



**Makrociklusos acetyl-glicinát-származék ligandumok komplexképző  
sajátságai és lantanoida(III)komplexeik kinetikai viselkedése**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Baranyai Zsolt**

Témavezető: Dr. Brücher Ernő

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2007.

## I. Bevezetés és célkitűzések

Az utóbbi 25-30 év során a lantanoida(III)komplexek biológiai vizsgálatokban, orvosi diagnosztikában és terápiában történő alkalmazása elterjedt, aminek köszönhetően az elsősorban használt Ln(III)-poliaminopolikarboxilát és -polifoszfónát ligandumokkal képzett komplexek kutatása iránti érdeklődés is jelentősen nőtt.

A radiofarmakonok kutatás-fejlesztése területén, főként a daganatos betegségek gyógyításában egyre inkább előtérbe kerülnek a Ln(III)-komplexek. A radioaktív sugárzás közvetlenül a daganatos sejtekre fejtheti ki roncsoló hatását, ha megfelelően kiválasztott monoklonáris antitesthez vagy annak fragmenséhez kötött  $^{90}\text{Y}$  vagy  $^{177}\text{Lu}$  izotópok poliaza-polikarboxilát komplexét (pl.  $^{90}\text{Y}(\text{DOTA})$ ) alkalmazzák a rákos daganatok gyógyításában. A  $^{153}\text{Sm}$ - és  $^{166}\text{Ho}$ -polifoszfónát komplexeit már hosszabb ideje klinikailag alkalmazzák csontáttétek kezelésére, elsősorban tartós fájdalom csillapításra.

A komplexképző ligandumok és fémkomplexeik terápiás célú felhasználásának másik jelentősen kutatott területe a szervezetbe került toxikus fémek (pl.  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) vagy hosszú felezési idejű radioaktív izotópok (pl.  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ) kiürülésének gyorsítása, amelyre jelenleg a kis fémion szelektivitással rendelkező főleg nyíltláncú  $\text{H}_4\text{EDTA}$  és  $\text{H}_5\text{DTPA}$  ligandumokat, illetve  $\text{Ca}(\text{II})$ -komplexeiket alkalmazzák.

A Ln(III)-komplexek diagnosztikai célú felhasználásának igen intenzíven fejlődő területe a fluoreszcenciás immunanalízis, amelyben leggyakrabban  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  és  $\text{Sm}^{3+}$  (ritkábban  $\text{Dy}^{3+}$  és  $\text{Nd}^{3+}$ ) komplexekkel fluoreszcenciás tulajdonságaikat kihasználva rendkívül nagy szelektivitással és érzékenységgel tudnak antigéneket, diagnosztikai és környezetvédelmi szempontból érdekes molekulákat kimutatni és meghatározni.

A mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic Resonance Imaging) korunk egyik leghatékonyabb orvos-diagnosztikai képalkotó módszere,

amelyben a vízprotonok relaxációsebességét növelő reagensként főként Gd(III)-poliamino-polikarboxilát komplexeket alkalmaznak a kép élességét fokozó ún. kontrasztanyagként. Az MRI kontrasztanyagok legújabb generációját azok a paramágneses Ln(III)-komplexek képezik, amelyek különféle labilis protonokkal (főként -NH és -OH) rendelkeznek és a vízprotonokkal lefolyó kémiai cseréjükön keresztül megnövelik azok relaxációsebességét. Ezek a PARACEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer) MRI kontrasztanyagok. A nyíltláncú DTPA, a makrociklusos DOTA ligandumok és származékaik Gd(III)-komplexeit a gyakorlatban igen elterjedten alkalmazzák klasszikus MRI kontrasztanyagként. Az ilyen típusú komplexek klinikai alkalmazhatóságának fontos paramétere a  $Gd^{3+}$ -ionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekula(k) cseresebessége a környezetében lévő vízmolekulákkal, ami a jelenleg alkalmazott MRI kontrasztanyagok esetében alatta marad az optimálisnak. A közelmúltban számos, még az említett komplexekétől is kisebb vízcsere sebességgel rendelkező paramágneses Ln(DOTA-tetraamid) komplexet közöltek az irodalomban, amelyek belső szférás vízmolekulái protoncsere folyamatokban vehetnek részt az oldószer vízmolekulákkal, így azok potenciális PARACEST kontrasztanyagok.

