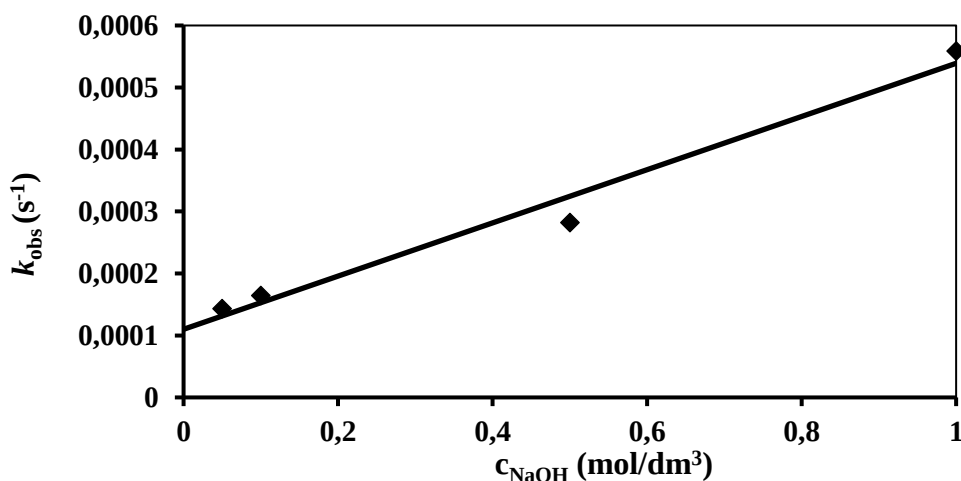
A disszociációs reakciót az Al(NOTA)-komplex (49 ppm) és az alumínát (80 ppm) jelintenzitás változásán keresztül is tudtuk követni, ahogy az a IV.1.7. ábrán is látható. Az eredmények alapján elmondható, hogy az Al(NOTA) disszociációja viszonylag lassú folyamat, hiszen 0,5 M OH^-

koncentrációjú oldat esetében is több mint 3 nap kellett az egyensúly eléréséhez. Az intenzitás csökkenést ábrázolva az idő függvényében kiszámítottuk az elsőrendű sebességi állandókat minden NaOH koncentrációnál. A IV.1.8. ábrán látható, hogy a reakciósebesség arányos a NaOH koncentrációval. Figyelembe véve, hogy az Al(NOTA)-komplex mellett jelen van az Al(NOTA)OH^- vegyeskomplex is, a NaOH hatására lejátszódó disszociációs reakciókra a IV.1.4 és IV.1.5. egyenletek által leírt reakcióutakat feltételezzük. A IV.1.8. egyenlet az Al(NOTA)OH^- -komplex spontán (k_0) disszociációját írja le, míg a IV.1.9. egyenlet a vegyeskomplex hidroxid-asszisztált (k_{OH}) disszociációját mutatja.



A lúgos közegben a sebességi állandó a IV.1.10. egyenlettel számítható ki:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_1[\text{OH}^-] \quad \text{IV.1.10.}$$



IV.1.8. ábra A pszeudo-elsőrendű sebességi állandó (k_{obs} (25 °C, 0,15 M NaCl) változása a NaOH-koncentráció függvényében. Az illesztett egyenes tengelymetszete a k_0 , meredeksége a k_1 állandót adja, lsd. IV.1.3. táblázat.

A IV.1.10. egyenlet felhasználásával illeszteni tudtuk a spontán- (k_0) és a hidroxid-asszisztált (k_1) sebességi állandók értékeit, mely eredmények a IV.1.3. táblázatban láthatóak.

IV.1.3. táblázat Az $\text{Al}(\text{NOTA})(\text{OH})^-$ -komplex spontán- és hidroxid-asszisztált disszociációjának sebességi állandói, illetve a disszociáció felezési ideje ($\text{pH}=7,4$)

k_0/s^{-1}	$(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-6}$
$k_1/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$(6,5 \pm 0,5) \cdot 10^{-6}$
$t_{1/2}/\text{h}$	94

Fiziológias körülményekre (a vészérum pH-ja 7,4) kiszámítottuk a disszociációs reakció felezési idejét ($t_{1/2}$), ami 94 óra. A szervezetben a fémkomplex vesén át történő kiválasztásának felezési ideje körülbelül 1,5 óra, ezek alapján az $\text{Al}(\text{NOTA})$ -komplex maga (mint ^{18}F -kötő anyag) kellően inert, így biztonságosnak tekinthető.

IV.1.3. $\text{Al}(\text{NOTA})\text{F}^-$ vegyeskomplex egyensúlyi vizsgálata

Az $\text{Al}(\text{NOTA})$ -komplex vegyes fluoro-komplexének egyensúlyi vizsgálatai valójában nem hoztak sikert, fluorid-szelektív elektróddal sem, ^{19}F -NMR technikával sem tapasztaltunk szobahőmérsékleten kölcsönhatást, ami az $\text{Al}(\text{NOTA})$ kiugró inertsége és kompakt szerkezete alapján volt értelmezhető. Ez az „eredmény” ugyanakkor alapvetően eltért attól, amit néhány irodalmi közlemény alapján vártunk. Fodor Tamás doktori dolgozata részletezi,⁵² hogy milyen módszerekkel hozható létre vegyeskomplex metastabilis rendszerekben, de hosszabb idő után minden esetben megtörtént a NOTA részleges kiszorítása, AlF_x^{+3-x} komplexek ^{19}F -NMR jeleit észleltük. (Erre utaló adatokat a radiokémiai munkák nem említene, bár nem zárható ki, hogy jelzési folyamatban az ilyen jellegű szennyezésektől megtisztították a

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

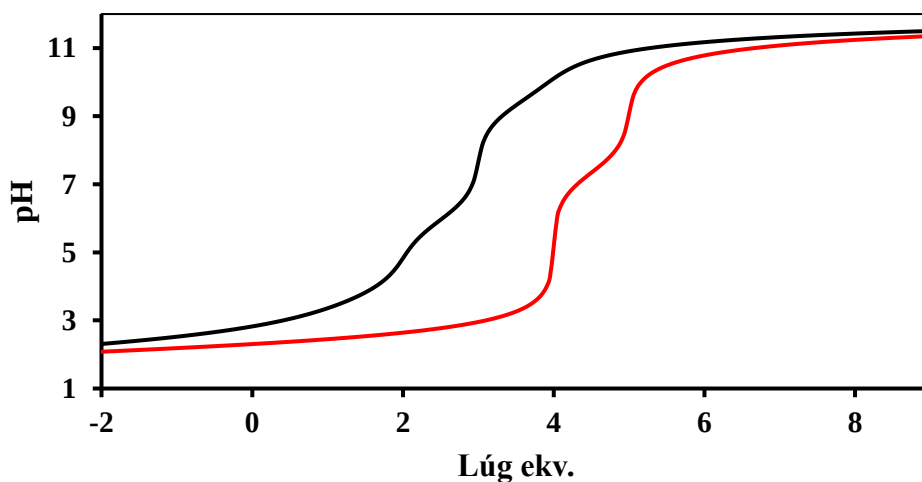
készítményeket.) Mindenesetre a további egyensúlyi és kinetikai vizsgálatok számunkra érdektelenné váltak, ugyanakkor távlatilag tervezzük két acetát- és egy horgonycsoportot tartalmazó modell-ligandummal (pl. Bz-NODA²⁵) az Al(L)F vegyeskomplexek tanulmányozását.

IV.1.4. Al(CDTA)⁻ és az Al(CDTABBA)⁺-komplexek és Al(CDTA)F²⁻ és Al(CDTABBA)F vegyeskomplexeik vizsgálata

A makrociklusos ligandumok fém- és vegyeskomplex képződési nehézségeit (lassúságát, elégtelen szabályozhatóságát) megtapasztalva az Al(III)-NOTA-F⁻ rendszerben, a további vizsgálatok során nyíltláncú ligandumokkal próbálkoztunk, mely kísérletekhez a H₄CDTA és a H₂CDTABBA ligandumokat választottuk. Olyan (nyíltláncú) ligandumokat kell keresnünk, amikkel a komplexképződési reakciók gyorsak, a termodinamikai stabilitás kellően nagy, de mindenekelőtt a vegyeskomplexnek olyan inertnek kell lennie, ami egybentartja a részecskét addig, míg az ki nem ürül a szerkezetből, vagy a radioaktív bomlás be nem fejeződik.

Kutatócsoportunk jelentős tapasztalatokat halmozott fel az MRI kontrasztanyagok fejlesztése során abban, hogy a ligandumok szerkezetének módosításával (pl. a váz ill. az oldalláncok merevítésével) hogyan javítható egy fémkomplex inertsége.^{64,65} Célul tűztük ki azt, hogy a CDTA és CDTABBA ligandumok Al(III) törzs- és fluoro- komplexeire az Al(EDTA)F⁻ vegyeskompleksszel összehasonlítható adatokat gyűjtsünk. A rendszerek jellemzéséhez elsőként a ligandumok protonálódási sajátságait kellett megvizsgálunk. A vizsgálatokat pH-potenciometriás módszerrel végeztük el, majd a titrálási adatokból számítottuk ki a ligandumok protonálódási állandóit a PSEQUAD program segítségével.⁵⁶ Az eredményeket a CDTA példáján mutatom be, a két rendszer hasonlósága miatt. A CDTA ligandum és az Al(III)-komplex titrálási görbéi a IV.1.11. ábrán láthatóak. Az Al(NOTA)

rendszerrel ellentétben itt használhattunk direkt pH-potenciometriás módszert az Al(III)-komplexek vizsgálatához, mivel gyorsan képződnek a komplexek.



IV.1.11. ábra A H_4CDTA ligandum (**fekete**) és az $Al(III)$ – $CDTA$ rendszer titrálási görbéje (**piros**) ($C_{(CDTA)}=2,00$ mM, $C_{(Al(III))}=2,00$ mM, $C_{(H^+)}=4,00$ mM 0,15 M NaCl, 25 °C)

A pH-potenciometriás adatokat PSEQUAD program segítségével illesztettük és megkaptuk a komplexek stabilitási, protonálódási és hidrolízis állandóit. Ezek az állandókat a IV.1.4. táblázatban láthatóak.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

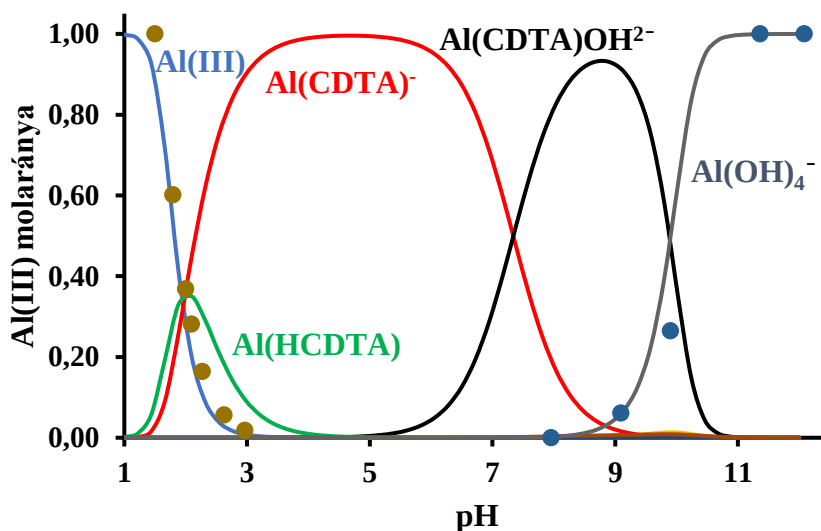
IV.1.4. táblázat A H₄CDTA és a H₂CDTABBA ligandumok protonálódási állandói, illetve az Al(CDTA)⁻ és az Al(CDTABBA)⁺-komplexek stabilitási állandói (25 °C, 0,15 M NaCl). Az EDTA ligandumra vonatkozó irodalmi adatok összehasonlításra szolgálnak.

	H ₄ CDTA	H ₂ CDTABBA	H ₄ EDTA	
logK_H¹	9,36 ^[a]	8,55 ^[c]	9,28 ^[d]	
logK_H²	5,95 ^[a]	4,40 ^[c]	6,04 ^[d]	
logK_H³	3,62 ^[a]	1,98 ^[c]	2,72 ^[d]	
logK_H⁴	2,57 ^[a]	-	1,99 ^[d]	
logK_H⁵	1,49 ^[a]	-	1,11 ^[d]	
ΣlogK_i^H	22,99	14,89	21,14	
logK_{AIL}	16,66 (1)	18,50 ^[b]	7,2 (1)	16,13 ^[e]
logK_{AIL}^H	1,99 (2)	-	-	2,41 ^[e]
logK_{AIL}^{OH}	-7,34 (5)	-	-	-5,81 ^[e]
logK_{AIL}^{OH2}	-11,45 (5)	-	-	-

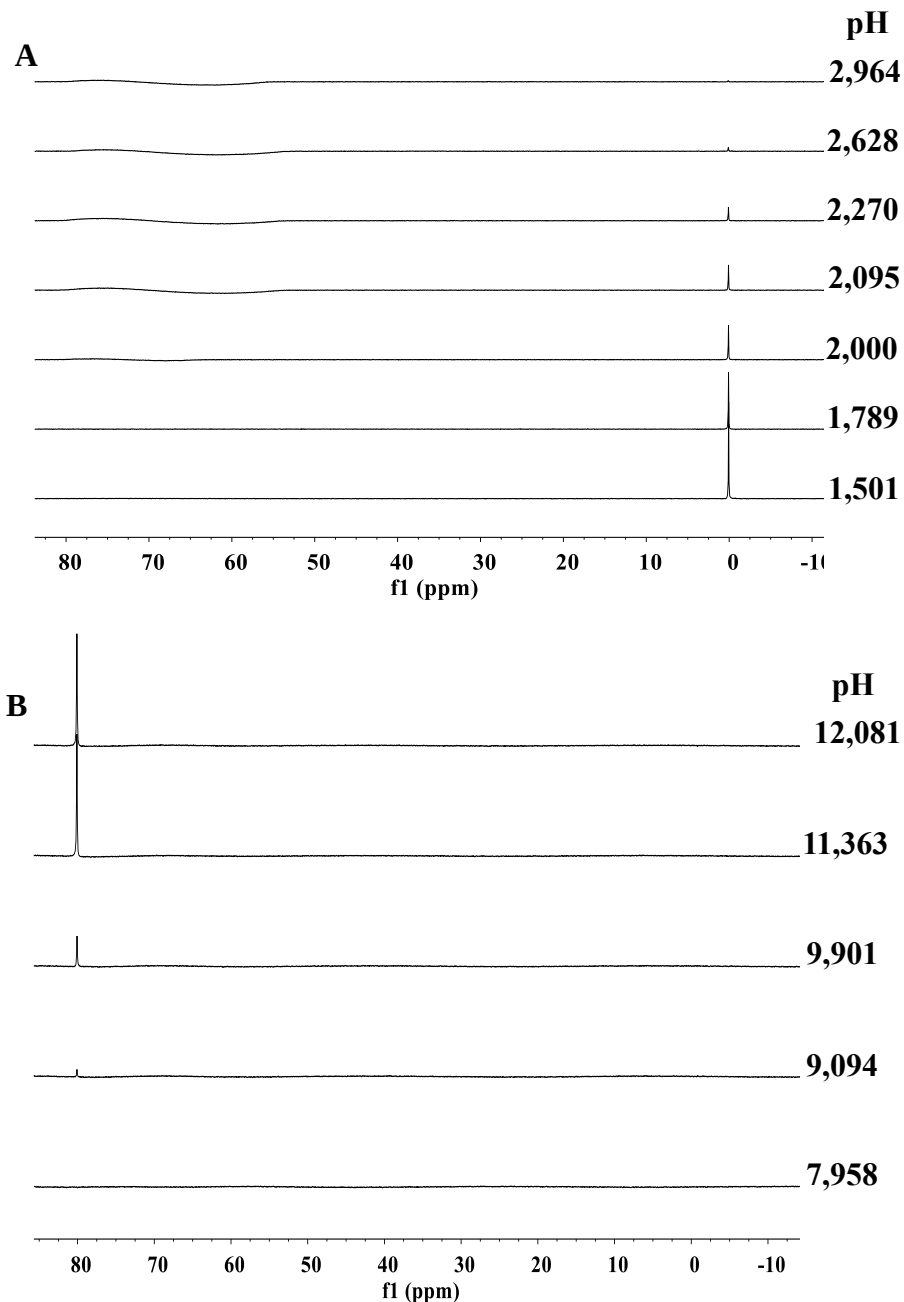
^[a]Ref.⁶⁶, ^[b]Ref.⁴⁸ Spektrofotometria, 0,2 M NaClO₄ vagy LiClO₄ ^[c]Ref.⁶⁷ ^[d]Ref.⁶⁸
^[e]Ref.¹⁸ 0,5 mol/dm³ KNO₃

A ligandumok protonálódási állandói alapján megállapítható, hogy a CDTA ligandum állandói nagyobbak az EDTA állandóinál. A CDTABBA protonálódási állandói kb. egy-másfél nagyságrenddel kisebbek a CDTA megfelelő állandóinál. A CDTABBA két karboxilát oldalláncának butilamid-csoportra történő cseréje miatt kettővel kevesebb protonálható csoportja van, így nagy mértékben csökken a ligandum összbázicitása, emiatt a fémkomplexek stabilitási állandói esetében is csökkenésre számíthatunk. Az Al(CDTA)⁻ és az Al(EDTA)⁻-komplexek stabilitási állandóinak értéke csak kb. 0,5 logK egységgel tér el, míg az Al(CDTABBA)⁺ stabilitási állandója 9-10 nagyságrenddel kisebb ezeknél. Al(CDTA)⁻-komplexnél (hasonlóan az Al(EDTA)⁻-hoz) protonált, ill. hidroxo-vegyeskomplexeket is sikerült kimutatnunk, míg az Al(CDTABBA)⁺ esetében ilyen komplexeket nem tudtunk azonosítani.

Az $\text{Al}(\text{CDTA})^-$ -komplex esetében a stabilitási, protonálódási és hidrolízis állandókat NMR módszerrel is igazoltuk. A IV.1.12. ábrán látható eloszlás diagramra feltettük a ^{27}Al -NMR spektrumok alapján számított koncentráció értékeket. Az ábrán látható, hogy a két módszer jó egyezést mutat. A IV.1.13. A és a B ábrán láthatók a savas és lúgos pH-tartományban felvett ^{27}Al -NMR spektrumok. A komplex jele nem jelenik meg a spektrumokban, ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy nem elég szimmetrikus. A komplexképződést az ^{27}Al -NMR spektrumokban a szabad $\text{Al}(\text{III})$ -ion jelének (0 ppm) eltűnésével tudjuk követni. Nagyobb pH-nál megjelenik a $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ jele a spektrumban 80 ppm-nél, ami a komplex disszociációjára utal.



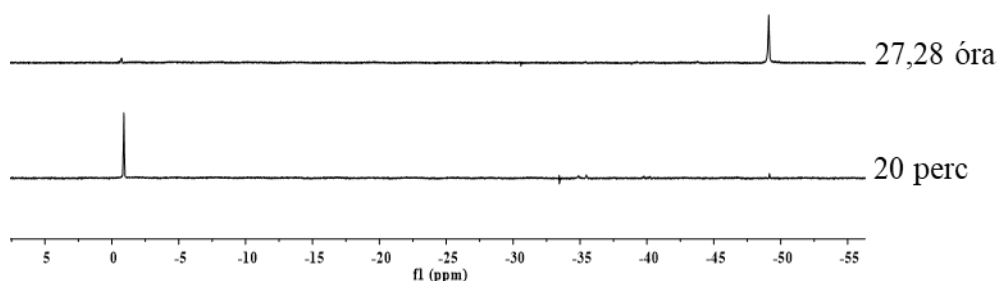
IV.1.12. ábra Az $\text{Al}(\text{III})$ -CDTA rendszer részecske eloszlási görbéje (a vonalak a potenciometriás modell adataival számolt görbék, lásd. IV.1.4. táblázat). A pontok az $\text{Al}(\text{III})$ -ion (●) és az $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ részecskék a ^{27}Al -NMR-rel mért koncentrációját mutatják. ($C(\text{Al}(\text{III}))=C(\text{CDTA})=5\text{ mM}$, $0,15\text{ M NaCl}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$).



IV.1.13. ábra Al(III)-CDTA rendszer ^{27}Al -NMR spektrumai savas (A) és lúgos (B) pH-tartományban ($c_{\text{Al(III)}}=5 \text{ mM}$, $c_{\text{CDTA}}=5 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 298 K)

Vizsgáltuk az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ és $\text{Al}(\text{CDTABBA})\text{F}$ vegyeskomplexek képződését is ^{19}F -NMR segítségével. Az $\text{Al}(\text{EDTA})\text{F}^{2-}$ vegyeskomplex

képződésének korábbi részletes vizsgálata arra az érdekes eredményre vezetett, hogy a reakció nem pillanatszerű, és gyorsabb HF-dal, mint a deprotonált F^- -dal.⁶⁹ Az $Al(CDTA)F^{2-}$ -komplex képződése sem igazán gyors, a IV.1.14. ábrán látható, hogy a komplex összemérését követően a rendszerben szinte csak szabad fluorid-ion van (-1 ppm), majd 1 nap elteltével a szabad fluoridion jele alig látható, míg -49 ppm-nél megjelent egy új jel, ami feltételezéseink szerint az $Al(CDTA)F^{2-}$ vegyeskomplex jele. (Az $Al(EDTA)F^{2-}$ vegyeskomplex jelének kémiai eltolódása -49,2 ppm.)⁶⁹

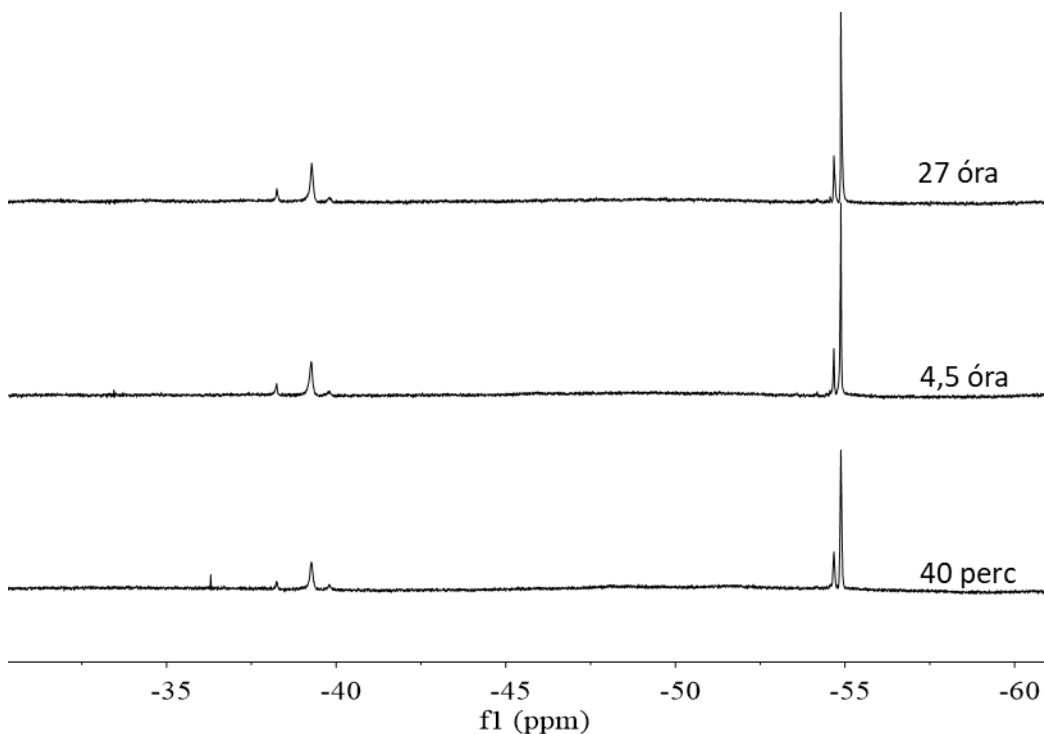


IV.1.14. ábra Az $AlCDTA^-F^-$ rendszer 376,5 MHz ^{19}F -NMR spektruma frissen készült és 1 napos oldatban. ($C_{Al(CDTA)^-}=5$ mM, $C_{F^-}=5$ mM, $C_{HAc-NaAc}=30$ mM; pH=4,8, 298 K)

A IV.1.15. ábra bemutatja az $Al(CDTABBA)F$ vegyeskomplex ^{19}F -NMR spektrumait. A komponensek összemérése után kevesebb, mint 1 órával már nem mérhető a szabad fluoridion jele a spektrumban. A vegyeskomplexhez -55 ppm-nél valójában két jel tartozik, ez valószínűleg a vegyeskomplex eltérő izomereikhez köthető. A ciklohexán gyűrű miatt kialakulhat cisz- és transz-CDTABBA ligandum is, a nagy térigényű butilcsoportok az amidcsoportok szabad rotációját is gátolhatják, ami a vegyeskomplex NMR spektrumában is megmutatkozhat, azaz a két butilamidcsoport inertté teszi a molekulát. Az izoméria típusa a rendelkezésünkre álló adatok alapján nem dönthető el. (Hasonló jelenségről a IV.3. fejezetben, a $Tl(CDTABBA)I$ vegyeskomplexek kapcsán is lesz szó.) A spektrumokban -35 és -40 ppm között sajnos az $(AlF)_x$ komplexek jeleit is láthatjuk, azaz a szerves ligandumot már 1 ekvivalens

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

fluorid is részben kiszorítja. Az Al(CDTABBA)F vegyeskomplex a gyors képződése után sem bomlik el, mivel 1 nap elteltével is jelen van a vegyeskomplex jele a spektrumban, valamint nincs szabad fluoridionhoz rendelhető jel sem. Ennek a meglehetősen bonyolult rendszernek az egyensúlyi és a potenciális orvosdiagnosztikai alkalmazás szempontjából még fontosabb bomláskinetikai vizsgálatait már nem fértek bele ebbe a PhD munkába.



IV.1.15. ábra Az $\text{Al(CDTABBA)}^+ - \text{F}^-$ rendszer 376,5 MHz ^{19}F -NMR spektrumának változása az időben. ($c_{\text{Al(CDTABBA)}^+} = 5 \text{ mM}$, $c_{\text{F}^-} = 5 \text{ mM}$, $c_{\text{HAc-NaAc}} = 30 \text{ mM}$; pH=4,8, 298 K)

Meghatároztuk az Al(CTDA)F^{2-} - és a Al(CDTABBA)F -komplex T_1 relaxációs idejét a ^{19}F -NMR spektrumok alapján. Az Al(CTDA)F^{2-} -komplex esetében 1 jel rendelhető a vegyeskomplexben kötött F^- -ionhoz, ennek T_1 relaxációs ideje 0,64 s. Az Al(CDTABBA)F -komplex esetében 2 jel rendelhető a vegyeskomplexhez, az első (nagyobb) jel T_1 relaxációs ideje 0,37 s, míg a második komplexhez rendelhető (kisebb) jel T_1 relaxációs ideje 0,41 s lett. Referenciaként megmértük a 10 mM NaF (10% D_2O) oldat T_1 relaxációs

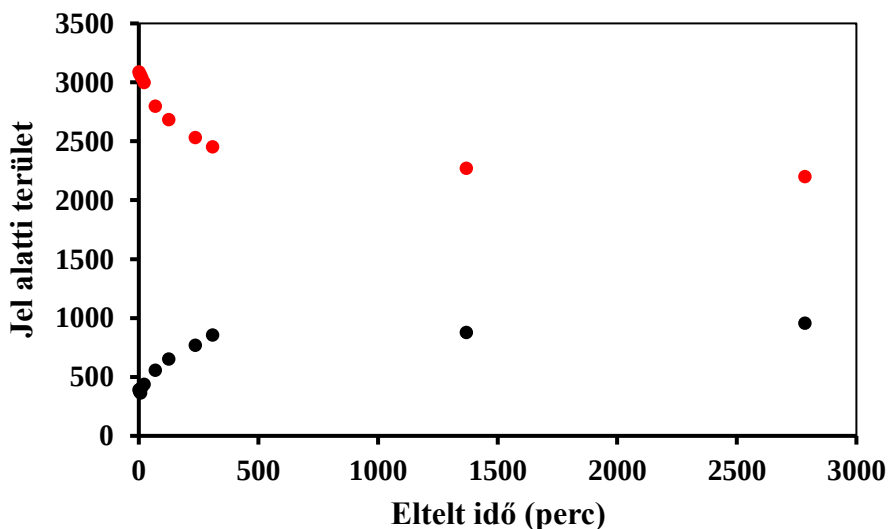
idejét is, mely esetében 1,82 s-ot kaptunk. Az Al-komplexekben mért relaxációsebesség növekedés tehát jelentős, bár messze elmarad az irodalmi összefoglalóban említett Gd-komplexekben mért növekedéstől,²⁶ a későbbiekben további vizsgálatokat tervezünk a részletek tisztázására.

Érdekes eredményeket hozott viszont a $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ vegyeskomplex bomlásának vizsgálata. Ha egy előre elkészített $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ oldat pH-ját 4,8-ről HEPES puffer hozzáadásával 7,5-re változtatjuk, akkor a következő reakció indul el:



A reakció a felszabaduló fluorid ion növekvő és a fluoro-vegyeskomplex csökkenő ^{19}F -NMR jelének intenzitásváltozásán is követhető. (A vegyeskomplex valójában két jelet ad, a kis intenzitású jel a „minor” izomer lehet, aminek az intenzitása nehezen mérhető, így figyelmen kívül hagytuk.)

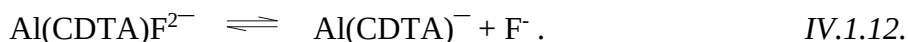
Tipikus kinetikai görbéket mutat a IV.1.16. ábra:



IV.1.16. ábra. A 376,5 MHz ^{19}F -NMR jelek intenzitásának változása az időben $\text{Al}(\text{CDTA})^{-} - \text{F}^{-} - \text{OH}^{-}$ egyensúlyi rendszerben. A $c_{\text{Al}(\text{CDTA})}$ (piros) = $c_{\text{F}^{-}}$ (fekete) = 5,0 mM, kezdeti pH = 4,8 oldat pH-ját HEPES pufferrel (40 mM) pH = 7,5-re állítottuk.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

A folyamat leírásánál ezen a pH-n a hidroxokomplex mellett figyelembe kell vennünk a törzskomplexet is, amely egyébként spontán disszociációval is képződhet:



Továbbá gyorsan beálló protonálódási-deprotonálódási egyensúlyokat feltételezünk, és az állandó pH-n a szigorúan arányos komponenseket összevonva kezeljük. Az egyensúlyi állandók közelítő értékeivel számolva:

$$[\text{Al(CDTA)}^{-}] = 10^{7,34} \cdot [\text{Al(CDTA)(OH)}^{2-}] \cdot [\text{H}^{+}] \quad \text{IV.1.13.}$$

$$[\text{HF}] = 10^{2,9} \cdot [\text{H}^{+}] \cdot [\text{F}^{-}] \quad \text{IV.1.14.}$$

Bevezetjük a következő látszólagos komponens-koncentrációkat:

$$[\text{A}] = [\text{Al(CDTA)(OH)}^{2-}] + [\text{Al(CDTA)}^{-}]$$

$$[\text{B}] = [\text{F}^{-}] + [\text{HF}]$$

$$[\text{AB}] = [\text{Al(CDTA)F}^{2-}]$$

A reakciókat állandó pH-n az egyensúlyra vezető



kinetikai modellel írjuk le. A sebességi egyenlet:

$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = k_d \cdot [\text{AB}]_t - k_f \cdot [\text{A}]_t \cdot [\text{B}]_t \quad \text{IV.1.16.}$$

Az AB látszólagos képződési állandója:

$$K = \frac{k_f}{k_d} = \frac{[AB]_{\infty}}{[A]_{\infty} \cdot [B]_{\infty}} \quad IV.1.17.$$

Az anyagmérleg:

$$[A]_t + [AB]_t = c = [B]_t + [AB]_t \quad IV.1.18.$$

A ^{19}F -NMR jelek integráljából egyszerűen számolható az F^-/HF jel integráljának és az összintegrálnak az aránya, amit az $y = \frac{[B]}{c}$ móltörttel azonosítunk. A $\{t, y_t\}$, vagyis {idő, fluorid-móltört} adatpárookra a SCIENTIST programmal illesztettük a modellnek megfelelő explicit függvényt. A matematikai részletek és az ábra a Függelékben látható. A paraméterek értékének becslésére a következőket kaptuk (zárójelben százalékos hibájuk):

$$k_d = 1,76 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} (7,7 \%), \quad k_f = 3,2 \cdot 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1} (10,2 \%)$$

$$K = 1816 \text{ mol}^{-1} (4,3 \%), \quad \log K = 3,26 (\pm 0,02),$$

A reakció felezési ideje 133 perc.

A k_d , k_f és K látszólagos állandók elvileg nem függenek a koncentrációtól, csak a pH-tól. A teljes kinetikai egyenlet meghatározása (vagyis a pH-függés vizsgálatával a spontán és OH^- -aszisztált diszociáció szétválasztása) azonban nem fért bele a jelen program idejébe, további munkát kíván. A vegyeskomplex képződési állandója viszont megbecsülhető a K látszólagos állandóból, mert a IV.1.13. és IV.1.14. összefüggések segítségével könnyen belátható, hogy

$$K = \frac{[AB]_{\infty}}{[A]_{\infty} \cdot [B]_{\infty}} = \frac{[\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}]_{\infty}}{[\text{Al}(\text{CDTA})^-]_{\infty} \cdot [\text{F}^-]_{\infty}} \cdot \frac{1}{(1 + 10^{-7,34 + \text{pH}}) \cdot (1 + 10^{2,9 - \text{pH}})} \quad IV.1.19.$$

, amiből a $\lg K(\text{Al}(\text{CDTA})^- + \text{F}^- = \text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}) = 3,65$ becslést kapjuk (pH=7,5).

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

Az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ vegyeskomplex stabilitása elmarad ugyan az $\text{Al}(\text{EDTA})\text{F}^{2-}$ stabilitásától ($\log K_{\text{Al}(\text{EDTA})\text{F}^{2-}}=4,8$), mivel azonban az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{OH}^{2-}$ hidroxó vegyeskomplex stabilitása is számottevően alatta marad az EDTA-analógénak, a vérplazma pH-ján legalább olyan, ha nem kedvezőbb ennek a fluorokomplexnek a képződése termodinamikai szempontból.

