



**Láncközi foszfinát- és alkoholos OH-csoportot tartalmazó  
diamino-polikarbonsavak előállítása és komplexképző sajátságaik  
vizsgálata**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Tircsó Gyula**

Témavezető: Dr. Brücher Ernő egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar

Debrecen, 2007.

## I. Bevezetés és célkitűzések

Az elmúlt két évtized során jelentősen nőtt az érdeklődés a lantanoida(III)ionok nyíltláncú és makrociklusos poliamino-polikarboxilát, -polifoszfónát ill. a szénláncban foszfinátcsoportot tartalmazó ligandumokkal képzett komplexei iránt. A kezdetben tisztán tudományos alap kutatás kibővítését ma már széleskörű orvosi felhasználásuk kívánja meg. Így a hagyományos, optimalizálandó tulajdonságok (a komplexek termodinamikai, illetve kinetikai stabilitása, fémionszelektivitása) kiegészülnek pl. az MRI (Magnetic Resonance Imaging, Mágneses Rezonanciás Képképzés) kontrasztanyagokra jellemző olyan fontos követelményekkel, mint a kedvező relaxációs sajátságok, a kis toxicitás és a szervspecifikusság.

A komplexek felhasználása vonatkozásban meg kell említeni az  $\text{Eu}^{3+}$ - és  $\text{Tb}^{3+}$ -komplexeket mint lumineszcenciás kontrasztanyagokat, illetve a létfontosságú elemek meghatározására alkalmas fluoreszcens markereket is. Különösen fontosak a  $^{64}\text{Cu}^{2+}$ ,  $^{77}\text{Ga}^{3+}$ ,  $^{90}\text{Y}^{3+}$ ,  $^{153}\text{Sm}^{3+}$ ,  $^{161}\text{Tb}^{3+}$ ,  $^{166}\text{Ho}^{3+}$ , és  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  radioizotópokkal jelzett diagnosztikai szerek, valamint egyes fémmérgezések kezelésére alkalmas komplexképzők is.

A komplexek egyre széleskörűbb alkalmazása miatt szükségessé vált új komplexonok „tervezése” és azok komplexeinek egyensúlyi, valamint kinetikai viselkedésének feltérképezése. Tanszékünkön több évtizede folynak ilyen irányú komplexkémiai kutatások, amelyek kiterjednek a már szokásos karboxilát- és foszfónátcsoportokat tartalmazó ligandumokon túl, a láncban szekunder foszfinátcsoportot tartalmazó komplexképzőkre is. Számos olyan aminofoszfinát ligandumot vizsgáltak már jelentős biológiai hatása miatt, amelyekben a foszfinátcsoport terminális pozícióban volt. Az elmúlt években felfedezett  $\text{GABA}_B$  antagonistá hatású vegyületek között is kiemelkedő szerepet játszanak a foszfinsavak. A foszfinát- és a karboxilátcsoport hasonló koordinációs sajátságú, bár az aminometil-foszfinsavak komplexei stabilitása kisebb, mint a megfelelő aminokarboxilát ligandumokkal képződő komplexeké, mivel a foszfinátcsoport savasabb karakterű, „kemény” donorcsoport amelyek koordinációja elvileg kedvező az ugyancsak „kemény”  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok számára.

Különösen érdekesnek tűnnek a bisz-(aminometil)-foszfinsav nitrogénen szubsztituált származékai és azok komplexei. Ezekben a ligandumokban a foszfinátcsoport nem terminális pozícióban, két amin nitrogén között

helyezkedik el, így a foszfinátcsoport részvételével lehetőség van akár két ötagú kelátgyűrű kialakulására is, ami növelheti a képződő komplexek stabilitását. Mivel a foszfinátcsoport nem terminális donorcsoport (hasonlóan az -O-, -NH-, -S- csoportokhoz), így akár makrociklusba is beépíthető elemként szolgálhat. Ezzel olyan komplexképzők állíthatók elő, ahol maga a makrociklus gyűrű tartalmazza a negatív töltést. Ilyen vegyületek előállítása hasznos lehet a Ln(III)-ionok makrociklusos komplexeinél gyakran tapasztalt lassú képződési reakciók leküzdésében. A lassú képződés nagy hátrány rövid felezési idejű radiolantanoidák komplexei előállításakor.

Ezek alapján a vizsgálataim tárgyául néhány szekunder bisz-(aminometil)-foszfinsav, alkáliföldfém-, átmenetifém- és Ln(III)-ionokkal képződő komplexei vizsgálatát választottuk. A nitrogénatomok szubsztituáltsági fokát fokozatosan változtatva, egyre több acetátcsoportot elhelyezve a vázon, nyomon követhető a donorcsoportok mennyisége változtatásának hatása a láncközi foszfinátcsoport komplexkémiai viselkedésére, a kialakuló komplexek stabilitására, a képződő részecskék mivoltára.

Koordinációs kémiai vizsgálatok során szükség van megfelelő modellvegyület(ek)re is. A foszfinátcsoportot bázicitása alapján az acetátcsoporttal lehetne a legjobban összehasonlítani, de az előbbi nem terminális donorcsoport. A bisz-(aminometil)-foszfinsav szerkezetét vizsgálva összehasonlítási alapul a megfelelő 1,3-diamino-propán-2-ol származékok, jöhetnek számításba. Ebben az esetben, ugyanakkor érdemes szem előtt tartani a láncközi alkoholos OH-csoportot tartalmazó vegyületek és a *szek*-aminometil-foszfinsavak közötti bázicitásbeli különbségeket. Az irodalmi adatok elemzésekor kiderült, hogy azok meglehetősen szegényesek és csak az 1,3-diamino-propán-2-ol ill. 1,3-diamino-propán-2-ol-*N,N,N',N'*-tetraecetsav ( $H_4dpta-OH$ ,  $L^{12}-OH$ ) ligandumok komplexeit vizsgálták. A  $H_4dpta-OH$  ligandummal foglalkozó dolgozatok áttanulmányozása alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az eredmények ellentmondóak. Ezek alapján, másodlagos célunk a  $H_4dpta-OH$  ligandum  $Ca^{2+}$ - és Ln(III)-ionokkal való komplexképzésének a részletes vizsgálata volt.

## II. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A **pH-potenciometriás titrálás** az oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának legáltalánosabb

kísérleti módszere. Alkalmazhatóságának feltétele, hogy a ligandumhoz koordinálódó fémion hatással legyen annak protonálódási egyensúlyára, tehát a komplexképződés pH-effektussal járjon. A vizsgálatok célja a képződő asszociátumok összetételének és stabilitási állandóinak a meghatározása. A kísérleti adatokból a stabilitási szorzatokat a PSEQUAD nevű számítógépes programmal számítottuk ki.