A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén már évtizedek óta folynak kutatások Ln<sup>3+</sup>-ionok nyíltláncú és makrociklusos poliaza-polikarboxilát és -polifoszfónát ligandumokkal képzett komplexeinek egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti tulajdonságainak felderítésére. Az elmúlt pár évben a kutatások körét kiterjesztették olyan makrociklusos ligandumokra, amelyekben a karboxilátcsoportokat amidcsoportokkal helyettesítették. Ezek a vizsgálatok elsősorban a Ln(III)-komplexek MRI kontrasztanyagkénti alkalmazhatóságának koordinációs kémiai hátterére terjedtek ki, azonban a ligandumok vizsgálatai a gyakorlati alkalmazáson túl értékes, új információkat nyújthatnak a fémkomplexek koordinációs kémiai tulajdonságaira vonatkozóan is. Munkám ehhez a területhez kapcsolódik, amin belül az acetyl-glicinát

funkciós csoportot tartalmazó triaza-, tetraaza- és diaza-tetraoxa makrociklusos ligandumok részletes vizsgálatát tűztük ki célul:

Megvizsgáltuk az ismert NOTA, DOTA és ODDA ligandumok acetát csoportjai acetil-glicinát funkciós csoporttal való kicserélésének hatását a képződő komplexek összetételére, kötésviszonyaira és oldategyensúlyi viselkedésére. Tanulmányoztuk makrociklus szerkezetének és donoratomjainak az acetil-glicinát csoport koordinációs kémiai viselkedésében játszott szerepét Cu(II)-komplexeik képződésekor. Megvizsgáltuk a klinikai bevezetés alatt álló Gd(DOTA-Gly)<sup>-</sup> komplex relaxációsebesség növelő hatását, amiből a belső szférás vízprotonok cseréjéből származó relaxivitásának az teljes relaxitás értékében játszott szerepére következtettünk. Kíváncsiak voltunk arra, hogy az acetil-glicinát, valamint az egyszerű amid funkciós csoportok jelenléte, hogyan módosítja a Ln(DOTA)<sup>-</sup> típusú komplexek képződési reakcióinak kinetikáját és mechanizmusát, továbbá a komplexek kinetikai inertségét, ami fontos paramétere MRI kontrasztanyagként történő alkalmazhatóságuknak. Ezek mellett nem utolsó sorban megvizsgáltuk az acetil-glicinát funkciós csoportoknak a diaza-tetraoxa makrociklusos ligandum fémion szelektivitására gyakorolt hatását.

## II. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A **pH-potenciometriás** titrálások során Radiometer PHM 93 Reference pH-mérőt, PHG 211 üveg és K401 telített kalomel elektródokat, Radiometer ABU 80 automata bürettát alkalmaztunk. A titrálásokat 15 cm<sup>3</sup>-es oldattérfogatban, állandó kevertetés és termosztálás (25±0,2 °C), valamint 0,1 vagy 1,0 M (KCl, KNO<sub>3</sub>) ionerősségek mellett 0,2 M KOH-oldattal végeztük, melynek koncentrációját ismert koncentrációjú KH-ftalát pufferoldat titrálásával határoztuk meg. A mérések előtt és alatt a karbonátosodás elkerülése érdekében N<sub>2</sub>- vagy Ar-gázt buborékolattunk át a rendszeren. A pH-mérő

kétpontos kalibrációjára KH-ftalát puffer 0,05 M (pH =4,005), valamint bóráx puffer szén-dioxidtól elzárt, N<sub>2</sub>-atmoszféra alatt tartott 0,01 M (pH=9,180) oldatát használtuk. A mért pH értékből a H<sup>+</sup> ionok koncentrációját az *Irving* és munkatársai által kidolgozott módszerrel állapítottuk meg. A stabilitási és a protonálódási állandókat a titrálások V<sub>lóg</sub>-pH adatpárjaiból a PSEQUAD program segítségével számítottuk.