IV.2. Ga(III)-DATA^m-, Ga(III)-DATA^{5m}-, Ga(III)-PID(A)- és Ga(III)-PID(B)-komplexek vizsgálata

IV.2.1. A DATA^m, DATA^{5m}, PID(A) és a PID(B) ligandumok komplexképző sajátosságai

A kutatócsoportunkban korábban már vizsgálták az AAZTA ligandumot, mely magában hordozza a nyíltláncú ligandumokra jellemző gyors komplexképződést és a makrociklusos ligandumok nagy inertségét. Az AAZTA ligandumok eredményeiből kiindulva a molekula módosításaival tovább finomhangolhatóak a kedvező tulajdonságok. Az általunk vizsgált DATA^m ligandum esetében az IMDA-csoport egy karboxilátcsoportját metilcsoportra cserélték, majd a DATA^{5m} esetében a gyűrű metilcsoportját cserélték egy n-pentánsav molekularészre, amivel a ligandumot bifunkciósá tették. Az AAZTA ligandummal képződő komplexek disszociációs reakcióinak lassítása érdekében a héttagú homopiperazin gyűrű merevítésével módosították a ligandum alapvázát (CyAAZTA). Azonban a héttagú gyűrű tovább merevíthető az egyik gyűrű nitrogént is magában foglaló piperidin csoport beépítésével, amelynek helyétől függően megkapjuk az általunk is vizsgált (4R*,10aS*)-PIDAZTA, (4R*,10aR*)-PIDAZTA ligandumokat. A dolgozat elején a képletgyűjtemény grafikusán szemlélteti ezeket a módosításokat, pirossal jelezve az alapligandumhoz képest módosított részét a molekulának. A ligandumok szerkezeti változtatásával a hétfogú AAZTA ligandumhoz képest eggyel csökkent a ligandumok fokszáma, az általam vizsgált ligandumok esetében. (A korábban már tanulmányozott, összehasonlításra szolgáló CyAAZTA ligandumot is feltüntettük.)

A Ga(AAZTA)⁻ alapkomplexet részletesen vizsgálták pH-potenciometria, valamint ¹H- és ⁷¹Ga-NMR spektroszkópia alkalmazásával. A makrociklusos komplexekhez képest a Ga(AAZTA)⁻-komplex képződése

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

gyorsabb, továbbá egy meglepően stabil $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ részecske képződését mutatták ki $\text{pH} > 3$ tartományban. A $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplexben a ligandum csak 5 donoratommal (három N-atom és két O-atom) koordinálódik a fémionhoz, míg a Ga(III) hatodik koordinációs helyét egy OH^- -ion foglalja el. A $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ vegyeskomplex a domináns részecske a $\text{pH}=6-10$ közötti tartományban. Vizsgálták a komplex inertségét Cu(II)-ionnal való fémioncsere, valamint transzferinnel való ligandumcsere reakciók követésével. A $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplex disszociációja lejátszódhat spontán és OH^- -ion asszisztált úton, amelyet a szabad Ga(III)-ion és az AAZTA^{4-} ligandum a transzferrinnel, illetve a Cu(II)-ionnal lejátszódó pillanatszerű komplexképzése követ.¹⁰ A $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ vegyeskomplekre számított felezési idő 24 óra fiziológiás körülmények között, ami elmarad a klinikumban alkalmazott makrociklusos komplexekéhez képest, (Ga(NOTA): $t_{1/2}$ =néhány hét ($\text{pH} > 13$)⁷⁰ és Ga(DOTA): $t_{1/2}=6,2$ óra ($\text{pH}=10$)²⁹), de így is elégséges a radioizotóp bomlási felezési idejét (67,7 perc) figyelembe véve.

A közelmúltban több módon is próbálták módosítani az AAZTA ligandumot annak érdekében, hogy minél gyorsabban reagáló és stabilabb komplexképző ágenst hozzanak létre. Az általam vizsgált négy AAZTA származék a hatfogú 1,4-di(acetát)-6-metil-(amino(metil)-acetát-)perhidro-1,4-diazepán (DATA^{m}) ligandum, a bifunkciós analógja a 1,4-di(acetát)-6-pentánsav-(amino(metil)-acetát-)perhidro-1,4.-diazepán ($\text{DATA}^{5\text{m}}$), és a 4-amino-4-metilperhidro-pirido[1,2-a][1,4]diazepin-N,N',N'-triacetsav (PIDAZTA) két izomerje, a **(4R*,10aS*)-PIDAZTA (PID(A))** és a **(4R*,10aR*)-PIDAZTA (PID(B))** voltak. A fenti módosítások nagy mértékben befolyásolhatják a képződő fémkomplexek egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti tulajdonságait, érdekes feladatot adva ezzel számomra.

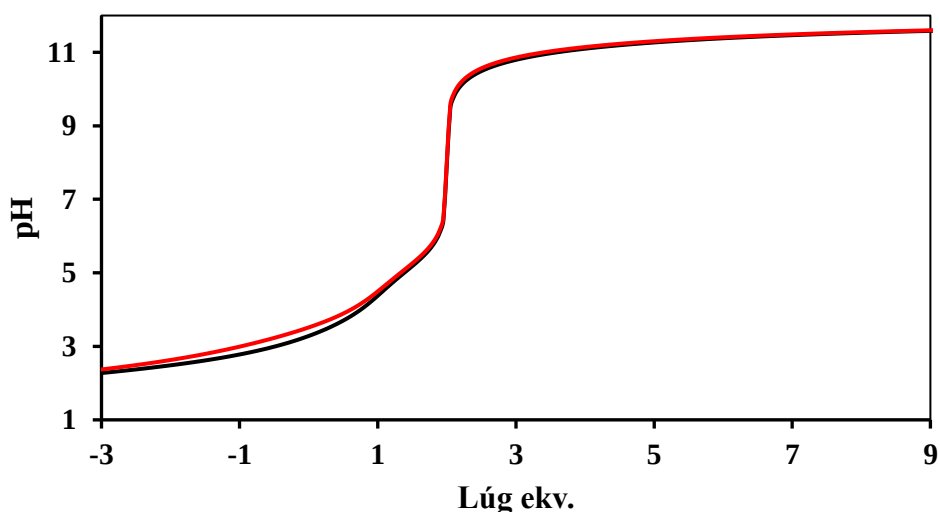
Az DATA^{m} , $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) és a PID(B) ligandumok egyensúlyi sajátosságainak megismeréséhez elengedhetetlen a protonálódási állandók

meghatározása, amelyeket a ligandumok pH-potenciometriás titrálásainak eredményeiből számítottunk. A protonálódási folyamatokat a IV.2.1. egyenlettel írhatjuk le, az állandókat pedig a IV.2.2. egyenlettel definiálhatjuk:



$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad IV.2.2.$$

A DATA^m és PID(B) ligandumok titrálási görbéi a IV.2.1. ábrán (a DATA^{5m} és az PID(A) ligandumok titrálási görbéi a Függelékben az F.2. ábrán), míg a számított protonálódási állandók a IV.2.1. táblázatban láthatóak. Az eredményeket az AAZTA és a CyAAZTA protonálódási állandóival hasonlítottuk össze.



IV.2.1.ábra A DATA^m (fekete) és PID(B) (piros) ligandumok titrálási görbéi.
($C_{(DATA^m)}=2,00$ mM; $C_{(PID(B))}=2,00$ mM, $C_{(HCl)}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

IV.2.1. táblázat A DATA^m, DATA^{5m}, PID(A), PID(B), CyAAZTA és az AAZTA ligandumok protonálódási állandói (0,15 M NaCl, 25 °C)

	H ₃ DATA ^m	H ₄ DATA ^{5m}	H ₄ PID(A)	H ₄ PID(B)	CyAAZTA ^[a]	H ₄ AAZTA ^[b]
logK₁^H	11,27 (1)	11,39 (1)	11,37 (1)	11,67 (1)	10,48	10,06
logK₂^H	5,15 (2)	5,30 (2)	5,88 (2)	5,22 (2)	6,43	6,50
logK₃^H	3,49 (1)	4,35 (2) -COOH	3,56 (3)	3,67 (2)	4,23	3,77
logK₄^H	2,08 (2)	3,45 (2)	2,69 (2)	3,02(3)	2,76	2,33
logK₅^H	–	2,28 (4)	-	1,28 (4)	1,68	1,51
ΣlogK_i^H	21,99	26,77 / 22,42 ^[c]	23,5	24,85	25,58	24,17

^[a]Ref.⁷¹ ^[b] Ref.¹⁰, ^[c] Az összbázicitás értéke a (koordinációban részt nem vevő) valerinánsav (pirossal jelzett állandójának) figyelembevétele nélkül.

Az AAZTA ligandum protolálódási lépéseit korábban már részletesen tanulmányozták kutatócsoportunkban ¹H-NMR spektroszkópai módszerrel.⁹ Az első protonálódás a gyűrű és az exociklusos nitrogén atomokon történik. (A protonálódás részben a homopiperazin gyűrű, részben pedig az IMDA nitrogén atomokon következik be). A második protonálódási lépés a gyűrű nitrogénekhez rendelhető, miközben az első proton eltolódik az IMDA csoport nitrogén atomjára a protonált gyűrű és az exociklusos nitrogének között fellépő elektrosztatikus taszítás következtében. A további protonok belépése a gyűrű karboxilátcsoportjainak és a még nem protonált gyűrű nitrogénatomjának protonálódásához rendelhető, amelyet végül az IMDA karboxilátcsoportjának protonálódása követhet. A DATA^m ligandum ¹H-NMR jelei kémiai eltolódásainak pH-függését Waldon és munkatársai vizsgálták korábban,⁷² amelyek eredményei összhangban vannak az AAZTA ligandum protonálódási sémájával. Így feltételezhető, hogy az általam vizsgált módosított AAZTA ligandumok protonálódási szekvenciája hasonló az AAZTA ligandum esetén meghatározotthoz. A protonálódási állandókat összehasonlítva elmondható, hogy a logK₁^H és a logK₂^H értékei a DATA^{5m} esetében nagyobbak, mint a DATA^m megfelelő protonálódási állandói. A

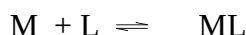
PID(A) és PID(B) ligandumok első protonálódási állandója és a PID(B) második protonálódási állandója közel megegyezik a DATA^m és a DATA^{5m} megfelelő állandójával. Az PID(A) $\log K_2^H$ állandója 0,5 logK egységgel nagyobb, mint az PID(B) megfelelő állandója, amit a piperidincsoport eltérő konformációjával értelmezhetünk, ami a héttagú homopiperazin gyűrű torzulásán keresztül befolyásolhatja a gyűrű nitrogének között kialakuló kooperációt a második proton belépésekor. Mivel DATA^{5m} $\log K_3^H$ értéke 0,7 logK egységgel nagyobb, mint a DATA^m ligandum harmadik protonálódási állandója, a DATA^{5m} ligandum harmadik protonálódási folyamata a n-pentánsav oldalláncában található karboxilátcsoporton történik. Figyelembe véve a n-valeriánsav protonálódási állandóját ($\log K_1^H=4,69$)⁷³ reális feltételezésnek tűnik, hogy a DATA^{5m} harmadik protonálódási állandója a pentánsav oldallánc karboxilátcsoportjához rendelhető. Az PID(A) és PID(B) ligandumok $\log K_3^H$ értékei közel azonosak és megegyeznek a DATA^m megfelelő állandójával. A DATA^m, PID(A) és PID(B) $\log K_3^H$ és a $\log K_4^H$ értékei, valamint a DATA^{5m} $\log K_4^H$ és a $\log K_5^H$ értékei a gyűrű N-atomjaihoz kötött karboxilátcsoportokhoz és a még nem protonált gyűrű nitrogénatomhoz rendelhetőek; ezen ligandumok esetén ezek az állandók nagyon hasonlóak. Az PID(B) ligandum esetében egy ötödik protonálódási állandót is meg tudtunk határozni, míg a PID(A) ligandum esetében csak négy protonálódási folyamathoz rendelhető állandót tudtunk számítani a pH-potenciometriás titrálások eredményeiből.

Az általunk vizsgált ligandumok és az AAZTA $\log K_1^H$ értékeinek összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a $\log K_1^H$ értékek a módosított AAZTA származékok esetében nagyobbak, amit a 0,15 M NaCl ionerősség jelenlétében képződő Na(AAZTA)³⁻-kompleksszel értelmezhetünk (az AAZTA ligandum első protonálódása feltételezhetően a Na(AAZTA)³⁻-kompleksten játszódik le). A módosított AAZTA ligandumok viszont kisebb

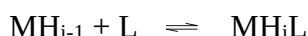
Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

affinitást mutatnak a Na^+ -ion iránt, így a DATA^{m} , $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) és PID(B) ligandumok első protonálódása feltehetően a teljesen deprotonálódott ligandumokon történik.

A DATA^{m} , $\text{DATA}^{5\text{m}}$, PID(A) és PID(B) ligandumok számos alkáliföldfém(II)- és átmenetifém(II)-komplexeinek stabilitási és protonálódási állandóját meghatároztuk pH-potenciometriás módszert alkalmazva. A számításokat a IV.2.3. és IV.2.4. egyenletek alapján végeztük el.

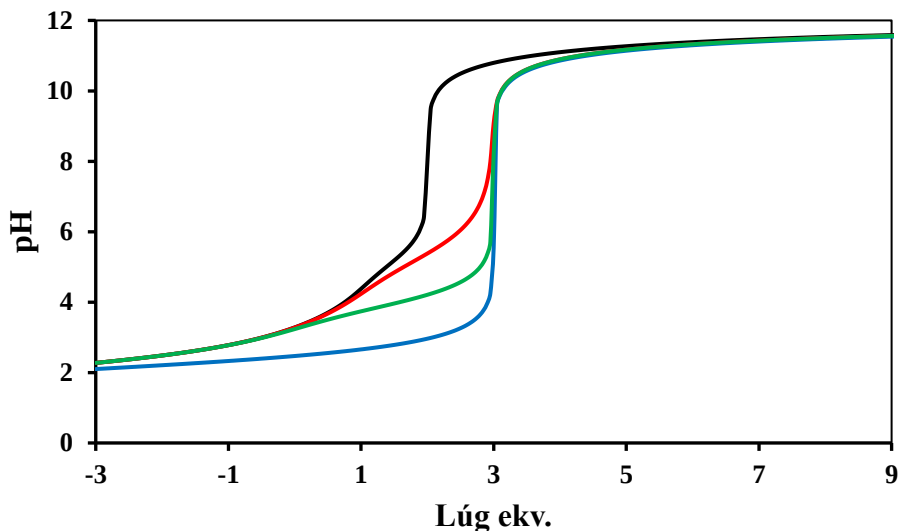


$$K_{\text{ML}} = \frac{[\text{ML}]}{[\text{M}][\text{L}]} \quad \text{IV.2.3.}$$

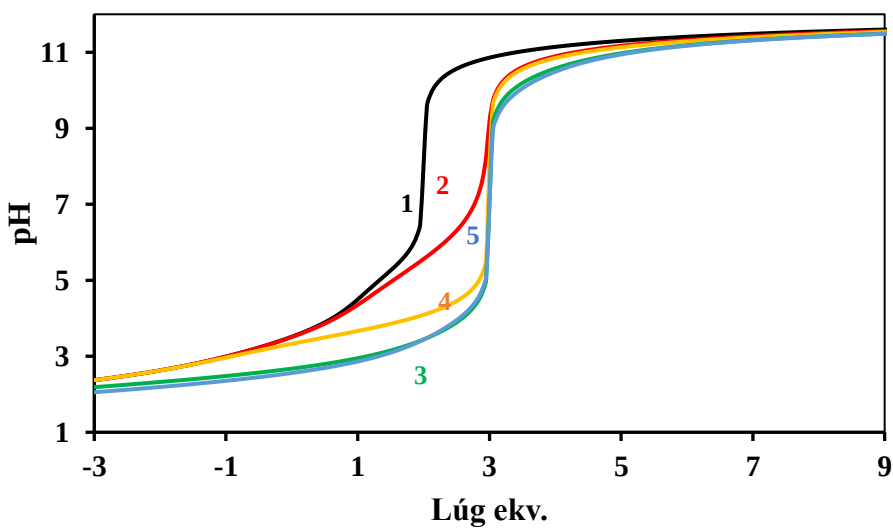


$$K_{\text{MH}_i\text{L}} = \frac{[\text{MH}_i\text{L}]}{[\text{MH}_{i-1}\text{L}][\text{H}^+]} \quad i=1, 2, 3, 4, 5 \quad \text{IV.2.4.}$$

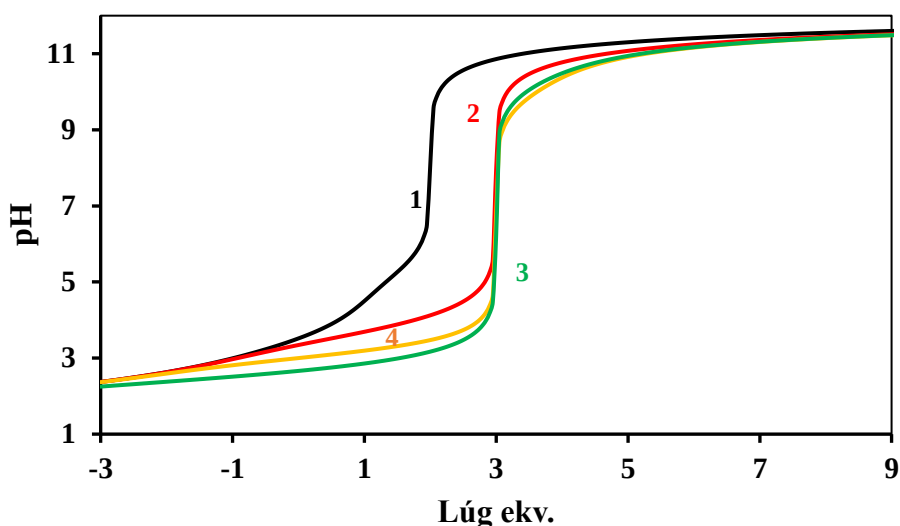
A titrálási görbék a IV.2.2., IV.2.3., IV.2., F.3., F.4., és a F.5. ábrákon láthatóak, a görbék alapján számított állandók eredményeit pedig a IV.2.2. táblázatban foglaltuk össze.



IV.2.2. ábra A DATA^m ligandum titrálási görbéi M(II) távollétében és egy ekvivalens M(II) jelenlétében, M(II): Ca(II) (piros), Zn(II) (zöld) és Cu(II) (kék) ($c_{\text{M(II)}}=c_{\text{L}}=2,00$ mM, $c_{\text{HCl}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)

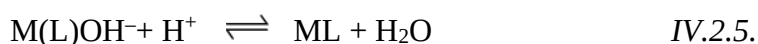


IV.2.3. ábra A PID(B) ligandum titrálási görbéje M(II) távollétében (1) és ekvivalens M(II) jelenlétében M(II): Ca(II) (2), Zn(II) (3), Mn(II) (4), Cu(II) (5) ($c_{\text{M(II)}}=c_{\text{L}}=2,00$ mM, $c_{\text{HCl}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)



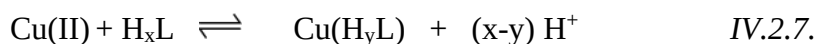
IV.2.4. ábra A PID(B) ligandum titrálási görbéje Ln(III) távollétében (1) és ekvivalens Ln(III) jelenlétében Ln(III): La(III) (2), Gd(III) (3), Lu(III) (4) ($c_{\text{M(III)}}=c_{\text{L}}=2,00$ mM, $c_{\text{HCl}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)

Az általunk vizsgált ligandumok az említett fémionokkal 1:1 arányú komplexeket képeznek, amelyek gyors folyamatok, így azok közvetlenül tanulmányozhatóak pH-potenciometriás módszerrel. Az eredmények kiértékelése során a legjobb illeszkedéseket a ML , MHL , MH_2L és az MH_3L részecskéket tartalmazó modellre kaptuk. A titrálási adatokból a $DATA^m$ és $DATA^{5m}$ ligandumoknál látható volt a Zn(II)- és a Cu(II)-fémionokkal történő komplexképződés során egy plusz lúgfogyasztó lépés $pH > 9$ fölött, míg a PID(A) és PID(B) ligandumoknál ez a folyamat Mn(II), Zn(II) és Ln(III)-ionok jelenlétében volt megfigyelhető. Az extra a lúg fogyasztó folyamat a fémion „hidrolízisével” értelmezhető, amely során egy OH^- -ion koordinálódik vegyes $M(L)OH$ összetételű részecske képződésével. Az $M(L)OH$ részecskék képződését a IV.2.5. egyenlet írja le, a hozzájuk tartozó stabilitási állandókat pedig a IV.2.6. egyenlettel számítottuk.

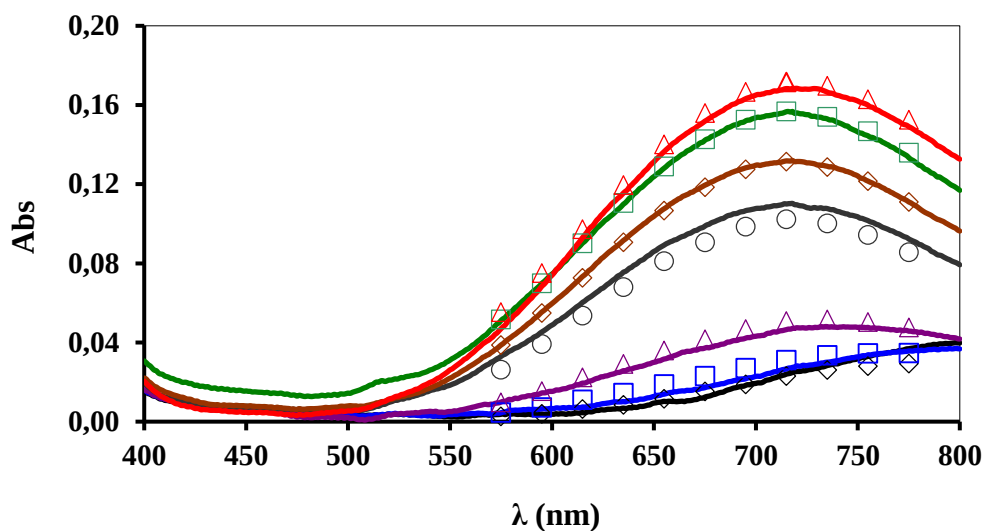


$$K_{M(L)OH} = \frac{[ML]}{[M(L)OH][H^+]} \quad IV.2.6.$$

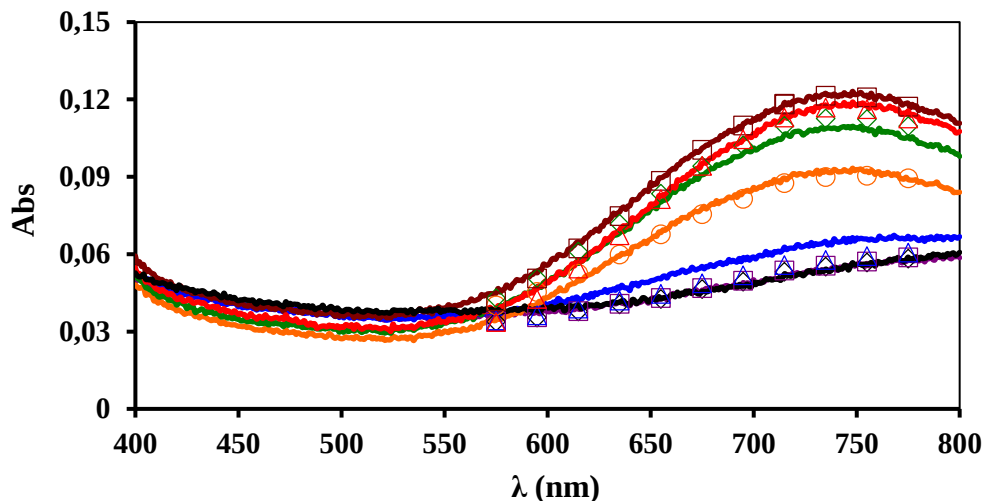
A CuL-komplexek stabilitási állandói olyan nagyok, hogy a komplexképződés pH≤2-re szinte 100%-ban lejártszódik, ezért a logK_{CuL} érték a pH-potenciometriás eredményekből nem számítható. A Cu(II)-L-H⁺ rendszereket UV-Vis spektrofotometriás módszerrel vizsgáltuk. A kompetíciós reakciókat 0,01-1,0 M H⁺-ion koncentráció tartományban követtük, ahol Cu(II), Cu(H₃L), Cu(H₂L) és a Cu(HL) részecskék vannak jelen:



ahol x=3-4 és y=1-2 a DATA^m esetében és x=4-5 és y=1-2 a PID(B) esetében. A Cu(II)-DATA^m-H⁺ és a Cu(II)-PID(B)-H⁺ rendszerek abszorpciós spektrumai az IV.2.4. és IV.2.5. ábrákon láthatóak. A Cu(II)-DATA^{5m}-H⁺ és a Cu(II)-PID(A)-H⁺ rendszerek abszorpciós spektrumai pedig a F.7. és F.8. ábrákon láthatóak.



IV.2.4. ábra A Cu(II)-DATA^m-H⁺ rendszer abszorpciós spektrumai különböző H⁺-ion koncentrációknál. A görbék a kísérleti spektrumokat, míg a szimbólumok a számolt abszorbanca értékeket mutatják. ([H⁺]=1,0 (◇), 0,60 (□), 0,32 (△), 0,10 (○), 0,05 (◇), 0,025 (□) és 0,01 M (△); c_{(Cu(II))}=c_(DATA^m)=0,002 M, c_(H⁺)≤0,15 M→c_(Na⁺)+c_(H⁺)=0,15 M, 25 °C, l=1 cm).



IV.3.6. ábra A Cu(II)-PID(B) rendszer abszorpciós spektrumai (vonalak) és a 11 hullámhossz értéknél számított abszorbancia értékek (szimbólumok) ($[H^+]=1,0$ M (1), 0,60 M (2), 0,35 M (3), 0,10 M (4), 0,05 M (5), 0,025 M (6) és 0,01 M (7); $C_{Cu(II)} = C_{PID(B)} = 0,001$ M, $C_{(H^+)} \leq 0,15$ M $\rightarrow C_{(Na^+)} + C_{(H^+)} = 0,15$ M, 25 °C).

A stabilitási állandókat a pH-potenciometriás titrálás és az UV-Vis spektrofotometriás mérések során kapott eredményekből számítottuk és a IV.2.2. táblázatban foglaltuk össze.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-
vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

IV.2.2. táblázat: DATA^m, DATA^{5m} és AAZTA ligandumok Ca(II), Mn(II), Zn(II) és Cu(II)-
ionokkal alkotott komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói (0,15M NaCl, 25 °C)

	DATA ^m	DATA ^{5m}	PID(A)	PID(B)	CyAAZTA ^[a]	AAZTA ^[b]
I	0,15 M NaCl					
CaL	8,78 (1)	8,60 (2)	7,41 (2)	8,89 (3)	12,38	11,75(1)
CaHL	5,29 (4)	5,36 (4)	6,92 (6)	5,62 (4)	4,00	3,41(3)
CaH ₂ L	–	4,7 7(3)	-	-	-	–
MnL	11,43^[c]	11,56 (2)	11,32 (2)	12,40 (3)	-	14,19
MnHL	3,36 ^[c]	4,87 (1)	4,02 (6)	3,75 (4)	-	2,61
MnH ₂ L	–	3,53 (3)	-	-	-	–
MnLH ₁	-	-	11,63 (2)	11,81 (2)	-	
ZnL	16,65 (2)	16,77 (3)	15,11 (2)	16,13 (1)	17,09	16,02 (1)
ZnHL	1,76 (5)	4,78 (1)	3,25 (2)	3,66 (1)	4,17	3,95 (1)
ZnH ₂ L	–	1,41 (5)	1,97 (8)	2,22 (1)	2,83	2,53 (1)
ZnLH ₁	11,94 (4)	12,00 (5)	11,18 (2)	10,54 (1)	9,43	11,36 (2)
CuL^[d]	18,72 (4)	18,53 (2)	18,17 (6)	19,14 (1)	20,11	20,71
CuHL	3,56 (2)	4,58 (1)	2,99 (2)	3,78 (2)	4,24	3,92
CuH ₂ L	1,52 (2)	3,35 (1)	1,51 (5)	2,07 (2)	3,08	2,68
CuH ₃ L	–	1,34 (2)	-	-	-	0,92
CuLH ₁	10,88 (1)	11,10 (4)	11,51 (3)	10,30 (2)	-9,62	10,79
LaL	-	-	9,87 (1)	12,31 (1)	16,23	16,48
LaHL	-	-	4,34 (8)	3,77 (3)	3,67	1,90
LaLH ₁	-	-	10,90 (2)	11,26 (2)	9,47	-
GdL	-	-	11,29 (1)	14,45 (1)	18,26	18,93
GdHL	-	-	3,99 (6)	3,10 (2)	3,76	2,18
GdLH ₁	-	-	9,82 (8)	10,00 (4)	10,12	-
LuL	-	-	12,88 (2)	16,37 (2)	17,67	21,22
LuHL	-	-	3,60 (4)	2,77 (2)	3,86	-
LuLH ₁	-	-	10,04 (6)	10,29 (4)	10,06	-

[a] Ref. ⁷¹, [b] Ref. ¹⁰, [c] Ref. ⁷⁴, [d] UV-Vis spektrofotometria, c_(H⁺)=0,01–1,0 M,
I=c_(H⁺)+c_(Na⁺)=0,15 M a mintákban c_(H⁺)<0,15 M.

A DATA^{m} és a $\text{DATA}^{5\text{m}}$ ligandumok Ca(II) , Mn(II) és a Cu(II) -ionokkal képzett komplexeinek stabilitási állandói 2-3 $\log K$ egységgel kisebbek, mint az AAZTA megfelelő komplexeinek $\log K_{\text{ML}}$ értékei. Érdekes módon a $\text{Zn}(\text{DATA}^{\text{m}})^-$ és a $\text{Zn}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{2-}$ -komplexek stabilitási állandói valamelyest nagyobbak, mint a $\text{Zn}(\text{AAZTA})^{2-}$ esetében. Összehasonlítva a DATA^{m} és a $\text{DATA}^{5\text{m}}$ fémkomplexek stabilitási állandóit megállapíthatjuk, hogy a $\text{DATA}^{5\text{m}}$ fémkomplexeinek stabilitása 0,2-0,5 $\log K$ egységgel nagyobb, mint a megfelelő DATA^{m} fémkomplexek esetében. Az PID(B) ligandum kétértékű fémionokkal egy nagyságrenddel nagyobb stabilitású komplexeket képez, mint az PID(A) , ahogy az összbázicitás értékek alapján várható ($\Sigma \log K_{\text{i}}^{\text{H}}$, IV.2.1 táblázat). A PID(A) és PID(B) komplexek $\log K_{\text{ML}}$ értékei 1-3 nagyságrenddel kisebbek, mint a megfelelő CyAAZTA és AAZTA komplexeké.

A DATA^{m} és $\text{DATA}^{5\text{m}}$ komplexei hasonlóan az AAZTA komplexeihez protonálódhatnak $\text{pH}=2\text{-}5$ tartományban, a protonálódási állandókat pH -potenciometriás módszerrel határoztuk meg, mely eredmények a IV.2.2. táblázatban láthatóak. A DATA^{m} és $\text{DATA}^{5\text{m}}$ komplexek protonálódási folyamatai kisebb pH -értékeknél mennek végbe. A $\text{DATA}^{5\text{m}}$ ligandum Mn(II) -, Zn(II) - és Cu(II) -komplexeinek $\log K_{\text{MHL}}$ értékei és a Ca(II) -komplex $\log K_{\text{MH2L}}$ értéke nagyon hasonlóak és közel megegyeznek a szabad $\text{DATA}^{5\text{m}}$ ligandum $\log K_{\text{H3L}}$ protonálódási állandójával. (Ezen értékeket pirossal jelöltük a IV.2.2. táblázatban.) Ezek a hasonlóságok egyértelműen jelzik, hogy a $\text{DATA}^{5\text{m}}$ n-pentánsav oldallánca nem vesz részt a fémionok koordinációjában. A Cu(II) - és Zn(II) -komplexek esetében 1 és 2 nagyságrenddel kisebb protonálódási állandókat kaptunk, mint az AAZTA ligandum megfelelő komplexeinél. Ezen komplexekben valószínűleg egy gyengén koordinálódó csoport is van (véltetően a karboxilát O-atom), ami $\text{pH}=2\text{-}5$ között protonálódik. A PIDAZTA ligandumokkal kialakuló

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

komplexek hasonlóan a CyAAZTA és AAZTA megfelelő komplexeihez kis pH-értékeknél protonálhatók. A kisebb méretű fémionok esetében (Cu(II) és Zn(II)) két protonálódási állandó is meghatározható. Ezzel szemben a PID(A) és PID(B) ligandumok Mn(II)- és Ca(II)-komplexeinek vizsgálata során csak a monoprotonált MHL részecskék képződését tudtuk kimutatni és a $\log K_{\text{MHL}}$ értékek 2-3 körül vannak.

Az is fontos tapasztalat (lévén a ^{68}Ga diagnosztikai párja lehet az ^{90}Y terápiás radioizotópnek a teragnosztikai alkalmazásokban), hogy a PID(B) ligandummal képződő Ln(III)-komplexek stabilitási állandói 3 nagyságrenddel nagyobbak, mint az analóg Ln(PID(A)) komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei. (Azonban azt is meg kell jegyezni, hogy ezek a $\log K_{\text{LnL}}$ értékek mintegy 5-9 ill. 2-5 logK egységgel kisebbek az Ln(PID(A)) ill. Ln(PID(B)) komplexek esetében, mint a korábban tanulmányozott Ln(CyAAZTA) és Ln(AAZTA) komplexeké.) Ez azzal magyarázható, hogy a PID(A) ligandumnál csak három N- és három O-donoratom tud koordinálódni a Ln(III) ionhoz. Az PID(A) és PID(B) izomerek esetében a LnL komplexek stabilitási állandói a vizsgált három komplexnél (Ln= La, Gd és Lu) monoton nőnek a La(III)-tól a Lu(III)-ig, ami hasonló a Ln(AAZTA)-komplexek viselkedéséhez,⁹ és lényegesen eltér a Ln(CyAAZTA) komplexétől, ahol a $\log K_{\text{LnL}}$ értékek nőnek a La(III)-tól a Gd(III)-ig, de csökkennek a sorozat második felében.⁷⁵ A Ln(PID(A)) és Ln(PID(B)) komplexek pH=2–5 tartományban monoprotonált LnHL részecskéket képezhetnek és a $\log K_{\text{LnHL}}$ értékeik 3-4 körüliek, amely alapján feltételezhető, hogy a protonálódás egy karboxilátcsoporton következik be.

A Ga(III)-ion nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát, -polifoszfónát és -polifoszfinát ligandumokkal képzett komplexei általában nagy stabilitási állandóval jellemezhetőek ($\log K_{\text{GaL}} > 22$) és képződésük már erősen savas pH-tartományban lejátszódik.^{76,77} Ilyen esetekben a stabilitási állandó meghatározására segédligandumot vagy fémiont, mint kompetíciós

partnert alkalmaznak a vizsgált komplex képződésének mérhető pH-tartományban való követésére.^{78,79} Az aminopolikarboxilát, -polifoszfónát és -polifoszfínát ligandumokkal képzett Ga(III)-komplexek stabilitási állandóinak meghatározására lehetőséget nyújt a OH^- -ionokkal kialakuló kompetíciós reakció, amelynek eredményeként $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ -komplex képződik $\text{pH} > 7,0$ esetében.⁷⁶⁻⁷⁹ A Ga(III)-komplexek és OH^- -ion között lejátszódó kompetíciós reakció pH-potenciometriás és multinukleáris NMR spektroszkópiás módszerekkel követhető.