**UV-látható spektrofotometriás** vizsgálatokat a  $\text{Cu}^{2+}$ -komplexek esetében végeztünk a 200 – 800 nm hullámhossz-tartományban. A spektrumokat Cary 1E UV-látható spektrofotométerrel 1,00 cm-es küvettában vettük fel. A Ln(III)-ionok közül a  $\text{Ce}^{3+}$  és  $\text{Nd}^{3+}$  komplexek UV ill. látható spektrumait vizsgáltuk. A  $\text{Ce}^{3+}$ -ion esetében  $5d \leftarrow 4f$  átmenetnek megfelelő, a komplexképződésre érzékeny átmeneteket (210 – 330 nm tartományban) míg a  $\text{Nd}^{3+}$ -ionnál, mivel a  ${}^2P_{1/2}$  term semmilyen kristálytérben nem hasad fel, a  ${}^2P_{1/2} \leftarrow {}^4I_{9/2}$  átmenetnek megfelelő kis intenzitású sávot (akvakomplexnél 427,1 nm) vizsgáltuk. A kapott spektrumok elemzésével a képződött komplexek szerkezetére, geometriájára, valamint a koordinálódó donoratomok számára és minőségére következtethetünk.

A  $\text{Gd}^{3+}$ -komplexek relaxációs hatását a víz protonok longitudinális relaxációs idejének mérésével **relaxometriásan** tanulmányoztuk. Amikor a Gd(III)-ion komplexbe kerül a koordinációs szférában kisebb a vízmolekulák száma, így arányosan csökken a relaxivitás is, tehát következtetést lehet levonni arra vonatkozóan, hogy a Gd(III)-ion koordinációs szférája mennyire telített, milyen arányban vannak még ott vízmolekulák. Annak ismeretében, hogy a  $\text{Gd}^{3+}\cdot\text{aq}$ -ion koordinációs száma 8, a különbség alapján következtetni lehet a ligandum koordinálódott donoratomjainak a számára. A relaxációs időket MS-4 típusú NMR spektrométerrel (Josef Stephan Institut, Ljubljana) 9 MHz protonrezonancia frekvencián,  $0,2 \text{ cm}^3$  oldattérfogatban, mágnesezettség inverzió módszerrel (inversion recovery  $180^\circ - \tau - 90^\circ$  impulzus szekvenciával) határoztuk meg.

**NMR spektroszkópiát** az előállított vegyületek azonosítására és tisztaság vizsgálatára ill. a ligandumok protonálódási sorrendjének meghatározásakor is használtuk. A módszert, az  $L^5$  és  $L^{12}$ -OH ligandumok  $\text{Zn}^{2+}$ - ill.  $\text{La}^{3+}$ -,  $\text{Eu}^{3+}$ -,  $\text{Y}^{3+}$ - és  $\text{Lu}^{3+}$ -ionokkal képződő komplexei NMR spektroszkópiás vizsgálatok is alkalmaztuk. A méréseket Bruker Avance 360 és Bruker DRX 500 spektrométerrel, Bruker VT-1000 hőmérsékletszabályozó egység

felhasználásával végeztük. A spektrumokat a Bruker 1 és 2D Winnmr<sup>®</sup> szoftvercsomag segítségével értékeltük ki.

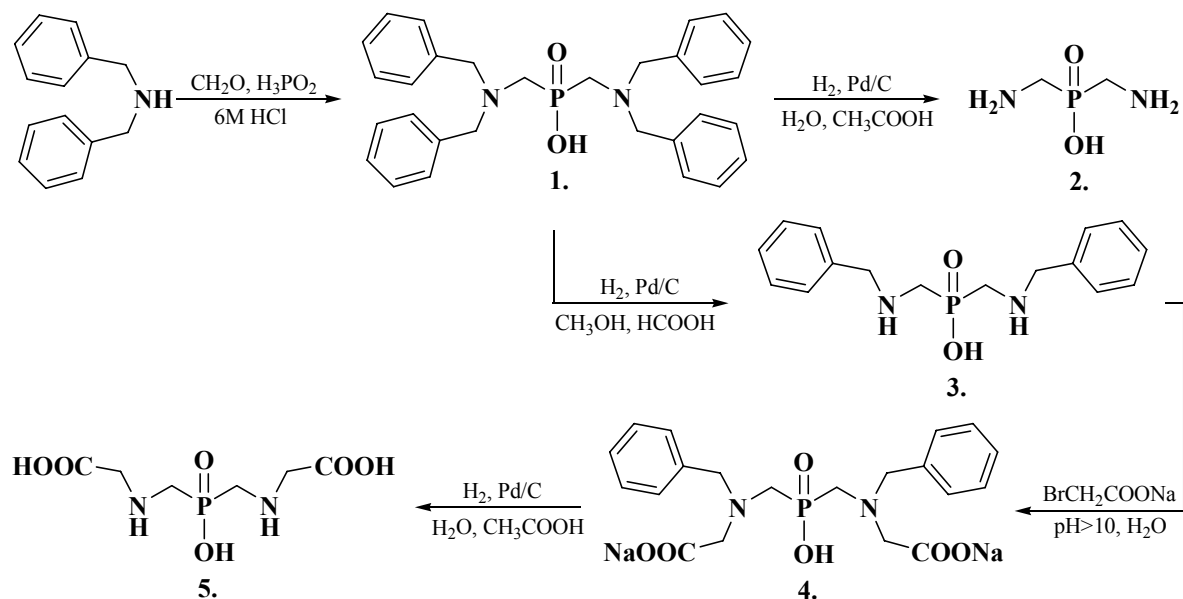
A röntgenmódszerek közül a szilárd egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatával szerezhettük a legpontosabb információt a komplex szerkezetéről (donoratomok elrendeződése, kötéshosszak, kötésszögek). Az egykristályok formájában előállított **6b**. és  $[H_5L^4] \cdot Cl$  vegyületek, illetve a  $K[CuL^2] \cdot H_2O$  és  $K_4[Nd_2(L^{12}-O)_2(H_2O)_2] \cdot 14H_2O$  komplexek szerkezetét **röntgendiffrakciós módszerrel** határoztuk meg. A kiválasztott kristályokat egy üvegapillárisra rögzítettük epoxi gyantával majd Mo- $K\alpha$  sugárzásból ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) kapott reflexiókat 293 (1) K-en  $\omega$ - $2\theta$  mozgatással Enraf Nonius Kappa CCD illetve Enraf Nonius MACH3 diffraktométerrel gyűjtöttük. A kristályszerkezeteket SIR-92 program segítségével oldottuk meg és a legkisebb négyzetek módszerével, SHELX-97 programmal finomítottuk.