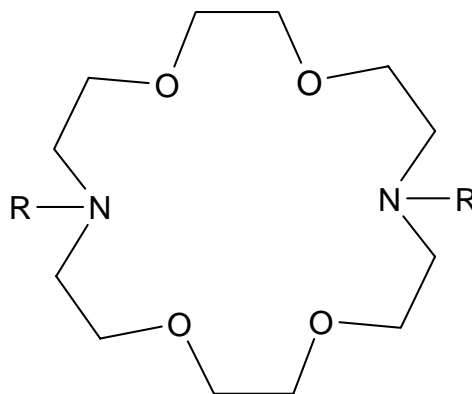
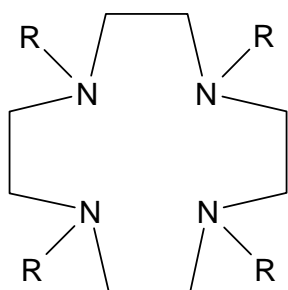
Az amid-NH-csoport deprotonálódását, a képződő Cu(II)-komplexek kötémódját, valamint a Ce<sup>3+</sup>-DOTA-Gly és Ce<sup>3+</sup>-DOTAM rendszerben a fémionok koordinációs viszonyait **UV-látható spektrofotometriás módszerrel** Cary 1E spektrofotométerrel, 1 cm-es küvettában, 25 °C-on termosztált küvettataró alkalmazásával a 400-800 és a 220-330 nm-es hullámhossz tartományban felvett spektrumok segítségével tanulmányoztuk. A Ce(DOTAM)<sup>3+</sup>, Eu(DOTAM)<sup>3+</sup>, Ce(DOTA-Gly)<sup>-</sup> és Eu(DOTA-Gly)<sup>-</sup> komplexek képződését, valamint az Eu(DOTA-Gly)<sup>-</sup> komplex disszociációját közvetlenül (320 és 250 nm-en), míg a Gd<sup>3+</sup>-, Er<sup>3+</sup>- és Yb(DOTAM)<sup>3+</sup> komplexek képződését közvetve, brómkrezolzöld indikátor jelenlétében (616 nm-en) a komplex kialakulásával párhuzamosan a ligandumról felszabaduló protonok okozta pH csökkenést gyengén pufferolt közegben követve vizsgáltuk.

A Gd(DOTA-Gly)<sup>-</sup> komplex relaxációs hatását a vízprotonok **longitudinális relaxációs idejének** mérésével tanulmányoztuk. A relaxációs időket MS-4 típusú NMR spektrométerrel (Jožef Stephan Institut, Ljubljana) 9MHz protonrezonancia frekvencián, 0,2 cm<sup>3</sup> oldattérfogatban, mágneszettség inverzió módszerrel (inversion recovery impulzus szekvenciával 180°-τ-90°) határoztuk meg.

A NOTA-Gly, DOTA-Gly és ODDA-Gly ligandumok, és fémkomplexeik **<sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás** vizsgálatát Bruker Avance 360 spektrométerrel, Bruker VT-1000 hőmérsékletszabályozó egység felhasználásával 298 K-en végeztük. A spektrumokat a Bruker Winnmr<sup>®</sup> szoftvercsomag segítségével értékeltük ki.