Az $\text{Ga}(\text{DATA}^m)$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5m})^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ stabilitási és protonálódási állandóit pH-potenciometriás titrálással határoztuk meg követve a OH^- -ionok és a DATA^m , a DATA^{5m} , a $\text{PID}(\text{A})$ és a $\text{PID}(\text{B})$ ligandumok között kialakuló kompetíciós reakciót a Ga(III)-ion koordinációs helyeiért lúgos pH-tartományban ($\text{pH} > 8$):

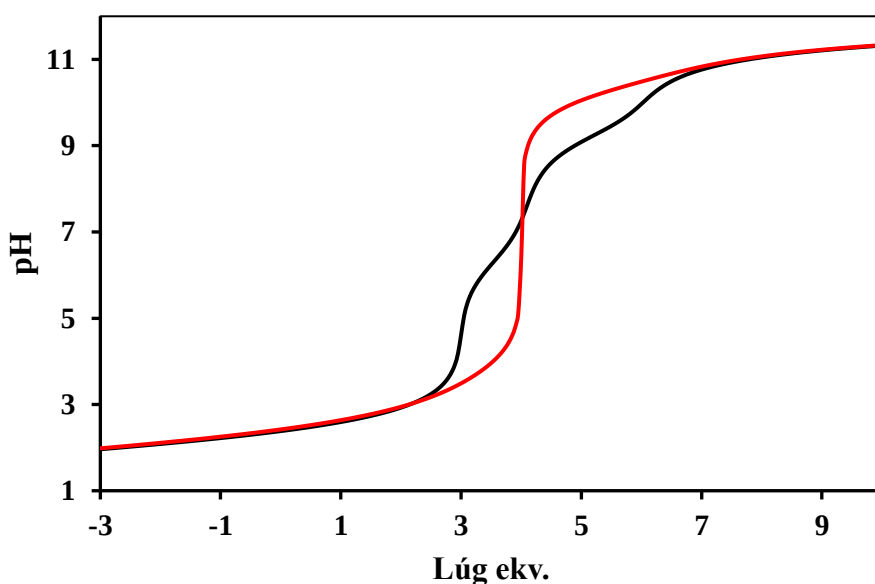


Az egyensúlyi számítások során az alábbi hidrolízis állandókat használtuk (rögzítettük): $\log K_{\text{Ga}(\text{OH})(\text{II})} = -2,97$, $\log K_{\text{Ga}(\text{OH})_2^+} = -5,92$, $\log K_{\text{Ga}(\text{OH})_3} = -8,2$ és $\log K_{\text{Ga}(\text{OH})_4^-} = -17,3$ ^{13,80,81}.

A $\text{Ga}(\text{DATA}^m)$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5m})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek stabilitási és protonálódási állandóit az 1:1 fém:ligandum arányú rendszerek pH-potenciometriás titrálási eredményeiből számítottuk. Tipikus titrálási görbék a IV.2.5. ábrán láthatóak. A titrálásokat a lúgos tartományból a savas tartomány felé végeztük ismert koncentrációjú HCl-oldattal. A Ga(III)- DATA^m és Ga(III)- $\text{PID}(\text{B})$ rendszerek titrálási görbéi alapján megállapítható, hogy a ligandumok és $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ részecske közötti kompetíciós reakció $\text{pH} > 8,0$ értékeknél játszódik le $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ részecskék képződésével. A Ga(III)- DATA^m rendszer titrálása során a $5 < \text{pH} < 8$

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

tartományban, míg a Ga(III)-PID(B) rendszer esetében a $3 < \text{pH} < 5$ tartományban egy ekvivalens extra savfogyasztó folyamat figyelhető meg, ami a Ga(L)OH részecskék protonálódásához és a GaL komplexek képződéséhez rendelhető. A Ga(DATA^m)- és Ga(PID(B))-komplexek további protonálódási folyamatai $\text{pH} < 3$ értékeknél játszódnak le. A Ga(DATA^m)-, Ga(DATA^{5m})⁻, Ga(PID(A))⁻ és Ga(PID(B))⁻ komplexek pH-potenciometriás titrálási görbéiből számított stabilitási, protonálódási állandóikat és a pM értékeket a IV.2.3 táblázatban tüntettük fel.



IV.2.5. ábra A Ga(DATA^m) (fekete) és a Ga(PID(B)) (piros) titrálási görbéi ($C_{\text{Ga(III)}} = C_{\text{L}} = 2,00 \text{ mM}$ 0,15 M NaCl, 25 °C)

IV.2.3. táblázat A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^{-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^{-}$, $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^{-}$ és a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^{-}$ stabilitási, protonálódási állandói és pGa értékei (0,15 M NaCl, 25 °C)

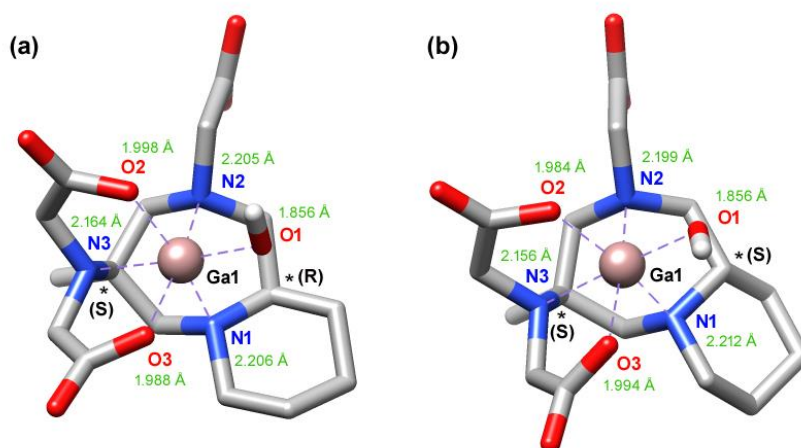
	Ga(DATA ^m)		Ga(DATA ^{5m}) [−]		Ga(PID(A)) [−]		Ga(PID(B)) [−]		Ga(CyAAZTA) [−]	Ga(AAZTA) [−] [a]
I	0,15 M NaCl									
Módszer	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga-NMR	pH-pot.	¹ H- és ⁷¹ Ga- NMR	pH-pot.	pH-pot.
pH-tart.	12→1,7	12→1,7	12→1,7	12→1,7	1,7→12 12→1,7	0,0→2,0 12→1,7	1,7→12 12→1,7	0,0→2,0 12→1,7	12→1,7	1,7→12
logK _{GaL}	21,78 (2)	22,00 (4)	21,32 (2)	21,45 (5)	18,88 (1) 18,66 (4)	18,84 (6)	- 21,70 (4)	21,56 (8)	21,39	21,15
logK _{GaHL}	2,42 (2)	2,25 (9)	4,44 (3) -COOH	4,40 (4) -COOH	2,35 (1) 2,46 (5)	-	2,53 (5) 2,48 (1)	-	4,09	3,14
logK _{GaH2L}	–	–	2,05 (5)	–	-	-	-	-	2,32	1,14
logK _{Ga(L)OH}	6,25 (2)	6,38 (4)	6,31 (4)	6,25 (4)	4,06 (2) 4,02 (3)	3,88 (2)	3,74 (36) 3,76 (2)	3,56 (9)	7,31	4,60
logβ _{Ga(L)OH}	15,52 (2)	15,62 (4)	15,02(4)	15,20(5)	14,83 (2) 14,64 (3)	14,90 (4)	- 17,94 (4)	17,84 (8)	14,08	16,57
pGa ^[c]	19,58		19,65		19,23		22,03		19,60	22,17

[a]Ref. ⁷¹, [b]Ref. ¹⁰, [c] $\text{pM} = -\log[\text{M}^+]_{\text{szabad}}$ $\text{c}_{(\text{Ga(III)})} = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $\text{c}_{(\text{L})} = 1 \cdot 10^{-3}$ M, 0,15 M NaCl, 25 °C

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ és $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ -komplexek stabilitási állandói közel azonosak és némileg nagyobbak, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplexé. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))$ stabilitási állandója ugyanakkor 3 $\log K$ egységgel kisebb, mint a többi Ga(III)-komplex $\log K_{\text{GaL}}$ értéke. Ez várható is, hiszen az $\text{PID}(\text{A})$ ligandum összbázicitás értéke lényegesen kisebb ($\Sigma \log K_i^{\text{H}}$, IV.2.1. táblázat), mint az általunk vizsgált többi ligandumé. Ezek mellett a két izomer eltérő szerkezete is magyarázhatja a nagy stabilitásbeli különbséget. A $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplex esetében a Ga(III)-ionhoz három amino-N és három karboxilát-O atom koordinálódik (két exociklusos és egy gyűrű karboxilát-O atom, míg a másik gyűrű karboxilát-O atom nem vesz részt a fémion koordinációjában), ami erősen torzult oktaéderes térszerkezetet eredményez. Ez kevésbé kedvező koordinációs környezetet teremt a Ga(III)-ionnak, és így a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplex stabilitása kisebb.¹⁰ A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ -komplexben (és feltételezhetően $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))$ -komplexben) a Ga(III)-ionhoz három amino-N és három karboxilát-O atom (két gyűrű és egy exociklusos karboxilát-O atom) koordinálódik kevésbé torzult oktaéderes szerkezetű komplexet kialakítva.^{72,82,83} A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek esetében a koordinálódó donoratomok minősége és száma azonos, de a stabilitási állandókat egyértelműen befolyásolja a két királis szénatom konformációja. Figyelembe véve a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ -komplex kisebb stabilitási állandóját ($\log K_{\text{GaL}}$), megállapítható, hogy az $\text{PID}(\text{B})$ ligandum jelentősen kedvezőbb koordinációs környezetet biztosít a Ga(III)-ion számára. Mivel a Zn(II)-komplexek a Ga(III)-hoz hasonlóan oktaéderes szerkezettel jellemezhetőek, a $\text{Zn}(\text{DATA}^{\text{m}})^-$ és a $\text{Zn}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{2-}$ -komplexek a $\text{Zn}(\text{AAZTA})^{2-}$ -komplexhez viszonyított nagyobb stabilitási állandóit a Zn(II)-ion számára kedvezőbb kevésbé torzult oktaéderes szerkezettel lehet értelmezni.

A vegyes ligandumú $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$ és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ -komplexek képződése nagyobb pH-n, a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}^{2-}$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ részecskék kialakulása lényegesen kisebb pH-n következik be, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplex esetében. Figyelembe véve a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ -, $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek nagyon hasonló stabilitási állandóját, a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex lényegesen alacsonyabb pH-értékeknél történő képződése egyértelműen utal a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex szokatlanul nagy stabilitására, amelyet a IV.2.3 táblázaban feltüntetett $\log \beta_{\text{Ga(L)OH}}$ értékek is alátámasztanak. Fiziológiához közeli feltételek mellett (pH=7,4 és 0,15 M NaCl) mindegyik Ga(III)-komplex esetében a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ részecske domináns, de az eddig vizsgált összes AAZTA származék közül a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ részecske van jelen a legszélesebb pH-tartományban. A pM értékek számításával az adott ligandum M^{n+} fémionhoz való affinitása jellemezhető ($\text{pM} = -\log[\text{M}^{n+}]_{\text{szabad}}$). A Ga(III)-komplexek pGa értékeinek számításakor figyelembe kell venni a Ga^{3+} -ion hidrolízis állandóit. A számított pGa értékek alapján a Ga^{3+} - PID(B) és Ga^{3+} - AAZTA rendszerek jellemezhetőek a legnagyobb látszólagos stabilitási állandó értékekkel, így megállapítható, hogy az PID(B) és AAZTA ligandumok rendelkeznek a legnagyobb affinitással a Ga^{3+} -ionhoz. A Ga^{3+} - PID(B) és Ga^{3+} - AAZTA rendszerek összemérhető látszólagos stabilitási állandója az AAZTA ligandum 0,15 M NaCl jelenlétében mért lényegesen kisebb első protonálódási állandójával értelmezhető.

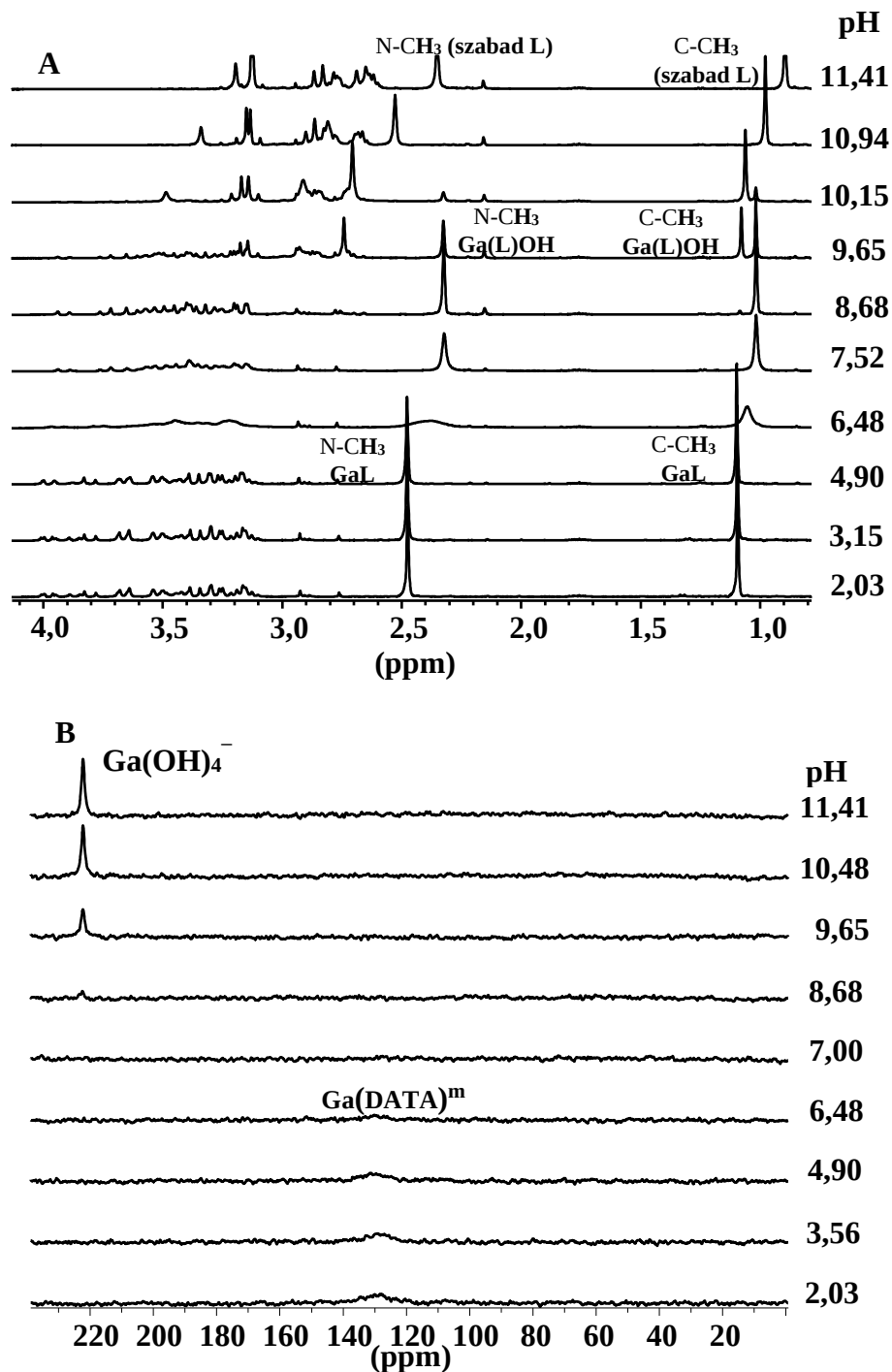


IV.2.6. ábra A Ga(PID(A))OH^{2-} - (a) és Ga(PID(B))OH^{2-} - (b) komplexek TPSSH/TZVP szinten optimalizált szerkezete, a fém koordinációs környezete és kötéstávolsága értékei (Å, zöld)

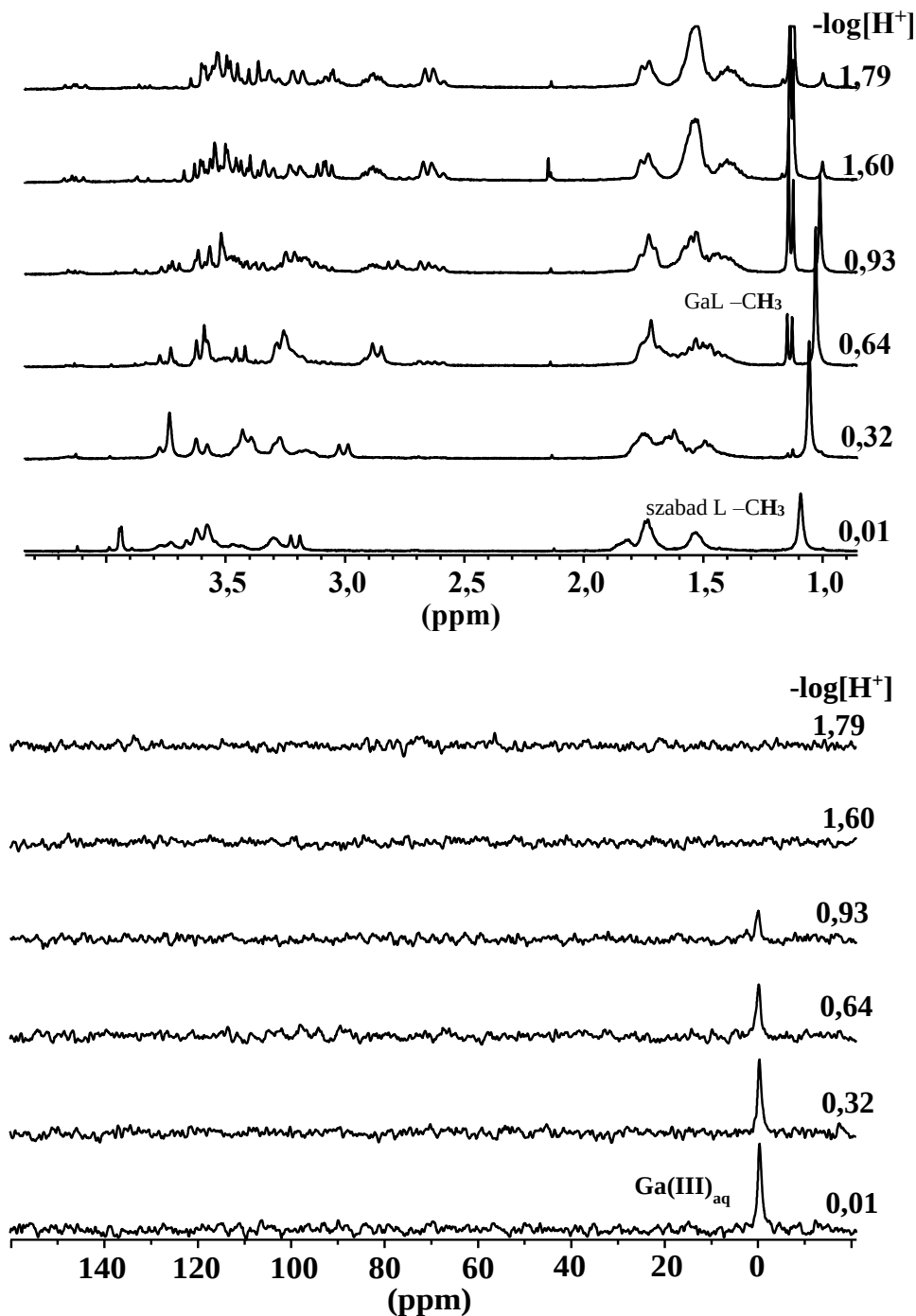
A Ga(PIDAZTA) -komplexek szerkezetének tisztázása érdekében Dr. Carlos Platas-Iglesias-sal az A Coruña-i Egyetem, Kémiai intézetének munkatársával együttműködve elméleti számításokat (DFT) végeztünk. A Ga(L)OH részecskék szerkezetének geometriai optimalizálása alapján megállapítható, hogy a PIDAZTA ligandumok gyűrű karboxilá csoportja nem vesz részt a fémion koordinációjában, míg a Ga(III) -ion hatodik koordinációs helyét egy OH^- -ion tölti be. A Ga(PID(A))OH^{2-} - és a Ga(PID(B))OH^{2-} -komplexek esetében nagyon hasonlóak ugyan a kötéstávolságok, de a DFT számítások alapján a Ga(PID(B))OH^{2-} -komplex relatív szabad energiája -11,3 kJ/mol-lal kisebb a Ga(PID(A))OH^{2-} megfelelő értékénél. Az alacsonyabb ΔG érték magyarázhatja a vegyes-hidroxo Ga(PID(B))OH^{2-} -komplex nagyobb stabilitási állandóját ($\log \beta_{\text{Ga(L)OH}}$, IV.2.3 táblázat).

IV.2.2. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^{-}$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^{-}$ rendszerek ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás vizsgálata

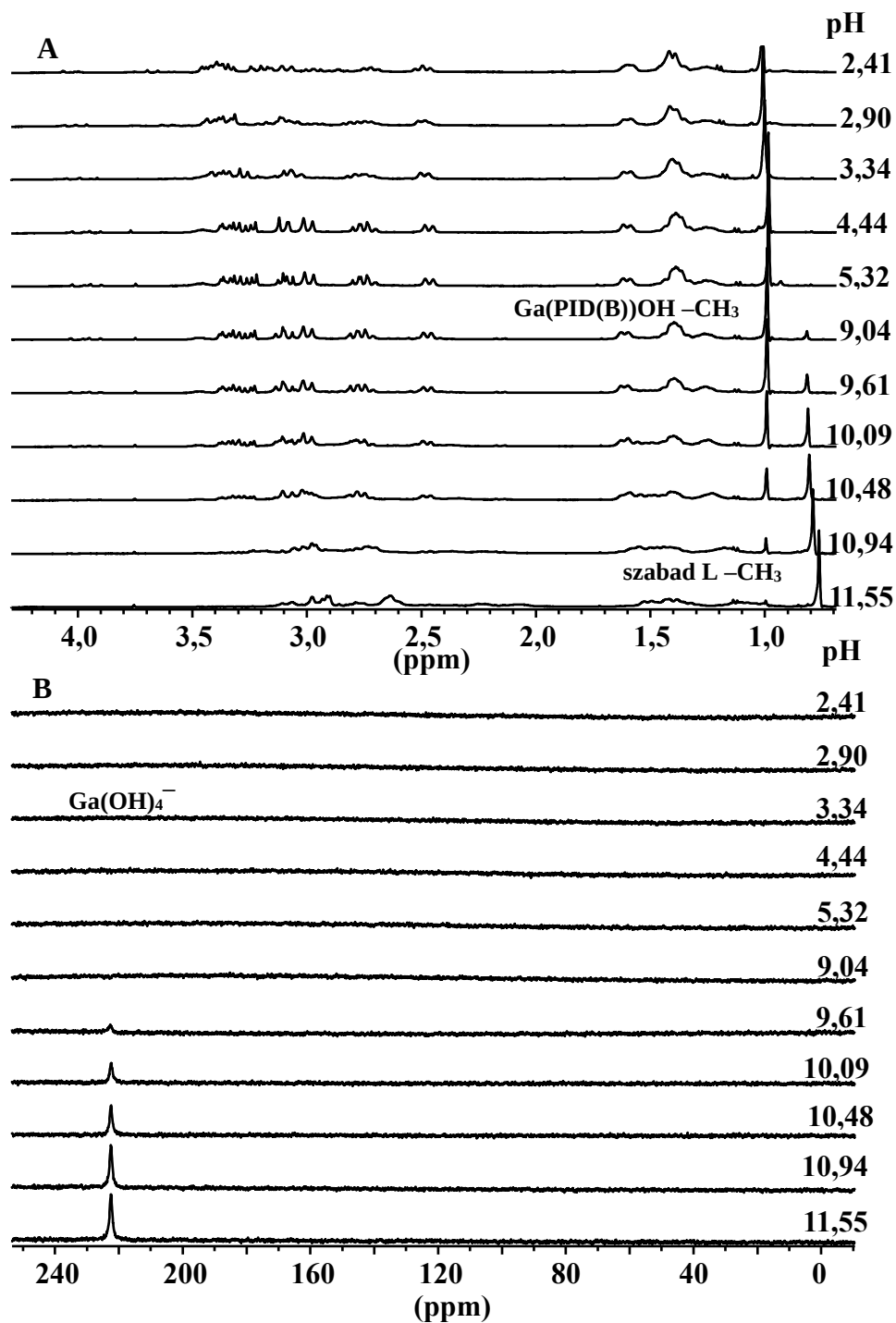
A $\text{Ga}(\text{III})$ -DATA és a $\text{Ga}(\text{III})$ -PIDAZTA rendszerek egyensúlyi sajátságait ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás módszerekkel is tanulmányoztuk. A kísérletek során a $\text{Ga}(\text{III})$ és ligandum 1:1 arányú rendszerét vizsgáltuk a $\text{Ga}(\text{III})$ -DATA esetében $\text{pH}=1,5$ - $12,5$, míg a $\text{Ga}(\text{III})$ -PIDAZTA vizsgálatokor pedig a $\text{pH}=0,0$ - $12,0$ tartományban. A $\text{Ga}(\text{III})$ - DATA^{m} és a $\text{Ga}(\text{III})$ -PID(B) rendszerek ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektrumai a IV.2.7. A és B, ill. a IV.2.8. A és B ábrákon, míg a $\text{Ga}(\text{III})$ - $\text{DATA}^{5\text{m}}$ és a $\text{Ga}(\text{III})$ -PID(A) rendszerek spektrumai az F.9., F.10. és F.11. ábrákon láthatóak.



IV.2.7. ábra Ga(III)-DATA^m rendszer 400 MHz ¹H- (A) és 122,03 MHz ⁷¹Ga-NMR (B) spektrumai a pH-függvényében ($c_{\text{Ga(III)}}=8,15$ mM, $c_{\text{DATAm}}=8,30$ mM, 0,15 M NaCl, 298 K)

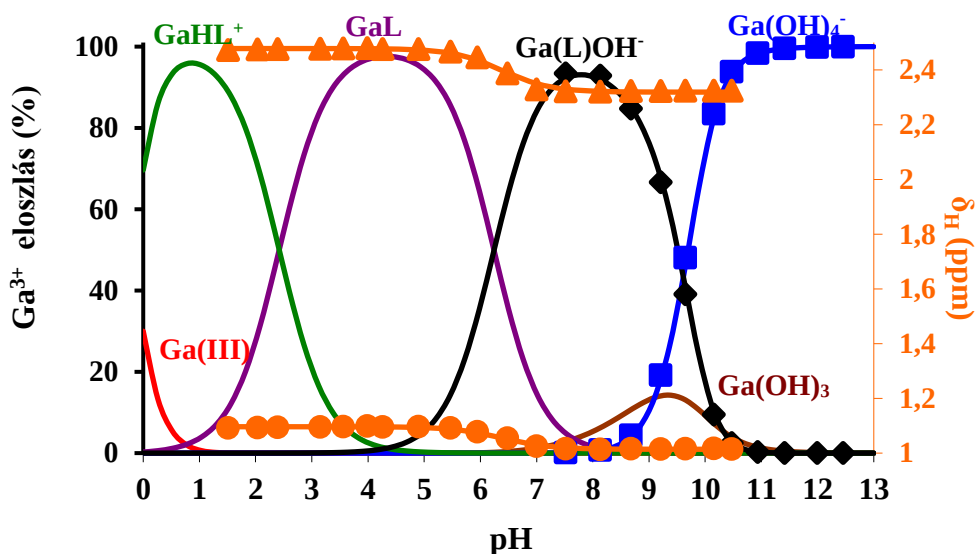


IV.2.8. ábra A Ga(III)-PID(B) rendszer 400 MHz ^1H - és 122,03 MHz ^{71}Ga -NMR spektrumai ($C_{\text{Ga(III)}}=C_{\text{PID(B)}}=9,5$ mM, $I=C_{\text{H}^+}+C_{\text{Na}^+}=0,15$ M NaCl az első 3 mintában, 298 K)

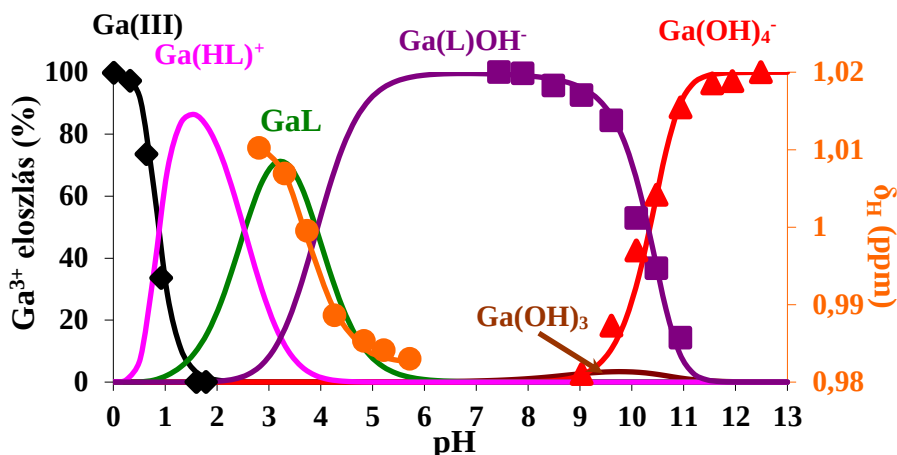


IV.2.9. ábra A Ga(III)-PID(B) rendszer 400 MHz ^1H - (A) és 122,03 MHz ^{71}Ga (B)-NMR spektrumai. ($c_{\text{Ga(III)}}=c_{\text{PID(B)}}=9,5$ mM, 0,15 M NaCl, 298 K)

A Ga(III)-komplexek ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás adatokból számított stabilitási és protonálódási állandói a IV.2.3. táblázatban láthatóak. A pH-potenciometria során kapott egyensúlyi adatokat felhasználva részecske eloszlást számoltunk a Ga(III)-L rendszerekre, melyek a IV.2.10. (Ga(III)-DATA^m) és IV.2.11. (Ga(III)-PID(B)), továbbá a F.12. (Ga(III)-DATA^{5m}) és a F.13. (Ga(III)-PID(A)) ábrákon láthatóak.



IV.2.10. A Ga(III)-DATA^m rendszer részecske eloszlása. A vonalak a pH-potenciometria alapján számolt modellt mutatják. A Ga(DATA^m)OH⁻ (◆) és Ga(OH)₄⁻ (■) részecskék koncentrációja az ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektrumokban mért intenzitások alapján. A N-CH₃ (▲) és a C-CH₃ (●) protonok ^1H -NMR kémiai eltolódása a Ga(DATA^m)-komplexben ($C_{\text{Ga(III)}} = C_{\text{DATA}^m} = 8,2 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).



IV.2.11. ábra A Ga(III)-PID(B) rendszer részecske eloszlás diagramja (a baloldali y-tengelyhez tartozó vonalak). A $\text{Ga(III)}_{\text{aq}}$ (◆), Ga(OH)_4^- (▲) és Ga(L)OH^- (■) eloszlása ^{71}Ga - és ^1H -NMR jelintenzitás adatok alapján. A $-\text{CH}_3$ protonok (●) kémiai eltolódása különböző pH-értékeknél (a jobboldali y-tengelyhez tartozó pontok és a rájuk illesztett görbe). ($c_{\text{Ga(III)}} = c_{\text{PID(B)}} = 10,0 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 25°C).

A IV.2.10. és IV.2.11. (F.11. és F.12.) ábrák alapján megállapítható, hogy a pH-potenciometriás módszerrel meghatározott egyensúlyi állandók felhasználásával számított részecskeeloszlások jól egyeznek az ^1H - és ^{71}Ga -NMR jelek intenzitás adataiból számítottakkal, utóbbiak mintegy validálják azokat. A DATA^{m} és az PID(B) ligandumok és a OH^- -ion között kompetíciós reakció $\text{pH} > 8$ értékeknél játszódik le. Ez a folyamat jól követhető ^{71}Ga -NMR spektroszkópián a Ga(OH)_4^- részecskéhez rendelhető ($\delta_{\text{Ga}} = 223 \text{ ppm}$, $\nu_{1/2} = 88 \text{ Hz}$) jel intenzitásának növekedésével, illetve ^1H -NMR-rel a vegyesligandumú Ga(L)OH -komplexek és a szabad ligandumok N-CH_3 jel intenzitásának változásain keresztül a pH növekedésével. Az ^1H -NMR spektrumokban az intenzitás és a kémiai eltolódás változások mutatják a szabad ligandumok deprotonálódását, a protonált Ga(HL) -komplexek deprotonálódását GaL törzskomplexé, majd $\text{Ga(DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$, illetve Ga(PID(B))OH^{2-} vegyeskomplexé. A ^{71}Ga -NMR spektrumokban a $\text{Ga(DATA}^{\text{m}})$ jele széles a Ga(OH)_4^- jeléhez képest (IV.2.7. B ábrán látható, $\text{Ga(DATA}^{\text{m}})$: $\delta_{\text{Ga}} = 129 \text{ ppm}$, $\nu_{1/2} = 1000 \text{ Hz}$; $\text{pH} = 4,5$). A Ga(AAZTA)^- -komplex

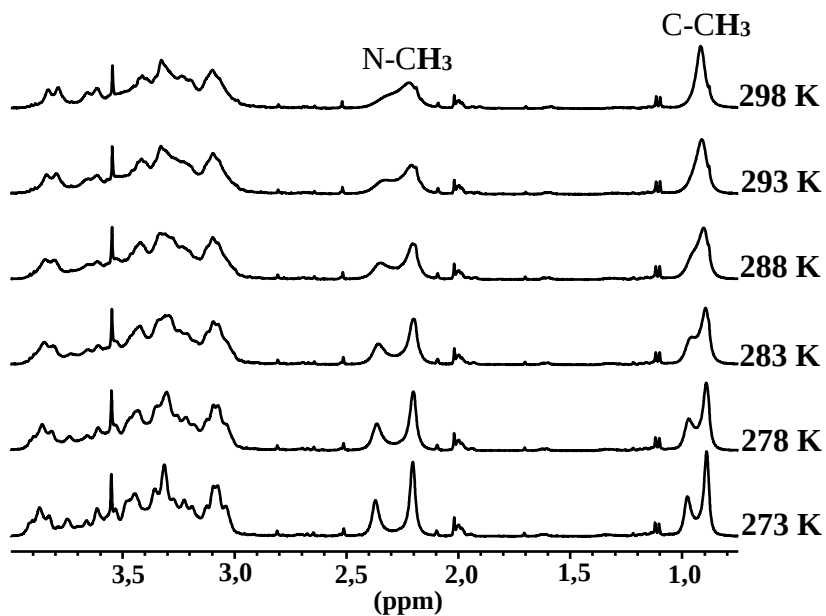
^{71}Ga -NMR jele még szélesebb ($\delta_{\text{Ga}}=118$ ppm, $\nu_{1/2} = 2200$ Hz, pH=4,0) ez a jelenség a Ga(III) központi fémion nem szimmetrikus koordinációs környezetével, erősen torzult szerkezetével magyarázható.¹⁰ A Ga(PID(B))OH^{2-} -komplex esetében már annyira kiszélesedik a komplex ^{71}Ga -NMR jele, hogy teljesen beleolvad az alapvonalba, (ld. IV.2.9. ábra. pH=7-8 között a $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)OH}^-$, valamint a pH=4,5-10,5 között a Ga(PID(B))OH^{2-} részecskék vannak túlsúlyban). A $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)OH}^-$ -komplex pH<7, míg a Ga(PID(B))OH^{2-} -komplex pH<4 esetében protonálódik és kialakulnak a $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)}$ illetve a Ga(PID(B))^- törzskomplexek. Ezt az átalakulást jelzi, hogy a $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)}$ -komplex esetében az N- CH_3 -csoport jelei a 2,3 ppm-ről 2,5 ppm-re, azaz a kisebb térerősség irányába tolódnak el az ^1H -NMR spektrumokban (IV.2.7. A ábra). A Ga(III) - DATA^{m} rendszerben a protonált $\text{Ga(HDATA}^{\text{m}}\text{)}^+$ -komplex képződése savas pH-tartományban (pH=1,7-3,0) játszódik le. A protonálódás vélhetően a DATA^{m} ligandum gyengén koordinálódó gyűrű karboxilátcsoportján megy végbe. Az IV.2.8. ábra ^{71}Ga -NMR spektrumán jól látható, hogy a $\text{Ga(H}_2\text{O)}_6^{3+}$ keskeny jele a pH növekedésével eltűnik a protonált Ga(HPID(B)) -komplex kialakulásával a $-\log[\text{H}^+]=0,5-1,5$ közötti tartományban. Az ^1H -NMR spektrumokban a szabad és a komplexben kötött PID(B) ligandum $-\text{CH}_3$ proton jelei 0,8 és 1,0 ppm értékeknél viszonylag jól elkülönülve jelennek meg, azaz a kémiai csere a szabad és a Ga(III) -komplexben kötött ligandumok között lassú folyamat. A $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)}$ - és a Ga(PID(B))^- -komplexek stabilitási, protonálódási és deprotonálódási állandóit a pH-potenciometriás adatok mellett az ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás vizsgálatok eredményeiből is számítottuk (IV.2.3. táblázat), amelyek jó egyezést mutatnak a pH-potenciometriás vizsgálatok adataiból számítottakkal.