**ESI-MS spektroszkópia:** a gerjesztés során képződő ionokat a tömeg/töltés ( $m/Z$ ) hányadosuk alapján válogatjuk el. A módszer kiválóan alkalmazható molekulatömeg meghatározására, melynek ismerete jelentős segítséget nyújthat a más spektroszkópiai módszerrel feltételezett szerkezet alátámasztásában. Emellett a komplex fragmentálódását, hasadását vizsgálva egyéb szerkezeti információ is nyerhető. A dpta-OH ligandum  $Ln^{3+}$ -komplexei esetében az **ESI-TOF MS** méréseket Bruker BioTOF II tömegspektrométeren végeztük a DE Alkalmazott Kémiai Tanszékén. A mérésnél alkalmazott minták ekvimoláris mennyiségben tartalmazták a fémet és a ligandumot ( $c_{Ln} = c_L$ ). A mérésekhez 7,5-ös pH-jú komplexeket használtunk, amelyek koncentrációja 0,25 mM volt.

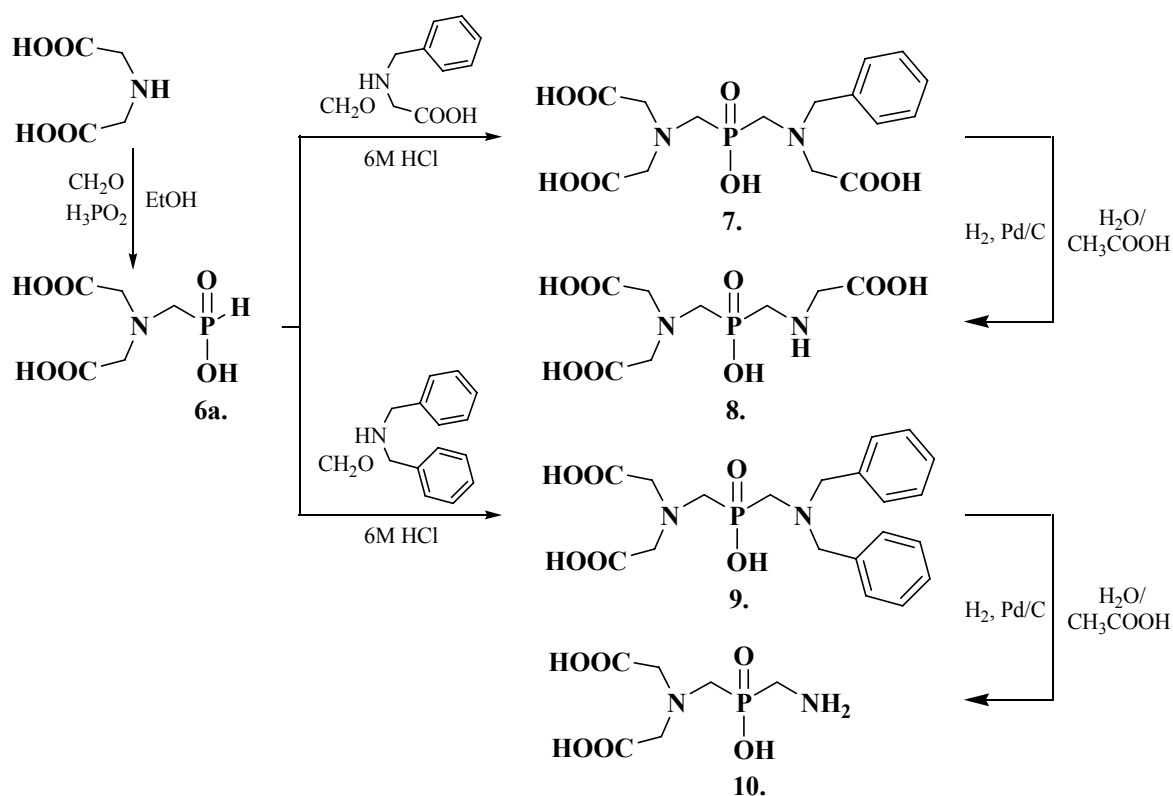
### III. A vizsgált ligandumok előállítása, szerkezeti képlete és elnevezése

A szimmetrikus bisz-(aminometil)-foszfinsav származékok előállítását dibenzil-aminból kiinduló *Mannich*-típusú reakcióval végeztük az 1. séma szerint. Az aszimmetrikus  $L^3$  és  $L^4$  ligandumokat a *prim*-aminometil-foszfinsavakból kiinduló szintézis segítségével a 2. séma alapján állítottuk elő. Az  $L^5$  ligandumot Varga módszerével preparáltuk,<sup>1</sup> a 1,3-diamino-propán-2-ol-*N,N,N',N'*-tetraecetsav ligandum pedig a Sigma-Aldrich cég terméke volt.

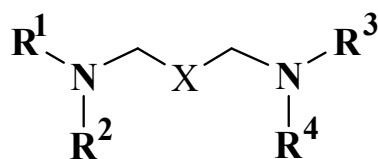
<sup>1</sup> T. R. Varga, *Synt. Comm.* **1997**, 27, 2899



1. séma. A szimmetrikus bis-(aminometil)-foszfinsavak előállítása.



2. séma. Az aszimmetrikus bis-(aminometil)-foszfinsavak előállítása.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Ligandum
H	H	H	H	>P(O)OH	HL <sup>0</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Ph	>P(O)OH	H <sub>3</sub> L <sup>1</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	H	CH <sub>2</sub> COOH	H	>P(O)OH	H <sub>3</sub> L <sup>2</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	>P(O)OH	H <sub>3</sub> L <sup>3</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	H	>P(O)OH	H <sub>4</sub> L <sup>4</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	>P(O)OH	H <sub>5</sub> L <sup>5</sup>
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	>CH-OH	H <sub>4</sub> L <sup>12</sup> -OH

**HL<sup>0</sup>**: bisz-(aminometil)-foszfinsav, **H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>**: (benzil-{{(benzil-karboximetil-amino)-metil]-hidroxi-foszfinoilmetil}-amino)-ecetsav, **H<sub>3</sub>L<sup>2</sup>**: ({{(karboximetil-amino)-metil]-hidroxi-foszfinoilmetil}-amino)-ecetsav, **H<sub>3</sub>L<sup>3</sup>**: [(aminometil-hidroxi-foszfinoilmetil)-karboximetil-amino]-ecetsav, **H<sub>4</sub>L<sup>4</sup>**: (karboximetil-{{(karboximetil-amino)-metil]-hidroxi-foszfinoilmetil}-amino)-ecetsav, **H<sub>5</sub>L<sup>5</sup>**: ({{(bisz-karboximetil-amino)-metil]-hidroxi-foszfinoilmetil}-karboximetil-amino)-ecetsav, **H<sub>4</sub>L<sup>12</sup>-OH**: 1,3-diamino-propán-2ol-*N,N,N',N'*-tetraecetsav.