A szilárd fázisú Cu(HNOTA-Gly) komplex szerkezetét egykristályának **röntgendiffrakciós vizsgálatával** határoztuk meg. Üvegkapilláris tetejére epoxi gyantával rögzített Cu(II)HNOTA-Gly×4H<sub>2</sub>O kristály monokromatikus Mo K $\alpha$  sugárzással ( $\lambda=0,71073 \text{ \AA}$ ) adott reflexióit 293 (1) K-en  $\omega$ -2 $\theta$  mozgatóssal Euraf Nonius MACH3 diffraktométerrel gyűjtöttük. A kristályszerkezetet SIR-92 program segítségével határoztuk meg és a legkisebb négyzetek módszerével SHELX-97 programmal finomítottuk.

### III. A vizsgált ligandumok szerkezeti képlete és elnevezése



R= -CH<sub>2</sub>-COOH

:H<sub>4</sub>DOTA

R= -CH<sub>2</sub>-COOH

:H<sub>2</sub>ODDA

R= -CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOH

:H<sub>4</sub>DOTA-Gly

R= -CH-(CH<sub>2</sub>-COOH)<sub>2</sub>

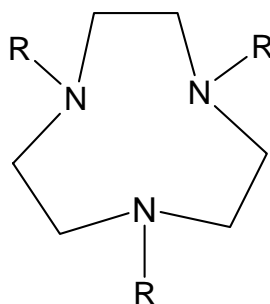
:H<sub>4</sub>ODDM

R= -CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>

:DOTAM

R= -CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>COOH

:H<sub>2</sub>ODDA-Gly



R= -CH<sub>2</sub>-COOH

:H<sub>3</sub>NOTA

R= -CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>COOH

:H<sub>3</sub>NOTA-Gly

**H<sub>3</sub>NOTA:** 1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-triacetsav, **H<sub>3</sub>NOTA-Gly:** 1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-trisz(acetyl-glicin), **H<sub>4</sub>DOTA:** 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraacetsav, **H<sub>4</sub>DOTA-Gly:** 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrakis(acetyl-glicin), **DOTAM:** 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraacetamid, **H<sub>2</sub>ODDA:** 1,4,10,13-tetraoxa-

7,16-diazaciklooktadekán-7,16-diecetsav, **H<sub>4</sub>ODDM**: 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciklooktadekán-7,16-bisz(malonsav), **H<sub>2</sub>ODDA-Gly**: 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciklooktadekán-7,16-bisz(acetil-glicin)

A NOTA-Gly, DOTA-Gly és ODDA-Gly ligandumok szintézisére a tanszéken Dr. Lázár István és Dr. Iványi Tímea dolgozott ki módszert. A DOTAM ligandumot Dr. Tóth Éva, a Lausanne-i Szövetségi Műszaki Egyetem (EPFL) Szervetlen Kémia Intézetéből bocsátotta rendelkezésünkre.

#### IV. Új tudományos eredmények

A NOTA-Gly alkáliföldfém-, átmenetifém- és lantanoida(III)-komplexeinek stabilitása közelítőleg 3-4 nagyságrenddel kisebb, mint az acetát analóg NOTA komplexeké. A komplexek kisebb stabilitását a koordinációban résztvevő töltés nélküli donoratomok (3 gyűrű amin-N és 3 karbonil-O) és az amin-N-ek kisebb bázicitása eredményezi. A NOTA-Gly egyensúlyi vizsgálata megmutatta, hogy a ligandum az N-acetilglicinát-csoportok jelenléte miatt a dipeptidekkel mutat rokonságot és a makrociklus gyűrű flexibilitásának köszönhetően Cu<sup>2+</sup>-ionok jelenlétében a gyűrű amin-N-ek „horgony csoport” szerepet tölthetnek be, ami lehetővé teszi az egyik amid-NH-csoport deprotonálódását és az amid-N<sup>-</sup> koordinációját a Cu<sup>2+</sup>-ionhoz. Deprotonálódási folyamatot észleltünk a Zn<sup>2+</sup>- és a Cd<sup>2+</sup>-NOTA-Gly rendszerek pH-potenciometriás vizsgálataiban is, amelyek feltételezhetően vegyes ligandumu hidroxo-komplexek képződéséhez rendelkezhetők. A több donoratomot tartalmazó acetil-glicinát funkciós csoport a NOTA-Gly ligandum esetében kétmagvú komplexek képződésére is lehetőséget nyújt, melyek stabilitása a várakozásokkal ellentétben nem túl nagy. A Cu(HNOTA-Gly) komplex egykristályának röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata rámutatott, hogy a fémionok koordinációjában főként a 3 gyűrű amin-N és a 3 karbonil-O vesz

