

**Gd<sup>3+</sup>- és Mn<sup>2+</sup>-komplexek mint MRI kontrasztanyagok:  
merevvázú aminopolikarboxilát ligandumok előállítása és  
koordinációs kémiai jellemzése**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Tóth-Molnár Enikő  
Témavezető: Dr. Tircsó Gyula

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

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai tudományok 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. április 15.*

*a jelölt aláírása*

*Tanúsítom, hogy Tóth-Molnár Enikő 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 javaslom.*

*Debrecen, 2019 április 15.*

*a témavezető aláírása*

**Gd<sup>3+</sup>- és Mn<sup>2+</sup>-komplexek mint MRI kontrasztanyagok: merevvázú  
aminopolikarboxilát ligandumok előállítása és koordinációs kémiai  
jellemzése**

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

Írta: Tóth-Molnár Enikő okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája  
(K/2 programja) keretében

Témavezető: Dr. Tircsó Gyula

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Sóvágó Imre

tagok: Dr. Kiss Tamás

Dr. Lázár István

A doktori szigorlat időpontja: 2018. május 14.

Az értekezés bírálói:

Dr. Sipos Pál

Dr. Szikra Dezső

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. ....

tagok: Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Az értekezés védésének időpontja: 2019. ....

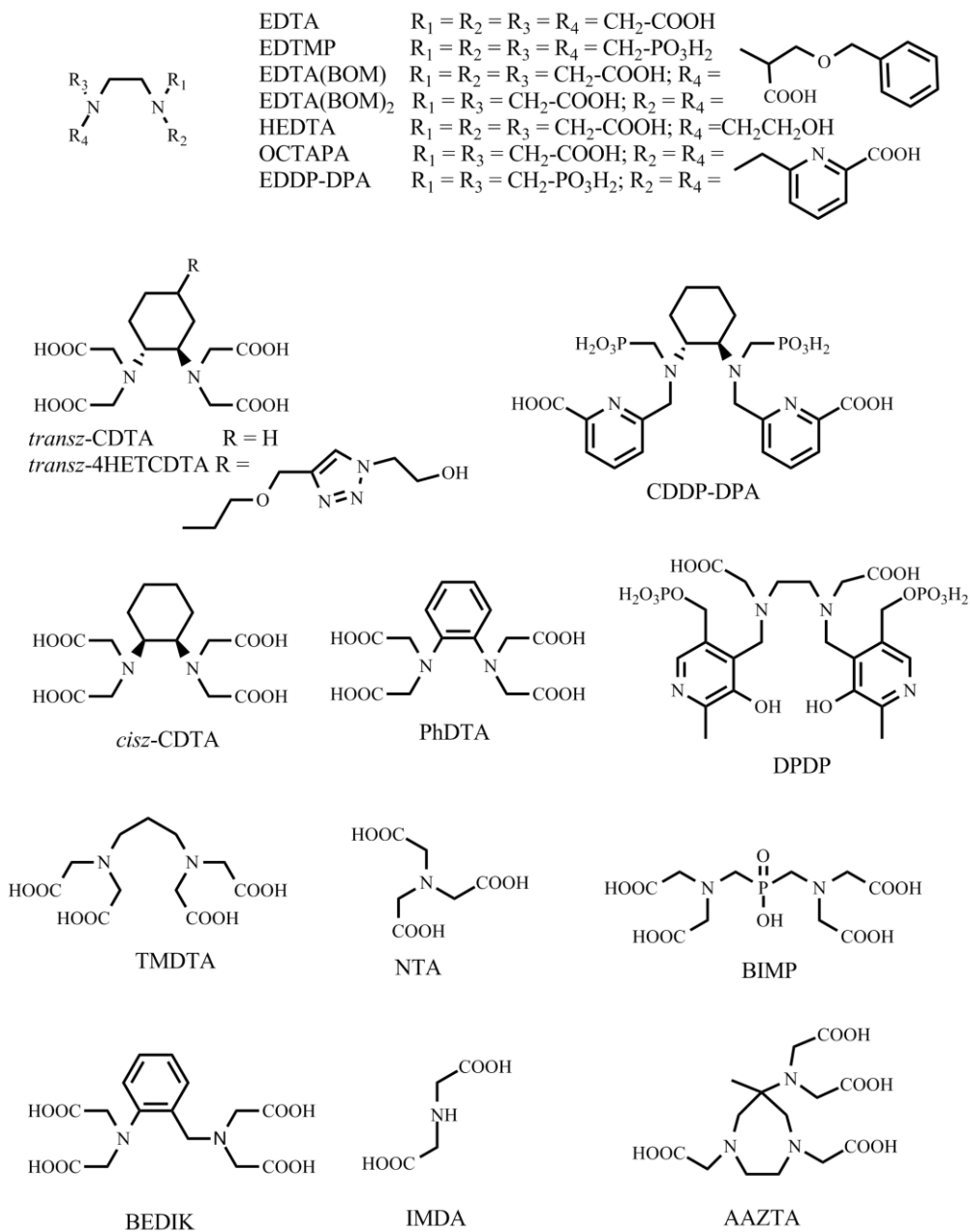
# Tartalomjegyzék

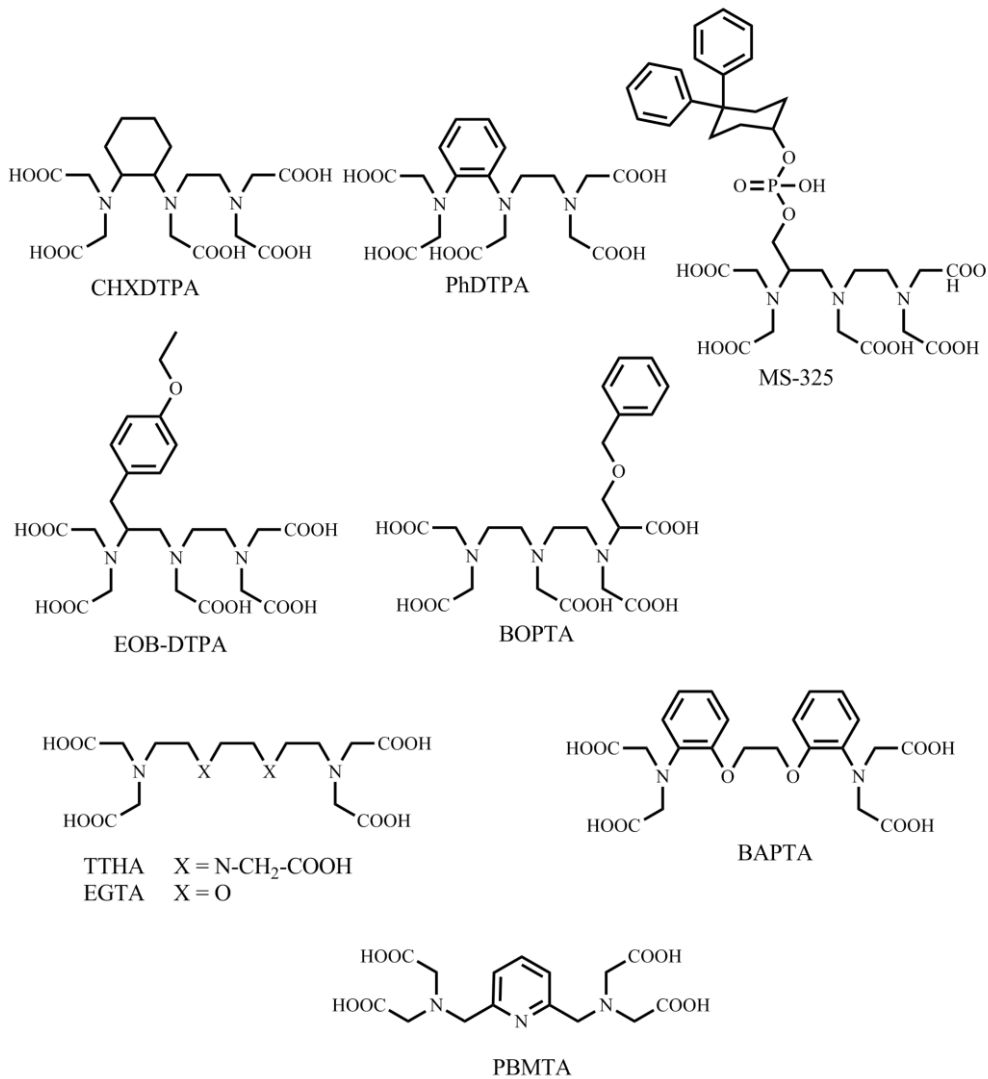
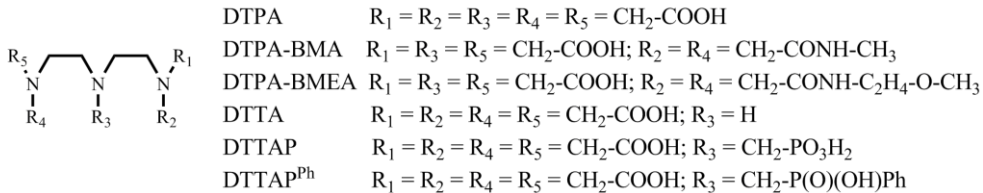
<b>I. Bevezetés</b> .....	<b>1</b>
<b>II. Irodalmi áttekintés</b> .....	<b>7</b>
II.1. MRI kontrasztanyagok.....	7
II.1.1. Paramágneses kontrasztanyagok.....	8
II.1.2. Szuperparamágneses kontrasztanyagok.....	10
II.1.3. CEST és ParaCEST kontrasztanyagok.....	11
II.2. A lantanoida(III)komplexek sajátosságai.....	13
II.2.1. A $\text{Ln}^{3+}$ -komplexek termodinamikai stabilitása.....	16
II.2.2. A $\text{Ln}^{3+}$ -komplexek inertsége.....	20
II.3. A $\text{Mn}^{2+}$ -ion koordinációs kémiája.....	22
II.3.1. A $\text{Mn}^{2+}$ -komplexek termodinamikai és redoxi stabilitása.....	23
II.2.2. A $\text{Mn}^{2+}$ -komplexek inertsége.....	25
<b>III. Alkalmazott módszerek és vizsgálati körülmények</b> .....	<b>27</b>
III.1. pH-potenciometria.....	27
III.2. UV-látható spektrofotometria.....	30
III.3. $^1\text{H}$ -relaxometria.....	32
III.4. NMR spektroszkópia.....	35
III.5. Felhasznált vegyszerek.....	36
<b>IV. A ligandumok szintézise</b> .....	<b>37</b>
IV.1. A PhDTPA ligandum előállítása.....	37
IV.2. A CHXDTPA ligandum előállítása.....	40
<b>V. Eredmények és értelmezésük</b> .....	<b>44</b>
V.1. $\text{Mn}^{2+}$ -ion nyíltláncú ligandumokkal alkotott komplexei.....	44
V.1.1. A <i>cisz</i> -CDTA és <i>transz</i> -4HETCDTA ligandumok egyensúlyi vizsgálata.....	44
V.1.2. A $\text{Mn}(\textit{cisz}\text{-CDTA})$ - és $\text{Mn}(\textit{transz}\text{-4HETCDTA})$ -komplexek kinetikai sajátosságai.....	49