A $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)}$ - és $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{)OH}^-$, valamint $\text{Ga(DATA}^{5\text{m}}\text{)}^-$ és $\text{Ga(DATA}^{5\text{m}}\text{)OH}^{2-}$ -komplexek közötti kémiai cserefolyamatokat ^1H -NMR

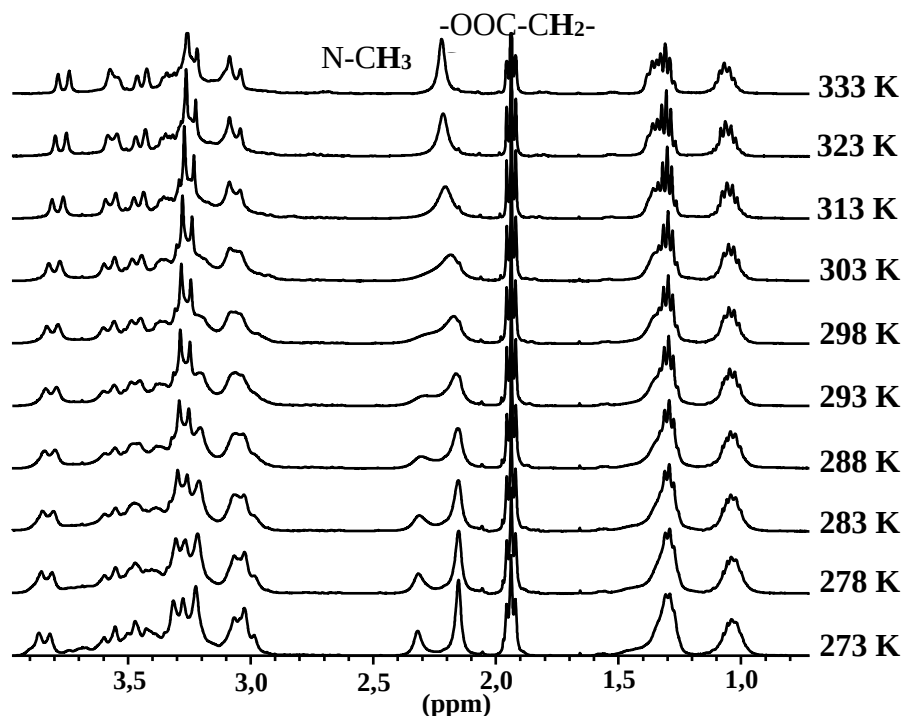
Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

spektroszkópiásan, D₂O oldószerben vizsgáltuk. A Ga(DATA^m)- és Ga(DATA^{5m})⁻-komplexek ¹H-NMR spektrumai a IV.2.12. és IV.2.13. ábrákon láthatóak. A Ga(DATA^{5m})⁻-komplex szerkezete feltételezhetően hasonló a Ga(DATA^m)-komplexéhez, melyett korábban Waldron és munkatársai tanulmányoztak egykristály röntgen-diffrakciós módszerrel. A Ga(DATA^m)-komplex krisztallográfiás adatai szerint a Ga(III)-ion körül a donoratomok elhelyezkedése némileg torzult oktaéderes, ahol egy gyűrű N-, egy exociklusos N-, egy gyűrű nitrogénhez kapcsolt karboxilát O- és az exociklusos karboxilát O-atom koordinálódik az eqvatoriális pozíciókban, míg az axiális helyeket a másik gyűrű N- és a gyűrű karboxilát O-atom tölti be.⁷² A GaL és Ga(L)OH részecskék közötti cserefolyamatot ¹H-NMR spektroszkópiásan követtük a Ga(DATA^m)-komplex esetében a CH₃-N és CH₃-C jelek, míg a Ga(DATA^{5m})⁻-komplexnél csak a CH₃-N jel alakváltozásán keresztül pH=6,4 és T=273-295 K hőmérséklet tartományban. A hőmérséklet emelésével a jelek szélesednek, majd összeolvadnak (Ga(DATA^m): CH₃-C, T=283 K, CH₃-N, T=298 K; Ga(DATA^{5m})⁻: CH₃-N, T=298 K), majd egy keskenyedő rezonancia jelet kapunk, a IV.2.12. és IV.2.13. ábrákon látható módon. A Ga(DATA^m)- és Ga(DATA^{5m})⁻-komplexek kb. 2:3 arányban GaL és Ga(L)OH formában vannak jelen pH=6,4-en. A különbség a GaL és a Ga(L)OH részecske között az, hogy az egyik gyűrű karboxilát O-atomját egy OH⁻-ion helyettesíti a Ga(DATA^m)- és a Ga(DATA^{5m})⁻-komplex belső koordinációs szférájában. A kémiai csere a GaL és Ga(L)OH részecskék között lassú folyamat az ¹H-NMR időskálán. Érdekes módon a Ga(AAZTA)⁻-komplex esetében 1:1 arányú GaL és Ga(L)OH rendszerben (pH=4,6) a CH₃-C protonok ¹H-NMR jele még 273 K hőmérsékleten sem hasad fel két jellé, jelezve a gyors cserefolyamatot a Ga(AAZTA)⁻ és a Ga(AAZTA)OH²⁻-komplexek között.





IV.2.12. ábra A 400 MHz ¹H-NMR spektrumok hőmérséklet függése a Ga(DATA^m) és Ga(DATA^m)OH²⁻ rendszer esetében ($c_{\text{GaL}}=15$ mM, D₂O, pH=6,4)



IV.2.13. ábra A 400 MHz ^1H -NMR spektrumok hőmérséklet függése a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ rendszerben ($c_{\text{GaL}}=7,9$ mM, 400 MHz, D_2O , pH=6,5)

A spektrumok kiértékelése során teljes jelalak analízist végeztünk WinDNMR programmal a GaL és Ga(L)OH részecskék közötti cserefolyamatot jellemző kinetikai paraméterek meghatározása érdekében. (A mért és a szimulált spektrumok a F.14. és a F.15. ábrákon láthatóak.) A számításhoz használt paramétereket a F.9. és F.10. egyenletekkel adhatjuk meg. Az ^1H -NMR spektrumokat 273-298 K között nyolc különböző hőmérsékleten vettük fel. A szimulációhoz szükséges transzverzális relaxációs idő értékét (T_2) ki tudtuk számítani a 3,55 ppm-nél található szingulett jel természetes szélességéből ($T_2=0,07$ s). A kémiai eltolódás különbségek ($\Delta\delta_{\text{H}}$) a $\text{CH}_3\text{-C}$ és a $\text{CH}_3\text{-N}$ protonok között a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - és a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$ komplexek esetében 35 és 65 Hz, míg a $\Delta\delta$ érték a $\text{CH}_3\text{-N}$ protonoknál a

$\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$ - és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ -komplexek esetében 66 Hz volt, az esetleges hőmérsékletfüggéstől eltekintettünk.

Az GaL és Ga(L)OH részecskék közötti cserefolyamatra jellemző aktiválási paramétereket a jelalak analízissel meghatározott sebességi állandók ($k_{\text{ex}}=1/\tau$) hőmérséklet függéséből számítottuk az Eyring egyenlet segítségével (IV.2.13. egyenlet).

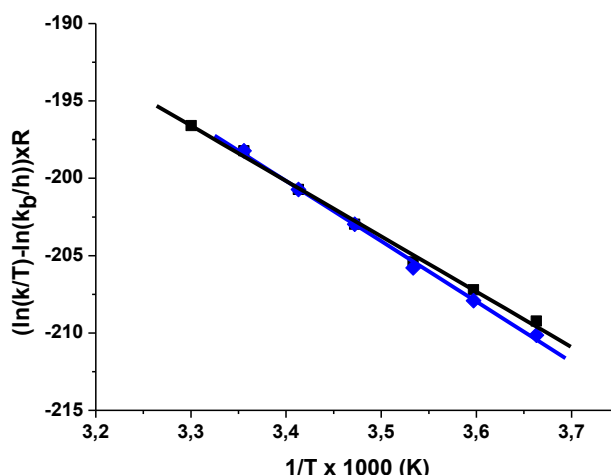
$$\left(\ln \frac{k}{T} - \ln \frac{k_b}{h}\right) \cdot R = \Delta S^{\ddagger} - \frac{\Delta H^{\ddagger}}{T} \quad \text{IV.2.13.}$$

Az GaL és Ga(L)OH csere folyamataira jellemző aktiválási paramétereket a IV.2.4. táblázatban tüntettük fel.

IV.2.4. táblázat Az aktiválási paraméterek a GaL és Ga(L)OH részecskék közötti cserereakciókra a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - és a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$ -komplexeknél.

	$\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$	$\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})$
$\Delta H^{\ddagger}/\text{kJmol}^{-1}$	39(1)	32,7(8)
$\Delta S^{\ddagger}/\text{Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$	-67(4)	-89(3)
$\Delta G^{\ddagger}_{298}/\text{kJmol}^{-1}$	59,0(1)	59,3(1)
k^{298}/s^{-1}	280	250

A jelalak analízis eredményei nagyon hasonló szabad energia ($\Delta G^{\ddagger}_{298}$), aktiválási entalpia ($\Delta H^{\ddagger}$) és aktiválási entrópia ($\Delta S^{\ddagger}$) értékeket mutatnak a GaL és Ga(L)OH cserefolyamatokra a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - és a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$ -komplexek esetében, jelezve a vélhetően hasonló mechanizmust.



IV.2.14. ábra A GaL- és Ga(L)OH-komplexek közötti cserereakció sebességi állandójának hőmérséklet-függése az Eyring egyenlet szerint (Ga(DATA^m) (fekete), Ga(DATA^{5m}) (kék))

A Ga(L)OH képződése a GaL egy gyűrű karboxilát O-atomjának dekoordinációjával és egy OH⁻-ion koordinációjával játszódik le mind a Ga(DATA^m)-, mind a Ga(DATA^{5m})⁻-komplexeknél, ami a gyűrű N-atomok és a Ga(III)-ion közötti koordináció gyengülését eredményezheti. Mivel a Ga(AAZTA)⁻-komplex esetében a GaL és a Ga(L)OH részecskék közötti kémiai csere már alacsony hőmérsékleten is gyors folyamat, így feltételezhető, hogy a GaL és Ga(L)OH részecskék közötti cserefolyamat a Ga(DATA^m)- és a Ga(DATA^{5m})⁻-komplexek esetében (viszonylag lassú) szerkezeti átrendeződéssel jár együtt, amelyre egyértelműen utalnak IV.2.4. táblázatban található relative nagy $\Delta G^\ddagger_{298}$ értékek is.

IV.2.3. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek $\text{Cu}(\text{II})$ -ionnal lejátszódó fémioncsere reakcióinak kinetikai vizsgálata

A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek ^{68}Ga alapú radiodiagnosztikumként történő *in vivo* alkalmazásához elengedhetetlen a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek inertségének ismerete. Napjainkban a fémkomplexek *in vivo* vizsgálatokban való alkalmazhatóságának általános feltétele a nagy inertség, ami lényegesebb paraméter, mint termodinamikai stabilitásuk.^{4,5} A nagy inertséggel elkerülhető a fémkomplex disszociációja és a radioaktivitás „szétszóródása”, a célzott megkötődés csökkenése és a betegek nem kívánt sugárterhelése. A $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek esetében a fémion disszociációját általában erősen savas ($[\text{H}^+] > 1,0\text{M}$) és/vagy erősen lúgos ($[\text{OH}^-] > 0,1\text{M}$) körülmények között vizsgálják.^{29,33} Ezek a feltételek jelentősen eltérnek a fiziológiás körülményektől, így némiképp korlátozzák az adatok alkalmazhatóságát *in vivo* feltételek mellett. Az intravénásan beadott $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek kölcsönhatásba léphetnek az esszenciális fémionokkal ($\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ és $\text{Ca}(\text{II})$) és a szérumfehérjékkel, mint például a transzferrinnel, ami a $\text{Ga}(\text{III})$ -ionok felszabadulását, majd a transzferrinhez való kötődését eredményezheti.^{27,84,85} Az inertség meghatározása érdekében tanulmányoztuk a $\text{Ga}(\text{DATA})$ - és a $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})$ -komplexek fémion cserereakcióit $\text{Cu}(\text{II})$ -ionnal és ligandumcsere reakcióit transzferrinnel spektrofotometriás módszerrel.

A $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek és a $\text{Cu}(\text{II})$ -ionok közötti fémcseré reakciót spektrofotometriás módszerrel tanulmányoztuk a kialakuló $\text{Cu}(\text{II})$ -komplex abszorpciós sávján citrát felesleg jelenlétében. A citrát felesleg alkalmazásával megakadályozható a felszabaduló $\text{Ga}(\text{III})$ - és a kicserélő $\text{Cu}(\text{II})$ -ionok hidrolízise $\text{pH}=6,0-9,0$ tartományban. Ilyen körülmények között a $\text{Cu}(\text{II})$ -ionok túlnyomó részben $\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}$ részecskeként, míg a $\text{Ga}(\text{III})$ -ionok

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

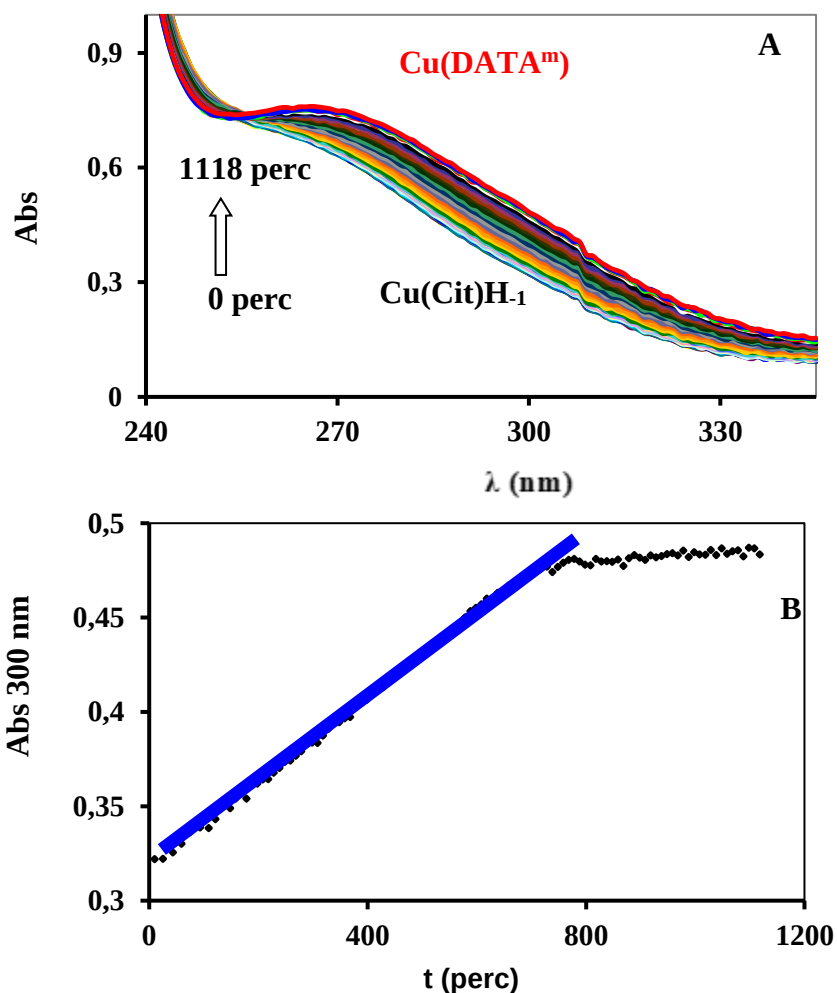
Ga(Cit)H₁- és Ga(Cit)₂-komplexeikként vannak jelen a rendszerben.¹⁰ A Ga(DATA)- és a Ga(PIDAZTA)-komplexek Cu(II)-ion és citrát jelenlétében különböző időközönként felvett abszorpciós spektrumai a IV.2.15. és a IV.2.16. ábrákon láthatóak. A fémcsere reakciókat a következő (egyszerűsített) egyenlettel írhatjuk le:



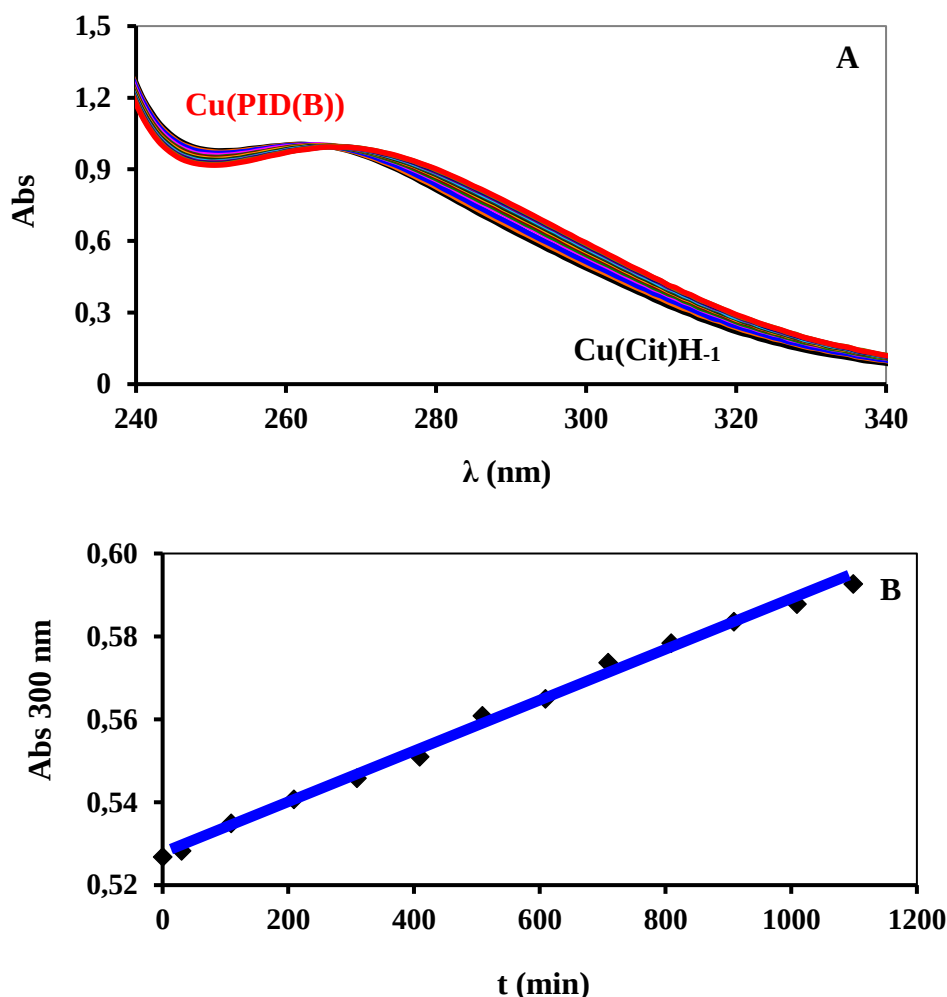
A fémcsere reakciók sebességét a GaL-komplexek feleslegét alkalmazva tanulmányoztuk ($[\text{GaL}]_{\text{tot}}/[\text{Cu(II)}]_{\text{tot}} = 10$ és 20) a pszeudo-elsőrendű feltételek megteremtése érdekében. A fémioncsere reakciók sebessége a IV.2.15. egyenlettel adhatunk meg.

$$-\frac{d[\text{GaL}]_t}{dt} = \frac{d[\text{CuL}]_t}{dt} = k_d[\text{GaL}]_t \quad \text{IV.2.15.}$$

ahol k_d a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó, $[\text{ML}]_t$ az ML (M=Ga(III) vagy Cu(II)) részecskék t időpillanatbeli teljes koncentrációját jelöli.



IV.2.15. ábra A $\text{Ga}(\text{DATA}^m)\text{-CuCitH}_1$ rendszer abszorpciós spektrumai különböző időpontokban (A) és az abszorbancia értékek változása 300 nm hullámhossznál az idő függvényében (B). A kék vonal a kinetikai görbe meredekségét mutatja ($\Delta\text{Abs}/\Delta t$). ($c_{(\text{GaL})}=2,0 \text{ mM}$, $c_{(\text{Cu(II)})}=0,2 \text{ mM}$, $c_{(\text{Cit})}=2,0\text{mM}$, $c_{(\text{MES})}=0,01 \text{ M}$, $\text{pH}=6,0$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 298 K , $l=1 \text{ cm}$).



IV.2.16. ábra A Ga(PID(B))^- - Cu(II) reakció rendszer különböző időpontoknál felvett abszorpciós spektrumai **(A)** ($c_{\text{GaL}}=2,0$ mM, $c_{\text{Cu(II)}}=0,3$ mM, $c_{\text{Cit}}=2,0$ mM, $c_{\text{HEPES}}=0,01$ M, pH=7,40, 0,15 M NaCl, 25 °C) és az abszorbancia értékek változása 300 nm hullámhossznál az idő függvényében **(B)**.

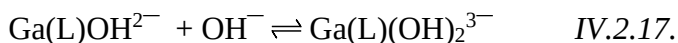
A fémcseré reakció során a $\text{Cu(DATA}^{\text{m}})^-$, $\text{Cu(DATA}^{5\text{m}})^{2-}$, Cu(PID(A))^{2-} és Cu(PID(B))^{2-} -komplexe koncentrációja folyamatosan nő, míg a Cu(Cit)H_1 koncentrációja ezzel egyidejűleg folyamatosan csökken. Ennek megfelelően a k_d pszeudo-elsőrendű állandó a IV.2.16. egyenlettel számítható:

$$k_d = \frac{\Delta \text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{CuL}} - \epsilon_{\text{Cu(Cit)H}_{-1}}} \times \frac{1}{[\text{GaL}]_t} \quad \text{IV.2.16.}$$

A IV.2.16. egyenletben a $\Delta\text{Abs}/\Delta t$ tag a kinetikai görbék meredekségét jelöli, amely kifejezhető a képződő ($\text{Cu}(\text{DATA}^{\text{m}})^{-}$, $\text{Cu}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{2-}$, $\text{Cu}(\text{PID}(\text{A}))^{2-}$ és $\text{Cu}(\text{PID}(\text{B}))^{2-}$) és a bomló ($\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}$) $\text{Cu}(\text{II})$ -komplexek moláris abszorbanciáinak figyelembe vételével. A $\text{Cu}(\text{II})$ -komplexek moláris abszorbancia értékei (és ε_{CuL}) 300 nm hullámhosszon a következők: $\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}$ ($\varepsilon_{\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}}=921 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\text{Cu}(\text{DATA}^{\text{m}})^{-}$ ($\varepsilon_{\text{CuL}}=1406 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\text{Cu}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{2-}$ ($\varepsilon_{\text{CuL}}=2146 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), $\text{Cu}(\text{PID}(\text{A}))^{2-}$ ($\varepsilon_{\text{CuL}}=1586 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) és a $\text{Cu}(\text{PID}(\text{B}))^{2-}$ ($\varepsilon_{\text{CuL}}=2351 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). (A $\text{Ga}(\text{III})$ -iont tartalmazó részecskék elnyelése elhanyagolható.) A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})^{-}$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^{-}$ -komplexek $\text{Cu}(\text{II})$ -ionnal lejátszódó reakcióinak különböző pH-értékeken és citrát jelenlétében meghatározott pszeudo-elsőrendű sebességi állandóit a IV.2.18. és IV.2.19. ábrán tüntettük fel. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$ és a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^{-}$ -komplexek pszeudo-elsőrendű sebességi állandói a F.16. és a F.17. ábrákon láthatóak. A IV.2.18. és a IV.2.19. ábrákon feltüntetett k_d értékek függetlenek a $\text{Cu}(\text{II})$ és $\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}$ koncentrációjától, de nőnek a $[\text{OH}^{-}]$ növekedésével. Ez alapján megállapítható, hogy a cserefolyamat sebességmeghatározó lépése a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek disszociációja, amelyet a szabaddá váló ligandumok és a kicserélő $\text{Cu}(\text{II})$ -ionok közötti pillanatszerű komplexképzés követ (a $\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}$ -komplex disszociációja gyors folyamat). A $\text{Ga}(\text{III})$ - DATA^{m} rendszer részecske eloszlása alapján (IV.2.10. ábra) a vegyes hidroxokomplex ($\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^{-}$) mennyisége nő a pH növekedésével az általunk vizsgált pH=6,0-8,5 tartományban ($\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^{-}$: 40 % pH=6,0; 90% pH=7,5). A $\text{Ga}(\text{III})$ - $\text{PID}(\text{B})$ rendszer esetében a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ részecske domináns a pH=6,0-9,0 tartományban (IV.2.11. ábra). A $\text{Ga}(\text{DATA})$ - és $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})$ -komplexek disszociációs reakcióit jellemző k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandók $[\text{OH}^{-}]$ -függése a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplex képződésével, spontán és OH^{-} -asszisztált disszociációjával értelmezhető. A $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplexben a

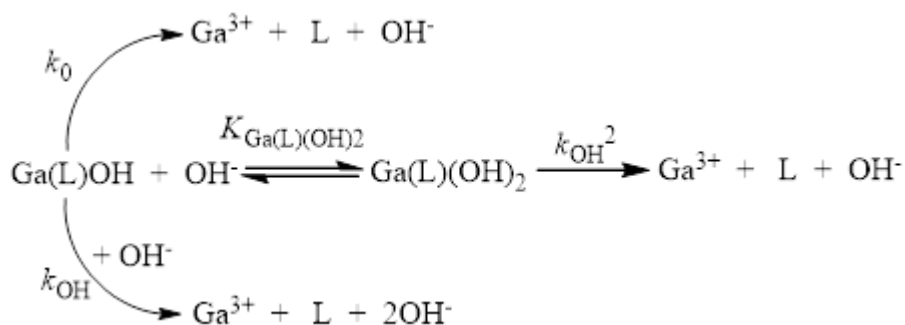
Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

DATA^m, DATA^{5m}, PID(A) és a PID(B) ligandumok csak 5 donoratómmal koordinálódnak a Ga(III)-ionhoz, míg a 6. koordinációs helyet az OH⁻-ion foglalja el. A Ga(L)OH-komplexben a donor atomok és a OH⁻ között erősebb lesz az elektrosztatikus taszítás, mint a GaL-komplexben. Ezért a Ga(L)OH-komplex spontán disszociációja feltételezhetően sokkal valószínűbb, mint a GaL esetében. A Ga(PID(A))OH²⁻ kinetikai vizsgálata során Ga(PID(A))(OH)₂³⁻ összetételű köztiterméket képződését feltételeztük (IV.2.17. ábra), amelyet $K_{\text{Ga(L)(OH)}_2}$ egyensúlyi állandóval jellemezhetünk (IV.2.17. és IV.2.18. egyenletek).

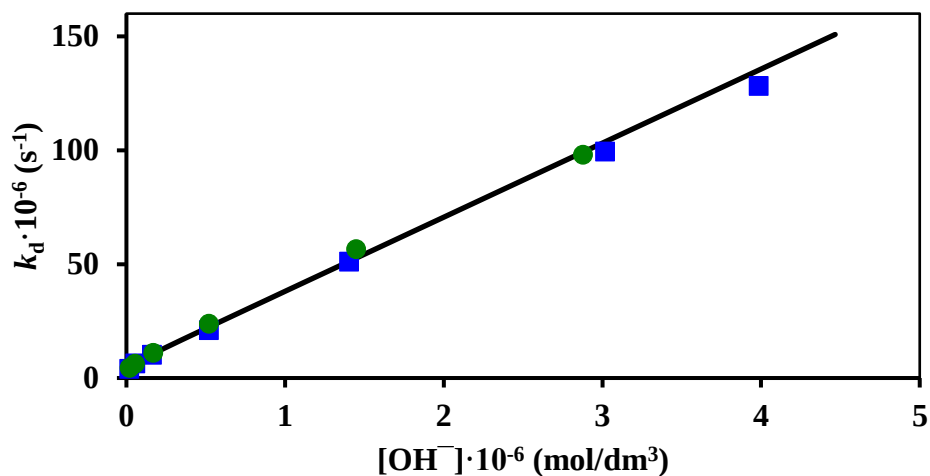


$$K_{\text{Ga(L)(OH)}_2} = \frac{[\text{Ga(L)(OH)}_2]}{[\text{Ga(L)OH}][\text{OH}^-]} \quad \text{IV.2.18.}$$

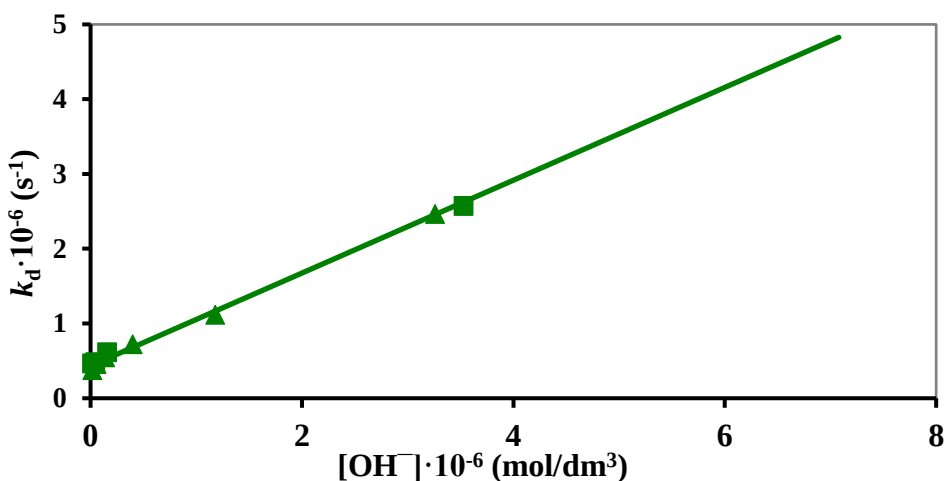
A Ga(L)(OH)₂ köztitermékben az PID(A) ligandum négy donoratómmal (három N- és egy O-atommal) koordinálódik a Ga(III)-ionhoz, míg a Ga(III) fennmaradó két koordinációs helyét OH⁻-ionok foglalják el. Az PID(B) izomer esetében nem tudtuk igazolni a Ga(L)(OH)₂-komplex képződését, amit feltételezhetően a Ga(PID(A))OH⁻ és Ga(PID(B))OH⁻ szerkezeti különbségével magyarázható. Sajnos az egyensúlyi vizsgálatok eredményei (pH-potenciometria, ¹H- és ⁷¹Ga-NMR) a Ga(PID(A))(OH)₂³⁻ köztitermék képződését nem támasztották alá, ami valószínűleg a Ga(L)(OH)₂³⁻ köztitermék labilitásával és gyors spontán disszociációjával (*k*_{OH2}) magyarázható. A Ga(DATA^m)(OH)⁻, a Ga(DATA^{5m})(OH)²⁻, a Ga(PID(A))(OH)²⁻ és a Ga(PID(B))(OH)²⁻ fémcseré reakcióinak mechanizmusát a IV.2.17. ábra foglalja össze.



IV.2.17. ábra A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})(\text{OH})^-$, a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})(\text{OH})^{2-}$, a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))(\text{OH})^{2-}$ és a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))(\text{OH})^{2-}$ komplexek fémcseré reakcióinak a mechanizmusa



IV.2.18. ábra A k_d értékek a OH^- -ion koncentrációjának függvényében a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ és a $\text{Cu}(\text{II})$ -ion közötti cserereakcióban. ($c_{\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})}=2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{Cu}(\text{II})}=0,1 \text{ (■)}$ és $0,2 \text{ mM (●)}$ $c_{\text{Cit}}=2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{MES}}=c_{\text{HEPES}}=0,01 \text{ M}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 25 °C).



IV.2.19. ábra A k_d értékek a OH^- -ion koncentrációjának függvényében a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ és a $\text{Cu}(\text{II})$ -ion közötti cserereakcióban. ($c_{\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))}=2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{Cu}(\text{II})}=0,1 \text{ (▲)}$ és $0,2 \text{ mM (●)}$, $c_{\text{Cit}}=2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{MES}}=c_{\text{HEPES}}=0,01 \text{ M}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 25 °C).

A IV.2.17. ábrán feltüntetett reakcióutakat figyelembe véve a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})^-$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ -komplexek disszociációjára a IV.2.19. sebességi egyenletet írhatjuk fel.

$$-\frac{d[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}]}{dt} = k_d[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}]_t = k_0[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}] + k_{\text{OH}}[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}][\text{OH}^-] + k_{\text{OH}^2}[\text{Ga}(\text{L})(\text{OH})_2]$$

IV.2.19.

Figyelembe véve a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplex teljes koncentrációját ($\text{Ga}(\text{DATA})$): $[\text{GaL}]_{\text{tot}}=[\text{GaL}]+[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}]$; $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})$: $[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}]_{\text{tot}}=[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}]+[\text{Ga}(\text{L})\text{OH}_2]$, a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplex protonálódási állandóját ($K_{\text{Ga}(\text{L})\text{OH}}$, IV.2.8. egyenlet), valamint a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}$ -komplex esetében a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}_2$ köztitermék képződését jellemző $K_{\text{Ga}(\text{L})(\text{OH})_2}$ egyensúlyi állandót (IV.2.17. és IV.2.18. egyenletek), a k_d sebességi állandót a IV.2.20. egyenlet alapján számítottuk:

$$k_d = \frac{k_0 + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] + k_{\text{OH}^2}K_{\text{Ga}(\text{L})(\text{OH})_2}[\text{OH}^-]}{1 + K_{\text{Ga}(\text{L})(\text{OH})_2}[\text{OH}^-]}$$

IV.2.20.

ahol a k_0 és a k_{OH} a vegyes $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ hidroxokomplex spontán és a OH^- -ion-asszisztált disszociációját jellemző sebességi állandók, míg a $K_{\text{Ga}(\text{L})(\text{OH})_2}$ és a k_{OH_2} a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))(\text{OH})_2^{3-}$ köztitermék képződését és spontán disszociációját jellemző egyensúlyi és sebességi állandók. A $\text{Ga}(\text{DATA})$ - és a $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})$ -komplexek fémcsere reakcióira jellemző sebességi és egyensúlyi állandókat a $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^{2-}$ - és a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^{2-}$ -komplexek megfelelő sebességi és egyensúlyi állandóival összehasonlítva a IV.2.5. táblázatban mutatjuk be. A $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplexek képződését jellemző „deprotonálódási” állandókat ($K_{\text{Ga}(\text{L})\text{OH}}$) a pH-potenciometriás mérések eredményeiből és a kinetikai adatokból is számítottuk, amelyek jó egyezést mutatnak. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))(\text{OH})_2^{3-}$ köztitermék kialakulását leíró $K_{\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))(\text{OH})_2^{3-}}$ állandót csak a kinetikai adatokból tudtuk számítani.