részt torzult oktaéderes elrendezésben, míg a karboxilátok az említett koordinációs üregtől viszonylag távol elhelyezkedve, függetlenül protonálódhatnak.

A DOTA-Gly komplexek stabilitási állandója több nagyságrenddel kisebb, mint az acetát analóg DOTA komplexeké, amit a NOTA-Gly ligandumhoz hasonlóan a koordinációban résztvevő töltés nélküli donoratomok eredményeznek. A  $\text{Ln}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplexek stabilitási állandóinak lantanoida sorozaton belül mutatott menete inkább a  $\text{Ln}(\text{DOTAM})^{3+}$  komplexekhez hasonlít. A  $\text{Ln}(\text{DOTAM-Gly})^-$  komplexekben a 4 gyűrű amin-N és a 4 karbonil-O vesz részt a fémionok koordinációjában a  $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$  komplexekéhez hasonló szerkezetet kialakítva. A  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok kilencedik koordinációs helyét egy vízmolekula tölti be axiális pozícióban koordinálódva. Mivel a karboxilátok viszonylag távol helyezkednek el az említett donor atomok által határolt koordinációs kalitkától, így nem vesznek részt közvetlenül a fémionok koordinációjában, aminek köszönhetően függetlenül protonálódhatnak és koordinálódhatnak más fémionokhoz viszonylag kis stabilitású kétmagvú komplexekeket képezve.

A  $\text{Gd}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplex relaxivitása lassú vízcseréje miatt szobahőmérsékleten főként külső szférás folyamatok hozzájárulásaiból tevődik össze, amit a reaxivitas hőmérsékelt függés vizsgálata is alátámasztott. A  $\text{Gd}(\text{DOTA-Gly})^-$  relaxitásának pH-függéséből megállapítható, hogy a protonált karboxilát csoportok protonjai savas tartományban, míg a belső szférás vízmolekula protonok savas és lúgos tartományban sav illetve bázis katalizált protoncserében vesznek részt az oldószer vízmolekulákkal, amelyek szintén hozzájárulnak a komplex összrelaxitásához.

A  $\text{Ce}(\text{DOTA-Gly})^-$  és a  $\text{Eu}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplexek képződési reakciói kinetikáját tanulmányoztuk a pH=4,7-5,8 tartományban, amelyek a  $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$  komplexekéhez hasonlóan, de számottevően lassabban mennek végbe. A reakciók során egyszer és kétszer protonált köztitermék képződését tudtuk

kimutatni, amelyek protonálódási egyensúlyban vannak egymással. A reakció sebességmeghatározó lépése az egyszer protonált köztitermék deprotonálódása és a terméké váló átrendeződése, amiben főként a  $\text{OH}^-$  -ionok működnek közre katalizátorként.

A  $\text{Ln}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplexeknek nem csak a képződése, hanem disszociációja is rendkívül lassú folyamat. Az  $\text{Eu}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplex 0,1-1,0 M  $\text{HClO}_4$ -ban lejátszódó spontán disszociációja gyorsabban, míg protonkatalizált disszociációja lassabban játszódik le, mint az  $\text{Eu}(\text{DOTA})^-$  megfelelő reakciói. Feltételezhetően az ilyen körülmények között egyensúlyban képződő  $\text{Eu}(\text{H}_4\text{DOTA-Gly})^{3+}$  komplexben a protonok gyorsabb áthelyeződése a karboxilát csoportokról a gyűrű amin-N-re eredményezi az  $\text{Eu}(\text{H}_4\text{DOTA-Gly})^{3+}$  komplex gyorsabb spontán disszociációját.