#### IV. Új tudományos eredmények

Munkánk során összesen 7 ligandum néhány két vegyértékű fémmel (Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> és Pb<sup>2+</sup>) és lantanoida(III)ionokkal képződő komplexeit vizsgáltuk oldat és szilárd fázisban. A vizsgált ligandumok közül 6 bisz-(aminometil)-foszfinsav származék (4 szimmetrikus és 2 aszimmetrikus) és 1 a láncban alkoholos OH-csoportot tartalmazó propán-1,3-diamin származék volt.

**1.** A szintetikus munka során kidolgoztunk egy egyszerű és olcsó eljárást melynek segítségével bisz-(aminometil)-foszfinsavak származékait lehet előállítani. A szintézis során az u.n. *Mannich*-reakciót használtuk. A *Mannich*-reakciót két egymást követő lépésre bontottunk. Így *prim*-aminometil-foszfinsavakat állítottunk elő, amelyek előnye, hogy még egy P–H kötést tartalmaznak. A megmaradó P–H kötést egy második *Mannich*-reakcióban újra reagáltattuk, így aszimmetrikus bisz-(aminometil)-foszfinsavakat állítottunk elő. A *prim*-aminometil-foszfinsavak közül a (benzil-hidroxifoszfinoilmetil-amino)-ecetsav, míg az aszimmetrikus bisz-(aminometil)-foszfinsavak közül a

(karboximetil-[(karboximetil-amino)-metil]-hidroxi-foszfinoilmetil)-amino)-  
ecetsav ( $H_4L^4$ ) vegyületek röntgendiffrakciós szerkezetét is meghatároztuk.

**2.** Az előállított komplexképzők N atomjainak a protonálódási állandói lényegesen kisebbek ( $1 - 2 \lg K$  egység), mint a megfelelő 1,2-etiléndiamin (vagy a propán-1,3-diamin) származékok protonálódási állandói, ami a foszfinátcsoport elektronszívó hatásának az eredménye. A ligandumokban a foszfinátcsoport protonja erősen savas jellegű és a protonálódási állandót csak egy ligandum esetében ( $L^0$ ) sikerült meghatározni. Az aszimmetrikus ligandumok esetében először az alacsonyabb rendű nitrogénatom protonálódik ( $L^3$  esetében primer az  $L^4$  esetében a szekunder) és azt követően az imdacsoport nitrogénatomja.

**3.** Megállapítottuk, hogy a bisz-(aminometil)-foszfinsav nem képez komplexeket a  $Mg^{2+}$ -,  $Ca^{2+}$ - és  $Ln^{3+}$ -ionokkal a további, vizsgált, kétvegyértékű fémionokkal pedig diaminszerű koordináció valósul meg. Ezekben az egyensúlyi rendszerekben  $ML$  és  $ML_2$  típusú komplexek és ezek protonált formáit lehetett kimutatni. A N-atomok kisebb bázicitása miatt a képződő komplexek stabilitása kisebb, mint a megfelelő propán-1,3-diamin ligandum komplexei stabilitása. A  $Cu^{2+}$  esetében ESR vizsgálataink azt mutatták, hogy savas pH-n képződő protonált komplexeknél koordinálódhat a foszfinátcsoport is. Ugyanakkor a  $Ni^{2+}$  vagy  $Cd^{2+}$  esetében még a ligandum markáns feleslege mellett sem sikerült  $ML_3$  típusú komplexek képződését kimutatni, tehát a foszfinátcsoportnak szerepe lehet a komplexképzésben (pl. sztérikus gátolja a 3. ligandum belépését).

**4a.** Az acetátcsoportokat tartalmazó ligandumok esetében az acetátcsoportok számának a növekedésével a komplexek stabilitása is nő. Az  $L^1$  és  $L^2$  ligandumok koordinációs kémiai szempontból hasonlóan viselkednek. A  $Ca^{2+}$ - és  $Mg^{2+}$ -ionokkal csak kis stabilitású  $ML$  típusú komplexek képződnek. A kétvegyértékű fémionok esetében  $ML$   $MLH$  ( $L^1$ ),  $MLOH$  és a  $Zn^{2+}$ -,  $Cd^{2+}$ - és  $Pb^{2+}$ -ionokkal, kis stabilitású  $ML_2$  típusú komplexek is képződnek. Az  $ML_2$  típusú komplexekben a második ligandum egy vagy két donoratomja koordinálódik. A  $Ni^{2+}$ -,  $Cu^{2+}$ - és  $Zn^{2+}$ -komplexek esetében a stabilitási állandók menete az *Irving-Williams* féle szabály szerint változik. A képződő komplexek stabilitása általában kisebb, mint az etiléndiamin-*N,N'*-diacetát (edda)

komplexeinek a stabilitása, de a  $\text{CuL}^2$ -komplex stabilitása a kiugróan nagy, ami a ligandum ekvatoriális koordinációjának tulajdonítható. Erre a  $\text{CuL}^2$ -komplex röntgenszerkezetéből következtettünk. A  $\text{CuL}^2$ -komplexben a  $\text{Cu}^{2+}$ -ion ekvatoriális síkjában egymáshoz képest cisz pozícióban N-atomok illetve ugyancsak cisz pozícióban karboxilát O-atomok koordinálódnak. Axiális pozícióban, két szomszédos komplex foszfinát illetve acetát O-atomjai koordinációja által válik torzult oktaéderessé a szerkezet.

**4b.** A nagyobb méretű, Ln(III)-ionokkal képződő,  $\text{LnL}^2$  komplexek stabilitása jórészt megegyezik, míg az  $\text{Ln}(\text{L}^2)_2$  típusú komplexek stabilitása kisebb a szerkezetileg analóg edda ligandum megfelelő komplexei stabilitási állandóinál. A  $\text{Ln}(\text{L}^2)_2$ -komplexekben a foszfinátcsoport koordinációja miatt a második ligandum egyik glicinátcsoportja nem koordinálódik a központi fémionokhoz. Erre az  $\text{LnL}_2$  komplexek protonálódási állandói értékéből lehet következtetni. A komplexek protonálódási állandója a vizsgált  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok esetére átlagosan  $\lg K_{\text{LnL}_2}^{\text{H}} = 8,33 \pm 0,28$  értéknek adódik, ami mindössze 0,7 lg  $K$  egységgel kisebb, mint azt a szabad ligandum esetében tapasztaltuk. A  $\text{Ln}(\text{L}^2)_2$ -komplexek stabilitása a rendszám függvényében folyamatosan nő, míg az  $\text{Ln}(\text{L}^2)_2$ -komplexek stabilitása a nehéz Ln(III)-ionoknál csökken, ami arra utal, hogy a sorozat vége felé további donoratom(-ok) szorulhatnak ki az Ln(III)-ionok koordinációs szférájából.