A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$ spontán (k_0) és OH^- -ion-asszisztált disszociációját (k_{OH}) jellemző sebességi állandói némileg nagyobbak, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ megfelelő állandói. Érdekes módon ugyanakkor a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ OH^- -ionok által asszisztált disszociációja 8-szor kisebb, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ megfelelő sebességi állandója. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex spontán és OH^- -asszisztált disszociációja lényegesen lassabb, mint a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}^{2-}$ - és a $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplexek disszociációja. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex k_0 és k_{OH} sebességi állandói egy nagyságrenddel szintén kisebbek a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplex megfelelő állandóinál. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}^{2-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ és $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ -komplexek spontán disszociációja valószínűleg a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek intramolekuláris átrendeződésén keresztül valósul meg, amelynek során a donoratombok szimultán dekoordinációjával a $\text{Ga}(\text{III})$ -ion kiszabadulhat a koordinációs üregből. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$ és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ valamivel gyorsabb spontán disszociációja a $\text{Ga}(\text{III})$ -ion

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

körüli torzult koordinációs geometriával értelmezhető, aminek következményeként az intramolekuláris átrendeződés feltételezhetően gyorsabban játszódik le. Ezzel ellentétben a Ga(PID(B))OH^{2-} nagyon lassú spontán disszociációja a ligandum merevségének köszönhető, ami energetikailag kedvező környezetet biztosít a Ga(III)-ionok számára lassítva az intramolekuláris átrendeződést. A IV.2.5. táblázatban bemutatott sebességi és egyensúlyi állandók alapján számítottuk a $\text{Ga(DATA}^m\text{)OH}^-$, $\text{Ga(DATA}^{5m}\text{)OH}^{2-}$, Ga(PID(A))OH^{2-} és Ga(PID(B))OH^{2-} -komplexek disszociációs reakcióinak felezési idejét ($t_{1/2} = \ln 2 / k_d$) pH=7,4-nél, majd összehasonlítottuk a Ga(CyAAZTA)^{2-} és a Ga(AAZTA)OH^{2-} -komplexek azonos körülményekre számított felezési idejével. A $\text{Ga(DATA}^m\text{)OH}^-$, $\text{Ga(DATA}^{5m}\text{)OH}^{2-}$, Ga(PID(A))OH^{2-} , Ga(PID(B))OH^{2-} , $\text{Ga(CyAAZTA)OH}^{2-}$ és a Ga(AAZTA)OH^{2-} felezési ideje rendre 11,0 óra, 44,0 óra, 0,3 óra, **295,0 óra**, 8,5 óra és 21,0 óra. A felezési idők összehasonlítása alapján megállapítható, hogy az eddig vizsgált nem makrociklusos Ga(III)-komplexek közül a Ga(PID(B))OH^{2-} -komplexnek a legnagyobb inertsége.

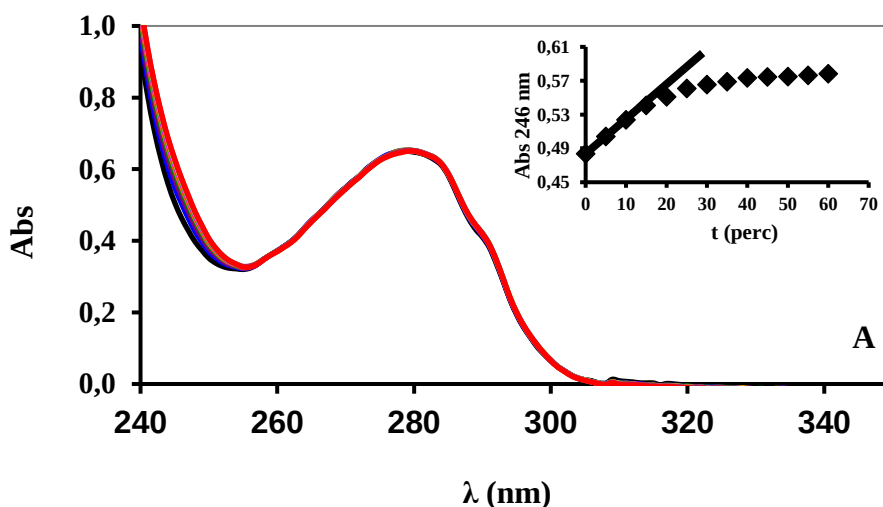
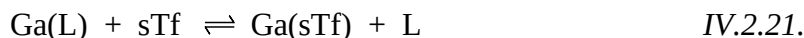
V.2.5. táblázat A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})^-$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$, $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ és $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplexek fémcseré reakcióinak sebességi, egyensúlyi állandói és felezési idejei ($t_{1/2} = \ln 2/k_d$) (0,15M NaCl, 25 °C).

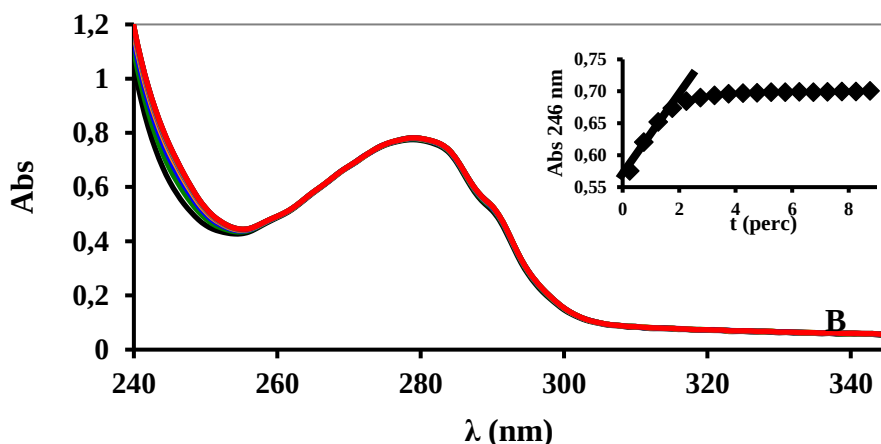
	Ga(DATA^m)	Ga(DATA^{5m})⁻	Ga(PID(A))⁻	Ga(PID(B))⁻	Ga(CyAAZTA)⁻[a]	Ga(AAZTA)⁻[b]
k_0	8,0±0,2·10 ⁻⁶	4,2±0,1·10 ⁻⁶	1,4±0,1·10 ⁻⁴	4,3±0,2·10 ⁻⁷	1,7·10 ⁻⁵	3,0·10 ⁻⁶
$k_{\text{OH}}/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	31±1	1,2±0,1	–	0,6±0,1	68	10
$K_{\text{GaLH-1}}$	1,6±0,1·10 ⁶	1,7±0,2·10 ⁶	–			
log$K_{\text{GaLH-1}}$	6,20 (2)	6,25 (4)	–			
$k_{\text{OH}2}$	–	–	1,8±0,2·10 ⁻³	–	–	–
$K_{\text{Ga(L)(OH)2}}/\text{M}^{-1}$	–	–	1,5±0,3·10 ⁶	–	–	–
k_d/s^{-1} (pH=7,4)	1,7·10 ⁻⁵	4,3·10 ⁻⁶	7,2·10 ⁻⁴	6,5·10 ⁻⁷	2,3·10 ⁻⁵	9,2·10 ⁻⁶
$t_{1/2}/\text{h}$ (pH=7,4)	11,2	44,0	0,3	295,0	8,5	21,0
$k_d \times 10^{-6}/\text{s}^{-1}$ (sTf részben)^[c]	21±0,1	4,2±0,2	650±50	0,7±0,1	29	8
$t_{1/2}/\text{h}$ (sTf részben.)^[c]	9,4	46,0	0,3	283,0	6,6	24,0

[a] Ref. ⁷¹ [b] Ref. ¹⁰ [c] 0,025 M NaHCO₃, 0,15 M NaCl, 25 °C, pH=7,4

IV.2.4. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ -, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$ és $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ - komplexek transzferinnel lejátszódó ligandumcsere reakcióinak kinetikai vizsgálata

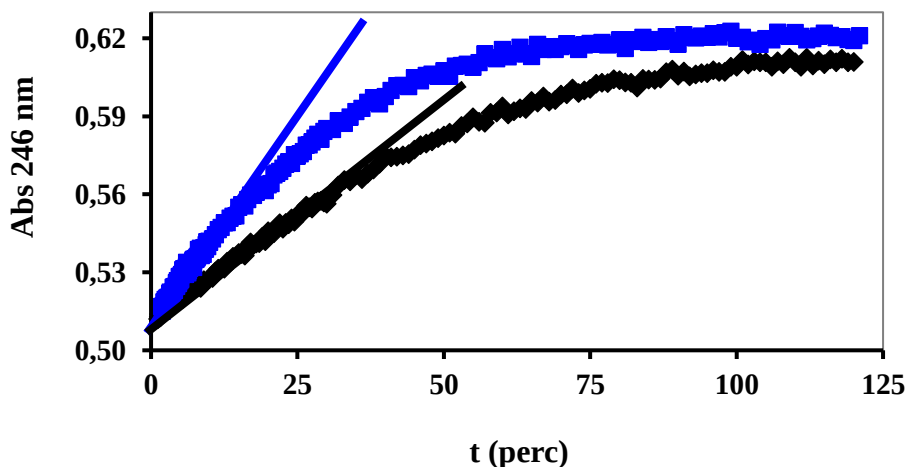
A emberi vérplazma magas koncentrációban tartalmaz transferrint ($[\text{sTf}] = 31 \mu\text{M}^{85}$), ami nagy affinitást mutat a Ga(III)-ionhoz (Ga(III)-transzferrin: $\log K_{\text{GaTf}} = 18,9$, $\log K_{\text{Ga2Tf}} = 17,7$).²⁷ Emiatt a transferrin versenyezhet a DATA és a PIDAZTA ligandumokkal a Ga(III)-ionokért a GaL komplexek bomlását eredményezve, hasonlóan az előbb tárgyalt fémcseré reakciókhoz. A transferrinnel kialakuló ligandumcsere reakciók mechanizmusának felderítése érdekében tanulmányoztuk a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))^-$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))^-$ és a transferrin közötti transzkelációs reakciókat UV-látható fotomeriás módszerrel a képződő Ga(transzferrin)-komplexek abszorpciós sávján 240-250 nm tartományban (IV.2.20. A és B ábra és a F.18. A és B ábra). A ligandumcsere reakciókat a IV.2.21. egyenlettel adhatjuk meg:



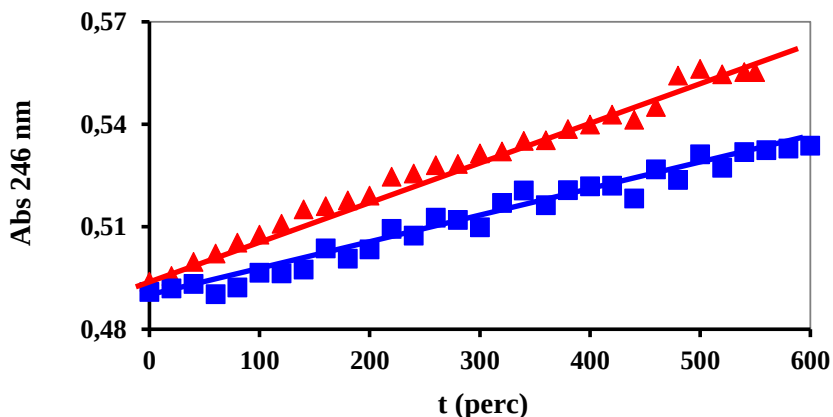


IV.2.20. ábra A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - (A) és a $\text{Ga}(\text{PID(A)})^-$ - (B) transferrin rendszer abszorpciós spektrumainak változása az idővel. A belső ábrák a 246 nm-en mért abszorbancia értékeket mutatják az idő függvényében. ($c_{(\text{GaL})(\text{A})}=0,2$ mM, $c_{(\text{GaL})(\text{B})}=0,1$ mM $c_{(\text{Tf})}=10$ μM , $c_{(\text{NaHCO}_3)}=25$ mM, pH=7,4, 0,15 M NaCl, 25 °C).

A $\text{Ga}(\text{DATA})\text{OH}^{2-}\text{-sTf}$ és a $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})\text{OH}^{2-}\text{-sTf}$ rendszerekben lejátszódó ligandumcsere reakciók sebességét $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek feleslegének jelenlétében tanulmányoztuk a pszeudo-elsőrendű feltételek megteremtése érdekében ($\text{Ga}(\text{DATA})\text{OH}^-$: $c_{(\text{GaL})}=0,2$ és $0,3$ mM, $c_{\text{Tf}}=10$ μM ; $\text{Ga}(\text{PIDAZTA})\text{OH}^-$: $c_{(\text{GaL})}=0,1$ és $0,2$ mM; $c_{\text{Tf}}=10$ μM) A mérések során felvett kinetikai görbék a IV.2.21. és IV.2.22. ábrákon láthatóak.



IV.2.21. ábra A $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$ -sTf rendszer különböző időpontokban 246 nm mért abszorbancia értékei ($c_{(\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-)}=2,0 \cdot 10^{-4}$ M (■) és $3,0 \cdot 10^{-4}$ M (■), $c_{(\text{sTf})}=1,0 \cdot 10^{-5}$ M, pH=7,4, 0,02 M NaHCO_3 , 0,15 M NaCl, 25 °C, $l=1$ cm).



IV.2.22. ábra A $\text{Ga(PID(B))OH}_2^+-\text{sTf}$ rendszer különböző időpontokban 246 nm hullámhossznál mért abszorbancia értékei ($C_{\text{Ga(PID(B))OH}_2^+}=1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ (■) és $2,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ (▲), $c_{\text{sTf}}=1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $\text{pH}=7,4$, $0,02 \text{ M NaHCO}_3$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 25°C , $l=1 \text{ cm}$).

A vizsgált körülmények között a ligandumcsere reakciók sebessége IV.2.22. egyenlettel adható meg.

$$-\frac{[\text{GaL}]_t}{dt} = \frac{d[\text{Ga(Trf)}]}{dt} = k_d[\text{GaL}]_t \quad \text{IV.2.22}$$

ahol k_d a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó, $[\text{GaL}]_t$ és $[\text{Ga(Trf)}]$ a Ga(III)-komplexek és a Ga-transferrin komplex t időpillanatbeli teljes koncentrációját jelöli. A ligandumcsere reakció előrehaladtával nő a Ga(Trf)-komplex koncentrációja. Figyelembe véve a Ga(Trf)-komplex moláris abszorbanciáját ($\epsilon_{246\text{nm}}=13800 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$)¹⁰ a kinetikai görbék meredekségeiből ($\Delta\text{Abs}/\Delta t$) számítottuk a Ga(III)-komplexek és transferrin közötti cserereakcióra jellemző sebességi állandókat (k_d) a IV.2.23. egyenlettel.

$$k_d = \frac{\Delta\text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{Ga(sTf)}}} \times \frac{1}{[\text{GaL}]_t} \quad \text{IV.2.23.}$$

Számítások során a kinetikai görbét 30% konverzióig vettük figyelembe, amelyben csak a mono Ga(Trf)-komplex képződése játszódik le. A ligandumcsere reakciók sebességi állandóit (k_d) és a felezési időket ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) mutatjuk be a IV.2.5. táblázatban, összehasonlítva a Ga(CyAAZTA)^- és a Ga(AAZTA)^- -komplexek megfelelő kinetikai paramétereivel. A $\text{Ga(DATA}^{\text{m}})$, $\text{Ga(DATA}^{\text{5m}})^-$, Ga(PID(A))^- , Ga(PID(B))^- , Ga(CyAAZTA)^-

és $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -transzferrinnel, illetve $\text{Cu}(\text{II})$ -ionnal citrát jelenlétében lejátszódó ligandumcsere, illetve fémioncsere reakcióinak sebességi állandói (k_d) (IV.2.5. táblázat) jó egyezést mutatnak. Ezen eredményekből arra következtethetünk, hogy a humán transzferrin jelenléte nem befolyásolja a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplex disszociációjának sebességét. A reakció sebességmeghatározó lépése a $\text{Ga}(\text{L})\text{OH}$ -komplex spontán és OH^- -asszisztált disszociációja, amit a felszabadult $\text{Ga}(\text{III})$ -ion és a humán transzferrin közötti gyors reakció követ. A fémcsere reakcióból ($t_{1/2}=11$ óra) és a ligandumcsere reakcióból számított felezési idő ($t_{1/2}=9,4$ óra) a $\text{Ga}(\text{DATA}^m)\text{OH}^-$ -komplex esetében azt jelzi, hogy a $\text{Ga}(\text{DATA}^m)\text{OH}^-$ inertsége kisebb, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ komplexé. Ugyanakkor a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex disszociációjának felezési ideje több, mint egy nagyságrenddel nagyobb a $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ esetében meghatározott $t_{1/2}$ értéknél. A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex kiugróan nagy inertsége a $\text{PID}(\text{B})$ ligandum és a OH^- -ion koordinációja által a $\text{Ga}(\text{III})$ -ion számára kialakított előnyös koordinációs környezettel magyarázható, amit alátámaszt a vegyes ($\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$) hidroxokomplex kisebb relatív szabad energiája is ($\Delta G=-11,3$ kJ/mol, lásd 74. oldal, DFT számítások). A fémioncsere és ligandumcsere reakciók részletes vizsgálatai alapján a $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ -komplex ígéretes lehet új ^{68}Ga -alapú radiodiagnosztikai készítmény fejlesztéséhez.

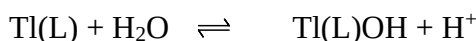
IV.3. A Tl(III)-ion nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát-jodido vegyeskomplexeinek vizsgálata

Az előző fejezetek jórészt a 13. főcsoport „könnyű” elemei, az Al(III)- és a Ga(III)-ionokkal végzett vizsgálatainkat taglalják. Ph.D. munkám során a csoport „nehéz” elemével, nevezetesen a Tl(III)-ion koordinációs kémiájával is foglalkoztam. Korábban már a csoportban (is) vizsgálták a Tl(EDTA)^- -komplexet. A Tl(EDTA)^- meglehetősen stabil vegyeskomplexekeket képez, Tl(EDTA)X^{2-} , ahol az $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- és I^- .¹⁸

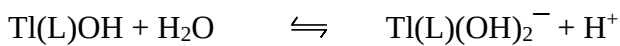
A teragnosztikai szempontból fontos jodid ion esetében megismételtük a Tl(III)-EDTA- I^- rendszer vizsgálatát, majd miután sikeresen elvégeztük ezeket a kísérleteket, további ligandumokkal (CDTA, CDTABBA, cDO2A) is megpróbáltunk vegyesligandumú komplexeket készíteni és ezeket a rendszereket stabilitási állandókkal jellemezni. A fentebb felsorolt rendszerek egy részét korábban már Fodor Tamás kollégánk tanulmányozta, ugyanakkor az azonos kísérleti körülmények biztosítása érdekében minden rendszer vizsgálatát újra elvégeztük.

A Tl(III)L komplexek extrém nagy stabilitásáról már esett előzetesen szó. A Tl(EDTA)^- és Tl(CDTA)^- törzskomplexek stabilitási állandói (rende $\log K_{\text{TIL}} = 37,8$ és $38,3$)^{18,48,49} igen nagy értékek. Nincs adatunk a Tl(CDTABBA)^+ -komplexre, de biztos feltételezhetjük, hogy ez a komplex is $\log K \geq 20$, azaz a TIL törzskomplex már (nem nagyon) savas közegben is 100%-ban kialakul, annál is inkább, mert a bisz-amid származék összbázicitása a tetra-acetátoktól 6-7 nagyságrenddel marad el (IV.1.4. táblázat), így a Tl(CDTABBA)^+ látszólagos stabilitása nyilvánvalóan kellően nagy. Nincs adatunk makrociklusos TIL-komplexekre, noha komoly erőfeszítéseket tettünk korábban a Tl(DOTA)^- egyensúlyi állandójának meghatározására, de azt kompetíciós módszerrel sem tudtuk megvalósítani a DOTA és a DO3A ligandum Tl(III)-komplexe esetében sem.^{52,86} A Tl(cDO2A)^+ -komplex

stabilitásáról és látszólagos stabilitásáról hasonló megfontolásokat tehetünk, mint amit a bisz-amid-komplexről mondunk. Összességében biztonsággal elmondható, hogy a $\text{pH} > 2$ oldatokban mind a négy TlL-komplex teljesen kialakul, ezért 1:1 Tl:L arányú oldatokban (gyengén savas, semleges vagy lúgos közegben) pH-metriával a Tl(L)OH vegyes hidroxokomplexek képződése követhető. Így a vizsgálatokat a TlL-komplexek pH-potenciometriás titrálásával kezdtük, meghatároztuk a Tl(L)(OH)_n ($n=1,2$) vegyesligandumú komplexek állandóit. A titrálási adatokat PSEQUAD program segítségével illesztve megkaptuk a Tl(L)OH vegyeskomplexek állandóit (savi állandóit, lsd. IV.3.1. és IV.3.2), az eredmények a IV.3.1. táblázatban láthatóak.



$$K_{\text{Tl(L)}}^{\text{OH}} = \frac{[\text{Tl(L)OH}][\text{H}^+]}{[\text{Tl(L)}]} \quad \text{IV.3.1.}$$



$$K_{\text{Tl(L)OH}}^{\text{OH}} = \frac{[\text{Tl(L)(OH)}_2^-][\text{H}^+]}{[\text{Tl(L)OH}]} \quad \text{IV.3.2.}$$

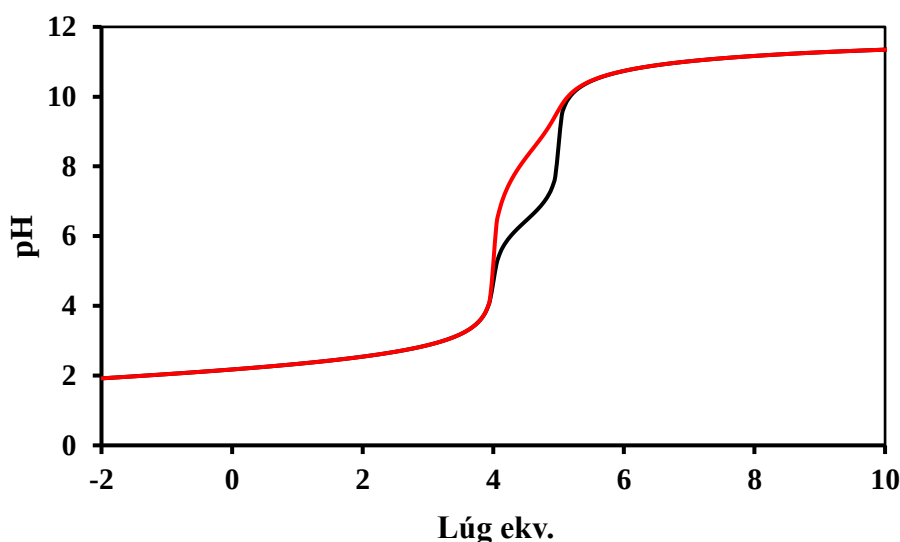
IV.3.1. táblázat A Tl(L) -komplexek savi állandói, $I = 1\text{M NaClO}_4$, 25°C .

	Tl(EDTA)^-	$\text{Tl(EDTA)}^-^{\text{[a]}}$	Tl(CDTA)^-	Tl(CDTABBA)^+	Tl(cDO2A)^+
$\log K_{\text{Tl(L)}}^{\text{OH}}$	-6,34 (7)	-6,00 ^a	-6,44 (2)	-5,39 (4)	-7,49 (7)
$\log K_{\text{Tl(L)OH}}^{\text{OH}}$	-		-	-8,67 (4)	-

^[a] Ref. ⁸¹ $I=0,5 \text{ mol/dm}^3 \text{ KNO}_3$

A kapott pK értékek azt mutatják, hogy a Tl(EDTA)OH^{2-} és a Tl(CDTA)OH^{2-} stabilitási állandó értéke közel azonos, azaz a ligandum vázának merevítése nem befolyásolta a Tl-komplex hidrolízis állandóját, vagy másképpen megfogalmazva a komplexben lévő vízmolekula savasságát. Ha azonban két acetátcsoportot is kicserélünk a molekulán butil-amidcsoporra, (CDTABBA), akkor már 1 nagyságrenddel nő ez az állandó. A makrociklusos

Tl(cDO2A)OH-komplex savi állandója azonban kisebb 1-2 nagyságrenddel, mint az előbb említett nyíltláncú Tl(III) vegyeskomplexek megfelelő állandói. A cDO2A ligandum üregméretéhez valószínűleg jól illeszkedik a Tl(III)-ion, és bár a két acetát kar mellett egy H₂O molekula is vélhetően befér a koordinációs szférába, annak savassága jelentősen csökken. Az M(L)(OH)₂ részecske, ami vagy egy második koordinált vízmolekula deprotonálódásával, vagy inkább egy hidroxidion közvetlen belépésével képződhet, csak a CDTABBA ligandum esetében volt kimutatható. Ez azt jelzi, hogy egy amidcsoportot a hidroxidion könnyebben tud kiszorítani, mint egy negatív töltésű karboxilátot. (Meg kell jegyezni, hogy a Tl(DOTA)[−] egyáltalán nem tartalmaz vízmolekulát.⁸⁶⁾



IV.3.2. ábra A Tl(CDTA)[−] (**fekete**) és a Tl(CDTA)I^{2−} (**piros**) komplexek titrálási görbéi ($C_{\text{Tl(CDTA)}}=C_{\text{I}^-}=2,3 \cdot 10^{-3}$ M, $C_{\text{HClO}_4}=9,7 \cdot 10^{-3}$ M, 1 M NaClO₄, 25 °C)

A TlAPK-komplexek sav-bázis tulajdonságainak feltérképezése után megvizsgáltuk a jodidionnal kialakított vegyeskomplexek egyensúlyi sajátságait pH-potenciometria és ²⁰⁵Tl-NMR spektroszkópia segítségével. A vizsgálatok során figyelembe kellett vennünk a jodid redoxi tulajdonságait, így

a minta összemérése során a jodidion került bele az oldatokba utolsó komponensként, valamint a pH-potenciometriás mérések előtt a mintákat kb. 30 percig O_2 mentesítettük N_2 átbuborékolatással. A pH-potenciometriás adatok, illetve a korábban meghatározott hidroxó vegyeskomplex stabilitási állandók alapján PSEQUAD program segítségével számítani tudtuk a $Tl(L)I$ vegyeskomplexek stabilitási állandóit. (Valójában a jodid-hidroxid kompetíciós reakció volt követhető pH-potenciometriás módszerrel.) A mérések eredményeit a $Tl(CDTA)^-$ és a $Tl(CDTA)I^{2-}$ -komplexek esetén mutatjuk be, a titrálási görbék a IV.4.2. ábrán láthatóak. A másik három rendszer görbéi is nagy hasonlóságot mutatnak az itt feltüntetett rendszerrel. Az ábrán jól látható, hogy a két titrálási görbe szignifikánsan eltér. Maga a $Tl(CDTA)I^{2-}$ vegyeskomplex képződése nem jár pH effektussal, azaz nem jár extra lúgfogyasztó folyamattal. Az első pH ugrást, ami a $Tl(CDTA)I^{2-}$ vegyeskomplexet oldatában levő erős sav elfogyásához rendelhető, egy lassan emelkedő szakasz követi, amit a $Tl(CDTA)OH^{2-}$ vegyeskomplex megjelenésével magyarázhatunk. A jodid tartalmú rendszerben a görbe felette fut a jodid nélküli görbének, azaz a OH^- -ion nagyobb pH-n kiszorítja a I^- -iont a koordinációs szférából. Az egyensúlyi folyamatot a IV.3.3. egyenlettel írhatjuk le, mely egyenletből a IV.3.4. egyenlet segítségével számoltuk a stabilitási állandókat. A számított stabilitási állandók a IV.3.2. táblázatban láthatóak, együtt az alábbiakban tárgyalandó ^{205}Tl -NMR mérések eredményeivel.



$$K_{Tl(L)}^I = \frac{[Tl(L)I]}{[Tl(L)][I^-]} \quad IV.3.4.$$

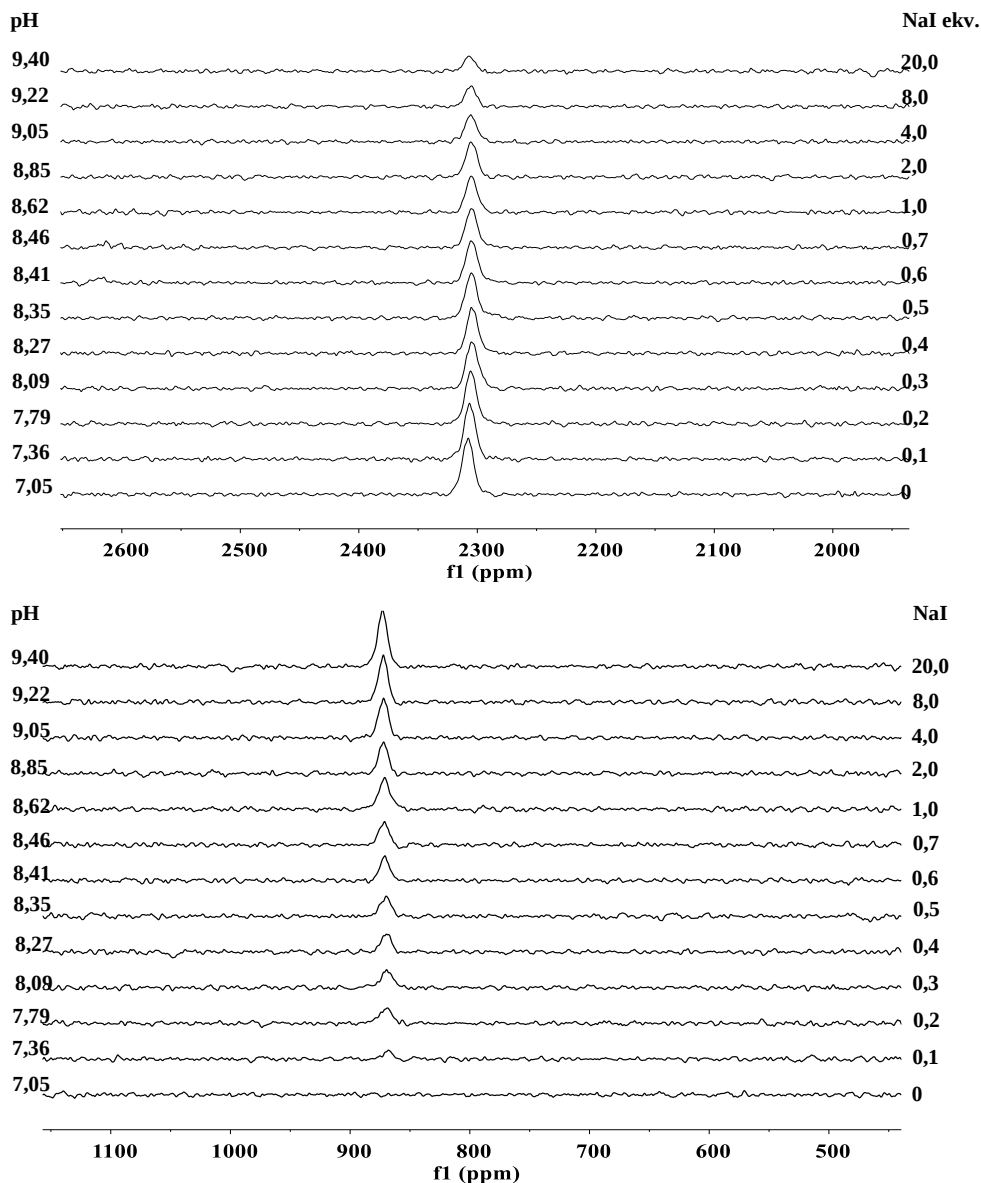
Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexekének egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

IV.3.2. táblázat A Tl(L)I vegyeskomplexek stabilitási állandói pH-potenciometriás és ^{205}Tl -NMR módszerrel meghatározva (1 M NaClO_4 , 25 °C).

	pH-pot.	^{205}Tl -NMR
$\log K_{\text{Tl}(\text{EDTA})\text{-I}}$	5,69 (9)	5,2 (4)
$\log K_{\text{Tl}(\text{CDTA})\text{-I}}$	5,02 (4)	5,1 (2)
$\log K_{\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{+I}}$	6,9 (1)	nincs adat
$\log K_{\text{Tl}(\text{cDO}_2\text{A})\text{+I}}$	4,39 (7)	4,0 (3)

A IV.3.2. táblázatban látható, hogy a két módszer eredményei elfogadható egyezést mutatnak. A $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$ vegyeskomplex stabilitási állandójának értéke $\log K \sim 5$, ami hasonló, mint az $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{I}^{2-}$ -é. A $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ vegyeskomplex stabilitási állandója kb. 2 nagyságrenddel nagyobb, mint a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$ vegyeskomplexé, ami a két acetátcsoport butil-amidcsoportra történő cseréjével magyarázhatunk. (A nagyobb stabilitás várható volt azért is, mert a $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{OH}$ vegyeskomplex képződése is kedvezőbb itt, mint a többi rendszerben.) A $\text{Tl}(\text{cDO}_2\text{A})\text{I}$ vegyeskomplex stabilitási állandója kisebb, mint a nyíltláncú ligandumokkal kialakuló vegyeskomplexek állandói. Úgy tűnik, hogy a Tl(III)-ion mérete igencsak jól illeszkedik a 12 tagú makrociklus üregébe, valamint a makrociklus oldalláncai mintegy blokkolják a Tl(III)-ion koordinációs helyeit, így a I^- -ion nehezebben fér hozzá a fémionhoz. (A kétféle technikával mért stabilitási állandók közötti különbséget az NMR adatoknak, a széles jelek alatti területek mérésének viszonylag nagy hibája okozhatja.)

A vegyeskomplexek képződése ^{205}Tl -NMR-rel is követhető, a mérések eredményeit a $\text{Tl}(\text{CDTA})^-$ és a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$ -komplexek jelein mutatjuk be. Az aktuális NMR időskálán a jelek messze elkülönülnek, valójában technikai okokból nem is tudtuk egy mérési ablakban mérni az egymástól 1400-1500 ppm-re lévő jeleket.