A DOTAM és DOTA-Gly ligandumok hasonló komplexképző tulajdonságaik és a koordinálódó azonos donor atomjaik ellenére a  $\text{Ln}(\text{DOTAM})^{3+}$  komplexek képződési reakciója eltérő módon, köztitermék kialakulása nélkül, a fémion és a teljesen deprotonált ligandum közvetlen találkozásával, másodrendű folyamatban játszódik le, aminek sebességét a fémion dehidratációs folyamatai mellett a kelát gyűrűk záródása és a fémionok a koordinációs üregbe történő bekerülésének sebessége határoz meg.

Az ODDA-Gly komplexek stabilitási állandói a NOTA-Gly és a DOTA-Gly komplexekéhez hasonlóan több nagyságrenddel kisebbek, mint az acetát analóg ODDA komplexeké és a  $\text{Sr}^{2+}$ -ion esetében a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionnal szemben várt szelektivitás elmarad. A fémionok koordinációjában a gyűrű amin-N-ek és a karbonil-O-ek vesznek részt, míg a karboxilátok közvetlen koordinációja viszonylag távoli elhelyezkedésük miatt meglehetősen nehéz. Nagyobb méretű fémionok, így a  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok esetében valószínűleg a gyűrű-O-ek is közreműködnek a fémionok koordinációjában, ami a ligandum  $\text{Ln}^{3+}$ -ionokkal szemben mutatott méretszelektivitását eredményezi. A  $\text{Ln}(\text{ODDA-Gly})^+$  komplexek stabilitási állandói a  $\text{Nd}^{3+}$ -ig közel állandóak, azután határozottan

csökkennek a rendszám növekedésével (az  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok mértcsökkenésével). Az ODDA-Gly ligandum funkciós csoportjának dipeptid szerű viselkedésére utal, hogy a NOTA-Gly ligandumhoz hasonlóan  $\text{Cu}^{2+}$ -ionok jelenlétében bekövetkezik az amid-NH csoport deprotonálódása és az amid-N<sup>-</sup> koordinációja, amit a gyűrű rugalmasabb szerkezetének köszönhetően a „horgony csoport” szerepet betöltő gyűrű amin-N-ek tesznek lehetővé. Az 1:1 fém-ligandum arányú rendszerben a CuL komplexből a pH növekedésével  $\text{Cu}_2\text{LH}_3$  összetételű, vegyes ligandumú, OH<sup>-</sup>-hidas, kétmagvú komplex spontán képződik a ligandum fele mennyiségének szabaddá válásával, ami nagyon figyelemre méltó eredmény, mivel korábban hasonló jelenséget nem tapasztaltak. A  $\text{Cu}_2\text{LH}_3$  összetételű kétmagvú komplexben feltételezhetően egy-egy gyűrű amin-N, amid-N<sup>-</sup>, karboxilát-O<sup>-</sup> és egy híd helyzetű OH<sup>-</sup>-ion vesz részt egy-egy  $\text{Cu}^{2+}$ -ion koordinációjában. A  $\text{Cu}_2\text{LH}_3$  összetételű komplexben a két  $\text{Cu}^{2+}$ -ion viszonylag közel kerül egymáshoz és közöttük antiferromágneses csatolás jön létre (a  $\text{Cu}_2\text{LH}_3$  komplexben egy Cu(II)-ion mágneses momentuma  $\mu_{\text{eff}}/\text{Cu} = 1,16$  B.M.), ami a komplex <sup>1</sup>H-NMR spektrumában a viszonylag keskeny metilén proton jelekben, illetve azok jelentékeny eltolódásában nyilvánul meg.