**5a.** Az aszimmetrikus  $\text{L}^3$  és  $\text{L}^4$  ligandumokkal  $\text{ML}$ ,  $\text{MLH}$ ,  $\text{ML}_2$ ,  $\text{ML}_2\text{H}$  és  $\text{MLOH}$  összetételű komplexek képződnek. A vizsgálataink alapján megállapítható, hogy mindkét ligandum imda-szerű koordinációja valósul meg és a protonált komplexekben a ligandum primer ( $\text{L}^3$ ) vagy szekunder ( $\text{L}^4$ ) N-atomja protonálódik. A  $\text{Zn}^{2+}$ -komplexekben az imda-csoporttal kialakuló  $\text{Zn} \leftarrow \text{N}$  koordinatív kötésre az NMR időskáláján hosszú, viszont a primer ( $\text{L}^3$ ) és szekunder ( $\text{L}^4$ ) aminok koordinációjával kialakuló  $\text{Zn} \leftarrow \text{N}$  koordinatív kötésre az NMR időskáláján rövid élettartam jellemző. Ha a szimmetrikus ( $\text{L}^2$ ) és aszimmetrikus ( $\text{L}^3$ ) ligandumok komplexei stabilitását hasonlítjuk össze, az  $\text{L}^3$  ligandummal képződő komplexek stabilitása a nagyobb (az  $\text{ML}$  és  $\text{ML}_2$  komplexek stabilitása), ami arra utal, hogy a  $\text{M}^{2+}$  fémionok esetére a ligandum imda-szerű koordinációja a  $\text{Cu}^{2+}$  kivételével jóval kedvezőbb. Az Ln(III)-komplexek oldategyensúlya is hasonló összetételű részecskékkel írható le, ugyanakkor a  $\text{Ln}(\text{L}^3)_2$  és  $\text{Ln}(\text{L}^4)_2$  típusú komplexek stabilitása lényegesen

nagyobb. Ez a ligandumok imda-szerű koordinációja mellett a foszfinátcsoport koordinációjának köszönhető.

**5b.** Az  $L^5$  ligandum és a szerkezetileg analóg edta vagy pdta vegyületek koordinációs kémiai viselkedésétől lényegi eltérése abban nyilvánul meg, hogy az  $L^5$  ligandum stabilis kétmagvú  $M_2L^5$  komplexet képez, melyekre a  $Cu^{2+}$  esetében ESR, a  $Nd^{3+}$  esetében fotometriás, a  $Lu^{3+}$  esetében  $^1H$ -NMR spektroszkópiás bizonyítékok szolgálnak. A kétmagvú komplexek stabilitása az Ln-sorozaton belül gyakorlatilag állandónak tekinthető. A kétmagvú komplexekben a ligandum egy-egy imda-csoportja koordinálódik a fémcentrumokhoz és a foszfinátcsoport is részt vesz a koordinációban. Az  $L^5$  az egyensúlyi rendszereiben  $MLH_2$ ,  $MLH$ ,  $ML$  és  $M_2L$  típusú komplexek képződése detektálható. A szerkezetileg analóg pdta komplexekkel összehasonlítva mintegy 1-3 nagyságrenddel stabilisabb  $LnL^5$  komplexek képződnek. A stabilitásbeli különbség markánsabban jelentkezik a nagyobb méretű  $Ln^{3+}$ -ionoknál. Az  $L^5$  ligandum  $La^{3+}$ - és  $Lu^{3+}$ -komplexei szerkezete oldatban merev és fölöttébb aszimmetrikus, mivel a ligandum összes protonja különálló, legtöbbször AB multiplett-ként jelentkezik a  $^1H$ -NMR spektrumban.

**6.** Az 1,3-diamino-propán-2-ol- $N,N,N',N'$ -tetraecetsav komplexei képződésekor a ligandum alkoholos OH-csoportja deprotonálódik és koordinálódik az Ln(III)-ionokhoz. Az alkoholos OH-csoport disszociációjával kialakuló komplexek stabilitása nagyobb, mint a megfelelő  $Ln(edta)^-$ -komplexek stabilitása, mert nagy pH értékeknél kiszorítják az edta-t a komplexeiből. A rendszám növekedésével a Ln(III)-ionok méretének csökkenése az  $Ln(L^{12}-OH)^-$  komplexek stabilitási állandójának növekedését eredményezi, míg ezzel párhuzamosan az OH-csoport disszociációs állandója ( $\lg K$ ) ellentétesen változik, csökken (5,71 ( $La^{3+}$ ) 2,09 ( $Lu^{3+}$ )). Az alkoholos OH-csoport disszociációja szokatlanul savas pH-n történik, olyannyira, hogy az közepesen erős savként viselkedik az  $Ln^{3+}$ -ionok jelenlétében. A  $K_4[Nd_2(L^{12}-O)_2(H_2O)_2] \cdot 14H_2O$  szilárd állapotú komplex dimer szerkezetű. Relaxometriás, ESI-MS, NMR és egyéb vizsgálataink azt mutatták, hogy az alkoholos OH-csoport disszociációjával kialakuló  $Ln(L^{12}-O)^{2-}$  komplexek oldatban is megtartják dimer szerkezetüket ( $Ln_2(L^{12}-O)_2^{4-}$ ) és ez a szerkezet oldatban is hasonlít a szilárd  $K_4[Nd_2(L^{12}-O)_2(H_2O)_2] \cdot 14H_2O$ -komplex röntgenszerkezetéhez. Az  $L^5$  ligandumhoz hasonlóan az  $L^{12}-OH$  ligandum is

képez kétmagvú komplexeket, melyek stabilitása a rendszám növekedésével csökken (4,62 (La<sup>3+</sup>); 1,66 (Lu<sup>3+</sup>)). Ezek alapján elmondható, hogy az L<sup>5</sup> és L<sup>12</sup>-OH ligandumoknál a láncban található foszfinát- ill. alkoholos OH-csoportok jelentősen függetlenítik a ligandum két imda-csoportját, ami stabilis kétmagvú komplexek képződését eredményezi ezekben a rendszerekben.