V.1.3. A Mn( <i>cisz</i> -CDTA)- és Mn( <i>transz</i> -4HETCDTA)-komplexek relaxációs paramétereinek meghatározása .....	53
V.2. A Gd <sup>3+</sup> -ion nyíltláncú ligandumokkal alkotott komplexei .....	59
V.2.1. A PhDTPA és CHXDTPA ligandumok egyensúlyi vizsgálata .....	59
V.2.2. A Gd(PhDTPA)- és Gd(CHXDTPA)-komplexek kinetikai sajátságai.....	67
V.2.3. A Gd(PhDTPA)- és Gd(CHXDTPA)-komplexek relaxációs paramétereí .....	74
V.2.4. A Ln(PhDTPA)- és Ln(CHXDTPA)-komplexek oldatbeli szerkezetének NMR spektroszkópiás vizsgálata .....	78
V.3. A Gd <sup>3+</sup> -ion makrociklusos ligandumokkal alkotott komplexei.....	83
V.3.1. A Gd(PC2A1PA <sup>sym</sup> )-, Gd(PC2A1PA <sup>asym</sup> )-, Gd(PC1A2PA <sup>sym</sup> )- és Gd(PC1A2PA <sup>asym</sup> )-komplexek egyensúlyi vizsgálata .....	83
V.3.2. A Gd(PC2A1PA <sup>sym</sup> )-, Gd(PC2A1PA <sup>asym</sup> )-, Gd(PC1A2PA <sup>sym</sup> )- és Gd(PC1A2PA <sup>asym</sup> )-komplexek kinetikai sajátságai .....	87
V.3.3. A Gd(PC2A1PA <sup>sym</sup> )-, Gd(PC2A1PA <sup>asym</sup> )-, Gd(PC1A2PA <sup>sym</sup> )- és Gd(PC1A2PA <sup>asym</sup> )-komplexek relaxációs paramétereí .....	91
<b>VI. Összefoglalás.....</b>	<b>94</b>
<b>VII. Summary .....</b>	<b>99</b>
<b>VIII. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>104</b>
<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>125</b>
<b>Függelék .....</b>	<b>127</b>

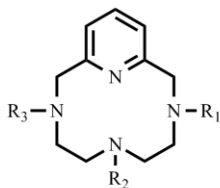


## Az értekezésben szereplő ligandumok szerkezeti képletei

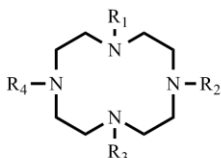
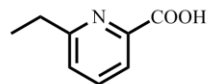




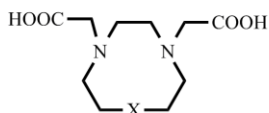
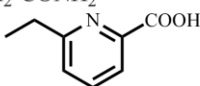




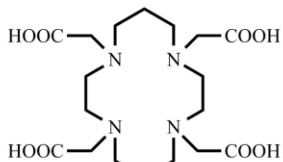
PCTA  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 PC2A1PA<sup>sym</sup>  $R_1 = R_3 = \text{CH}_2\text{-COOH}; R_2 =$   
 PC2A1PA<sup>asym</sup>  $R_1 = R_2 = \text{CH}_2\text{-COOH}; R_3 =$   
 PC1A2PA<sup>sym</sup>  $R_2 = \text{CH}_2\text{-COOH}; R_1 = R_3 =$   
 PC1A2PA<sup>asym</sup>  $R_1 = \text{CH}_2\text{-COOH}; R_2 = R_3 =$



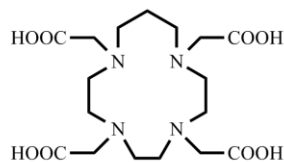
DOTA  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DO3A  $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 1,4-DO2A  $R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 1,7-DO2A  $R_1 = R_3 = \text{H}; R_2 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DO3AP  $R_1 = \text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2; R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DO2A2P  $R_1 = R_3 = \text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2; R_2 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DOA3P  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2; R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DOTP  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$   
 HP-DO3A  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_3; R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 BT-DO3A  $R_1 = \text{CH(CH}_2\text{OH)(CHOH-CH}_2\text{OH)}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-COOH}$   
 DOTAM  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_2\text{-CONH}_2$   
 compa  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}; R_4 =$



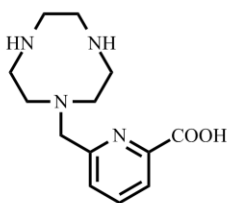
NOTA  $X = \text{N-CH}_2\text{-COOH}$   
 NO2A  $X = \text{NH}$   
 ONO2A  $X = \text{O}$



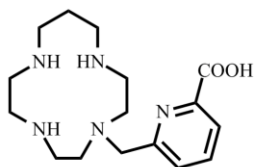
TETA



TRITA



nompa



tempa



## I. Bevezetés

A Mágneses Rezonanciás Képpalkotást (MRI) az 1980-as évek közepétől kezdődően alkalmazzák az orvosi diagnosztikában. A módszer nagy felbontóképessége miatt gyorsan elterjedt, noha a megfelelő élességű képhez többnyire kontrasztanyagok alkalmazása is szükséges. MRI kontrasztanyagként a paramágneses  $Gd^{3+}$ -ion komplexeit alkalmazzák, melyek közül a kereskedelmi forgalomban napjainkban kilenc készítmény található.<sup>1</sup>

Az utóbbi években azonban több probléma is adódott ezen kontrasztanyagok alkalmazása során. Egyfelől, az egyre nagyobb számú kontrasztanyag vizsgálat hatására, megnövekedett a szennyvizek  $Gd^{3+}$ -tartalma a diagnosztikai központok közvetlen környezetében, amit a szakirodalom pozitív  $Gd^{3+}$ -anomáliaként ismer.<sup>2</sup> Továbbá, a kétezres évek elején a Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) néven ismertté vált új betegség kialakulását a vesebetegek esetében összefüggésbe hozták bizonyos nyíltláncú kontrasztanyagokkal. Az NSF betegség kialakulását a kontrasztanyagból felszabaduló szabad  $Gd^{3+}$ -ion toxikus hatásának tulajdonítják.<sup>3,4</sup> A vesebetegeknek adható kontrasztanyagokra ezért irányelveket vezettek be, aminek a hatására sikerült ugyan csökkenteni az új NSF esetek számát, de az NSF irodalma napjainkban még mindig sok cikkel egészül ki. Mindemelllett 2015-ben számos olyan tanulmány is megjelent, amelyek arról számoltak be, hogy többszöri kontrasztanyag vizsgálaton átesett egészséges vesefunkciójú páciensek esetében is történhet  $Gd^{3+}$ -felhalmozódás különböző szövetekben. Ilyen felhalmozódást ki tudtak mutatni többek közt az agyban és a csontokban is.<sup>5,6</sup> Ennek hatására 2017-ben az Európai Gyógyszerügynökség azt javasolta, hogy három készítményt, a Magnevist-et, az Optimarkot és az Omniscan-t vonják ki a forgalomból, illetve a Multihance-t csak korlátozottan

alkalmazzák. A kivonni javasolt készítmények nem, vagy csak korlátozottan tesznek eleget azoknak a biztonsági elvárásoknak, amelyek fizikokémiai szempontból világosan megfogalmazhatóak: a fémkomplex nagy termodinamikai stabilitású, nagy kinetikai inertségű és nagy relaxivitású legyen. Ugyanis ezen feltételek teljesülése esetén van arra jó esély, hogy a (minimálisan szükséges dózisban alkalmazott) készítmény a biofluidumban ne szenvedjen számottevő bomlást, a kiürülés gyakorlatilag teljes lehessen.