## V. Az eredmények várható gyakorlati alkalmazása

Vizsgálataink főként a ligandumok koordinációs kémiai viselkedésének felderítésére irányultak alapkutatási jelleggel, de esetleges orvosi vagy biológiai alkalmazásuk esetében, főleg az MRI kontrasztanyagok fejlesztése során gyakorlati szempontjából is fontosak lehetnek.

Az  $\text{Ln}(\text{DOTA-Gly})^-$  komplexek egyensúlyi és kinetikai vizsgálatai alapján megállapítható, hogy a komplexek termodinamikai stabilitása de főként kinetikai inertsége elegendően nagy a biológiai, valamint az orvosi *in vivo* vizsgálatokhoz, így PARACEST kontrasztanyagként biztonsággal

alkalmazhatók. A  $\text{Ln}(\text{DOTAM})^{3+}$  komplexek kinetikai vizsgálatai rámutattak, hogy a ligandum oldallánca jelentősen befolyásolhatja a komplexek képződési sebességét és mechanizmusát. Ez a tapasztalat fontos lehet a rákos daganatok terápiájában alkalmazott hordozómentes radioaktív izotópok megfelelően módosított DOTA típusú ligandumokkal rendkívül híg oldatokban lejátszódó reakciói kellően rövid idő alatt történő lefolyásának ismeretéhez. A vegyes ligandumú,  $\text{OH}^-$  hidas, kétmagvú  $[\text{Cu}_2(\text{ODDA-Gly})(\mu\text{-OH})]^-$  komplex spontán képződése nagyon figyelemre méltó, mivel korábban hasonló jelenséget nem tapasztaltak. Ez a szokatlan viselkedés lehetőséget nyújthat rendkívül nagy stabilitású kétmagvú  $\text{Cu}(\text{II})$ -komplexek tervezésére, ami hasznos lehet az ismert kétmagvú  $\text{Cu}^{2+}$ -ion tartalmú enzimek modellezésére.

## VI. Tudományos közlemények

### VI.1. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

#### Közlemények:

3. Zs. Baranyai, E. Brücher, R. Király, T. Iványi and I. Lázár; *Complexation properties of the 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-tris(acetylglycinate) and 7,16-diaza-1,4,7,13-tetraoxacyclooctadecane-7,16-bis(acetylglycinate) ligands*  
Közlésre összeállítva
2. Zs. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, E. Terreno; *Kinetics of the formation reactions of the lanthanide(III)DOTAM complexes*  
*Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007, közlésre elfogadva

1. Zs. Baranyai, E. Brücher, T. Iványi, R. Király, I. Lázár and L. Zékány; *Complexation properties of N,N',N'',N'''-[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrayltetrakis(1-oxoethane-2,1-diyl)]tetrakis[glycine] (H<sub>4</sub>dotagl), equilibrium, kinetic and relaxation behaviour of the lanthanide(III)complexes* *Helv. Chim. Acta*, **2005**, 88, 604-617

### **Konferenciaanyagok:**

6. Zs. Baranyai, E. Brücher, T. Iványi, R. Király, I. Lázár, *Equilibrium and kinetic properties of the lanthanide(III)complexes formed with the tetra-amide derivatives of DOTA* COST D-18 Annual Workshop ("Lanthanide Chemistry for Diagnostic and Therapy"), A Coruña, 2004. szeptember 23-26. (poszter)
5. Baranyai Zs., Brücher E., Király R., Iványi T., Lázár I., *A DOTA-amid származékok lantanida(III)komplexei: egyensúlyi és kinetikai sajátságok XXXIX. Komplexkémiai Kollokvium, Gárdony, 2004. május 21-23. (előadás)*
4. Baranyai Zs., Brücher E., Király R., Iványi T., Lázár I., *Az 1,4,7,10-tetraazacyclododekán-1,4,7,10-tetrakis(acetyl-glycine) ligandum komplexképző sajátságai* XXXVIII. Komplexkémiai Kollokvium, Gyula, 2003. május 21-23. (előadás)
3. E. Brücher, Zs. Baranyai, A. Bényei, T. Iványi, R. Király, I. Lázár, A. Simon, *Complexation properties of the triaza, tetraaza and diaza-tetraoxa macrocyclic ligands containing acetyl-glycinate groups*, Eurobic-6, Lund, 2002. július 29-augusztus 3. (poszter)