## V. Az eredmények várható gyakorlati alkalmazása

Vizsgálataink főként a ligandumok szintézise és koordinációs kémiai viselkedésének felderítésére irányultak és alapkutató jellegűek, de esetleges orvosi vagy biológiai alkalmazásuk miatt a gyakorlatban is fontosak lehetnek.

Az általunk kidolgozott szintézisek segítségével olyan *szek*-aminometil-foszfinsavak állíthatók elő, amelyeket eddig valamilyen oknál fogva nehezen lehetett előállítani. Mindössze két lépésben állítható elő a bisz-(aminometil)-foszfinsav amelyből a C2 szimmetrikus HIV proteáz inhibitorok egyik alapvegyülete szintetizálható. A munkánknak a makrociklusban foszfinátcsoportot tartalmazó ligandumok szintézise során szintén lehet jelentősége.

A *szek*-aminoalkil-foszfinátok között sok enziminhibitor (GABA-inhibitor) sajátságú vegyület található. A foszfinátcsoport peptidekbe történő beépítésével hatékony enziminhibitorokat lehet előállítani.<sup>2</sup> A diamino-polikarbonsav jellegű foszfinátszármazékoknak is van ilyen hatása, így herbicidként<sup>3</sup> használhatók. Várhatóan az általunk szintetizált vegyületeknek is lehet enziminhibitor ill. herbicid tulajdonsága, ezért alkalmazhatók lehetnek az agrokémiában.

A 1,3-diamino-propán-2-ol-*N,N,N',N'*-tetraecetsav ligandum kétmagvú lantanoida komplexeit használják a kettős DNS hasítására. Mivel a kétmagvú komplexek stabilitását korábban nem ismerték, így munkánk hozzájárulhat a kettős DNS hasításához használt komplexek hatásmechanizmusának pontosabb leírásához, megismeréséhez.

---

<sup>2</sup> D. J. Miller, S. M. Hammond, D. Anderluzzi and T. D. H. Bugg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 131.

<sup>3</sup> M. A. Dhansay, P. W. Linder, R. G. Torrington, T. A. Modro, *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 248

## VI. Tudományos közlemények

### VI.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények (Articles connected to the dissertation)

5. Gy. Tircsó, E. Brücher, I. Lázár:

Mannich-type condensation reactions in alcoholic media as a practical route to aminomethyl-phosphinic acid derivatives containing P–H bond

*Kézirat előkészületben.*

4. Gy. Tircsó, I. Bányai, E. Brücher, F. K. Kálmán, R. Király, I. Lázár, R. Pál:

Equilibrium and NMR spectroscopy studies on the complexes of lanthanides formed with di-, tri- and tetraacetate derivatives of bis(aminomethyl)phosphinic acid

*Kézirat előkészületben.*

3. Gy. Tircsó, A. Béneyei, R. Király, I. Lázár, R. Pál, E. Brücher:

Complexation properties of the di-, tri- and tetraacetate derivatives of bis-aminomethyl-phosphinic acid

*Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 701-713.

2. Gy. Tircsó, A. Béneyei, E. Brücher, A. Kis, R. Király:

Equilibria and structure of the lanthanide(III)-1,3-diamino-propane-2-ol-*N,N,N',N'*-tetraacetate complexes: Formation of alkoxo-bridged dimers in solid state and solution

*Inorg. Chem.* **2006**, 45(13), 4951-4962.

1. N. V. Nagy, T. Szabó-Plánka, Gy. Tircsó, R. Király, Zs. Árkosi, A. Rockenbauer, E. Brücher:

Copper(II) complexes of some N-substituted bis(aminomethyl)phosphinate ligands. An integrated EPR study of microspeciation and coordination modes by the two-dimensional simulation method

*J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1655-1666.

### VI.2. Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények (Articles not detailed in the dissertation)

8. A. Pasha, Gy. Tircsó, E. Brücher, A. D. Sherry:

Synthesis and Characterization of some DOTA-tetra(amide) Derivatives: Equilibrium and Kinetic Behavior of Lanthanide(III) Complexes

*Kézirat előkészületben.*

7. M. M. Ali, M. Woods, E. Suh, Z. Kovács, Gy. Tircsó, V. Kodibagkar, A. D. Sherry:

Albumin-binding PARACEST agents

*J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, közlésre beküldve.

6. F. K. Kálmán, M. Woods, P. Jurek, M. Spiller, P. Caravan, **Gy. Tircsó**, R. Király, E. Brücher, A. D. Sherry:

Potentiometric and Relaxometric Properties of Gadolinium(III) DOTA-4AmP; a pH responsive MRI Contrast Agent

*Inorg. Chem.* **2007**, *közlésre beküldve*.

5. J. Vipond, M. Woods, P. Zhao, **Gy. Tircsó**, J. Ren, S. G. Bott, D. Ogrin, G. E. Kiefer, Z. Kovács, A. D. Sherry:

A Bridge to Coordination Isomer Selection in Lanthanide(III) DOTA-tetraamide Complexes

*Inorg. Chem.* **2007**, DOI: 10.1021/ic062184+.

4. **Gy. Tircsó**, Z. Kovács, A. D. Sherry:

Equilibrium and Formation/Dissociation Kinetics of Some Ln<sup>III</sup>PCTA Complexes

*Inorg. Chem.*, **2006**, *45*(23), 9269-9280.

3. M. Woods, G. E. Kiefer, S. Bott, A. Castillo-Muzquiz, C. Eshelbrenner, L. Michaudet, K. McMillan, S. D. K. Mudigunda, D. Grin, **Gy. Tircsó**, S. R. Zhang, P. Zhao, A. D. Sherry:

Synthesis, Relaxometric and Photophysical Properties of a New pH-Responsive MRI Contrast Agent: The Effect of Other Ligating Groups on Dissociation of a p-nitrophenolic Pendant Arm

*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (30), 9248-9256.

2. I. S. Balog, D. I. Molnar, **Yu. B. Tircho**, I. L. Mushkalo:

Selective Extraction and Spectrophotometric Determination of Cobalt(II) with Carbocyanine Dyes

*Ukr. Khim. Zhurnal (oroszul)*, **2001**, *67*(9-10), 40-44.

1. I. M. Maga, I. S. Balogh, **Yu. B. Tircho**:

Analytical Problem of Spectrophotometric Determination Different Forms of Chromium(III, VI)

*Naukovij Visznik Uzhgorodszkovo Univ. (ukránul)*, **1999**, *4*, 89-92.