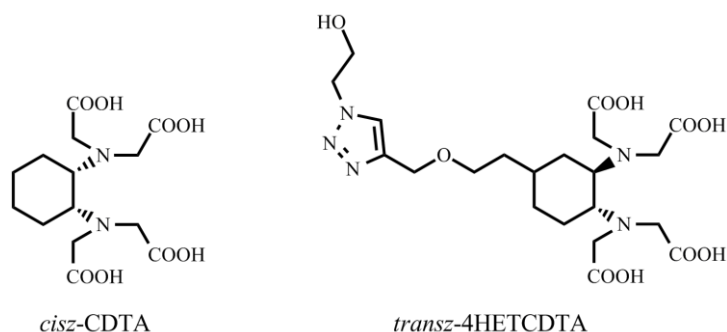
A fenti problémák miatt fellendültek azok a kutatások, amelyek az eddigieknél biztonságosabb kontrasztanyag jelöltek előállítását/jellemzését célozták. Egyik lehetőség az lehet, ha a Gd<sup>3+</sup>-iont egy olyan paramágneses fémionra cseréljük, melyet a szervezet jobban tolerál. Erre alkalmasak lehetnek a Mn<sup>2+</sup>-, a nagyspinszámú Fe<sup>2+</sup>- vagy Fe<sup>3+</sup>-ionok<sup>7</sup> és vegyületeik. Ugyanakkor ezen ionok szervezetbe jutása is csak stabilis és inert komplexek formájában történhet meg biztonságosan. A Gd<sup>3+</sup>-ionra korábban kifejlesztett ligandumok nem alkalmasak közvetlenül a Mn<sup>2+</sup>-ion megfelelő komplexálására az ionok eltérő koordinációs kémiai sajátosságai miatt. Mivel a Mn<sup>2+</sup>-ion elsősorban 6-os és 7-es koordinációs számú komplexeket képez,<sup>8</sup> így a hat donoratomot tartalmazó kelátképző ligandumok alkalmasak lehetnek stabilis, inert és belsőszférás víz molekulát is tartalmazó (nagy relaxivitású) komplexek kialakítására. A koordinációs kémiai szempontból valójában ellentmondásos elvárásoknak az ismert ligandumok túlnyomó része nem felel meg. Erre jó példa a Mn(EDTA), ami bár stabilis komplexet képez a Mn<sup>2+</sup>-ionnal ( $\log K_{MnL} = 12,46$ ) és relaxivitása is megfelelő ( $r_1 = 3,23 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), a komplex azonban labilis (fémioncsere reakciók alapján a pH=7,4-re extrapolált disszociációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 5 perc). Az inertség javítására az irodalmi adatok alapján több lehetőség is mutatkozik. Az EDTA esetében pl. az IMDA-csoportokat összekötő etilén híd ciklohexán gyűrűvel történő helyettesítése (CDTA) a Gd<sup>3+</sup>- és a Mn<sup>2+</sup>-komplexek inertségét is pozitívan befolyásolja.<sup>7,9</sup> Így a

Mn(*transz*-CDTA)-komplex nagyságrendekkel nagyobb inertséggel rendelkezik ( $t_{1/2} = 12,1$  óra) mint azt a Mn(EDTA) esetében tapasztalták, ráadásul ezzel párhuzamosan nőtt a kelát stabilitási állandója ( $\log K_{MnL} = 14,32$ ) is. Ezek alapján a *transz*-CDTA jó kiindulási alap („platform”) lehet a Mn<sup>2+</sup>-ionok komplexálására.<sup>9</sup> Az irodalom áttekintésekor feltűnt, hogy az irodalomban található kinetikai, vízcseresebesség, stb. adatok nagyrésze a *transz*-származéokra vonatkozik, míg a *cisz*-izomert nem vizsgálták részletesen. *Ezért dolgozatom egyik célkitűzéseként a cisz-CDTA ligandum újbóli előállítását és komplexképző tulajdonságainak a vizsgálatát választottuk, különös tekintettel a Mn<sup>2+</sup>-komplex fizikokémiai sajátosságaira.*

Napjainkban olyan bifunkciós ligandumok alkalmazhatósága is felmerült, melyek a fémkötőhelyen kívül tartalmazznak egy (kémiaailag reaktív vagy aktiválható) horgonycsoportot is, amely segítségével a komplexet ún. vektormolekulákhoz lehet kötni. Ilyen konjugátumok segítségével a diagnosztikában specifikus kötődések érhetők el/válnak feltérképezhetővé, vagy használhatók fel terápiás célokra. A molekulában a vektor és a kelátképző egységek között a horgonycsoport biztosítja a kapcsolatot, amit gyakran „click”-reakcióval valósítanak meg. A „click”-reakciókban általában alkil-azid és alkincsoportok között fellépő 1,3-dipoláris cikloaddíció megy végbe, amely folyamatot a Cu(I)-ionok katalizálják.<sup>10</sup> Az erős fémkötő tulajdonságú ligandumok konjugációja során a (fém)katalizátor(ok) alkalmazását is próbálják elkerülni újabban, ezért hasonló kapcsolásokat azid-alkin cikloaddícióval vagy Diels-Alder reakcióval hajtanak végre.<sup>10</sup>

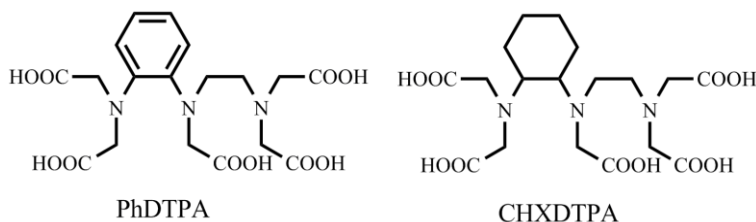
A *transz*-CDTA komplexképző megfelelő módosításával bifunkciós ligandumok állíthatók elő. *Ezért munkánk során előállítottuk a transz-CDTA gerincén reaktív csoportokkal (alkil-azid, ill. alkin) rendelkező bifunkciós CDTA-származékokat és ezek modellezése céljából vizsgáltuk a 4HET-CDTA*

ligandumot, melynek vázában megtalálható a „click”-reakcióban keletkező triazol gyűrű.



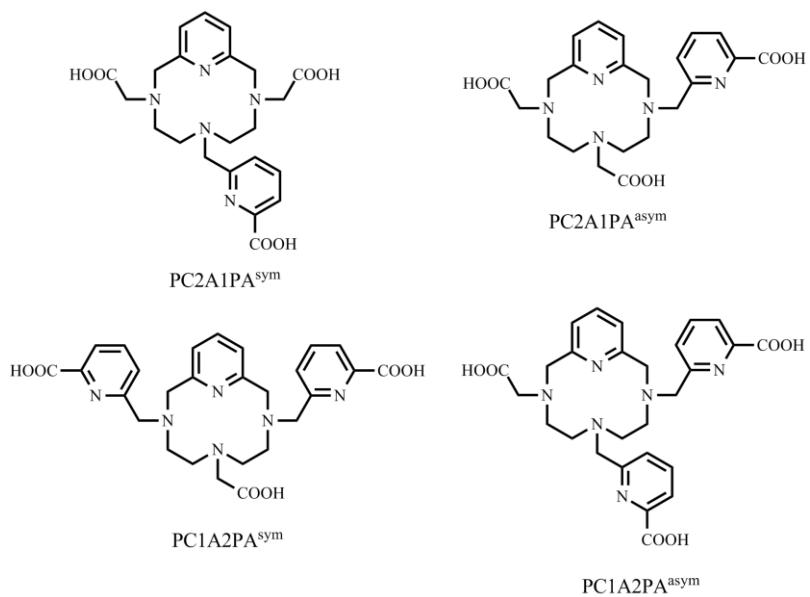
**1. ábra.** A Mn<sup>2+</sup>-ion komplexálása céljából vizsgált ligandumok szerkezeti képlete

A biztonságosabb kontrasztanyagok fejlesztésére egy másik lehetőséget olyan ligandumok tervezése és előállítása szolgáltat, amelyek Gd<sup>3+</sup>-komplexei kiemelkedő inertséggel rendelkeznek. Mivel a Mn<sup>2+</sup>-komplexek esetében az inertség növelhető volt a váz merevítésével ciklohexán- (CDTA,  $t_{1/2} = 12,1$  óra<sup>9</sup>), valamint fenilénygyűrűnek (PhDTA,  $t_{1/2} = 19,1$  óra<sup>11</sup>) a ligandum gerincébe történő építésével, így hasonló elgondolás alapján Gd<sup>3+</sup>-ionok komplexálására alkalmas merev oktaedentát ligandumok előállítása is céljaink között szerepelt. Az irodalomban korábban már leírták a vázukban egy ciklohexán (CHXDTPA), ill. egy fenilénygyűrűt (PhDTPA) tartalmazó komplexképzőket, de ezen kelátorok komplexképző sajtságait nem vizsgálták behatóan.<sup>12-14</sup> Ezen hiányosságok pótlása érdekében célul tűztük ki a CHXDTPA és a PhDTPA komplexképzők újbóli előállítását és néhány esszenciális fémionnal, ill. nagyméretű (La<sup>3+</sup>), közepes (Gd<sup>3+</sup>) és kifejezetten kisméretű (Lu<sup>3+</sup>) Ln<sup>3+</sup>-ionokkal képződő komplexeik részletes egyensúlyi, kinetikai (disszociáció, ill. oldószercsere) és szerkezeti vizsgálatát.