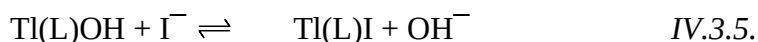


IV.3.3. ábra A $\text{Tl}(\text{CDTA})^- - \text{I}^-$ rendszer 207,8 MHz ^{205}Tl -NMR spektrumai. A $\text{Tl}(\text{CDTA})^-$ -komplex jele 2300 ppm-nél, míg a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}_2^-$ -komplex jele 870 ppm-nél látható. ($c_{\text{Tl}(\text{CDTA})} = 2,5 \text{ mM}$, 1 M NaClO_4 , 25°C)

A IV.3.3. ábrán az látható, hogy a $\text{Tl}(\text{CDTA})^-$ -komplex oldatát I^- -ionnal titrálva a törzskomplex jele csökken, míg a második ábrán látható vegyeskomplex jele a I^- -ion koncentráció növekedésével nő. Az egyensúlyi reakciót csak olyan körülmények között tudjuk kvantitatíve vizsgálni, ahol a

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

komplex képződés nem megy 100%-ban végbe, így a méréshez olyan pH-tartományt választottunk, ahol már jelen van a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{OH}^{2-}$ vegyeskomplex, mivel ebben az esetben a OH^- -ion és a I^- -ion közötti kompetíciós reakció során alakul ki a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$ vegyeskomplex.



$$K_{\text{látszólagos}} = \frac{[\text{Tl}(\text{L})\text{OH}][\text{I}^-]}{[\text{TlI}][\text{OH}^-]} \quad \text{IV.3.6.}$$

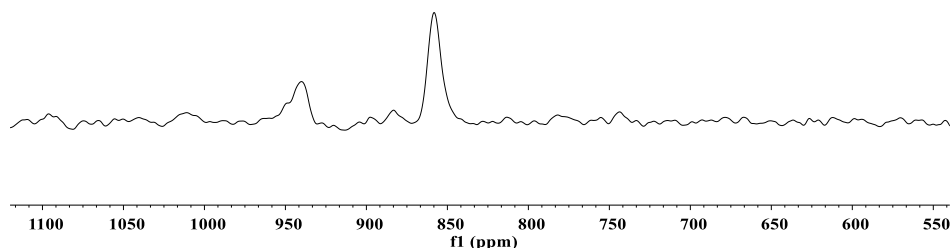
A $\text{Tl}(\text{L})\text{OH}$ vegyeskomplex stabilitási állandóját ($K_{\text{TIL}}^{\text{OH}}$) ismerve a jodo-vegyeskomplexek stabilitási állandója a IV.3.7. egyenlettel adható meg.

$$K_{\text{Tl}(\text{L})}^{\text{I}} = \frac{[\text{Tl}(\text{L})\text{I}][K_w]}{[\text{Tl}(\text{L})\text{OH}] \times K_{\text{TIL}}^{\text{OH}} \times [\text{I}^-]_{\text{szabad}}} \quad \text{IV.3.7.}$$

A $\text{Tl}(\text{CDTA})^-$ törzskomplex és a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{OH}^{2-}$ vegyeskomplex jele nem jelenik meg külön a ^{205}Tl -NMR spektrumban, ami valószínűleg azzal magyarázható, hogy a kémiai eltolódásuk nem igazán különbözik, és a két részecske között gyors kémiai csere is lehetséges. A $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ vegyeskomplex stabilitási állandóját nem tudtuk közvetlen NMR titrálással meghatározni az általunk választott pH-tartományban (kezdő pH=7,0), mivel a komplex képződés gyakorlatilag 100%-ban végbement (azaz IV.3.7. egyenlet nevezőjében gyakorlatilag 0 a jodid és a hidroxó vegyeskomplex egyensúlyi koncentrációja is), ami a vegyeskomplex nagy stabilitásával magyarázható.

A $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ ^{205}Tl -NMR spektrumában két jelet láttunk a vegyeskomplex kémiai eltolódás tartományában (terület arányuk kb. 1:3) egymáshoz közel (IV.3.4. ábra). Ezeket izomerek jelenlétének tulajdonítjuk, de hogy ez pontosan milyen izoméria, annak eldöntéséhez nem rendelkezünk elégséges információval. Maga a CDTABBA lehet cisz- és transz-izomer is, a ligandumban két aszimmetriás C-atom van, és a nagy térkitöltésű butil-

amidcsoportok térhelyzete is eltérő lehet. Azt is meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy hasonló jel-kettőződés, izoméria jelentkezik a törzskomplexnél is.



IV.3.4. ábra A $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ 207,8 MHz ^{205}Tl -NMR spektruma ($c_{\text{Tl}(\text{CDTABBA})+}=5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $c_{\text{I}^-}=3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, pH= 8,35, 1 M NaClO_4 , 25 °C)

Az ^{205}Tl -NMR spektrumoknál vizsgáltuk a jelek szélességét is. Azt reméltük, hogy a törzs és a vegyeskomplexek közötti kémiai cserére vonatkozó információhoz jutunk. A vegyeskomplex képződés során (amikor a törzs és vegyeskomplex aránya csökkent) a jelek szélessége nem változott, ami a „lassú csere” esetet támasztja alá. Így a vegyeskomplex csere sebességéről nincs ugyan számszerű adatunk, de a módszer érzékenységét tekintve ez „inert” vegyeskomplexet jelent.

A IV.3.3. táblázatban összefoglaltuk a $\text{Tl}(\text{L})$ - és a $\text{Tl}(\text{L})\text{I}$ -komplexek ^{205}Tl -NMR jeleihez rendelhető kémiai eltolódás értékeket és a jelek szélességét.

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

IV.3.3. táblázat A Tl(L)- és Tl(L)OH-komplexek kémiai eltolódása és félérték szélessége 207,8 MHz ^{205}Tl -NMR spektrumokban.

	δ (ppm)	$w_{1/2}$ (Hz)
$\text{Tl}(\text{EDTA})^-$	2311	1500
$\text{Tl}(\text{EDTA})\text{I}^{2-}$	853	1500
$\text{Tl}(\text{CDTA})^-$	2310	1900
$\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$	870	1600
$\text{Tl}(\text{CDTABBA})^+ \text{ (a)}$	2304	2700
$\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I} \text{ (a)}$	940	2900
$\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I} \text{ (b)}$	860	2100
$\text{Tl}(\text{cDO2A})^+$	2498	3400
$\text{Tl}(\text{cDO2A})\text{I}$	1230	2200

A kapott egyensúlyi eredmények jó kiinduló pontot jelenthetnek a további vizsgálatokhoz. Ugyanakkor a kísérleti eredményeink alapján még nem igazán ítéltető meg a vegyeskomplexek inertsége. A CDTA és a bisz-amid származék, valamint a cDO2A fém törzskomplexei (pl. Mn(II) vagy Al(III) fémionokkal) a megfelelő EDTA komplexeknél inertebbek, így talán nagyobb inertséget várhatunk ezen ligandumok Tl(L)X komplexeitől is. A leginkább ígéretes jodid-hordozónak a $\text{Tl}(\text{CDTABBA})^+$ -komplex tűnik. (A csoportban korábban már vizsgálták a $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{X}$ halogeno-vegyeskomplexek ligandumcsere reakcióját,⁵¹ ami $k_{\text{obs}} = k_d + k_1[\text{X}]$ sebességi egyenlet szerint megy, a k_1 csökken a Cl, Br, CN sorrendben.)

V. Összefoglalás

Munkám során három, potenciálisan orvosi alkalmazásban szerephez jutó fémion, az Al(III), a Ga(III) és a Tl(III) aminopolikarboxilát (APK, egyszerűsítve L) komplexeit tanulmányoztam különös tekintettel azok M(L)X vegyeskomplexeire ($X = OH^-$, F^- , I^-). Az Al(III)- és Tl(III)-ionok nyíltláncú és makrociklusos ligandumokkal kialakuló komplexeit, a Ga(III)-ionnak pedig a „szemi”-makrociklusos AAZTA-származékokkal alkotott vegyületeit vizsgáltam. A fémionok kifejezetten hajlamosak a hidrolízisre, így a hidroxid és halogenid ligandumok kompetíciója fontos szerepet játszik az egyensúlyi rendszerekben. A hidroxidion jelenléte a fémionok koordinációs szférájában meghatározó szerkezeti és kinetikai változásokat is okozhat, ezért ezen hatások értelmezésére különös figyelmet fordítottunk.

Az egyensúlyi rendszerek tanulmányozásához pH-potenciometriát, UV-Vis spektrofotometriát és multinukleáris NMR spektroszkópiát használtam. A komplexek bomláskinetikáját (inertségét) UV-Vis és NMR spektroszkópia alkalmazásával vizsgáltam.

A legfontosabbnak tartott új tudományos eredményeket az alábbiakban foglalom össze:

1. Meghatároztuk az Al(NOTA)-komplex képződésének egyensúlyi állandóját és disszociációjának kinetikai egyenletét. A robosztus komplex nem csak rendkívül stabilis, hanem nagyon inert is.

Különmintás technikával, pH-potencietriás, 1H - és ^{27}Al -NMR módszerek segítségével meghatároztuk a lassan képződő Al(NOTA) egyensúlyi állandóját, $\log K=17,9$ (1). Elvégeztük a komplex disszociációja kinetikai vizsgálatait mind savas, mind pedig lúgos közegben. A komplex 1 M HCl oldatban alig mérhetően disszociált csak 16 nap elteltével. Lúgos pH-

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

tartományban a komplex disszociációja mérhető sebességgel megy végbe, fiziológiás körülményekre (a vérérszérum pH-ja 7,4) a disszociációs reakció felezési ideje, $t_{1/2} = 94$ óra. Próbálkozásaink $\text{Al}(\text{NOTA})\text{F}^-$ vegyeskomplex előállítására kontrollált egyensúlyi reakcióban sikertelenek voltak.

2. Meghatároztuk a $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ -komplex stabilitási állandóját, $\log K_{\text{AIL}} = 7,2$ (1).

A pH-potenciometriás titrálás szerint a $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ stabilitási állandója 9-10 nagyságrenddel kisebb, mint az $\text{Al}(\text{CDTA})^-$ - és az $\text{Al}(\text{EDTA})^-$ -komplexek stabilitási állandói. $\text{Al}(\text{CDTA})^-$ -komplexnél protonált, ill. hidroxó vegyeskomplexe is sikerült kimutatnunk, míg az $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ esetében ilyen komplexeket nem tudtunk azonosítani.

3. Kimutattuk a $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ és $\text{Al}(\text{CDTABBA})\text{F}$ vegyeskomplexek képződését vizes oldatokban.

Az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ és $\text{Al}(\text{CDTABBA})\text{F}$ -komplexek képződését ^{19}F -NMR-rel detektáltuk -49 ill. -55 ppm kémiai eltolódás értékeknél. Töményebb oldatokban 2 jelet láttunk a vegyeskomplexek kémiai eltolódás tartományában, ezek a komplexek két izomerjéhez rendelhetők. Az $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ -komplexből 1 ekvivalensnyi fluorid is már részben kiszorítja a szerves ligandumot, AlF_x^{+3-x} képződik, viszont csak $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ vegyeskomplex detektálható az $\text{Al}(\text{CDTA})^- - \text{F}^-$ rendszerben.

4. Lassú cserereakciót detektáltunk az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-} + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{Al}(\text{CDTA})(\text{OH})^{2-} + \text{F}^-$ egyensúlyi rendszerben.

A cserereakciót ^{19}F -NMR-rel követtük. A reakció során megfigyelhető volt az $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ -komplex intenzitás csökkenése, valamint ezzel egy időben az $\text{Al}(\text{CDTA})(\text{OH})^{2-}$ -komplex jelintenzitás növekedése. A cserereakció felezési

idejére 133 percet határoztunk meg, mely kis mértékben meghaladja a ^{18}F -izotóp felezési idejét ($t_{1/2}=109$ perc).

5. Négy AAZTA származék ligandum (DATA^{m} , $\text{DATA}^{5\text{m}}$ és a PIDAZTA két izomerje) Ga(III)-komplexének részletes egyensúlyi vizsgálatával meghatároztuk a ligandumok Ga(III)-kötő képességét.

A Ga(L)-komplexeknél a Ga(PID(A))-komplex esetében mértük (pH-metria és ^{71}Ga -NMR) a legkisebb stabilitási állandót (18,84 (6)), a többi komplex esetében hasonló stabilitási állandót határoztunk meg, mint a $\text{Ga}(\text{AAZTA})^-$ -komplexé (21,15), lsd. IV.2.3. táblázat. Minden vizsgált Ga-komplex esetében a vérszérum pH-ján a Ga(L)OH a meghatározó részecske. A legszélesebb pH-tartományban a Ga(III)-PID(B) rendszerénél jelenik meg a Ga(L)OH részecske (pH=5,5-10 között).

6. Leírtuk a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ - és $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ -komplexek esetében a Ga(L) és Ga(L)OH részecskék közötti kémiai cserereakciót teljes ^1H -NMR jelalakanalízis segítségével.

A sebességi állandók hőmérséklet függéséből az Eyring egyenlettel aktiválási paramétereket számoltunk. A hasonló értékek alapján azonos mechanizmus valószínűsíthető. Feltételezzük, hogy a Ga(L)OH részecske kialakulása a $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})$ és a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^-$ esetében (viszonylag lassú) szerkezeti átrendeződéssel jár együtt, amihez egy relatíve nagy $\Delta G^\ddagger_{298}$ érték tartozik.

7. Megállapítottuk a Ga(L)OH-komplexek Cu(II)-ion és transzerrin jelenlétében történő disszociációjának sebességi egyenleteit, javaslatot tettünk a reakciók mechanizmusára: a komplexek az M(L)OH szétesésével és hidroxidionok által asszisztált úton disszociálhatnak. Sem

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxó- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

a kicserélő fémion, sem a ligandum koncentrációja nem befolyásolja a disszociáció sebességét.

A Ga(L)OH -komplexben a donoratomok és a OH^- -ion között erősebb az elektrosztatikus taszítás, mint a GaL -komplexben, ezért gyorsabb a Ga(L)OH -komplex disszociációja.

8. Kiszámítottuk a $\text{Ga(DATA}^{\text{m}}\text{OH}^-$, $\text{Ga(DATA}^{5\text{m}}\text{OH}^{2-}$, Ga(PID(A))OH^{2-} , Ga(PID(B))OH^{2-} , $\text{Ga(CyAAZTA)OH}^{2-}$ és a Ga(AAZTA)OH^{2-} -komplexek disszociációjának felezési idejét a vérszérum pH-értékén. A felezési idők rendre: 11,0; 44,0; 0,3, 295,0; 8,5 és 21,0 óra.

Legjobb tudásunk szerint a Ga(PID(B))OH^{2-} a leginertebb az ismert nem makrociklusos Ga(III)-komplexek közül, így ez a komplex ideális jelölt radiofarmakonnak.

9. Meghatároztuk a Tl(EDTA)I^{2-} , a Tl(CDTA)I^{2-} , a Tl(CDTABBA)I és a Tl(cDO2A)I vegyesligandumú komplexek stabilitási állandóit pH-potenciometria és ^{205}Tl -NMR módszerrel is.

A $\log K_{\text{mix}}$ állandók értéke rendre: 5,69 (9), 5,02 (4), 6,9 (1) és 4,39 (7). A halogeno vegyeskomplexek képződése a hidroxó vegyeskomplexekkel (Tl(L)OH) történő kompetíciós reakcióval, közvetlen pH-potenciometriás módszerrel volt tanulmányozható. A Tl(L)OH vegyeskomplexek ($\text{L} = \text{EDTA}$, CDTA , CDTABBA , cDO2A) savi állandóit rendre -6,34 (7), -6,44 (2), -5,39 (4) és -7,49 (7) értékűnek mértük. A törzskomplexek ^{205}Tl -NMR kémiai eltolódása a 2300-2500 ppm tartományba, míg a jodo vegyeskomplexeké a 850-950 ppm tartományba esik. Izomerekre utaló kettőzött jeleket csak a CDTABBA ligandum törzs és vegyeskomplexe mutatott. A TlL-Tl(L)I csererendszer egyértelműen „lassú csere” eset a ^{205}Tl -NMR időskálán, ami

inert vegyeskomplexekre utal, de az eredendően széles jelek messzemenő következtetésekre nem adnak lehetőséget. A leginkább ígéretes jodid-hordozónak a $\text{Tl}(\text{CDTABBA})^+$ -komplex tűnik.

VI. Summary

In this work, I studied the aminopolycarboxylate (APC, Simplified L) complexes of three metal ions for potential use in medical applications, Al(III), Ga(III) and Tl(III) with particular regard to their M(L)X mixed-ligand complexes ($X = OH^-$, F^- , I^-). Complexes of Al(III) and Tl(III) ions with open-chain and macrocyclic ligands and Ga(III) compounds with "semi" macrocyclic AAZTA derivatives were studied. Metal ions are particularly susceptible to hydrolysis, so the competition of hydroxide and halide ligands plays an important role in equilibrium systems. The presence of the hydroxide ion in the coordination sphere of metal ions may also cause significant structural and kinetic changes, so special attention was paid to the interpretation of these effects.

For the study of equilibrium systems, pH-potentiometry, UV-Vis spectrophotometry and multinuclear NMR spectroscopy were used. The dissociation kinetics of the complexes were investigated using UV-Vis and NMR spectroscopy.

The most important, new scientific results are the following:

1. The equilibrium constant of Al(NOTA) and the kinetic equation of its decomposition were determined.

Out of cell, pH-potentiometric, 1H and ^{27}Al NMR methods were used to determine the equilibrium constant of the slowly formed Al(NOTA), $\log K = 17.9$ (1). Dissociation kinetics of the complex were investigated in both acidic and alkaline conditionals. The complex barely dissociates in 1 M HCl solution even after 16 days. In the alkaline pH range, dissociation process at a measurable place, while the half-life of the dissociation reaction at physiological conditions (blood serum pH 7.4), is $t_{1/2} = 94$ hours. Our attempts to prepare $Al(NOTA)F^-$ mixed complex in a controlled equilibrium reaction were unsuccessful.

2. The stability constant of the $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ complex was measured, $\log K_{\text{AIL}}=7.2$ (1).

Based on pH-potentiometric titration, the stability constant of $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ is 9 to 10 orders lower than the stability constants of $\text{Al}(\text{CDTA})^-$ and $\text{Al}(\text{EDTA})^-$. Protonated and hydroxo complexes of $\text{Al}(\text{CDTA})^-$ were also detected, while in the $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$ such complexes could not be identified.

3. The formation of $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ and $\text{Al}(\text{CDTABBA})\text{F}$ mixed-ligand complexes in aqueous solutions was demonstrated.

The $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ and $\text{Al}(\text{CDTABBA})\text{F}$ complexes were detected by ^{19}F NMR at -49 and -55 ppm chemical shift values. In more concentrated solutions, 2 signals were found in the chemical shift region of each complex, which can be assigned to the two isomers of the complexes. One equivalent of fluoride already partially displaces the organic ligand from $\text{Al}(\text{CDTABBA})^+$, forming AlF_x^{+3-x} , but only $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ complex can be detected in the $\text{Al}(\text{CDTA})\text{-F}^-$ system.

4. Slow exchange reaction was detected in the $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-} + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{Al}(\text{CDTA})(\text{OH})^{2-} + \text{F}^-$ equilibrium system.

The exchange reaction was followed by ^{19}F NMR. The reaction showed a decrease in $\text{Al}(\text{CDTA})\text{F}^{2-}$ complex intensity and at the same time increased $\text{Al}(\text{CDTA})\text{OH}^{2-}$ complex signal intensity. The half-life of the exchange reaction was determined to be 133 minutes, slightly above the half-life of the ^{18}F isotope ($t_{1/2} = 109$ minutes).

5. The Ga(III)-binding ability of four AAZTA derivative ligands (DATA^m, DATA^{5m} and two isomers of PIDAZTA) was determined by a detailed equilibrium analysis.

The complex Ga(PID(A)) showed the lowest stability constant ($\log K=18.84$ (6)) of investigated Ga(L) complexes (by pH-metry and ^{71}Ga NMR), with the rest being similar in stability to Ga(AAZTA)⁻ ($\log K=21.15$), see table IV.2.3.. For each of the Ga complexes I tested, Ga(L)OH is the prevalent particle at blood serum pH. The Ga(L)OH species appears in the widest pH range (pH=5.5-10) appears in the Ga (III)-PID(B) system.

6. For the Ga(DATA^m) and Ga(DATA^{5m})⁻ complexes, a chemical exchange reaction between Ga(L) and Ga(L)OH particles was described using full ^1H NMR signal analysis.

The activation parameters were calculated based on the temperature dependence of the rate constants using the Eyring equation. Identical reaction mechanisms are likely based on similar values. It is assumed that the formation of Ga(L)OH species in case of Ga(DATA^m) and Ga(DATA^{5m})⁻ is accompanied by a (relatively slow) structural rearrangement with a relatively large $\Delta G^\ddagger_{298}$ value.

7. The rate equations of the decomposition of the Ga(L)OH complexes in the presence of Cu(II) and transferrin were measured, and the mechanism of the reactions was suggested: the complexes may dissociate by the spontaneous disintegration of M(L)OH and assisted by hydroxide ions. Neither the concentration of the exchange metal ion nor the concentration of the ligand affects the rate of degradation.

In the Ga(L)OH complex, the electrostatic repulsion between the donor atoms and the OH^- is stronger than in the GaL complex, so the spontaneous dissociation of the Ga(L)OH complex is more favorable.

8. The dissociation half-lives of $\text{Ga}(\text{DATA}^{\text{m}})\text{OH}^-$, $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}^{2-}$, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$, $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})\text{OH}^{2-}$ and $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{OH}^{2-}$ complexes were calculated at blood serum pH. The half-lives are respectively 11.0, 44.0, 0.3, 295.0, 8.5 and 21.0 hours, respectively.

To the best of our knowledge, $\text{Ga}(\text{PID}(\text{B}))\text{OH}^{2-}$ is the most inert among the known non-macrocyclic Ga(III) complexes, so this complex is ideal for labeled radiopharmaceutical.

9. Stability constants of $\text{Tl}(\text{EDTA})\text{I}^{2-}$, a $\text{Tl}(\text{CDTA})\text{I}^{2-}$, $\text{Tl}(\text{CDTABBA})\text{I}$ and $\text{Tl}(\text{cDO2A})\text{I}$ mixed-ligand complexes were determined by pH-potentiometry and ^{205}Tl NMR methods.

The $\log K_{\text{mix}}$ constants are respectively 5.69 (9), 5.02 (4), 6.9 (1) and 4.39 (7). The formation of halido complexes was investigated by a competitive reaction with the $(\text{Tl}(\text{L})\text{OH})$ hydroxo complexes by direct pH-potentiometry. The acidic constants of the $\text{Tl}(\text{L})\text{OH}$ complexes ($\text{L} = \text{EDTA}, \text{CDTA}, \text{CDTABBA}, \text{cDO2A}$) were -6.34 (7), -6.44 (2), -5.39 (4) and -7.49 (7), respectively. The ^{205}Tl NMR chemical shift of the parent complexes ranges from 2300 to 2500 ppm, while the iodido complexes are in the 850-950 ppm range. Duplicate signals due to isomers were detected only in CDTABBA complexes. The $\text{TlL}-\text{Tl}(\text{L})\text{I}$ exchange system clearly falls into the "slow exchange" regime on the ^{205}Tl NMR time scale, which refers to inert mixed complexes, but the inherently broad signals do not allow far-reaching conclusions. The most promising iodide carrier is the $\text{Tl}(\text{CDTABBA})^+$ complex.

VII. Függelék

VII.1. Al(CDTA)F²⁻ bomláskinetikája

A látszólagos koncentrációkkal felírt sebességi egyenlet:

$$\frac{d[B]_t}{dt} = k_d \cdot [AB]_t - k_f \cdot [A]_t \cdot [B]_t \quad F.1.$$

Az AB látszólagos képződési állandója: $K = \frac{k_f}{k_d} = \frac{[AB]_\infty}{[A]_\infty \cdot [B]_\infty}$ F.2.

Az anyagmérleg: $[A]_t + [AB]_t = c = [B]_t + [AB]_t$ F.3.

Adataink idő-móltört adatpárok, ahol $y(t) = \frac{[B]_t}{c}$ F.4.

ezért koncentrációk helyett ezzel a móltörttel jellemezzük a disszociáció mértékét. A fenti sebességi egyenletet a koncentrációval osztva, az anyagmérlegeket felhasználva és az egyik sebességi állandót az egyensúlyi állandó segítségével kifejezve nyerjük a móltörtre vonatkozó differenciálegyenlet kezdeti-érték feladatát:

$$\frac{dy(t)}{dt} = -k_d \cdot \{K \cdot c \cdot y^2(t) + y(t) - 1\}; \quad 0 < y_0 = y(t_0) < y_\infty < 1 \quad F.5.$$

A kezdeti feltételt igazából nem tudjuk megadni, mert csak a vegyes komplex és a puffer összeöntését követő homogenizálódástól kezdve indul a modellnek megfelelő reakció, amikor a disszociáció foka elvileg általunk nem ismert. Ezért tetszőleges t_0 időpontot rögzítve illesztendő paraméter lesz az y_0 . A másik két paraméter, a k_d és K látszólagos állandók, de utóbbi helyett választható az egyensúlyhoz tartozó $y_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} y(t)$ határérték, vagy a k_f is.

Utóbbi három paraméter összefüggése:

$$k_f = K \cdot k_d, \quad K \cdot c = \frac{1-y_\infty}{y_\infty^2}, \quad \text{illetve} \quad y_\infty = \frac{2}{1+\sqrt{1+4 \cdot K \cdot c}} \quad F.6.$$

A szétválasztható differenciálegyenlet megoldása zárt alakban megadható. A megoldásban szerepel egy exponenciális függvény is:

$$\varepsilon(t) = e^{-\sqrt{1+4 \cdot K \cdot c} \cdot k_d \cdot (t-t_0)} = e^{-\frac{2-y_\infty}{y_\infty} \cdot k_d \cdot (t-t_0)} \quad F.7.$$

A teljes képletet pedig most a következő alakban adjuk meg

$$y(t) = y_{\infty} - (y_{\infty} - y_0) \cdot \varepsilon(t) \cdot \frac{y_{\infty} \cdot (2 - y_{\infty})}{y_{\infty} + (1 - y_{\infty}) \cdot [y_0 + (y_{\infty} - y_0) \cdot \varepsilon(t)]} \quad F.8.$$

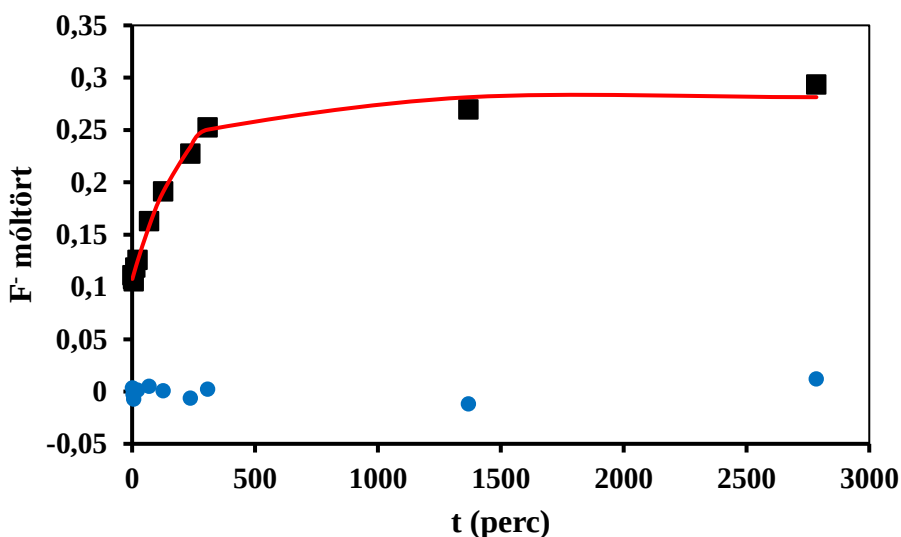
A képlet hasonló az elsőrendű kinetikánál megszokott alakhoz, de $t > t_0$ esetén az amplitudót módosító szorzó egynél nagyobb lesz és folytonosan nő. Ennek következtében a függvény értéke kisebb lesz a szorzó nélküli alakénál, így a felezési idő is nagyobb lesz az $\varepsilon(t)$ exponenciálisból becsülnél, és persze függ a kiindulási ponttól is.

A $\{t, y_t\}$ (idő, fluorid-móltört) adatpárookra a SCIENTIST programmal illesztettük az előző függvényt, ami a következő ábrán látható. A paraméterek értékének becslésére a következőket kaptuk (zárójelben százalékos hibájuk):

$$y_0 = 0,107 \text{ (3,3 \%)}, \quad k_d = 1,76 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (7,7 \%)}, \quad y_{\infty} = 0,281 \text{ (1,8 \%)}$$

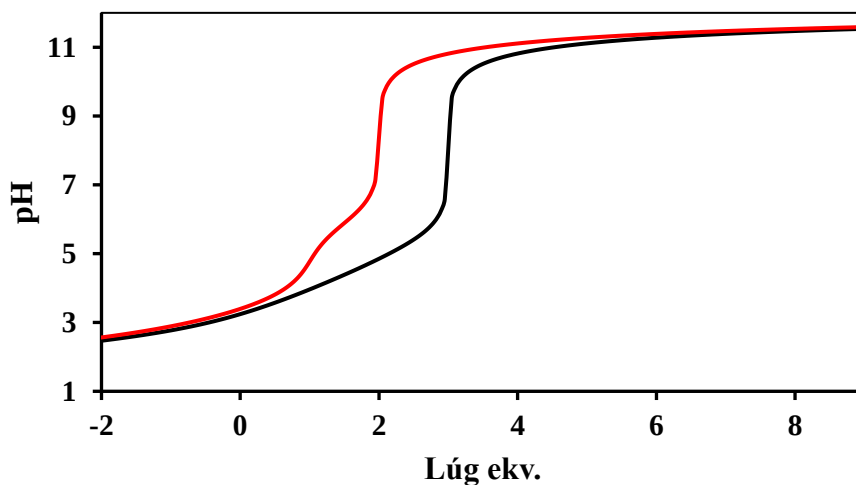
$$K = 1816 \text{ mol}^{-1} \text{ (4,3 \%)}, \quad \lg K = 3,26 (\pm 0,02), \quad k_f = 3,2 \cdot 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ (10,2 \%)}$$

Az $\varepsilon(t)$ függvényben szereplő exponenciális együttható $1,07 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, a reakció felezési ideje pedig 133 perc.

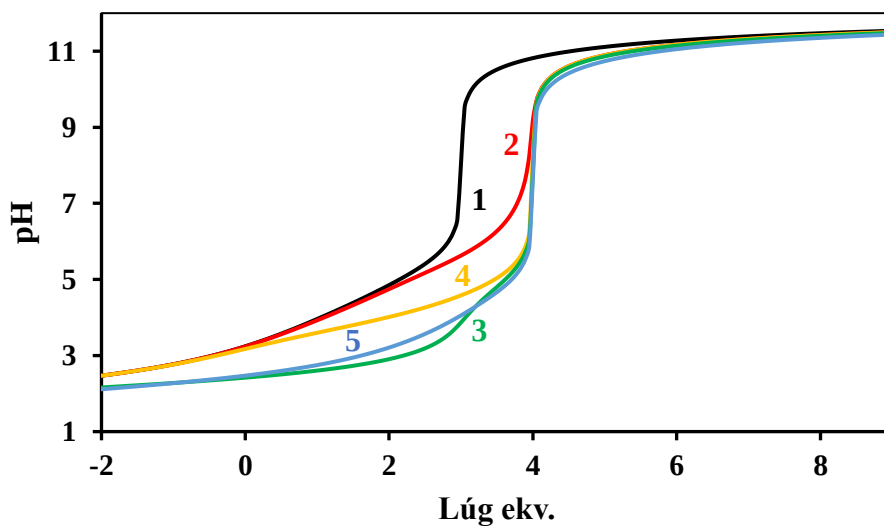


F.1. ábra Az Al(CDTA)F_2^- vegyeskomplex bomláskinetikája ($c_{\text{Al(CDTA)F}_2^-} = 5,0 \text{ mM}$, $c_{\text{HEPES}} = 40 \text{ mM}$, $\text{pH} = 7,5$)

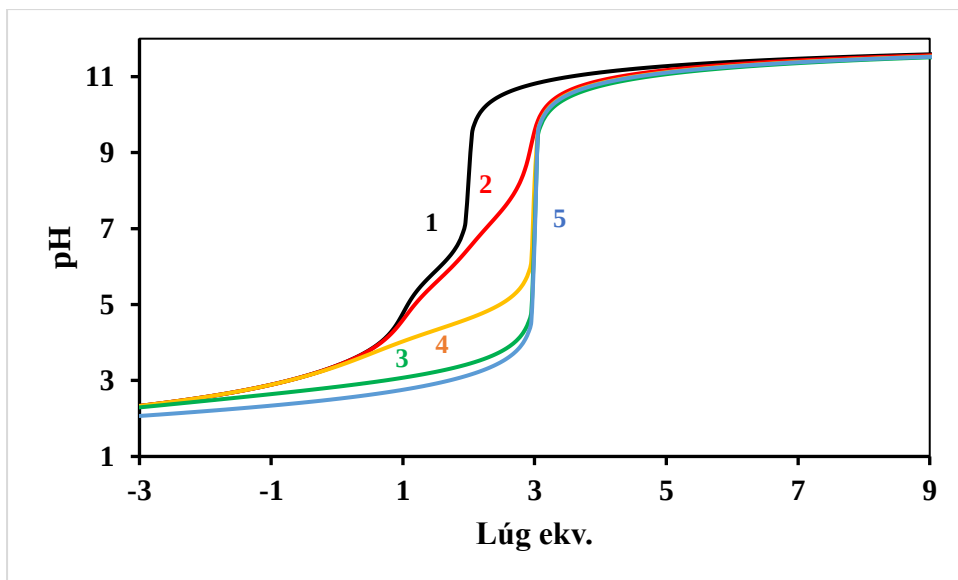
VII.2. GaL komplexek pH-potenciometriás és NMR vizsgálata



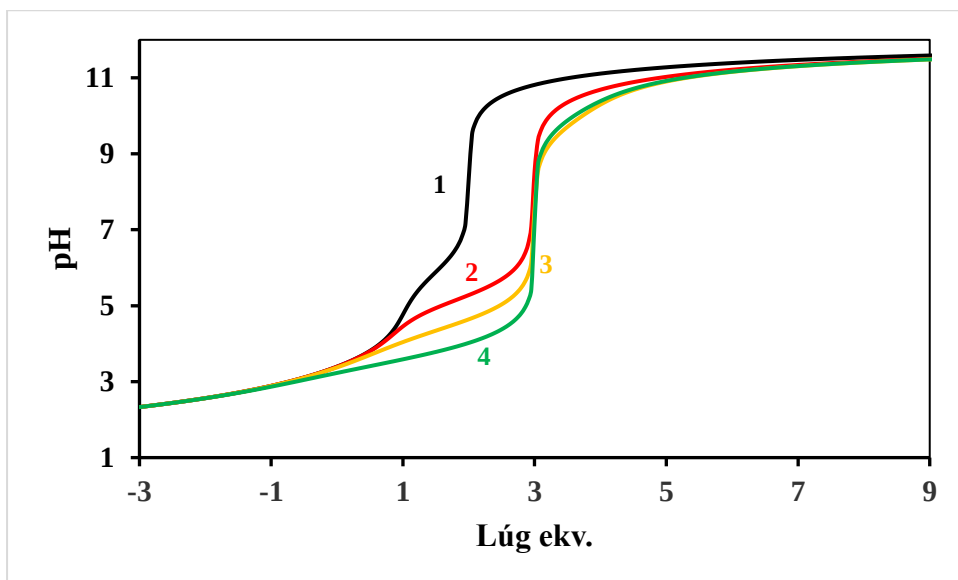
F.2.ábra A DATA^{5m} (fekete) és PID(A) (piros) ligandumok titrálási görbéi. ($c_{\text{(DATA5m)}}=2,00$ mM; $c_{\text{(PID(A))}}=2,00$ mM, $c_{\text{(HCl)}}=4,00$ mM 0,15 M NaCl, 25 °C)