### **VI.3. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások (E) és poszterek (P) jegyzéke (Lectures (E) and Posters (P) connected to the thesis)**

19E. R. Pál, E. Brücher, F. Kálmán, R. Király, **Gy. Tircsó**:

Az *N,N',N'*- trisz-(karboximetil-aminometil)-foszfinsav előállítása és komplexképző sajátságai (Synthesis and complexation properties of the *N,N',N'*-tris(carboxymethyl-aminomethyl)-phosphinic acid)

*Fiatal Kémikusok Előadóiülése (Young Chemist's Meeting)*, **2003**, November 25, Budapest, Magyarország.

18P. **Gy. Tircsó**, I. Bányai, A. Bényei, E. Brücher, R. Király

Comparative multinuclear NMR studies on the solution structure of the complexes of lanthanides formed with bis(methyliminodiacetato)hydroxy-methane and bis(methyliminodiacetato)phosphinate ligands

*5<sup>th</sup> International Conference on f-elements*, 24-29 August **2003**, Geneva, Switzerland.

17P. R Pál, E. Brücher, **Gy. Tircsó**, Ferenc Kálmán:

Synthesis and complexation properties of the *N,N',N'*-tris(carboxymethyl-aminomethyl)-phosphinic acid

*28<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry*, 23-28 August **2003**, Debrecen, Hungary.

16P. N. V. Nagy, T. Szabó-Plánka, **Gy. Tircsó**, R. Király, Zs. Árkosi, A. Rockenbauer, E. Brücher

A two-dimensional EPR study of copper(II) and some N-substituted bis(aminomethyl)phosphinic acids. Microspeciation and coordination modes

*28<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry*, 23-28 August **2003**, Debrecen, Hungary.

15P. N. V. Nagy, T. Szabó-Plánka, **Gy. Tircsó**, R. Király, Zs. Árkosi, A. Rockenbauer, E. Brücher:

Microspeciation and coordination modes in solutions of copper(II) and some aminocarboxylate ligands containing in-chain phosphinate group. A two-dimensional EPR study

*19<sup>th</sup> International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry*, Progress in Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2-6 June **2003**, Smolenice, Slovakia.

14E. **Gy. Tircsó**, I. Bányai, A. Bényei, E. Brücher, R. Király:

A bisz(metiliminodiacetáto)-foszfinsav és a bisz(metiliminodiacetáto)-hidroxi-metán ligandumok komplexei oldatbeli szerkezetének összehasonlító tanulmányozása multinukleáris NMR spektroszkópia segítségével (Comparative multinuclear NMR studies on the solution structure of the complexes of lanthanides formed with bis(methyliminodiacetato)hydroxy-methane and bis(methyliminodiacetato)phosphinate ligands)

*XXXVIII. Komplexkémiai Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2003**, Május 21-23, Gyula, Magyarország.

13E. R. Pál, E. Brücher, F. Kálmán, R. Király, **Gy. Tircsó**:

Az *N,N',N'*-trisz-(karboximetil-aminometil)-foszfinsav előállítása és komplexképző sajátságai (Synthesis and complexation properties of the *N,N',N'*-tris(carboxymethyl-aminomethyl)-phosphinic acid)

*XXXVIII. Komplexkémiai Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2003**, Május 21-23, Gyula, Magyarország.

12P. R. Pál, E. Brücher, **Gy. Tircsó**, F. K. Kálmán:

Synthesis and complexation properties of the *N,N',N'*-tris(carboxymethyl-aminomethyl)-phosphinic acid

*3<sup>rd</sup> Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality*, 30 April-4 May **2003**, Modena, Italy.

11E. **Gy. Tircsó**, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, A. Kis, I. Lázár, T. R. Varga:

Lantanoida(III)ionok 2-hidroxi-1,3-diaminopropán-*N,N,N',N'*-tetraacetát- és bis-(iminodiacetáto-N-metil)-foszfinsavval képződő komplexei (Lanthanide(III) complexes formed with 2-hydroxy-1,3-diaminopropane-*N,N,N',N'*-tetraacetic and bis(iminodicarboxymethyl-N-methyl)phosphinic acids)

*VIII. Vegyészkonferencia (Conference of Chemistry)*, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, **2002**, November 15-17, Kolozsvár, Románia.

10E. **Gy. Tircsó**, E. Brücher, R. Király, I. Lázár:

Láncközi foszfinátcsoportot tartalmazó poliamino-polikarboxilát és -polifoszfónát típusú ligandumok előállítására Mannich-reakcióval (Synthesis of some polyamino-polycarboxilate type ligands incorporation the phosphinate group „in-chain” position via Mannich type reaction)

*VIII. Vegyészkonferencia (Conference of Chemistry)*, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, **2002**, November 15-17, Kolozsvár, Románia.

9E. E. Brücher, **Gy. Tircsó**, I. Bányai, A. Bényei, F. Kálmán, R. Király, I. Lázár:

Lanthanide(III) complexes of some bis(aminomethyl)phosphinic acid derivative ligands

*Lanthanide Chemistry for Diagnosis and Therapy*, Mid Term Evaluation Workshop, 22-25 July **2002**, Heidelberg, Germany.

8P. R. Király, E. Brücher, A. Kis, **Gy. Tircsó**:

Lanthanide(III) complexes of 2-hydroxy-1,3-diaminopropane-*N,N,N',N'*-tetraacetate

*Lanthanide Chemistry for Diagnosis and Therapy*, Mid Term Evaluation Workshop, 22-25 July **2002**, Heidelberg, Germany.

7E. **Gy. Tircsó**, I. Bányai, A. Bényei, E. Brücher, F. Kálmán, R. Király, I. Lázár István:

A bis(aminometil)-foszfinsav és néhány származéka komplexképző sajátosságai (Lanthanide(III) complexes of some bis-(aminomethyl)-phosphinic acid derivative ligands)

*XXXVII. Komplexkémiai Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2002**, Május 29-31, Mátraháza, Magyarország.

6E. R. Király, E. Brücher, A. Kis, **Gy. Tircsó**:

A 2-hidroxi-1,3-diaminopropán-*N,N,N',N'*-tetraacetát lantanoida(III)komplexei (Lanthanide(III) complexes of the 2-hydroxy-1,3-diaminopropane-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid)

*XXXVII. Komplexkémiai Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2002**, Május 29-31, Mátraháza, Magyarország.

5E. N. V. Nagy, T. Plankáné-Szabó, A. Rockenbauer, Zs. Árkosi, L. Korecz, **Gy. Tircsó**, R. Király, E. Brücher:

Szekunder foszfinsavak Cu(II)-komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata kétdimenziós ESR-spektroszkópiai módszerrel (A two-dimensional EPR study of copper(II) complexes formed with N-substituted bis-(aminomethyl)-phosphinic acid derivatives)

*XXXVII. Komplexkémiái Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2002**, Május 29-31, Mátraháza, Magyarország.