2. Baranyai Zs., Brücher E., Király R., Iványi T., Lázár I. és Simon A.,  
*Acetilglicinát funkciós csoportokat tartalmazó tetraaza- és diaza-tetraoxa makrociklusos ligandumok komplexképző sajátosságai*  
XXXVII. Komplexkémi Kollokvium, Mátraháza, 2002. május 29-31.  
(előadás)
  
1. Baranyai Zs., Bényei A., Bücher E., Iványi T., Király R. és Lázár I.,  
*Az 1,4,7-triaza-ciklononán-1,4,7-trisz(acetil-glicin) előállítása és komplexképző sajátosságai*  
XXXVI. Komplexkémi Kollokvium, Pécs, 2001. május 23-25. (előadás)

## VI.1. Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk

### Közlemények:

3. Zs. Baranyai, E. Gianolio, K. Ramalingam, R. Swenson, R. Ranganathan, E. Brücher and S. Aime; *The effects of intramolecular H-bond formation on the stability constant and water exchange rate of the Gd(III)-diethylenetriamine-N'-(3-amino-1,1-propylenephosphonic)-N, N, N'', N''-tetraacetate complex*  
*Contr. Med. Mol. Imag.*, 2007, közlésre elfogadva
  
2. É. Csajbók, Zs. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, A. M. Fahrnow, J. Platzek, B. Radüchel and M. Schafer; *Equilibrium, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy, and X-ray Diffraction Studies on the Complexes Bi(DOTA) and Bi(DO3A-Bu)*  
*Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 2342-2349

1. I. Lázár, A. Egri, R. Király, Zs. Baranyai, T. Iványi and E. Brücher; *Synthesis, conformation and equilibrium study of new piperazine and azamacrocyclic ligands with N-(tetrahydrofuran-2on-3-yl) and N-[(carboxy)(2-hydroxyethyl)methyl] pendant arms*, *Eur.J.Org.Chem.*, **2002**, 351-360

### **Konferenciaanyagok:**

4. Zs. Baranyai, E. Gianolio, K. Ramalingam, E. Brücher and S. Aime  
*The effect of intramolecular H-bonding on the exchange rate of inner-sphere water in a Ln(III)-(phosphate containing)- DTPA derivative*  
COST D-18 Final meeting (“Lanthanide Chemistry for Diagnostic and Therapy”), Orleans, 2006. március 31-április 1. (poszter)
3. Zs. Baranyai, E. Brucher, R. Kiraly, E. Terreno and S. Aime  
*Equilibrium- and relaxation properties of Gd(DTPA-BBA) in the presence and absence of  $\beta$ -Cyclodextrin.*  
COST D-18 European Workshop, Debrecen, 2005. február 21-22. (előadás)
2. Király R, Baranyai Zs., Bányai I. és Brücher E.  
*A Bi(DOTA)<sup>-</sup> és Bi(DO3A-Bu) komplexek egyensúlyi és NMR-spektroszkópiás vizsgálata,*  
XXXV. Komplexkémiái Kollokvium, Kecskemét, 2000. május 24-26.  
(előadás)

1. I. Lázár, A. Egri, R. Király, Zs. Baranyai, E. Brücher and A. D. Sherry  
*Synthesis, NMR and coordination chemistry study of 2-(2'-hidroxiethyl)-  
acetat pendent arm containing macrocycles,*  
XXIV. International Symposium on Macrocyclic Chemistry, Barcelona, 1999.  
július 18-23. (poszter)