**2. ábra.** A  $Gd^{3+}$ -ion komplexálása céljából vizsgált nyítláncú ligandumok szerkezeti képlete

Makrociklusos ligandumok esetében a komplexek inertségének a javulása szintén a ligandum merevítésétől várható. Ezért a gerincükben piridincsoportot tartalmazó makrociklusok (piklén-származékok, mint pl. PCTA, piklén = 3,6,9,15-tetraaza-biciklo[9.3.1]pentadeka-1(14),11(15),12-trién) lehetnek megfelelőek nagy inertségű komplexek tervezéséhez. A PCTA ligandum  $Gd^{3+}$ -komplexe mind a stabilitás ( $\log K_{GdL} = 18,28$ )<sup>15</sup>, mind az inertség ( $t_{1/2} = 231$  perc 0,1 M HCl oldatban) tekintetében nagyon ígéretes paraméterekkel rendelkezik, továbbá két vízmolekulát is tartalmaz a belső koordinációs szférájában, amelynek tulajdoníthatóan jelentős relaxációs hatással bír. Továbbá vizsgálták olyan nyítláncú és makrociklusos ligandumok fémkomplexeit is, amelyek oldalláncában piridin-4-karboxilátcsoportok (pikolinát) találhatóak,<sup>16,17</sup> azonban piklén származékok esetében nem állítottak elő korábban ilyen vegyületeket. A PCTA ligandum karboxilátcsoportjait fokozatosan pikolinátcsoporra cserélve a két karboxilátot és egy pikolinátcsoport tartalmazó PC2A1PA, valamint az egy karboxilátot és két pikolinátot tartalmazó PC1A2PA ligandumokat kaphatjuk meg. Az oldalláncok különböző kapcsolódási sorrendjének köszönhetően szimmetrikus (3,9-helyettesített) és nemszimmetrikus (3,6-helyettesített) elrendeződés is megvalósulhat. Így összességében négy komplexképző, a PC2A1PA<sup>sym</sup>, a PC2A1PA<sup>asym</sup>, a PC1A2PA<sup>sym</sup> és a PC1A2PA<sup>asym</sup> kelátorok  $Gd^{3+}$ -komplexei előállítására és beható fizikokémiai vizsgálata is a céljaink között szerepelt.



**3. ábra.** A Gd<sup>3+</sup>-ion komplexálása céljából vizsgált makrociklusos ligandumok szerkezeti képlete



## II. Irodalmi áttekintés

### II.1. MRI kontrasztanyagok

Az MRI kontrasztanyagok fejlesztésének végsősoron az a célja, hogy a beteg sejtek hatékonyabban felismerhetők legyenek és a radiológusok pontosabb diagnózist állíthassanak fel. Az alkalmazott MRI kontrasztanyagokat többféleképpen csoportosíthatjuk, pl. a központi fémion mágneses tulajdonságai, az alkalmazott ligandumok szerkezete, az MRI képre gyakorolt hatás, vagy akár a szervezetben történő eloszlásuk alapján is.<sup>18</sup>

Az MRI kontrasztanyagokat attól függően, hogy a  $T_1$  vagy a  $T_2$  relaxációs időket csökkentik jobban,  $T_1$ -kontrasztanyagoknak, illetve  $T_2$ -kontrasztanyagoknak nevezzük. A kontrasztanyagok relaxációs időre gyakorolt hatása az  $r_1$  és  $r_2$  relaxitás értékekkel jellemezhető, amelyek a paramágneses anyag 1 mM-os oldata által eredményezett relaxációsebesség növelő hatást adják meg a diamágneses környezethez képest.<sup>7</sup> A rákos sejtek víztartalma valamelyest különbözik az egészséges sejtektől, így eltérő  $T_1$  vagy  $T_2$  relaxációs idővel rendelkeznek, ezáltal megkülönböztethetők a kapott MRI képen.<sup>19</sup> A  $T_1$ -kontrasztanyagok pozitív kontrasztot (képek „világosodása”), míg a  $T_2$ -kontrasztanyagok negatív kontrasztot (képek „sötétítése”) eredményeznek a kapott MRI képen.<sup>20</sup>  $T_1$ -kontrasztanyagok főként a paramágneses fémionok (elsősorban  $Gd^{3+}$ ) komplexei, míg  $T_2$ -kontrasztanyagok leginkább a szuperparamágneses vas-oxid (nano) részecskék. Szintén negatív kontrasztot eredményeznek az ún. CEST és ParaCEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer = paramágneses környezetben kémiai cserén keresztül megvalósuló telítés átvitel) ágensek.<sup>21,22</sup>

A kontrasztanyagoknak számos követelménynek kell megfelelniük az alkalmazhatóságához, amelyek közül a nagy termodinamikai stabilitás,

kinetikai inertség, nagy relaxivitás, jó vízoldhatóság, kis ozmotikus koncentráció és a szervspecifikusság az elsődlegesek a koordinációs vagy fizikokémikusok számára.

### *II.1.1. Paramágneses kontrasztanyagok*

A paramágneses fémionok legalább egy párosítatlan elektront tartalmaznak és ennek köszönhetően permanens mágneses momentummal rendelkeznek. Vizes oldatban dipoláris mágneses kölcsönhatás lép fel a paramágneses ion elektronikus mágneses momentuma és a közeli vízprotonok mágneses momentuma között. A molekuláris mozgásoknak köszönhetően fluktuációk lépnek fel ebben a kölcsönhatásban, ami a vízprotonok longitudinális ( $T_1$ ) és transzverzális ( $T_2$ ) relaxációs idejét is csökkentik. A Gd<sup>3+</sup>- és a Mn<sup>2+</sup>-ion is képes hatékonyan csökkenteni a  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs időket. A Gd<sup>3+</sup>-ion 7, míg a Mn<sup>2+</sup>-ion 5 párosítatlan elektronnal rendelkezik és szimmetrikus (<sup>8</sup>S és <sup>6</sup>S) alapterműek, ezért rövidebb az elektronrelaxációs idejük. Mivel a  $T_1$  relaxációs időket kisebb koncentrációban is csökkentik, ezért a Gd<sup>3+</sup>- és Mn<sup>2+</sup>-ionokat főleg  $T_1$ -kontrasztanyagként alkalmazzák.<sup>23,24</sup>

A Gd<sup>3+</sup>-ion nem alkalmazható szabad ionos formában, mivel így viszonylag nagy a toxicitása (LD<sub>50</sub> = 0,2-0,5 mmol/testsúly kg), és a szervezetben (a csontokban, a májban, a lépben, stb.) képes felhalmozódni.<sup>19</sup> Fiziológiás körülmények között a Gd<sup>3+</sup>-ion könnyen hidrolizál kis oldhatóságú Gd(OH)<sub>3</sub> csapadékot ( $pK_{sp} = 17,9 M^2$ )<sup>25</sup> eredményezve, valamint a szervezetben jelen lévő foszfát- és karbonátionokkal rosszul oldódó Gd<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ( $pK_{sp} = 35,45 M^2$ )<sup>26</sup>, ill. GdPO<sub>4</sub> ( $pK_{sp} = 22,26 M^2$ )<sup>27</sup> csapadékot is képez. Ezen túl, a különböző bioligandumokkal (citrát, laktát, stb.) komplexképződési mellékreakciókban is részt vesz, ezért *in vivo* alkalmazása csak nagy termodinamikai stabilitású és inertségű komplexek formájában lehetséges.<sup>28</sup> A megfelelően komplexált formában a Gd<sup>3+</sup>-ion biztonságosan alkalmazható.<sup>29</sup>

A klinikai gyakorlatban elsőként alkalmazott kontrasztanyag a nyíltláncú Gd(DTPA) (Magnevist®) volt,<sup>30,31</sup> melyet nem sokkal később a makrociklusos Gd(DOTA) (Dotarem®) követett.<sup>32</sup> Mivel ezek a komplexek töltéssel rendelkeznek, ezért alkalmazásuk intravénás befecskendezést követően jelentős fájdalmat okozhat a pácienseknek az ozmotikus-koncentráció különbség miatt. Az esetleges fájdalom csökkentésének érdekében a Gd(DTPA) és Gd(DOTA) olyan származékait fejlesztették ki és vezették be a klinikai gyakorlatba, melyek töltésnélküliek. A komplexek semlegességét a nyíltláncú DTPA ligandum komplexei esetében két karboxilátcsoport amidcsoportokkal történő helyettesítésével érték el, ami a Gd(DTPA-BMA) (Omniscan®) és Gd(DTPA-BMEA) (Optimark®) ágenseket eredményezte. A makrociklusos ligandumok esetében a DOTA egyik acetátcsoportjának alkoholos hidroxil-csoport(ka)t tartalmazó oldalláncra történő cseréjével vezethetők le a Gd(HP-DO3A) (ProHance®) és a Gd(BT-DO3A) (Gadovist®) ágensek.<sup>33-36</sup> Az amidcsoport, valamint az alkoholos hidroxilcsoport jelenléte ugyan a képződő komplexek stabilitását jelentősen csökkenti (ami a ligandumok kisebb töltésének és bázicitásának tudható be), ellenben az inertségük csak kis mértékben változik.<sup>33,37</sup> Ezen kontrasztanyagokat 0,1-0,3 mmol/testsúly kg dózisokban alkalmazzák, melyek az intravénás befecskendezést követően egyenletesen oszlanak szét az extracelluláris térben, majd a vesén keresztül ürülnek ki közelítőleg 1,5 órás felezési idővel.<sup>38</sup>