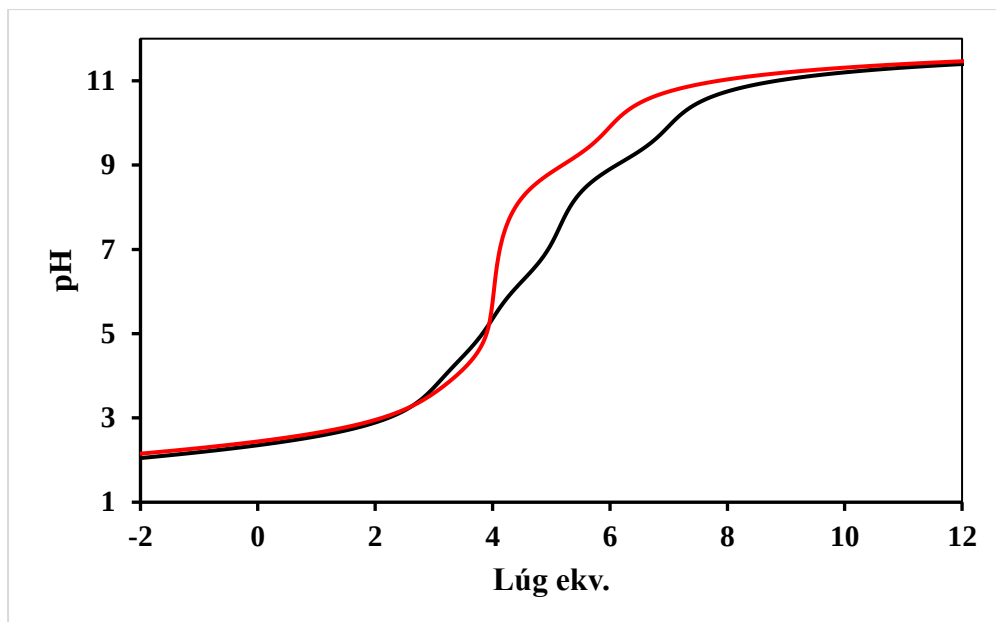
F.3. ábra A DATA^{5m} ligandum titrálási görbéi M(II) távollétében és ekvivalens M(II) jelenlétében, M(II): Ca(II) (2), Zn(II) (3), Mn(II) (4) és Cu(II) (5) ($c_{\text{(M(II))}}=c_{\text{(L)}}=2,00$ mM, $c_{\text{(HCl)}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)



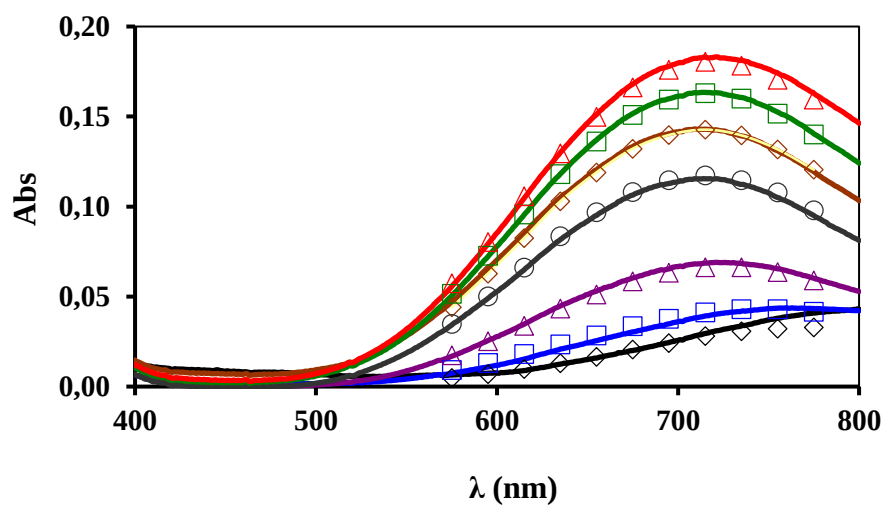
F.4. ábra A PID(A) ligandum titrálási görbéje M(II) távollétében (1) és ekvivalens M^(II) jelenlétében M(II): Ca(II) (2), Zn(II) (3), Mn(II) (4), Cu(II) (5) ($c_{\text{M(II)}}=c_{\text{L}}=2,00$ mM, $c_{\text{HCl}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)



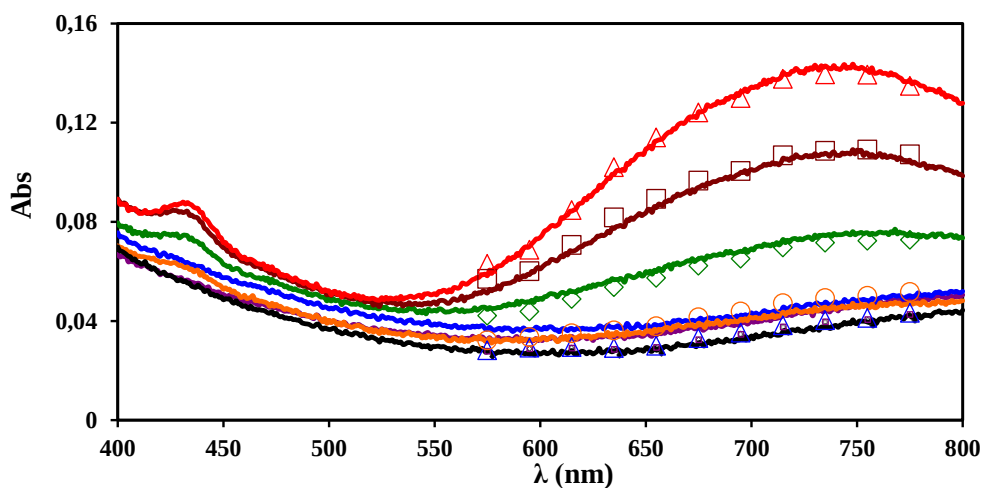
F.5. ábra A PID(A) ligandum titrálási görbéje Ln(III) távollétében (1) és ekvivalens Ln(III) jelenlétében Ln(III): La(III) (2), Gd(III) (3), Lu(III) (4) ($c_{\text{Ln(III)}}=c_{\text{L}}=2,00$ mM, $c_{\text{HCl}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)



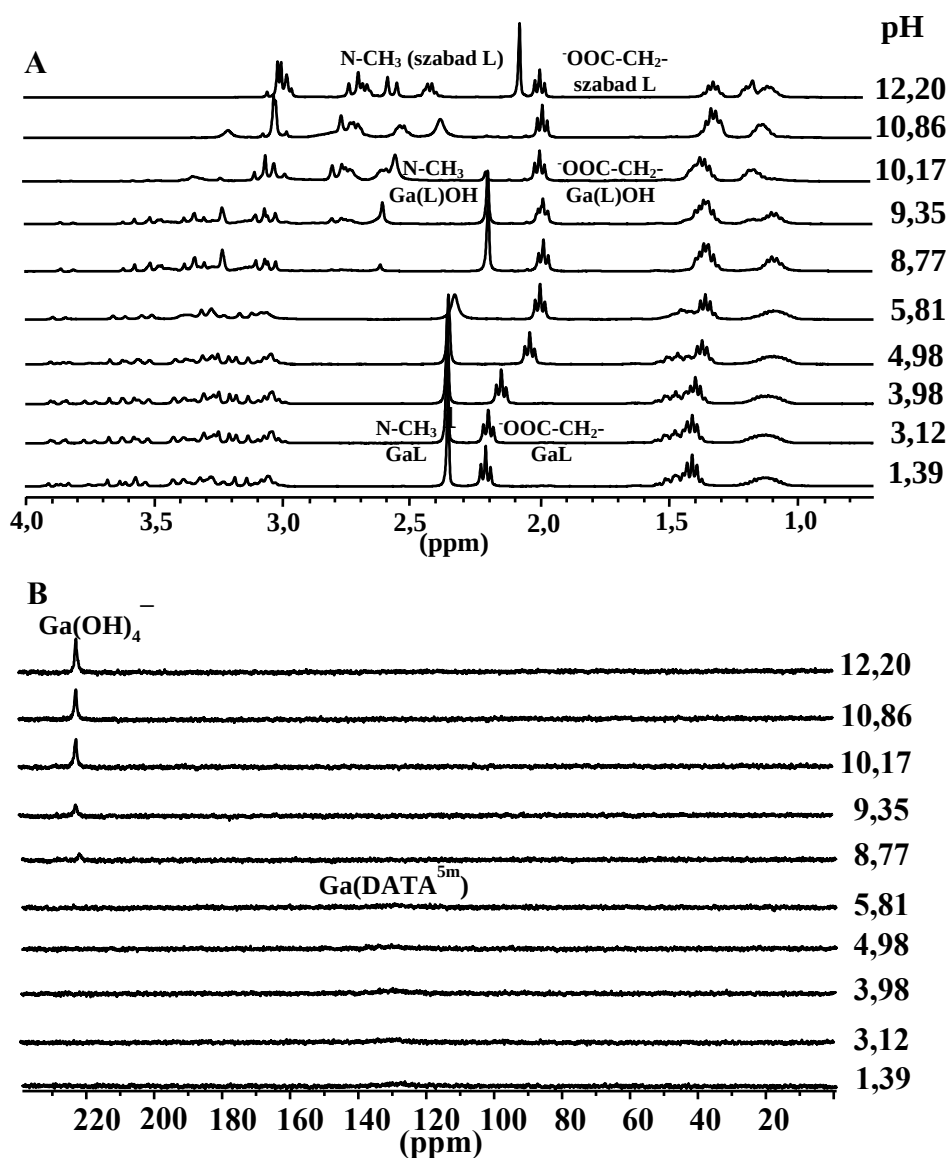
F.6. ábra A Ga(DATA^{5m}) (1) és a Ga(PID(A)) (2) titrálási görgei ($c_{\text{Ga(III)}}=c_{\text{(L)}}=2,00$ mM, $c_{\text{(HCl)}}=4,00$ mM, 0,15 M NaCl, 25 °C)



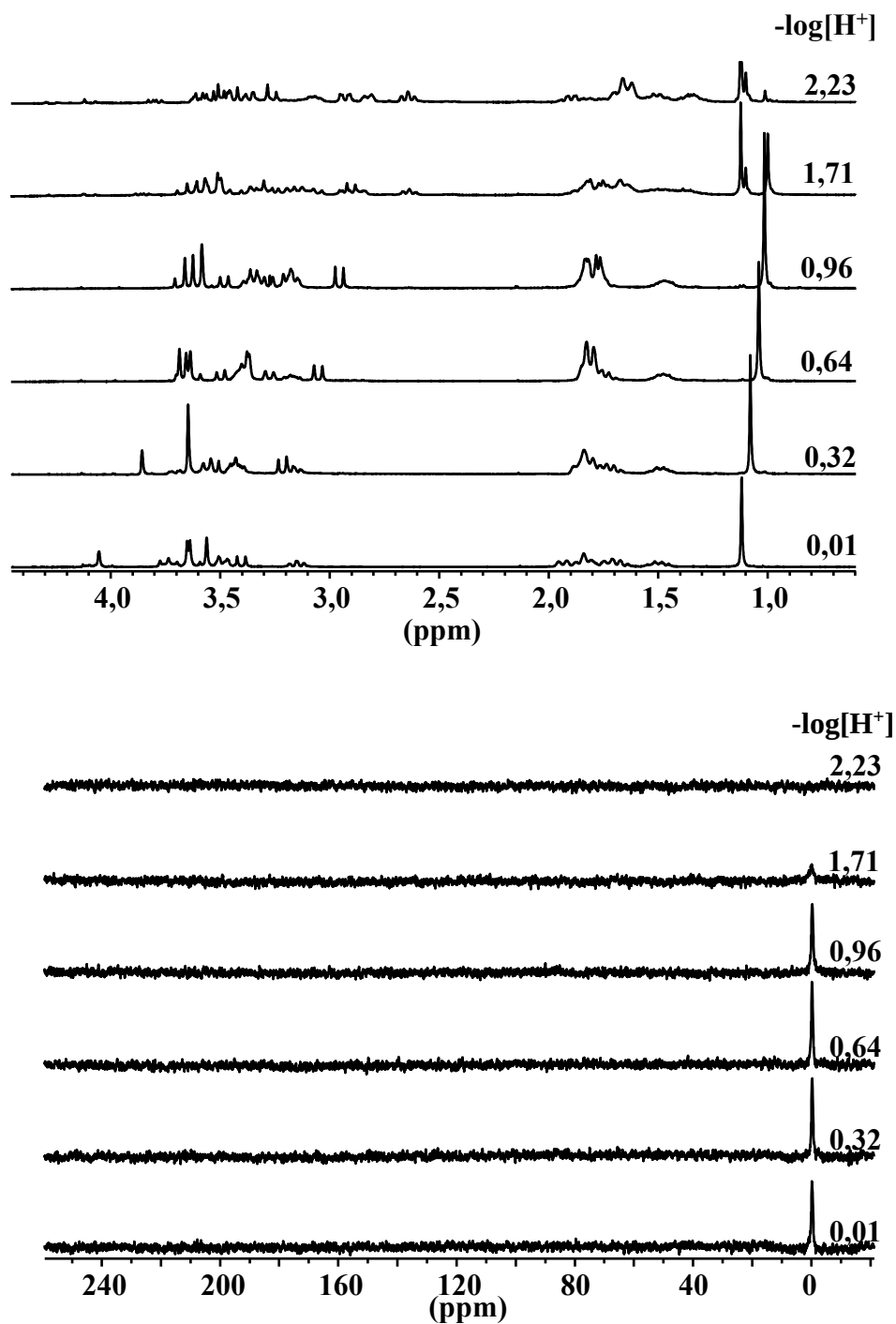
F.7. ábra A Cu(II)-DATA^{5m}-H⁺ rendszer abszorpciós spektriói különböző H⁺-ion koncentrációknál. A görbék a kísérleti spektrumokat, míg a szimbólumok a számolt abszorbanancia értékeket mutatják. ($c_{\text{(H+)}}=1,0$ (◇), 0,60 (□), 0,32 (△), 0,10 (○), 0,05 (◇), 0,025 (□) és 0,01 M (△); $c_{\text{Cu(II)}}=c_{\text{(DATA5m)}}=0,002$ M, $c_{\text{[H+]}} \leq 0,15$ M $\rightarrow c_{\text{[Na+]}}+c_{\text{[H+]}}=0,15$ M, 25 °C, $l=1$ cm).



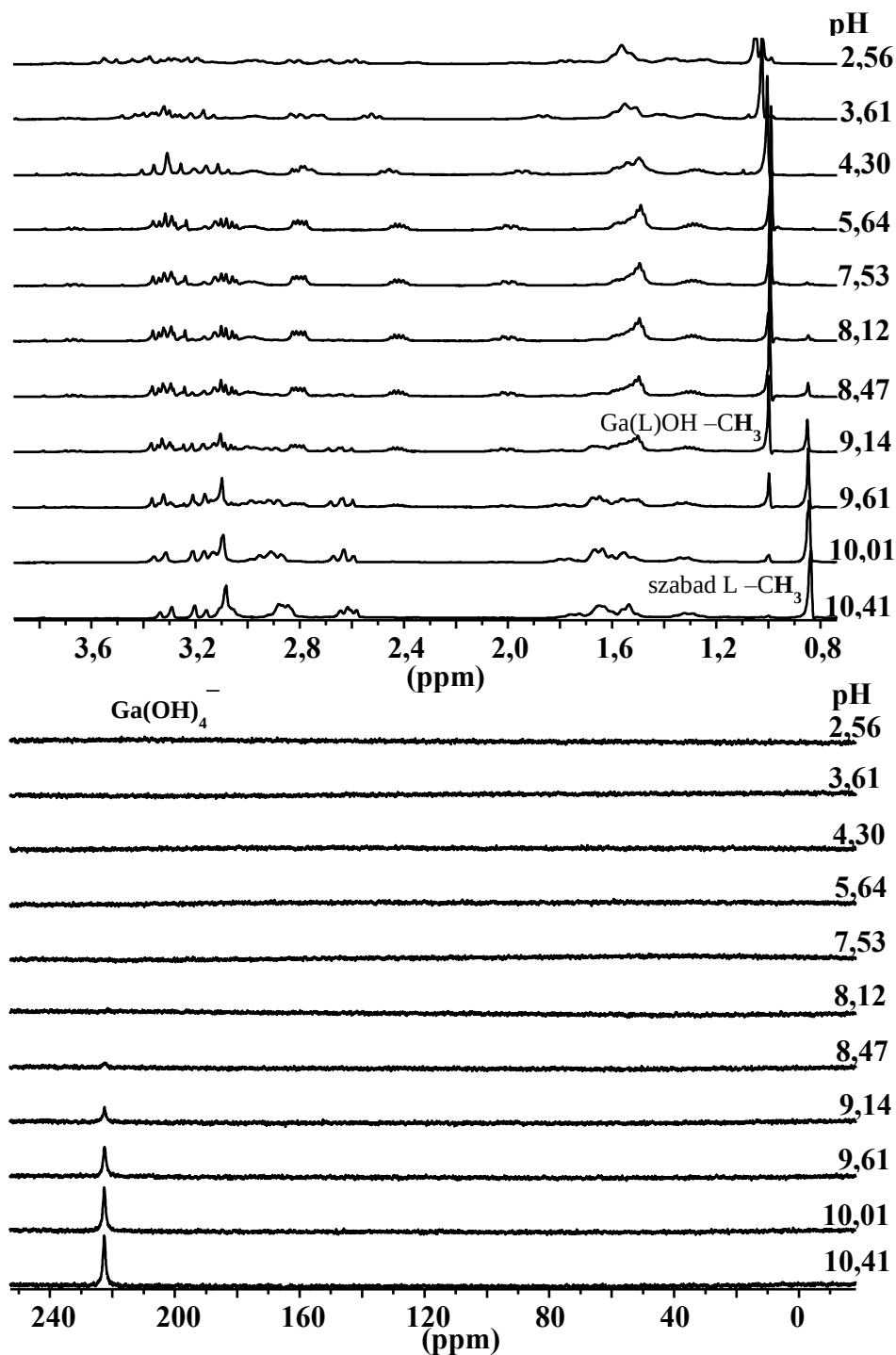
F.8. ábra A Cu(II)-PID(A) rendszer abszorpciós spektrumai (vonalak) és a 11 hullámhossz értéknél számított abszorbancia értékek (szimbólumok) ($c_{\text{H}^+} = 1,0 \text{ M}$ (1), $0,60 \text{ M}$ (2), $0,35 \text{ M}$ (3), $0,10 \text{ M}$ (4), $0,05 \text{ M}$ (5), $0,025 \text{ M}$ (6) és $0,01 \text{ M}$ (7); $c_{\text{Cu(II)}} = c_{\text{PID(A)}} = 0,001 \text{ M}$, $c_{\text{H}^+} \leq 0,15 \text{ M} \rightarrow c_{\text{[Na]}^+} + c_{\text{[H]}^+} = 0,15 \text{ M}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).



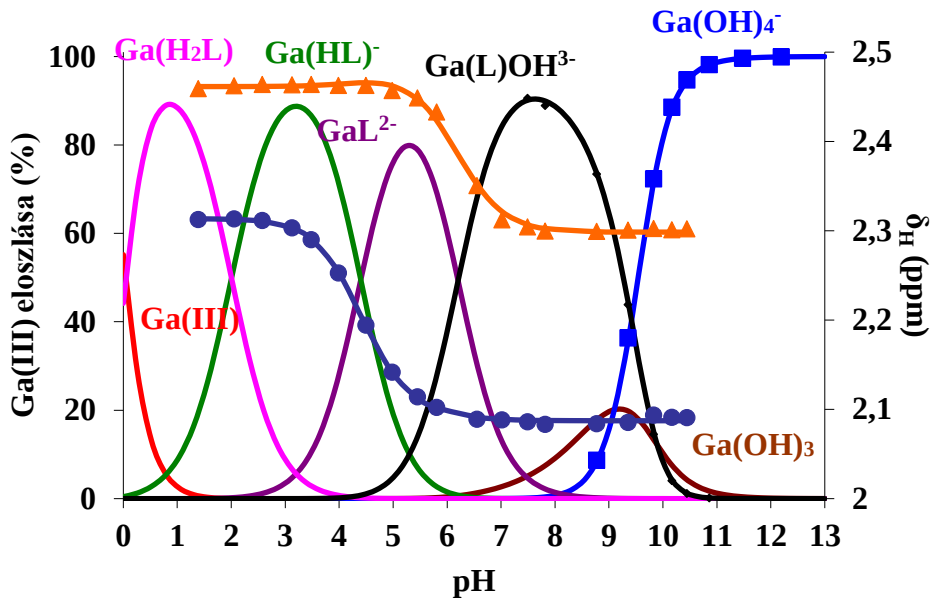
F.9. ábra Ga(III)-DATA^mrendszer ^1H - (A) és ^{71}Ga -NMR (B) spektrumai a pH-függvényében
($c_{\text{Ga(III)}}$)=7,93 mM, c_{DATA5m})=7,95 mM, 0,15M NaCl, 298 K)



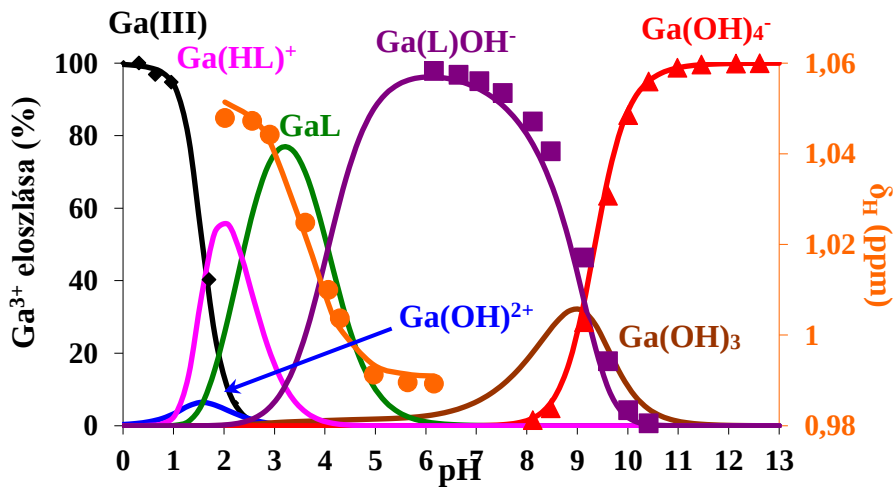
F.10. ábra A Ga(III)-PID(A) rendszer 400 MHz ^1H - és 122,03 MHz ^{71}Ga -NMR spektrumai ($C_{\text{Ga(III)}}=C_{\text{PID(A)}}=9,3$ mM, $I=C_{[\text{H}^+]}+C_{[\text{Na}^+]}=0,15$ M NaCl az első 3 mintában, 298 K)



F.11. ábra A Ga(III)-PID(A) rendszer 400 MHz ^1H - és 122,03 MHz ^{71}Ga -NMR spektrumai. ($c_{\text{Ga(III)}}=c_{\text{PID(A)}}=9,3$ mM, 0,15M NaCl, 298 K)

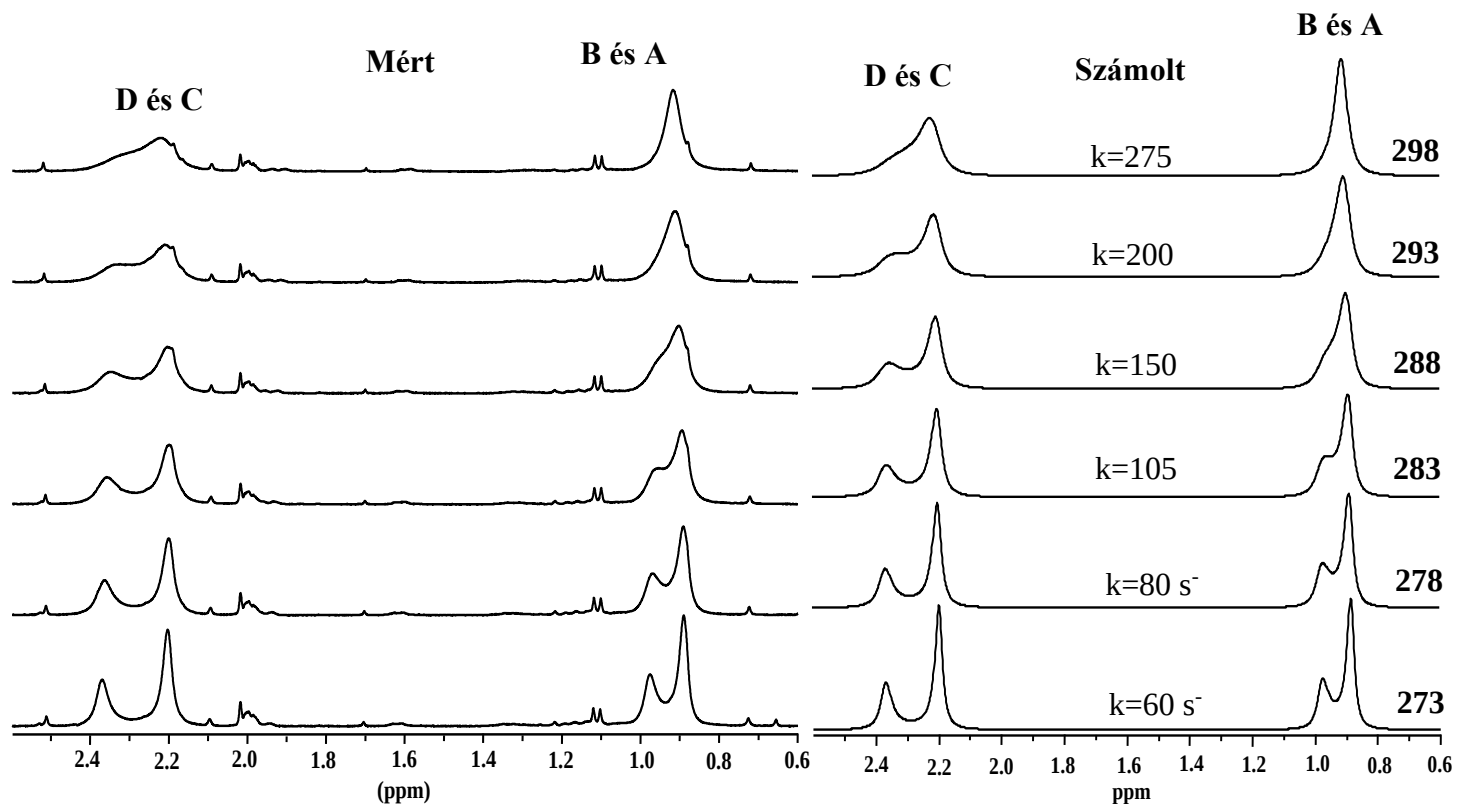


F.12. A Ga(III)-DATA^{5m} rendszer részecske eloszlása. A vonalak a pH-potenciometria alapján számolt modellt mutatják. A Ga(DATA^{5m})OH⁻ (◆) és Ga(OH)₄⁻ (■) részecskék koncentrációja az ¹H- és ⁷¹Ga-NMR spektrumok intenzitása alapján. A N-CH₃ (▲) és a HOOC-CH₂- (●) protonok kémiai eltolódása a Ga(DATA^{5m})-komplex. ($C_{\text{Ga(III)}}=C_{\text{DATA5m}}=7,9 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$).

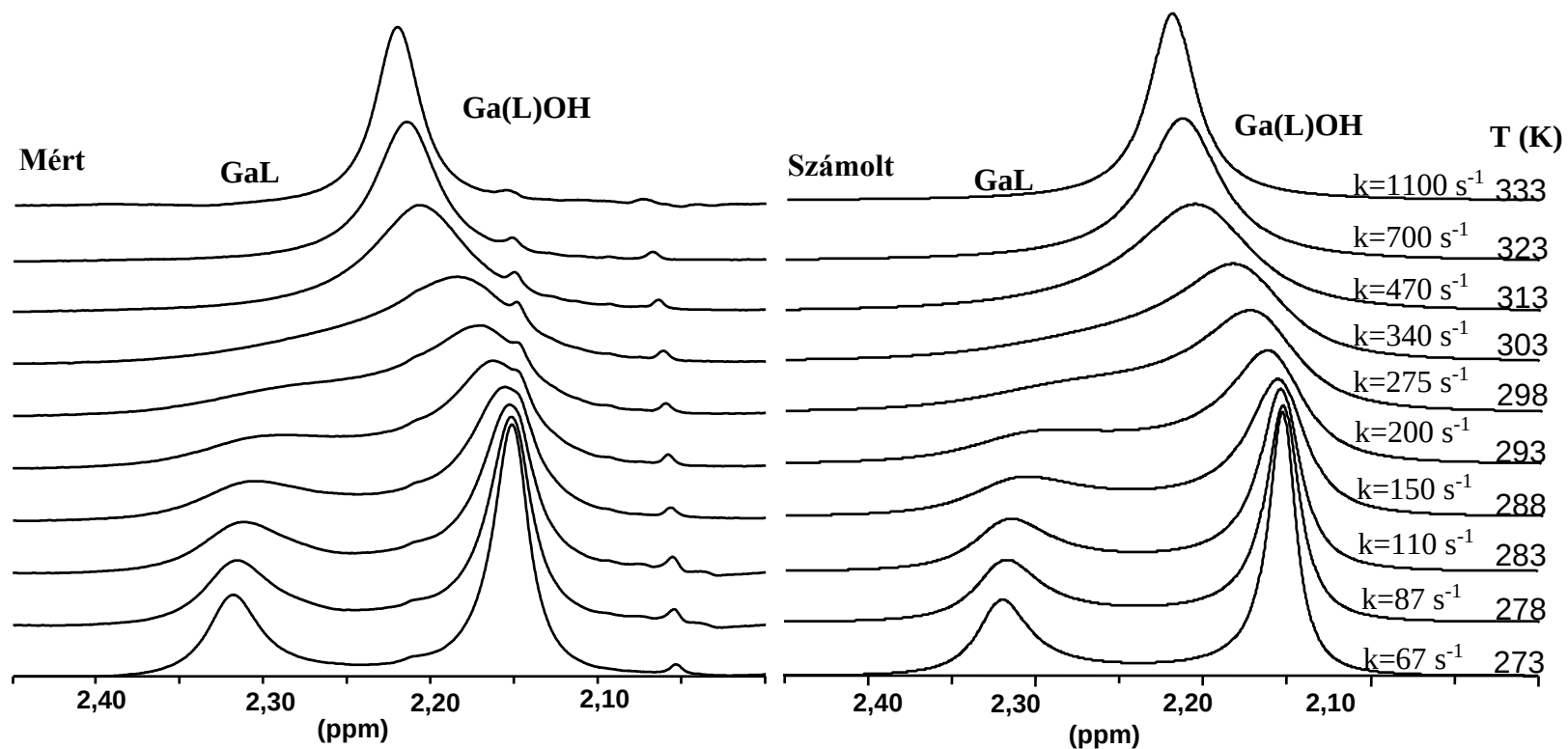


F.13. ábra A Ga(III)-PID(A) rendszer részecske eloszlás diagramja (a baloldali y-tengelyhez tartozó vonalak). A Ga(III)_{aq} (◆), Ga(L)OH (■) és Ga(OH)₄⁻ (▲) eloszlása az NMR adatok alapján. A -CH₃ protonok (●) kémiai eltolódása különböző pH-értékeknél (jobb oldali y-tengelyhez tartozó pontok és a rájuk illesztett görbe). ($C_{\text{Ga(III)}}=C_{\text{PID(A)}}=10,0 \text{ mM}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$).