4E. **Gy. Tircsó**, I. Lázár, R. Király, E. Brücher Ernő:

Láncközi foszfinátcsoportot tartalmazó aminokarbonsavak komplexképző tulajdonságai (Complexation properties of some amino-polycarboxylates incorporating „in-chain” phosphinate moiety)

*VII. Vegyészkonferencia (Conference of Chemistry)*, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, **2001**, November 16-18, Félix-fürdő, Románia.

3E. **Gy. Tircsó**, I. Lázár, R. Király, E. Brücher:

A bis-(N-foszfonometil)-amin és aminokarbonsav-származékainak előállítása, protonálódási viszonyaik és komplexképzésük (Synthesis, protonation and complexation properties of the bis-(N-phosphinomethyl)-amine and its acetate derivatives)

*A Magyar Tudományos Akadémia Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Tudományos Testülete 8.-közgyűléssel egybekötött Tudományos Ülésem (10<sup>th</sup> Science Meeting of HAS Szabolcs-Szatmár-Bereg County)*, **2001**, Szeptember 28-29, Nyíregyháza, Magyarország.

2P. **Gy. Tircsó**, I. Lázár, E. Brücher,

Láncközi foszfinátcsoportot, és kiralitáscentrumot tartalmazó poliamino-polikarboxilát típusú ligandumok előállítása és protonálódási viszonyaik vizsgálata (Synthesis and protonation of some chiral polyamino-polycarboxylates incorporating phosphinic acid moiety “in-chain” position)

*Vegyészkonferencia (Conference of Chemistry)*, **2001**, Junius 27-29, Hajdúszoboszló, Magyarország.

1E. **Gy. Tircsó**, I. Lázár, R. Király, I. Bányai, E. Brücher:

Láncközi foszfinátcsoportot tartalmazó poliamino-polikarboxilát típusú ligandumok előállítása, protonálódási viszonyaik és komplexképzésük (Synthesis, protonation and complexation properties of some polyamino-polycarboxylates incorporating phosphinic acid moiety “in-chain” position)

*XXXVI. Komplexkémiái Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2001**, Május 26-28, Pécs, Magyarország.

#### VI. 4. A dolgozat témájához szorosan nem kapcsolódó előadások (E) és poszterek (P) jegyzéke (Lectures (E) and Poster (P) not detailed in the thesis)

9P. **Gy. Tircsó,** E. Tircsóné Benyó, A. D. Sherry: Equilibrium, Formation and Dissociation kinetics of some Lanthanide(III) DOTA-bis(amide) Complexes

Abstracts of 232<sup>nd</sup> *American Chemical Society National Meeting*, 10-14 September **2006**, San Francisco, CA, USA, (p. 83, Inor-730).

8E. **Gy. Tircsó,** A. D. Sherry:

Effect of Macrocyclic Ligand Preorganization on the Formation and Dissociation Kinetics of Lanthanide(III) Complexes

*Multi-face coordination chemistry: Forty-five years of rare earth chemistry with Ernő Brücher*, Special symposia, 27 August **2005**, Debrecen, Hungary.

7P. Z. Kovács, **Gy. Tircsó,** A. D. Sherry:

Chelation Properties of Pyclyen Based Macrocyclic Ligands

*16<sup>th</sup> International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry*, 24-28 June **2005**, Iowa City, Iowa, USA (S311).

6P. **Gy. Tircsó,** Z. Kovács, A. D. Sherry:

Synthesis, Equilibrium and Kinetics Studies on the Lanthanide Complexes of some Pyridine Containing Macrocyclic Ligands

Abstracts of 229<sup>th</sup> *American Chemical Society National Meeting*, 13-17 March **2005**, San Diego, CA, USA (p. 74, Inor-734).

5E. F. Kálmán, E. Brücher, R. Király, R. Pál Róbert, **Gy. Tircsó:**

Az 1,3-diaminopropán-*N,N,N',N'*-tetraacetát (H<sub>4</sub>PDTA) és származékai lantanoida(III)komplexei kinetikai stabilitása (Kinetics stability of the lanthanide complexes formed with 1,3-diaminopropane-*N,N,N',N'*-tetraacetate and its derivatives)

*XXXIX. Komplexkémiai Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2004**, Május 26-28, Gárdony, Magyarország.

4E. F. Kálmán, E. Brücher, R. Pál, **Gy. Tircsó:**

A bisz(metiliminodiacetáto)-foszfinsav, a bisz(metiliminodiacetáto)-hidroxi-metán és a metiliminodiacetáto-glicináto-foszfínát lantanoida(III)komplexei fémioncsere reakcióinak kinetikája (Metal exchange reactions of lanthanide complexes formed with structurally related ligands incorporating phosphinate and alcoholic OH groups)

*Fiatal Kémikusok Előadóülése (Young Chemist's Meeting)*, **2003**, November 25, Budapest, Magyarország.

3E. F. Kálmán, E. Brücher, R. Pál, **Gy. Tircsó:**

A bisz(metiliminodiacetátó)-foszfinsav, a bisz(metiliminodiacetátó)-hidroxi-metán és a metiliminodiacetátó-glicinátó-foszfinát lantanoida(III)komplexei fémioncsere reakcióinak kinetikája (Metal exchange reactions of lanthanide complexes formed with structurally related ligands incorporating phosphinate and alcoholic OH groups)

*XXXVIII. Komplexkémiái Kollokvium (Colloquium on Coordination Chemistry)*, **2003**, Május 21-23, Gyula, Magyarország.

2E. F. Kálmán, E. Brücher, R. Király, **Gy. Tircsó**:

Lantanoida(III)-bisz(iminodiacetátó-N-metil)-foszfinát komplex fémioncsere reakcióinak kinetikája (Kinetics of metal exchange reactions of lanthanide complexes formed with bis(iminodicarboxymethyl-N-methyl)phosphinic acid)

*VIII. Vegyészkonferencia (Conference of Chemistry)*, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, **2002**, November 15-17, Kolozsvár, Románia.

1E. **Gy. Tircsó**, J. Balogh, Á. H. Tóth, I. Maga:

A króm (III, VI) módosulatok analitikai problémái (Analytical problems of the spectrophotometric determination different forms of chromium(III, VI))

A *Magyar Tudományos Akadémia Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Tudományos Testülete* 8.-közgyűléssel egybekötött *Tudományos Ülése (8<sup>th</sup> Science Meeting of HAS Szabolcs-Szatmár-Bereg County)*, Szeptember 24-25, **1999**, Nyíregyháza, Magyarország.