A szervspecifikus kontrasztanyagok, ahogyan azt a nevük is mutatja, egy adott szervben képesek dúsulni, míg a szervezet többi részében nem, vagy csak kis mennyiségben jelennek meg. Ennek köszönhetően kisebb dózis (2-10 µmol/testsúly kg) alkalmazása mellett is elérhető a megfelelő kontrasztnövelő hatás. A kereskedelmi forgalomban két májvizsgálatokra alkalmas kontrasztanyag van jelen, a Gd(EOB-DTPA) (Eovist®) és a Gd(BOPTA)

(Multihance®).<sup>39,40</sup> Az MS-325 (Vasovist®) pedig angiográfiás vizsgálatokra kifejlesztett készítmény.<sup>41</sup>

A Mn<sup>2+</sup>-iont szabad ionos formában (MnCl<sub>2</sub>) is alkalmazzák a mangán-kontrasztos MRI (MEMRI – Manganese-enhanced MRI) vizsgálatok során.<sup>42</sup> Jelenleg kereskedelmi forgalomban nem található Mn<sup>2+</sup>-iont tartalmazó kontrasztanyag, bár májvizsgálatok során korábban alkalmazták a Mn(DPDP)-t (Teslascan®, Mangafodipir). A szervezetbe jutva a komplex Mn<sup>2+</sup>-ionra és szabad DPDP ligandumra disszociált és a kontrasztnövekedés a máj által felvett szabad Mn<sup>2+</sup>-ionnak volt tulajdonítható. A szervezetből a Mn<sup>2+</sup>-ion az epén, míg a DPDP ligandum a vesén keresztül ürült ki.<sup>43</sup> A szabad Mn<sup>2+</sup>-ion alkalmazásának a hátránya, hogy i.v. adagolva 0,3, míg hasfali injekcióként beadva 1,0 mmol/ testsúly kg az LD<sub>50</sub> értéke.<sup>44</sup>

### *II.1.2. Szuperparamágneses kontrasztanyagok*

A szuperparamágneses kontrasztanyagok kolloidális méretű (5-200 nm átmérőjű) vas-oxid részecskéket tartalmaznak, melyek apró (1-10 nm) krisztallitokból épülnek fel. A szuperparamágneses anyagok hasonlóan viselkednek a Gd<sup>3+</sup>-tartalmú kontrasztanyagokhoz, azzal a különbséggel, hogy a külső mágneses tér az egész krisztallitra hat, nem pedig az egyes atomokra. Így a kristály permanens mágneses momentummal rendelkezik, ami mágneses mező jelenlétében sokkal nagyobb, mint a Gd<sup>3+</sup>-kelátoké.<sup>45,46</sup>

A vas-oxid részecskék magja egy vagy akár több kristályt is tartalmazhat, melyet egy dextrán vagy sziloxán réteg fed, ami védi a kolloidot az aggregációtól. A krisztallitok nem sztöchiometrikus vas-oxidokból állnak és a részecskék méretétől függően három csoportba sorolhatjuk őket: amennyiben az átmérő  $d < 50$  nm ultra-kicsi szuperparamágneses vas-oxid (USPIO), ha az átmérő  $50 \text{ nm} < d < 1 \text{ }\mu\text{m}$  közötti, akkor kis szuperparamágneses vas-oxid (SPIO), míg ha az átmérő néhány mikronos, akkor mikro-méretű vas-oxid

részecskékről (MPIO) beszélünk. Az USPIO és SPIO intravénásan is alkalmazható, míg az MPIO nagy mérete miatt csak orálisan adható a pácienseknek. A SPIO-t májdiagnosztika során, míg a 300 nm-nél kisebb átmérőjű részecskéket elsősorban angiográfiás vizsgálatok során alkalmazzák.<sup>28</sup>

Az  $r_2/r_1$  relaxivitás arány a részecske mérettel együtt növekszik, ezért a kisebb részecskék a  $T_1$ -relaxációs időket csökkentik hatékonyabban. Nagyobb méretük és nagyobb mágneses momentumuk miatt a SPIO részecskéket  $T_2$ -kontrasztanyagként alkalmazzák, míg az újabb USPIO részecskék jóval kisebb méretüknek köszönhetően (kisebb mint 10 nm)  $T_1$ -kontrasztanyagként kerülnek forgalomba.<sup>47</sup>

Az orvosi diagnosztikában két vas-oxid alapú kontrasztanyagot alkalmaznak, az MPIO csoportba tartozó Abdoscan®-t és az SPIO mérettartományba eső Endorem®-et. Mindkét kontrasztanyag a  $T_2$ -kontrasztanyagok csoportjába tartozik. USPIO méretű vas-oxid részecske-alapú kontrasztanyag jelenleg nincs a kereskedelmi forgalomban, de számos ilyen irányú kutatás folyik.<sup>18</sup>

A szuperparamágneses kontrasztanyagok másik csoportját a vas-platina részecskék (SIPP) alkotják. Ezeket a részecskéket foszfolipidek segítségével micellákba zárják, a készítmények prosztatarák vizsgálatára lehetnek alkalmasak.<sup>48</sup>

### *II.1.3. CEST és ParaCEST kontrasztanyagok*

A CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) ágensek labilis protonokat (-NH, -OH vagy akár koordinált H<sub>2</sub>O molekula (ParaCEST) is) tartalmaznak, melyek az oldószer protonjaival lassú cserekapcsolatban vannak. Szelektív nagyfrekvenciás impulzus hatására a csereképes protonok gerjesztése és telítése történik meg, ami a sejtközi vízprotonokkal történő

kémiai cserén keresztül megnöveli azok relaxációs sebességét (CEST hatás). A CEST effektus eredménye negatív kontrasztként jelenik meg az MRI képen.<sup>49</sup>

A labilis protonokat tartalmazó jeleknek megfelelően nagy távolságra kell lenniük a vízjeltől, ugyanis csak ebben az esetben lehet szelektíven telíteni azokat. A jeltávolság növelésének egyik lehetősége a paramágneses részecskék (paramágneses shift reagensek) alkalmazása, mivel ezek hatására az NMR jelek nagymértékben eltolódhatnak. A paramágneses CEST ágenseket három csoportba sorolhatjuk annak alapján, hogy a labilis protonokat tartalmazó rész a kontrasztanyagban hol helyezkedik el. Ezek alapján megkülönböztetjük a ParaCEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer) ágenseket, melyekben a labilis protonokat tartalmazó rész a paramágneses fémiont tartalmazó komplex része. A SupraCEST kontrasztanyagokban a labilis proton egy szubsztráthoz kötődik, ami nem kovalens kötéssel kapcsolódik a paramágneses shift reagenshez, míg a NanoCEST vegyületekben ezen protonok nanorészecskékhez kapcsolódnak.<sup>7</sup>

A ParaCEST csoportba tartozó részecskék elősorban Ln<sup>3+</sup>-ionokat tartalmaznak, melyekben kétféle labilis proton található: egyfelől a fémionhoz koordinálódó vízmolekula, másrészt a ligandum szerkezetében lévő megfelelő funkciós csoportok csereképes protonjai. Méretük alapján molekuláris, makromolekuláris/polimer és nanoméretű ágenseket különböztetünk meg.

Molekuláris ParaCEST ágensekként először a makrociklusos DOTA-tetraamid származékok Ln<sup>3+</sup>-ionokkal képzett komplexeit vizsgálták. Megfigyelték, hogy jelentős a CEST hatás pH-függése is, ami „okos” (intelligens vagy smart) kontrasztanyagként történő felhasználást is lehetővé tesz. Megállapították, hogy a karboxiamidok telítésére az Yb<sup>3+</sup>-ion, míg a koordinálódó vízmolekula telítésére az Eu<sup>3+</sup>-ion a legalkalmasabb, mivel ezek az ionok nagy kémiai eltolódást eredményeznek.<sup>50,51</sup>

A makromolekula méretű ParaCEST ágensek esetében nagyszámú DOTA-tetraamid ligandum  $\text{Eu}^{3+}$  vagy  $\text{Yb}^{3+}$  komplexét kovelens kötással különböző dendrimerekhez kapcsolják, ezáltal növelve a módszer érzékenységét.<sup>52</sup> Az  $\text{Eu}^{3+}$ -DOTA-tetraamid komplexek esetében egy könnyen polimerizálható egység beépítésével a molekula vázába 10-20 monomer egységet tartalmazó polimerek állíthatóak elő, melyek szintén növelik az érzékenységet.<sup>53</sup>

A NanoCEST ágensek közül két típus ismert, a perfluorokarbon nanorészecskék<sup>54</sup> és a vírus kapszidok.<sup>55</sup> Mindkét esetben több ezer DOTA-tetraamid típusú ligandum  $\text{Ln}^{3+}$ -komplexei felelős a CEST hatásért.