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

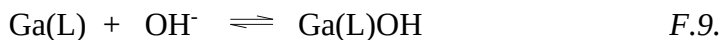


F.14. A Ga(DATA^m)- és a Ga(DATA^m)OH⁻-komplexeek N-CH₃ és C-CH₃ ¹H-NMR jeleinek jelalak analízise



F.15. A $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})^{-}$ - és a $\text{Ga}(\text{DATA}^{5\text{m}})\text{OH}^{2-}$ -komplexek N-CH_3 ^1H -NMR jeleinek jelalak analízise

Al(III)-, Ga(III)- és Tl(III)-aminopolikarboxilátok hidroxo- és halogeno-vegyesligandumú komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata



$$\nu\pi = \frac{1}{T_2}; \nu \approx 4,2 \text{ Hz} \rightarrow T_2 = 0,07 \text{ s (273 K)} \quad \text{F.10.}$$

Ga(DATA^m)

A → 0,8887 ppm (C-CH₃ a Ga(L)OH részecskében)

B → 0,9752 ppm (C-CH₃ a Ga(L) részecskében)

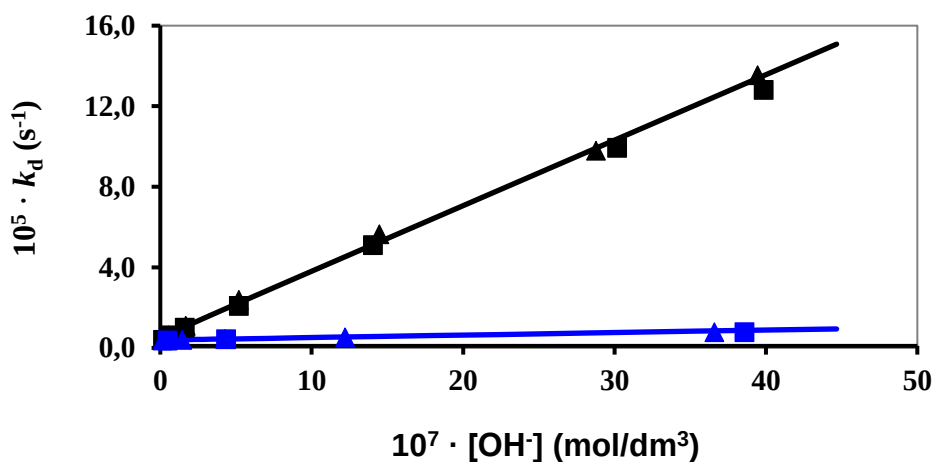
C → 2,2022 ppm (N-CH₃ a Ga(L)OH részecskében)

D → ,3692 ppm (N-CH₃ a Ga(L) részecskében)

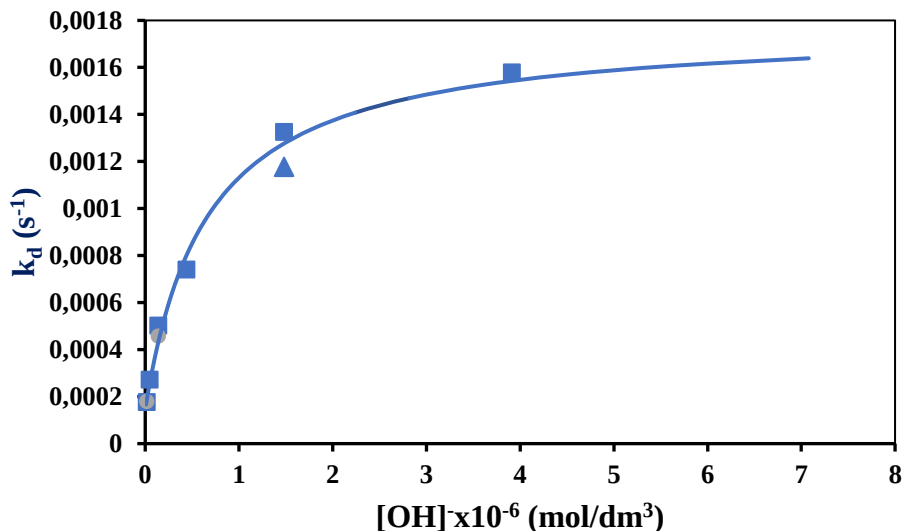
Ga(DATA^{5m})

GaL → 2,317 ppm (N-CH₃)

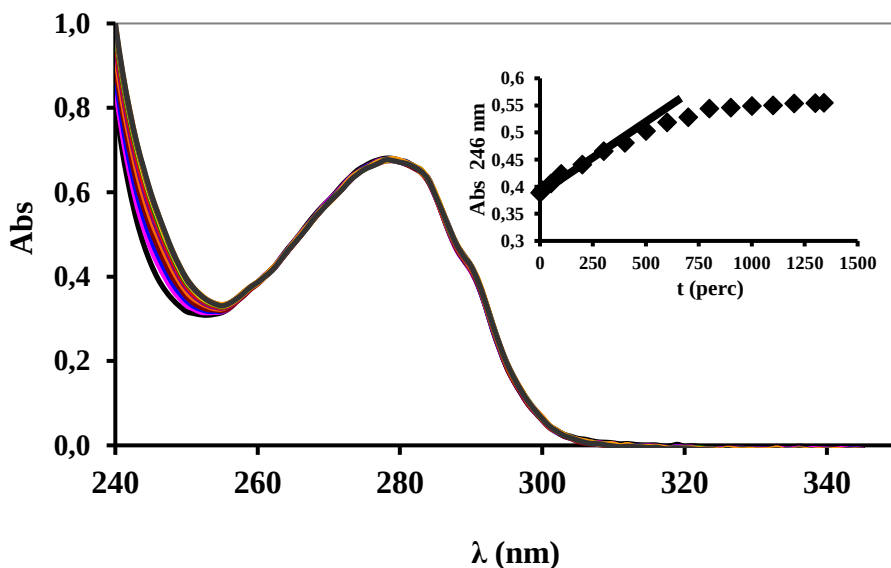
Ga(L)OH → 2,151 ppm (N-CH₃)



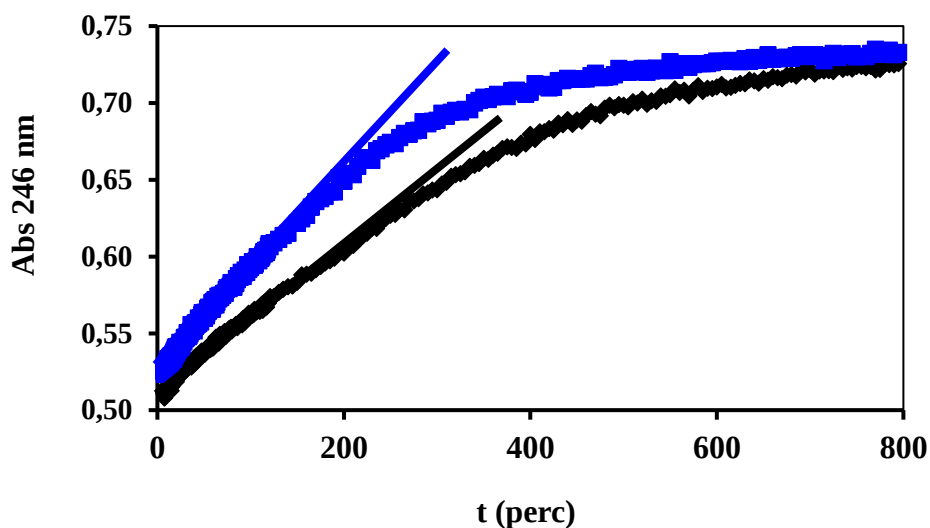
F.16. ábra A k_d értékek a OH^- -ion koncentrációjának függvényében a $\text{Ga(DATA}^m\text{)}$, $\text{Ga(DATA}^{5m}\text{)}$ és a Cu(II) -ion közötti cserereakcióban. ($c_{\text{Ga(DATA}^m\text{)}} = c_{\text{Ga(DATA}^{5m}\text{)}} = 2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{Cu(II)}} = 0,1$ (■, ■) és $0,2 \text{ mM}$ (▲, ▲) $c_{\text{Cit}} = 2,0 \text{ mM}$, $c_{\text{MES}} = c_{\text{HEPES}} = 0,01 \text{ M}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).



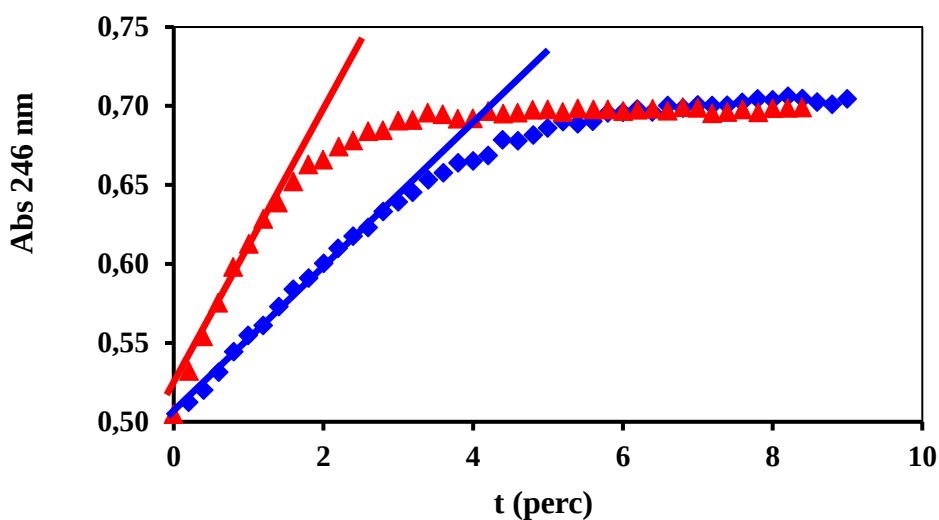
F.17. ábra PID(A) és Cu(II) rendszert jellemző k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandók a $[OH^-]$ -függvényében ($c_{(Ga(PID(A)))}=1,0mM$, $c_{(Cit)}=2,0 mM$, $c_{(Cu(II))}=0,1mM$ (■) és $0,2mM$ (▲), $0,15 M NaCl$ és $25 ^\circ C$)



F.18. ábra A $Ga(DATA^{5m})^-$ -transzferrin rendszer abszorpciós spektrumainak változása az idővel. A beillesztett ábra a 246 nm-en mért abszorbanca értéket mutatja az idő függvényében. ($c_{(GaL)}=0,2 mM$, $c_{(Trf)}=10 \mu M$, $c_{(NaHCO_3)}=25 mM$, $pH=7,4$, $0,15 M NaCl$, $25 ^\circ C$).



F.19. ábra A $\text{Ga}(\text{DATA}_{5\text{m}})\text{OH}_2^{2+}$ -sTf rendszer különböző időpontokban 246 nm mért abszorbania értékei ($c_{\text{Ga}(\text{DATA}_{5\text{m}})\text{OH}_2^{2+}}=2,0 \cdot 10^{-4}$ M (◆) és $3,0 \cdot 10^{-4}$ M (■), $c_{\text{sTf}}=1,0 \cdot 10^{-5}$ M, pH=7,4, 0,02 M NaHCO_3 , 0,15 M NaCl, 25 °C, $l=1$ cm).



F.20. ábra A $\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}_2^{2+}$ -sTf rendszer különböző időpontokban 246 nm mért abszorbania értékei ($c_{\text{Ga}(\text{PID}(\text{A}))\text{OH}_2^{2+}}=1,0 \cdot 10^{-4}$ M (◆) és $2,0 \cdot 10^{-4}$ M (■), $c_{\text{sTf}}=1,0 \cdot 10^{-5}$ M, pH=7,4, 0,02 M NaHCO_3 , 0,15 M NaCl, 25 °C, $l=1$ cm).

VII.3. TILI vegyeskomplex NMR eredményei

NMR-rel elvileg minden olyan magon információt nyerhetünk a vegyeskomplex $(\text{Ti}(\text{L})\text{I})$ kinetikai tulajdonságairól, ami a I-atom szempontjából fontos. Feltételezve, hogy a TIL termodinamikailag és kinetikailag is robusztus, azaz a TIL disszociációjával nem kell számolnunk, ^{205}Ti , ^1H vagy ^{13}C NMR egyaránt alkalmas lehet a $\text{Ti}(\text{L})\text{I}=\text{TIL} + \text{I}$ rendszerben lejátszódó kémiai cserefolyamatok követésére (nevezetesen a vegyeskomplex inertségének mérésére is).⁵¹ Az NMR időskálák, a kémiai eltolódás-különbségek a három mag esetében nagyságrendekkel különböznek, ami akár kedvező is lehetne. Ugyanakkor az ^1H spektrum viszonylag bonyolult a proton-proton és a Ti-proton csatolások miatt, a törzskomplex és vegyeskomplex kémiai eltolódás-különbsége várhatóan igen kicsi, a ^{13}C -NMR esetében sem igazán nagy. Az NMR időskála, a kémiai eltolódás különbség (Hz-ben mérve) a ^{205}Ti -NMR esetében sokkal nagyobb, sajnos ugyanakkor a jelek szélessége különösen nagy-terű készülékeken mérve igencsak nagy az ún. kémiai eltolódás anizotrópia (chemical shift anisotropy) okozta jelszélesedés miatt. (Ez korlátozza a „lassú csere” esetben a viszonylag lassú folyamatok detektálhatóságát, egy bőven ezer Hz széles jelen nem lehet 10-20 Hz „csereszélesedést” megmérni.) Nagyon fontos gyakorlati korlátot jelent az is, hogy a TIL komplexek ^1H - és ^{13}C -spektrumai, a makrociklusos ligandomok esetében különösen, szobahőmérséklet környékén gyakran eleve széles jeleket adnak,⁵² mivel a komplexek fluxionálisak, intramolekuláris cserefolyamatokban vesznek részt. A ^{127}I -NMR is alkalmas eszköz lehet elvileg a dinamika követésére, mégha a kvadrupólus mag jele csak szimmetrikus környezetben, valójában csak jodid anion formájában detektálható. Itt is korlátot jelent a nehéz ^{127}I mag jelének eleve széles volta, esetünkben ez a félértékszélesség ($\nu_{1/2}$) mintegy 1600 Hz.

VIII. Irodalomjegyzék

- (1) D'Souza, C. A.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Todaro, L. J.; Goldenberg, D. M. High-Yielding Aqueous ^{18}F -Labeling of Peptides via Al ^{18}F Chelation. *Bioconjugate Chemistry* **2011**, 22 (9), 1793–1803. <https://doi.org/10.1021/bc200175c>.
- (2) Rösch, F.; Baum, R. P. Generator-Based PET Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging of Tumours: On the Way to THERANOSTICS. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (23), 6104. <https://doi.org/10.1039/c0dt01504k>.
- (3) Braddock, M. *Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents*; RSC Publishing: Cambridge, 2012.
- (4) Baranyai, Z.; Pálincás, Z.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Aime, S.; Brücher, E. Dissociation Kinetics of Open-Chain and Macrocyclic Gadolinium(III)-Aminopolycarboxylate Complexes Related to Magnetic Resonance Imaging: Catalytic Effect of Endogenous Ligands. *Chemistry - A European Journal* **2012**, 18 (51), 16426–16435. <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>.
- (5) Baranyai, Z.; Brücher, E.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Tóth, I.; Andrási, M.; Gáspár, A.; Zékány, L.; Aime, S. The Role of Equilibrium and Kinetic Properties in the Dissociation of Gd[DTPA-Bis(Methylamide)] (Omniscan) at near to Physiological Conditions. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21 (12), 4789–4799. <https://doi.org/10.1002/chem.201405967>.
- (6) Bodor, A.; Bányai, I.; Zékány, L.; Tóth, I. Slow Dynamics of Aluminium-Citrate Complexes Studied by ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 228 (2), 163–173. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00071-1).
- (7) Bodor, A. Multinuclear NMR Spectroscopy Studies of Some Aluminium Complexes in Solution. University of Debrecen 2000.
- (8) Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chemical Reviews* **2010**, 110 (5), 2858–2902. <https://doi.org/10.1021/cr900325h>.
- (9) Baranyai, Z.; Uggeri, F.; Giovenzana, G. B.; Bényei, A.; Brücher, E.; Aime, S. Equilibrium and Kinetic Properties of the Lanthanoids(III) and Various Divalent Metal Complexes of the Heptadentate Ligand AAZTA. *Chemistry - A European Journal* **2009**, 15 (7), 1696–1705. <https://doi.org/10.1002/chem.200801803>.
- (10) Baranyai, Z.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Giovenzana, G. B.; Cavallotti, C.; Takács, A.; Tóth, I.; Bányai, I.; Bényei, A.; Brücher, E.; et al. Equilibrium, Kinetic and Structural Studies of AAZTA Complexes with

- Ga^{3+} , In^{3+} and Cu^{2+} . *European Journal of Inorganic Chemistry* **2013**, 2013 (1), 147–162. <https://doi.org/10.1002/ejic.201201108>.
- (11) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.; Brücher Ernő. *Az elemek kémiája: [felsőoktatási tankönyv]*; Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, 2004.
 - (12) Karlsson, M. PhD Thesis, University of Umea, 1998.
 - (13) Baes, C. F.; Mesmer, R. E. *The Hydrolysis of Cations*; Wiley: New York, 1976.
 - (14) *Aluminum in Biology and Medicine*; Chadwick, D., Whelan, J., Eds.; Ciba Foundation symposium; Wiley: Chichester [England] ; New York, 1992.
 - (15) Gauthier, E.; Fortier, I.; Courchesne, F.; Pepin, P.; Mortimer, J.; Gauvreau, D. Aluminum Forms in Drinking Water and Risk of Alzheimer's Disease. *Environmental Research* **2000**, 84 (3), 234–246. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4101>.
 - (16) Yokel, R. A. Aluminum Chelation Principles and Recent Advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 228 (2), 97–113. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00078-4](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00078-4).
 - (17) Bruce Martin, R. Ternary Complexes of Al^{3+} and F^- with a Third Ligand. *Coordination Chemistry Reviews* **1996**, 149, 23–32. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(96\)90008-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(96)90008-9).
 - (18) Tóth, I.; Brücher, E.; Zékány, L.; Veksin, V. Equilibrium Studies on the Al^{III} -, Ga^{III} -, In^{III} - and Tl^{III} -Ethylenediaminetetraacetate-Halide and -Sulphide Systems. *Polyhedron* **1989**, 8 (16), 2057–2064. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)80504-5](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)80504-5).
 - (19) Bodor, A.; Tóth, I.; Bányai, I.; Szabó, Z.; Hefter, G. T. ^{19}F NMR Study of the Equilibria and Dynamics of the $\text{Al}^{3+}/\text{F}^-$ System. *Inorganic Chemistry* **2000**, 39 (12), 2530–2537. <https://doi.org/10.1021/ic991248w>.
 - (20) Pan, D.; Yan, Y.; Yang, R.; Xu, Y. P.; Chen, F.; Wang, L.; Luo, S.; Yang, M. PET Imaging of Prostate Tumors with ^{18}F -Al-NOTA-MATBBN: PET of Prostate Tumors with ^{18}F -Al-NOTA-MATBBN. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2014**, 9 (5), 342–348. <https://doi.org/10.1002/cmmi.1583>.
 - (21) Dijkgraaf, I.; Terry, S. Y. A.; McBride, W. J.; Goldenberg, D. M.; Laverman, P.; Franssen, G. M.; Oyen, W. J. G.; Boerman, O. C. Imaging Integrin $\alpha_v\beta_3$ Expression in Tumors with an ^{18}F -Labeled Dimeric RGD Peptide: ^{18}F -LABELED DIMERIC RGD TO IMAGE INTEGRIN $\alpha_v\beta_3$. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2013**, 8 (3), 238–245. <https://doi.org/10.1002/cmmi.1523>.
 - (22) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. A Novel Method of ^{18}F Radiolabeling for PET. *Journal of Nuclear*

- Medicine* **2009**, 50 (6), 991–998.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060418>.
- (23) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M. Radiofluorination Using Aluminum-Fluoride (Al¹⁸F). *EJNMMI Research* **2013**, 3 (1), 36.
<https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-36>.
- (24) Laverman, P.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M.; Boerman, O. C. Al¹⁸F Labeling of Peptides and Proteins: Al¹⁸F Labeling of Peptides and Proteins. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2014**, 57 (4), 219–223. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3161>.
- (25) Kumar, K.; Ghosh, A. ¹⁸F-AlF Labeled Peptide and Protein Conjugates as Positron Emission Tomography Imaging Pharmaceuticals. *Bioconjugate Chemistry* **2018**, 29 (4), 953–975.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00817>.
- (26) Placidi, M. P.; Botta, M.; Kálmán, F. K.; Hagberg, G. E.; Baranyai, Z.; Krenzer, A.; Rogerson, A. K.; Tóth, I.; Logothetis, N. K.; Angelovski, G. Aryl-Phosphonate Lanthanide Complexes and Their Fluorinated Derivatives: Investigation of Their Unusual Relaxometric Behavior and Potential Application as Dual Frequency ¹H/ ¹⁹F MRI Probes. *Chemistry - A European Journal* **2013**, 19 (35), 11644–11660.
<https://doi.org/10.1002/chem.201300763>.
- (27) Harris, W. R.; Pecoraro, V. L. Thermodynamic Binding Constants for Gallium Transferrin. *Biochemistry* **1983**, 22 (2), 292–299.
- (28) Price, E. W.; Orvig, C. Matching Chelators to Radiometals for Radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (1), 260–290.
<https://doi.org/10.1039/C3CS60304K>.
- (29) Kubíček, V.; Havlíčková, J.; Kotek, J.; Tircsó, G.; Hermann, P.; Tóth, É.; Lukeš, I. Gallium(III) Complexes of DOTA and DOTA–Monoamide: Kinetic and Thermodynamic Studies. *Inorganic Chemistry* **2010**, 49 (23), 10960–10969.
<https://doi.org/10.1021/ic101378s>.
- (30) Clarke, E. T.; Martell, A. E. Stabilities of Trivalent Metal Ion Complexes of the Tetraacetate Derivatives of 12-, 13- and 14-Membered Tetraazamacrocycles. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, 190 (1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)80229-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)80229-7).
- (31) Wei, L.; Zhang, X.; Gallazzi, F.; Miao, Y.; Jin, X.; Brechbiel, M. W.; Xu, H.; Clifford, T.; Welch, M. J.; Lewis, J. S.; et al. Melanoma Imaging Using ¹¹¹In-, ⁸⁶Y- and ⁶⁸Ga-Labeled CHX-A"-Re(Arg11)CCMSH. *Nuclear Medicine and Biology* **2009**, 36 (4), 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.01.007>.
- (32) Prinsen, K.; Li, J.; Vanbilloen, H.; Vermaelen, P.; Devos, E.; Mortelmans, L.; Bormans, G.; Ni, Y.; Verbruggen, A. Development and

- Evaluation of a ^{68}Ga Labeled Pamoic Acid Derivative for in Vivo Visualization of Necrosis Using Positron Emission Tomography. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (14), 5274–5281. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.05.050>.
- (33) Notni, J.; Hermann, P.; Havlíčková, J.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Plutnar, J.; Loktionova, N.; Riss, P. J.; Rösch, F.; Lukeš, I. A Triazacyclononane-Based Bifunctional Phosphinate Ligand for the Preparation of Multimeric ^{68}Ga Tracers for Positron Emission Tomography. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16* (24), 7174–7185. <https://doi.org/10.1002/chem.200903281>.
- (34) Aime, S.; Botta, M. Solution Structure and Dynamics of DTPA-Ln(III) Complexes (DTPA=diethylene Triamine Penta Acetate; Ln□La, Pr, Eu). *Inorganica Chimica Acta* **1990**, *177* (1), 101–105. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)91917-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)91917-0).
- (35) Emsley, J. *The Elements*, 3rd ed.; Clarendon Press ; Oxford University Press: Oxford : New York, 1998.
- (36) Cannon, R. D. *Electron Transfer Reactions*; Butterworths: London [usw.], 1980.
- (37) Tóth, I.; Győri, B. Thallium: Inorganic Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*; Scott, R. A., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2011. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0224>.
- (38) Glaser, J.; Henriksson, U. Thallium-205 Nuclear Magnetic Resonance Study of Thallium(III) Halide Complexes in Aqueous Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (22), 6642–6649. <https://doi.org/10.1021/ja00412a020>.
- (39) Blixt, J. Some Aspects of Thallium(III) Halide and Pseudohalide Coordination in Solution; KTH, 1993.
- (40) *Earlier and Recent Aspects of Superconductivity: Lectures from the International School, Erice, Trapani, Sicily, July 4-16, 1989*, 2. print.; Bednorz, J. G., Müller, C. A., International School on Material Science and Technology, Eds.; Springer series in solid-state sciences; Springer: Berlin, 1991.
- (41) Glaser, J.; Fjellvåg, H.; Kjekshus, A.; Andresen, A. F.; Sokolov, V. B.; Spiridonov, V. P.; Strand, T. G. Crystal and Molecular Structure of Thallium(III) Bromide Tetrahydrate and Thallium(III) Chloride Tetrahydrate, a Redetermination. *Acta Chemica Scandinavica* **1979**, *33a*, 789–794. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.33a-0789>.
- (42) Glaser, J.; Johansson, G.; Jennische, P.; Wahlberg, A.; Bastiansen, O.; Braathen, G.; Fernholt, L.; Gundersen, G.; Nielsen, C. J.; Cyvin, B. N.; et al. On the Structures of the Hydrated Thallium(III) Ion and Its

- Bromide Complexes in Aqueous Solution. *Acta Chemica Scandinavica* **1982**, 36a, 125–135. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36a-0125>.
- (43) Glaser, J.; Koskikallio, J.; Lindblad, M.; Kuzmin, M. G.; Bastiansen, O.; Braathen, G.; Fernholt, L.; Gundersen, G.; Nielsen, C. J.; Cyvin, B. N.; et al. On the Structures of the Thallium(III) Chloride Complexes in Solution. I. Evidence for Tetrahedral $\text{TlCl}_4(-)$ and Octahedral $\text{TlCl}_6(3-)$ Species in Aqueous Solution. *Acta Chemica Scandinavica* **1982**, 36a, 451–458. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36a-0451>.
- (44) Glaser, J.; Goggin, P. L.; Sandström, M.; Lutsko, V.; Almløf, J.; Fægri, Jr., K.; Kvåle, E.; Lüthi, H. P.; Schilling, B. E. R.; Taugbøl, K.; et al. The Structure of the Tetraiodothallate(III) Ion in Its Tetrabutylammonium Salt and in a Dichloromethane Solution. *Acta Chemica Scandinavica* **1982**, 36a, 55–62. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36a-0055>.
- (45) Blixt, J.; Gyori, B.; Glaser, J. Determination of Stability Constants for Thallium(III) Cyanide Complexes in Aqueous Solution by Means of Carbon-13 and Thallium-205 NMR. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, 111 (20), 7784–7791. <https://doi.org/10.1021/ja00202a019>.
- (46) Maliarik, M. A.; Ilyukhin, A. B. Bis(Nitrilotriacetato) Thallium(III) Complexes. *Russian Journal of Inorganic Chemistry* **1998**, 43(6), 865–874.
- (47) *Critical Survey of Stability Constants of EDTA Complexes*; Anderegg, G., International Union of Pure and Applied Chemistry, Eds.; IUPAC Chemical Data Series; Pergamon Press: Oxford, 1977.
- (48) Anderegg, G.; Bottari, E. Komplexe XLI. Die Komplexe des einwertigen und des dreiwertigen Thalliums mit einigen Polyaminocarboxylaten. *Helvetica Chimica Acta* **1967**, 50 (8), 2341–2349. <https://doi.org/10.1002/hlca.19670500819>.
- (49) McConnell, A. Spectroscopic Studies of the Metal Complexes of Ethylenediaminetetra-Acetic Acid in Aqueous Solution. *Talanta* **1978**, 25 (8), 425–434. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(78\)80019-8](https://doi.org/10.1016/0039-9140(78)80019-8).
- (50) Nuttall, R. Structure and Bonding in the Metal Complexes of Ethylenediaminetetra-Acetic Acid. *Talanta* **1977**, 24 (6), 355–360. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(77\)80020-9](https://doi.org/10.1016/0039-9140(77)80020-9).
- (51) Blixt, J.; Glaser, J.; Solymosi, P.; Toth, I. Equilibria and Dynamics of Thallium-EDTA ($\text{Tl}(\text{Edta})\text{X}_2(-)$) Complexes ($\text{X} = \text{Halide}$, Pseudohalide) Studied by Multinuclear NMR. *Inorganic Chemistry* **1992**, 31 (25), 5288–5297. <https://doi.org/10.1021/ic00051a022>.
- (52) Fodor, T. Robust Thallim(III) Complexes with Inorganic and Organic Multidentate Ligands. University of Debrecen.
- (53) Sajó, I. *Komplexometria*; Műszaki Könyvkiadó: Budapest, 1973.

- (54) Oe, H.; Takahashi, N.; Doi, E.; Hirose, M. Effects of Anion Binding on the Conformations of the Two Domains of Ovotransferrin. *J. Biochem.* **1989**, *106* (5), 858–863.
- (55) Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L. D. A Study of Some Problems in Determining the Stoichiometric Proton Dissociation Constants of Complexes by Potentiometric Titrations Using a Glass Electrode. *Analytica Chimica Acta* **1967**, *38*, 475–488.
[https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)80616-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)80616-4).
- (56) Zékány, L.; Nagypál, I. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*; Springer US: Boston, MA, 1985.
- (57) *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, Second edition.; Helm, L., Merbach, A. E., Tóth, É., Eds.; John Wiley & Sons Inc: Hoboken, NJ, 2013.
- (58) Clarke, E. T.; Martell, A. E. Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) Chelates of N,N',N''-Triazacyclononanetriacetic Acid. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *181* (2), 273–280. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)86821-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)86821-8).
- (59) Akinori JYO; KoHN, T.; TERAZONO, Y.; KAWANO, S. Crystal Structure of the Aluminum(III) Complex of 1,4,7-TriazacyclononaneN,N',N''-Triacetate. *ANALYTICAL SCIENCES*. 1990, pp 629–630.
- (60) Försterová, M.; Svobodová, I.; Lubal, P.; Táborský, P.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I. Thermodynamic Study of Lanthanide(III) Complexes with Bifunctional Monophosphinic Acid Analogues of H4dota and Comparative Kinetic Study of Yttrium(III) Complexes. *Dalton Transactions* **2007**, No. 5, 535–549.
- (61) Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscsák, E.; Esteban-Gómez, D.; Charbonnière, L. J.; Tircsó, G.; Tóth, I.; Blas, A. de; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Lanthanide Dota-like Complexes Containing a Picolinate Pendant: Structural Entry for the Design of Ln^{III}-Based Luminescent Probes. *Inorganic Chemistry* **2011**, *50* (9), 4125–4141.
<https://doi.org/10.1021/ic2001915>.
- (62) André, J. P.; Brücher, E.; Kiraly, R.; Carvalho, R. A.; Mäcke, H.; Geraldes, C. F. G. C. H5dotasa (= (ARS)- α -(Carboxymethyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid), an Asymmetrical Derivative of H4dota (=1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid) Substituted at One Acetate Pendant Arm: 1H-NMR and Potentiometri. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88* (3), 633–646.
<https://doi.org/10.1002/hlca.200590044>.
- (63) *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods*; Pierre, V. C., Allen, M. J., Eds.; New Developments in NMR; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2017. <https://doi.org/10.1039/9781788010146>.

- (64) Molnár, E.; Váradi, B.; Garda, Z.; Botár, R.; Kálmán, F. K.; Tóth, É.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I.; Brücher, E.; Tircsó, G. Remarkable Differences and Similarities between the Isomeric Mn(II)- Cis - and Trans- 1,2-Diaminocyclohexane- N , N , N ' , N '-Tetraacetate Complexes. *Inorganica Chimica Acta* **2018**, 472, 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.071>.
- (65) Vanasschen, C.; Molnár, E.; Tircsó, G.; Kálmán, F. K.; Tóth, É.; Brandt, M.; Coenen, H. H.; Neumaier, B. Novel CDTA-Based, Bifunctional Chelators for Stable and Inert Mn ^{II} Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (14), 7746–7760. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00460>.
- (66) Kálmán, F. K.; Tircsó, G. Kinetic Inertness of the Mn ²⁺ Complexes Formed with AAZTA and Some Open-Chain EDTA Derivatives. *Inorganic Chemistry* **2012**, 51 (19), 10065–10067. <https://doi.org/10.1021/ic300832e>.
- (67) Botár, R. A [Mn(CDTA-BBA)]-Komplex Egyensúlyi, Kinetikai És Relaxációs Sajátságainak Vizsgálata, 2014.
- (68) Veronika Józsa. Transz-1,2-Diaminociklohex-4-Én-N,N,N',N'-Tetraecetsav (CEDTA) Ligandum Oldategyensúlyi És a Mn(CEDTA)2-Komplex Relaxációs És Kinetikai Sajátságainak Vizsgálata, 2015.
- (69) Nemes, J.; Tóth, I.; Zékány, L. Formation Kinetics of an Aluminium(III)–Ethylenedinitrilotetraacetate–Fluoride Mixed Ligand Complex ‡. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1998**, No. 16, 2707–2714. <https://doi.org/10.1039/a802603c>.
- (70) Broan, C. J.; Cox, J. P. L.; Craig, A. S.; Kataký, R.; Parker, D.; Harrison, A.; Randall, A. M.; Ferguson, G. Structure and Solution Stability of Indium and Gallium Complexes of 1,4,7-Triazacyclononanetriacetate and of Yttrium Complexes of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecanetetracetate and Related Ligands: Kinetically Stable Complexes for Use in Imaging and Radioimmunotherapy. X-Ray Molecular Structure of the Indium and Gallium Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7-Triacetic Acid. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1991**, No. 1, 87. <https://doi.org/10.1039/p29910000087>.
- (71) Vágner, A.; D'Alessandria, C.; Gambino, G.; Schwaiger, M.; Aime, S.; Maiocchi, A.; Tóth, I.; Baranyai, Z.; Tei, L. A Rigidified AAZTA-like Ligand as Efficient Chelator for ⁶⁸Ga Radiopharmaceuticals. *ChemistrySelect* **2016**, 1 (2), 163–171. <https://doi.org/10.1002/slct.201500051>.
- (72) Waldron, B. P.; Parker, D.; Burchardt, C.; Yufit, D. S.; Zimny, M.; Roesch, F. Structure and Stability of Hexadentate Complexes of Ligands Based on AAZTA for Efficient PET Labelling with Gallium-

68. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (6), 579–581.
<https://doi.org/10.1039/C2CC37544C>.
- (73) Barcza, L.; Mihályi, K. Dimerization of Lower Fatty Acids in Aqueous Solutions. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1977**, 104 (4–6), 199–212. <https://doi.org/10.1524/zpch.1977.104.4-6.199>.
- (74) Tei, L.; Gugliotta, G.; Fekete, M.; Kálmán, F. K.; Botta, M. Mn(II) Complexes of Novel Hexadentate AAZTA-like Chelators: A Solution Thermodynamics and Relaxometric Study. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (9), 2025. <https://doi.org/10.1039/c0dt01114b>.
- (75) Vágner, A.; Gianolio, E.; Aime, S.; Maiocchi, A.; Tóth, I.; Baranyai, Z.; Tei, L. High Kinetic Inertness of a Bis-Hydrated Gd-Complex with a Constrained AAZTA-like Ligand. *Chemical Communications* **2016**, 52 (75), 11235–11238. <https://doi.org/10.1039/C6CC04753J>.
- (76) Harris, W. R.; Martell, A. E. Aqueous Complexes of Gallium(III). *Inorganic Chemistry* **1976**, 15 (3), 713–720.
<https://doi.org/10.1021/ic50157a044>.
- (77) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. Gallium Complexes of Multidentate Ligands in Aqueous Solution. *Inorganic Chemistry* **1980**, 19 (6), 1646–1651. <https://doi.org/10.1021/ic50208a043>.
- (78) Delgado, R.; Sun, Y.; Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. Stabilities of Divalent and Trivalent Metal Ion Complexes of Macrocyclic Triazatriacetic Acids. *Inorganic Chemistry* **1993**, 32 (15), 3320–3326.
<https://doi.org/10.1021/ic00067a022>.
- (79) Geraldes, C. F. G. C.; Delgado, R.; Urbano, A. M.; Costa, J.; Jasanada, F.; Nepveu, F. Complexes of Ga³⁺ and In³⁺ with the N,N"-Bis(Butylamide) Derivative of Diethylenetriaminepentaacetic Acid: Stability Constants and Nuclear Magnetic Resonance Studies in Aqueous Solution. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, No. 3, 327–335.
<https://doi.org/10.1039/DT9950000327>.
- (80) Akitt, J. W.; Kettle, D. 71Ga Nuclear Magnetic Resonance Investigation of Aqueous Gallium(III) and Its Hydrolysis. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1989**, 27 (4), 377–379.
<https://doi.org/10.1002/mrc.1260270414>.
- (81) Tóth, I.; Zékány, L.; Brücher, E. Equilibrium Study of the Systems of Aluminium(III), Gallium(III) and Indium(III) with Mercaptoacetate, 3-Mercaptopropionate and 2-Mercaptobenzoate. *Polyhedron* **1984**, 3 (7), 871–877. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)84637-9](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)84637-9).
- (82) Parker, D.; Waldron, B. P. Conformational Analysis and Synthetic Approaches to Polydentate Perhydro-Diazepine Ligands for the Complexation of Gallium(III). *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11 (17), 2827. <https://doi.org/10.1039/c3ob40287h>.

- (83) Parker, D.; Waldron, B. P.; Yufit, D. S. Crystallographic and Solution NMR Structural Analyses of Four Hexacoordinated Gallium(III) Complexes Based on Ligands Derived from 6-Amino-Perhydro-1,4-Diazepine. *Dalton Transactions* **2013**, 42 (22), 8001.
<https://doi.org/10.1039/c3dt50287b>.
- (84) Jackson, G. E.; Byrne, M. J. Metal Ion Speciation in Blood Plasma: Gallium-67-Citrate and MRI Contrast Agents. *J. Nucl. Med.* **1996**, 37 (2), 379–386.
- (85) May, P. M.; Linder, P. W.; Williams, D. R. Computer Simulation of Metal-Ion Equilibria in Biofluids: Models for the Low-Molecular-Weight Complex Distribution of Calcium(II), Magnesium(II), Manganese(II), Iron(III), Copper(II), Zinc(II), and Lead(II) Ions in Human Blood Plasma. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1977**, No. 6, 588–595.
<https://doi.org/10.1039/dt9770000588>.
- (86) Fodor, T.; Bányai, I.; Bényei, A.; Platas-Iglesias, C.; Purgel, M.; Horváth, G. L.; Zékány, L.; Tircsó, G.; Tóth, I. [Tl^{III}(Dota)][−]: An Extraordinarily Robust Macrocyclic Complex. *Inorganic Chemistry* **2015**, 54 (11), 5426–5437.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b00458>.