## *II.2. A lantanoida(III)komplexek sajátosságai*

A periódusos rendszerben az 57-es rendszámú lantánt követő 14 elemet (cériumtól a lutéciumig) soroljuk a lantanoidák közé. Nevüket a lantanoid (= lantánszerű) kifejezésből kapták, mivel legtöbb tulajdonságukban nagyon hasonlóak a lantánhoz és egymáshoz is. A lantanoidákat és a szkandiumcsoport három elemét (Sc, Y és La) együtt ritkaföldfémeknek nevezzük. Elnevezésük ellenére ezek az elemek egyáltalán nem ritkák (ez alól csak a tisztán radioaktív izotópokkal rendelkező prométium kivétel), a cérium a 26. leggyakoribb elem a földkéregben. Ugyanakkor a felfedezésük és az elválasztásuk is komoly kihívások elé állította a kutatókat a 19. század vége felé.<sup>56</sup>

Vegyületeikben leggyakrabban +3 oxidációs állapotban fordulnak elő, mely az atomok külső elektronhéján elhelyezkedő elektronok ( $5d^1 6s^2$ ) eltávolításával alakul ki. A  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok elektronszerkezete a  $[\text{Xe}]4f^{1-14}$  általános jelöléssel írható fel, melyből látható, hogy a lantanoida(III)ionok csak az f alhéjakon elhelyezkedő elektronok számában különböznek egymástól. Az  $5s^2 5p^6$  külső zárt elektronhéj csaknem teljesen leárnyékolja az f alhéjon lévő elektronokat, emiatt a vegyértékelektronokra ható effektív magtöltés a

rendszám növekedésével folyamatosan nő, ami az ionméret monoton csökkenését eredményezi a La<sup>3+</sup>-tól a Lu<sup>3+</sup>-ig.<sup>57</sup> Ezt a jelenséget nevezzük lantanoidakontrakciónak.<sup>58</sup>

A La<sup>3+</sup> és a Lu<sup>3+</sup> (valamint az Y<sup>3+</sup> és Sc<sup>3+</sup>) kivételével mindegyik Ln<sup>3+</sup>-ion paramágneses tulajdonságú. A paramágneses Ln<sup>3+</sup>-komplexekben az NMR jelek nagy mértékben eltolódnak a diamágneses környezethez képest, mivel ezek az ionok anizotróp mágneses teret hoznak létre (kivétel a Gd<sup>3+</sup>-ion, amely a szimmetrikus elektronszerkezetének köszönhetően izotróp). Ez az eltolódás a <sup>1</sup>H-NMR spektrumban akár 200 ppm is lehet, ugyanakkor a jelek általában nem szélesednek ki nagymértékben, ami a fémionok viszonylag kis elektronrelaxációs idejének köszönhető.<sup>59</sup> A Gd<sup>3+</sup>-ion ebben az esetben is kivétel, ugyanis annak elektronrelaxációs ideje négy nagyságrenddel nagyobb, mint a többi paramágneses Ln<sup>3+</sup>-ioné, és ez meglehetősen nagy jelszélesedést eredményez.<sup>60</sup>

A lantanoida ionok 5s és 5p alhéjai nagymértékben leárnyékolják a 4f héjakon lévő elektronokat, ezért csak 100 cm<sup>-1</sup> nagyságrendű a kristálytér felhasadási energia. A gyenge kristálytérnek köszönhetően a lantanoidák f-f abszorpciós sávjai nagyon keskenyek, ellentétben a d mező vegyületei esetében tapasztalt d-d átmenetekkel. Az f-f átmenetek a Laport-szabály miatt tiltottak, ezért kis intenzitásúak.<sup>58</sup>

Nem mindegyik Ln<sup>3+</sup>-ion esetében jelenik meg f-f átmenet, ilyenek például az f<sup>0</sup> és f<sup>14</sup> elektronszerkezetű La<sup>3+</sup>- és Lu<sup>3+</sup>-ionok. A Ce<sup>3+</sup> (f<sup>1</sup>) és Yb<sup>3+</sup> (f<sup>13</sup>) esetében egyetlen f-f átmenet lehetséges, de a 4f<sup>n</sup> → 4f<sup>n-1</sup>5d<sup>1</sup> átmenetek megjelennek a spektrum UV tartományában. Az Eu<sup>3+</sup>-ion spektrumának látható tartományban ugyan több jel is található, viszont ezek meglehetősen gyengék, ezért az ion vegyületei gyakorlatilag színtelenek. A Gd<sup>3+</sup>-ion szintén színtelen, a Pr<sup>3+</sup> zöld, a Nd<sup>3+</sup> ibolya, a Pm<sup>3+</sup> rózsaszín, a Sm<sup>3+</sup> halványsárga, a Tb<sup>3+</sup> halvány rózsaszín, a Dy<sup>3+</sup> halványsárga, a Ho<sup>3+</sup> sárga, az Er<sup>3+</sup> rózsaszín



és a  $\text{Tm}^{3+}$  halványzöld. A szintelen  $\text{Gd}^{3+}$ -ionnal izoelektronos  $\text{Eu}^{2+}$ -ion vegyületeinek oldatai viszont sárga színűek.<sup>58</sup>

A gyenge kristálytér felhasadás miatt a  $\text{Ln}^{3+}$ -komplexek színe hasonló az akvaionok színéhez, de természetesen kismértékű eltolódások megfigyelhetők a spektrumokban. Ennek köszönhetően a  $\text{Nd}^{3+}$ - és az  $\text{Eu}^{3+}$ -ionok esetében követhető a komplexképződés fotometriásan is. A  $4f \rightarrow 5d$  átmenetek azonban már jobban vizsgálhatóak a komplexképződés tekintetében, viszont ezek 230 nm hullámhossz érték alá esnek, ahol gyakran már a ligandumoknak is elnyelésük van. Gyakorlati jelentősége a  $4f$ - $5d$  átmeneteknek elsősorban a  $\text{Ce}^{3+}$ -ion komplexeinél van, mivel itt ez a tartomány 210-330 nm.

Számos  $\text{Ln}^{3+}$ -ion mutat továbbá lumineszcenciás viselkedést, melyek közül ez az  $\text{Eu}^{3+}$ - és  $\text{Tb}^{3+}$ -ionok esetén a legjelentősebb, de a  $\text{Sm}^{3+}$ -nál és a  $\text{Dy}^{3+}$ -nál is számottevő. A  $\text{Tb}^{3+}$  esetében a  ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_{0-6}$  átmeneteket vizsgálják, melyek közül az  ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$  a legerősebb és zöld színt eredményez. Az  $\text{Eu}^{3+}$  esetében pedig az  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_{0-4}$  átmeneteket vizsgálják, ami vörös szín emisszióját jelenti. A kapott emissziós spektrum paraméterei függenek a fémion koordinációs környezetétől is, így a módszer alkalmas a komplexek szerkezetének a vizsgálatára.<sup>38</sup> A  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok lumineszcenciáját számos módon alkalmazzák a gyakorlatban, mint például bankjegyek vízjelében, valamint különböző anionok vagy kationok kimutatására, így biológiai, klinikai és környezeti alkalmazása is ismert.<sup>58</sup>

Az  $\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n^{3+}$ -akvaionok koordinációs száma a sorozat elején (La-Eu) 9, a sorozat végén (Dy-Lu) 8, míg a közbülső  $\text{Gd}^{3+}$  és  $\text{Tb}^{3+}$  esetében a két érték közé esik, amit a különböző hidratáltságú részecskék egyensúlyával lehet értelmezni. A 9-es koordináció esetén háromszorosan lapcentrált trigonális prizma, míg a 8-as koordináció esetén négyzetes antiprizmás térszerkezet alakul ki. A  $\text{Nd}^{3+}$ -vegyületek látható spektrumában különbség mutatkozik attól

függően, hogy az ion 9-es vagy 8-as koordinációs környezetben helyezkedik el, melynek alapján az akvaion 9-es koordinációjú. A kapott adatok jó egyezésben vannak a röntgen- és neutron-diffrakciós mérések eredményével, mely alapján a koordinációs szám 8,9. Hasonló neutron-diffrakciós vizsgálatokkal megállapították a Sm<sup>3+</sup>(aq) (8,5), a Dy<sup>3+</sup>(aq) (7,9) és a Lu<sup>3+</sup>(aq) (7,9) koordinációs számát is. A koordinációs szám változását a sorozaton belül kvantumkémiai számításokkal is igazolták.<sup>58</sup>

A rendszám növekedésével csökken az ionméret, aminek hatására kevesebb anion/ligandum/donoratom képes körülvenni a fémiont, ami szintén alátámasztja a koordinációs szám sorozaton belüli csökkenését. A lantanoidák a legtöbb komplexükben 8-as és 9-es koordinációs számúak, azonban nagyon változatos koordinációs kémiával rendelkeznek. Az Ln<sup>3+</sup>-ionok koordinációs száma a vegyületeikben 2-től ([Yb{C(SiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>}<sub>2</sub>]) akár 12-ig ([La(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup>) változhat.<sup>58</sup>

### II.2.1. A Ln<sup>3+</sup>-komplexek termodinamikai stabilitása

A Ln<sup>3+</sup>-ionok „hard” természetűek, így elsősorban „hard” donoratomokkal (O, F) alakítanak ki nagy stabilitású komplexeket, míg a „soft” (P, S) donoratomokat kevésbé részesítik előnyben.<sup>61</sup> A N-donoratomokkal, azok „borderline” jellege miatt előfordulnak komplexek, azonban ezek kisebb jelentőségűek, mint a „hard” donoratomokkal képződőek. A kialakuló kötések alapvetően ionos jellegűek, mivel az f alhéjak nagymértékű árnyékoltságuk miatt nem képesek kovalens kötések kialakítására.

A képződött komplexek stabilitási állandói a rendszám függvényében többféleképpen változhatnak. Egyik lehetőség, hogy a stabilitási állandó értéke folyamatosan nő a sorozatban a rendszám növekedésével, habár a növekedés a sorozat második felében kisebb mértékű. Ilyen tendenciára példa az NTA és

az EDTA komplexek képződése. A második csoportba azok a ligandumok tartoznak, melyek stabilitási állandói a  $\text{Sm}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$  irányban nőnek, majd ezt követően gyakorlatilag állandók maradnak a sorozatban. Ebbe a csoportba tartoznak pl. az acetyl-aceton és a HEDTA komplexek. A harmadik esetben pedig a stabilitási állandó értéke maximum görbe szerint változik. Ilyen típusú komplexeket a DTPA és származékai képeznek.<sup>62</sup> Ugyanakkor olyan komplexképzőkre is ismert példa az irodalomban (OCTAPA), amelyeknél a  $\text{Ln}^{3+}$ -komplexek stabilitási állandója a sorozatban gyakorlatilag változatlan.<sup>16</sup>

Az előbb felsorolt első három csoport esetében gyakran megfigyelhető, hogy a stabilitási állandó menetében a kiugró változás a  $\text{Gd}^{3+}$ -ionnál következik be. Ennek két oka is lehet: egyfelől itt vált koordinációs számot az akvaion, másrészt a  $\text{Gd}^{3+}$ -ion  $f^7$  elektronszerkezete a többi  $\text{Ln}^{3+}$ -iontól eltérően szimmetrikus. A koordinációs szám változása a  $\Delta H$ , míg a ligandum fokszámának növekedésének hatására a  $\Delta S$  termodinamikai paraméter is jelentősen változik a komplexképződés során, ami befolyásolja a stabilitási állandó értékét.<sup>58</sup> Ezentúl a makrociklusos ligandumok esetén további stabilitási állandót befolyásoló tényezőkkel is számolni kell, mint például az makrociklus üregmérete és a fémion mérete közötti különbség, valamint a ligandum merevsége.<sup>63</sup>

A lantanoidák közül, elsősorban az MRI alkalmazhatóság miatt, a  $\text{Gd}^{3+}$ -ion számos ligandummal képződő komplexének stabilitási állandóját meghatározták (25 °C,  $I = 0,15 \text{ M NaCl}$ ). Hexadentát ligandumok közül az EDTA az egyik legjelentősebb, amely  $\text{Gd}^{3+}$ -komplexének stabilitási állandója  $\log K_{\text{GdL}} = 17,35$ .<sup>7</sup> Ez az érték növelhető az etilén-híd merevítésével, így a CDTA esetében már  $\log K_{\text{GdL}} = 18,91$  állandó értéket kaptak.<sup>7</sup> A karboxilátcsoportok foszfonátcsoportra történő cseréjével ugyancsak nő a stabilitási állandó,  $\log K_{\text{Gd(EDTMP)}} = 21,8$ .<sup>64</sup> A két karboxilát- és két pikolinátcsoportot tartalmazó komplexképző (OCTAPA)  $\text{Gd}^{3+}$ -komplexe is

nagy stabilitással rendelkezik ( $\log K > 20$ )<sup>16</sup>, továbbá szintén hasonlóan nagy értéket tapasztaltak a két foszfonát- és két pikolinátcsoportot tartalmazó származék ( $\log K_{\text{Gd(EDDP-DPA)}} > 20$ ) esetében is. A szintén két foszfonát- és két pikolinátcsoportot tartalmazó CDDP-DPA komplexében a stabilitás állandó értéke ( $\log K_{\text{Gd(CDDP-DPA)}} = 17,62$ ) ugyanakkor kisebb, mint az EDDP-DPA esetében, valamint egy nagyságrenddel kisebb a csak acetátcsoportot tartalmazó CDTA értékéhez képest is.<sup>65</sup>

Szintén fontos nyíltláncú ligandum a DTPA, ezt, illetve néhány származékát alkalmazzák Gd<sup>3+</sup>-alapú MRI kontrasztanyagként is. A stabilitási állandó értékek alapján megállapítható, hogy egy karboxilátcsoport nem ionos funkciós csoportra (amid vagy észter) történő cseréjével közel három nagyságrendet csökken a stabilitási állandó értéke. Hasonló csökkenés tapasztalható a stabilitási állandóban, ha az egyik karboxilát „kart” eltávolítjuk (DTTA), vagy ha az egyik nitrogén donoratomot piridin gyűrűbe „zárjuk” (PBMTA).<sup>66</sup> Egy karboxilátcsoport foszfonát- és foszfinátcsoportra történő cseréjével viszont nem változik vagy csak kis mértékben csökken a komplexek stabilitása. A DTPA-biszamid származékokat is tanulmányozták és megállapították, hogy a szekunder amidok stabilitási állandója a legkisebb. Megállapították továbbá azt is, hogy a nemionos funkciós csoportok (amid, észter, alkoholos és fenolos OH, stb) közül a legerősebb donoratom az amidcsoportban található karbonil O-atom.<sup>67,68</sup>

A dekadentát TTHA ligandum a DTPA-nál is nagyobb stabilitású komplexet képez a Gd<sup>3+</sup>-ionnal,  $\log K_{\text{Gd(TTHA)}} = 23,05$ .<sup>7</sup> A TTHA két láncközi N-CH<sub>2</sub>-COOH „egységét” oxigén atomokkal helyettesítve az EGTA ligandumhoz jutunk, ezzel a Ln<sup>3+</sup>-komplexek stabilitása viszont már számottevően csökken ( $\log K_{\text{Gd(EGTA)}} = 16,94$ <sup>7</sup>). További csökkenés tapasztalható, amennyiben a ligandum gerincében fenilcsoportok is találhatóak ( $\log K_{\text{Gd(BAPTA)}} = 10,6$ ),<sup>69</sup> amit az aromás gyűrű elektronszívó hatása okoz.<sup>70,71</sup>

A makrociklusos ligandumok gyakran hasonló donoratomokat tartalmaznak, mint a nyíltláncúak, azonban a makrociklus hatásnak köszönhetően mégis nagyobb stabilitású komplexeket képeznek.<sup>72</sup> A DOTA és származékainak protonálódása során először két egymással szemben lévő N atom protonálódik, majd ezt követően a nem protonált nitrogén atomhoz kapcsolódó acetát csoport protonálódik.<sup>73</sup> Ezzel szemben a PCTA esetében a piridin gyűrűnek köszönhetően merevebb szerkezetű és előrendezettebb (a fémion koordinálásához kedvező szerkezettel rendelkezik) ligandumról beszélhetünk. Az aromás gyűrű elektronszívó hatása csökkenti a donoratomok bázicitását, de megváltozik a donoratomok protonálódási sorrendje is. Először a piridingyűrűvel szemben található nitrogén atom protonálódik, majd a második proton belépésekor egy átrendeződés történik és a piridingyűrű mellett lévő két N-atom válik protonálttá.<sup>74</sup> A DOTA acetátcsoportjainak foszfonátcsoportra történő lépcsőzetes cseréjével (DOTA → DO3AP → DO2A2P → DOA3P → DOTP) folyamatosan nő a ligandum bázicitása. Neutrális oldalláncok esetében csökkennek a protonálódási állandók, mivel nincs lehetőség H-kötések kialakítására, mint ahogyan az a DOTA protonált N donoratomja és az acetátcsoportok között fennáll.<sup>7</sup>

A makrociklus mérete nagyban befolyásolja a komplexek stabilitási állandóját.  $\text{Ln}^{3+}$ -komplexek esetében a stabilitás a NOTA < TETA < TRITA < DOTA sorban nő. A NOTA esetében egyértelműen túl kicsi az 1,4,7-triazaciklononán ürege az alapvetően nagynek tekinthető  $\text{Ln}^{3+}$ -ionok számára, míg a TRITA és a TETA esetében a makrociklus üregmérete már túl nagynek bizonyult. A stabilitási állandót továbbá az oldalláncok száma is befolyásolja és az alábbi sorrendben változik: DO2A < DO3A < DOTA. A DO3A  $\text{Ln}^{3+}$ -komplexeinek a stabilitási állandói nagyobbak, mint az ugyanannyi donoratomot tartalmazó PCTA-komplexek megfelelő értékei, ami a ligandumok bázicitásbeli különbségéből adódik. Az oldalláncok minősége is

hatással van a stabilitási állandó értékére, például az acetátcsoportok amidcsoporra történő cseréjével nagymértékben csökken a stabilitási állandó értéke, míg a foszfonátcsoportok növelik azt.<sup>7</sup>

### II.2.2. A Ln<sup>3+</sup>-komplexek inertsége

A Ln<sup>3+</sup>-poliamino-polikarboxilát komplexek disszociációjának, bomlásának kinetikája régóta foglalkoztatja a kutatókat. Korábban a Ln(EDTA)-komplexek fémioncsere reakcióinak a vizsgálatával gyűjtöttek információt a Ln<sup>3+</sup>-komplexek inertségéről. Mivel az EDTA komplexképző donoratomjainak a száma (denticitása) kisebb, mint az Ln<sup>3+</sup>-ionok koordinációs száma, ezért a komplexek disszociációja elsősorban savkatalizált úton történik és kétmagvú komplexek, mint köztitermékek, képződésének kisebb a szerepe. A Gd(DTPA) és származékai disszociációs kinetikáját is részletesen tanulmányozták és megállapították, hogy a disszociációban a savkatalizált úton túl a kicserélő fémion közvetlen támadásával lejátszódó reakciónak is szerepe van. A komplexek inertsége a Gd(DTPA) < Gd(BOPTA) < Gd(EOB-DTPA) sorrendben nő. Foszfonát- (DTTAP) vagy fenilfoszfinát- (DTTAP<sup>Ph</sup>) csoportok jelenléte ugyanakkor jelentősen rontja a Ln<sup>3+</sup>-kelátok inertségét.<sup>75</sup> A DTPA-amid származékok esetében a komplexek disszociációs sebessége közel azonos a DTPA-komplexekéhez, de a legújabb vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy ezen komplexek disszociációját egyes protonált kis bioligandumok (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, stb.) is katalizálhatják.<sup>7,76</sup>

A makrociklusos ligandumok komplexei, a komplexképzők merevebb szerkezetének köszönhetően általában nagyon inertek. A fémion a makrociklus üregében helyezkedik el, amit a makrociklusban lévő N vagy O donoratomok alakítanak ki, valamint a fémiont az oldalláncok további donoratomjai rögzítik, ezáltal más (akár multidentát) ligandumok számára is elérhetetlen lesz a fémion. Továbbá az oldalláncokon lévő különböző funkciós csoportok

leggyakrabban monodentát ligandumként viselkednek, így fémioncsere-reakciókban nem, vagy csak részlegesen koordinálják a támadó fémiont. Így a komplexek disszociációja főként savkatalizált úton valósulhat meg. Első lépésben a ligandum oldallánca protonálódik,<sup>77</sup> majd egy második (sebességmeghatározó) lassabb lépésben a proton a makrociklus egyik N atomjára kerül át, miközben a fémion kikerül a koordinációs üregből, amit aztán egy második protonálódási lépés követ(het). A kétszeresen protonált komplexben a fémionhoz csak az oldalláncok kapcsolódnak, valamint néhány (lumineszcenciás adatok alapján 3-5) vízmolekula. Ezt követően a komplex egy gyors lépésben szabad ligandumra és fémionra disszociálhat, vagy (deprotonálódást követően) újraképződhet. Kis savkoncentrációnál a monoprotónált részecskén keresztül történik a disszociáció, míg nagy savkoncentrációnál a látszólagos sebességi állandók telítési görbe szerint is változhatnak, ami a protonált komplex további protonálódására utal.<sup>33,78</sup>

Az oldalláncok számának csökkentésével egy adott makrociklus esetében romlik a komplex inertsége, így a Gd(DO3A) savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandó három nagyságrenddel nagyobb, mint azt a Gd(DOTA) esetében tapasztalták. Az alkoholos -OH csoport gyengébb donor, mint a karboxilát, ezért a Gd(HP-DO3A) és Gd(BT-DO3A) disszociációja is gyorsabb valamivel, mint a Gd(DOTA)-é.<sup>7</sup>

A Ln(PCTA)-komplexek savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandó értékek egy-két nagyságrenddel nagyobbak a megfelelő Ln(DOTA)-komplexekénél a PCTA ligandum kisebb denticitása miatt. Ugyanakkor két nagyságrenddel kisebbek az ugyancsak hét donoratomot tartalmazó Ln(DO3A)-komplexek megfelelő állandóinál. A piridingyűrű jelenléte a molekulában tehát lassítja a protontranszfert a karboxilátcsoportról a makrociklus N-atomjára, és/vagy gátolja a disszociációval járó szerkezeti átrendeződést.<sup>79</sup>

A leginertebb Ln<sup>3+</sup>-komplexek a DOTA-tetraamid származékokkal jönnek létre, ami az amid-oxigén- és a makrociklus nitrogénatomjai kis bázicitásának, a komplexek csökkent protonálódási hajlandóságának a következménye. A komplexek inertségét nagyban befolyásolja az amid-N-hez kapcsolódó szubsztituens is, így a komplexek inertsége a –CONH<sub>2</sub> < –CONHMe < –CONMe<sub>2</sub> sorrendben nő.<sup>80,81</sup>

### II.3. A Mn<sup>2+</sup>-ion koordinációs kémiája

A mangán a periódusos rendszer 25. eleme, a földkéregben a 12. leggyakoribb elem. Vegyületeiben leggyakrabban +2 oxidációs számmal fordul elő, ami a szimmetrikus d<sup>5</sup> elektronkonfiguráció nagy stabilitásának köszönhető. Ugyanakkor a mangán redoxikémiája nagyon változatos, oxidációs állapotára a -3-tól +7-ig terjedő skálán található példák az irodalomban.<sup>56</sup>

A Mn(II)-sók vizes oldataiban a halvány rózsaszínű [Mn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup>-hexaakva ion van jelen. Savas és semleges közegben nem oxidálódik, lúgos közegben azonban a keletkező Mn(OH)<sub>2</sub> csapadékot már könnyen oxidálja a levegő oxigénje, így állás közben megbarnul MnO(OH)<sub>2</sub> képződése mellett.<sup>82</sup> A Mn<sup>2+</sup>-ion „hard” sajátságú, ezért O donoratomokkal stabilabb komplexeket képez, mint a N donoratomokkal. A „soft” karakterű P és S donoratomokat tartalmazó ligandumokkal ritkán képez stabilis komplexeket.<sup>83</sup> A legtöbb komplexben a nagy spinszámú d<sup>5</sup> elektronkonfigurációban fordul elő, kis spinszámú komplexekre kevés példa ismert, ilyen pl. a [Mn(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup>.<sup>84</sup> A nagy spinszámú konfiguráció esetén a kristálytér stabilizációs energia nulla, ezért a komplexek térszerkezete nagyon változatos lehet a ligandum sztérikus hatásaitól függően. Leggyakrabban 6-os koordinációs szám figyelhető meg a komplexekben, azonban 7-es és 8-as koordináció is gyakori.<sup>85</sup>



Oktaéderes térben a nagy spinszám miatt a d-d átmenetek spin- és paritás tiltottak, ezért az ilyen a vegyületek nagyon halvány színűek. Tetraéderes környezetben szintén spintiltottak az átmenetek, viszont spinpárosodás lehetséges, ezért ezek a vegyületek halvány sárgászöld színűek. Kis spinszámú konfiguráció esetén a komplexek jellegzetes színűek, mivel a látható tartományba esik a spinátmenet abszorpciós sávja. A nagy spinszámú komplexek mágneses momentuma a csak-spin értékkel egyezik meg (5,92  $\mu_B$ ) Az ion erős paramágneses jellege miatt a komplexek  $^1H$ -NMR jelei meglehetősen szélesek. A komplexekről szerkezeti információkat ezért elsősorban egykristály röntgen-diffrakciós módszerrel lehet szerezni, bár újabban a nagyterű, nagy frekvenciájú EPR (HF-EPR) spektroszkópiát is sikerrel alkalmazzák a szerkezetkutatásban.<sup>85</sup>

### *II.3.1. A $Mn^{2+}$ -komplexek termodinamikai és redoxi stabilitása*

A kis denticitású nyíltláncú ligandumokkal képzett  $Mn^{2+}$ -komplexek termodinamikai stabilitása kicsi ( $\log K_{MnNTA} = 7,27$ ), míg többfogú komplexképzőkkel (EDTA, DTPA) nagy stabilitású komplexek képződnek. A  $Mn^{2+}$ -komplexek stabilitása az alábbi sorrendben változik: PhDTA (11,37) < EDTA(BOM) (13,5) < EDTA(BOM)<sub>2</sub> (13,8) < EDTA (13,88) < CDTA (14,32) < DTPA (15,60).<sup>86</sup> A ciklohexán gyűrű hatására fél nagyságrenddel nagyobb (CDTA), míg a fenilcsoport jelenlétének köszönhetően (PhDTA) több, mint két nagyságrenddel kisebb stabilitású komplexnek képződnek.

A szemimakrocilusos ligandumnak tekinthető AAZTA komplexképző  $Mn^{2+}$ -komplexének stabilitása (14,19) a Mn(CDTA) értékéhez hasonló.<sup>87</sup>

A makrociklusos triazaciklononán-származékok esetében szintén csökken a  $Mn^{2+}$ -komplexek termodinamikai stabilitása a ligandum denticitásának csökkenésével (NOTA (16,30) > NO2A (11,56)). Hasonló csökkenés tapasztalható a stabilitási állandó értékében akkor is, ha az 1,4,7-

triazaciklononán makrociklus egyik N-atomját O donoratomra cseréljük (NO<sub>2</sub>A > ONO<sub>2</sub>A (7,43)).

A ciklén-alapú makrociklusos ligandumok Mn<sup>2+</sup>-komplexeinek stabilitása az alábbi sorrend szerint változik: DOTA (19,44)<sup>88</sup> > DO3A (16,55)<sup>89</sup> > 1,4-DO2A (15,68)<sup>90</sup> > 1,7-DO2A (14,64)<sup>90</sup> az oldalláncok számának csökkentésének hatására. Ezek a ligandumok egyszeresen, vagy akár kétszeresen protonált komplexeket is képezhetnek, valamint nagy pH-n monohidrido-komplexek képződése is lehetséges. A Gd<sup>3+</sup>-komplexekhez hasonlóan Mn<sup>2+</sup>-komplexek esetében is megfigyelhető, hogy az acetátcsoportok amidcsoportra (DOTA (19,44) → DOTAM (11,96)<sup>89</sup>) történő cseréjével csökken a komplexek stabilitása, míg a foszfonátcsoportok beépítésével (DOTP (18,98)<sup>89</sup>) nő a stabilitási állandó. A Mn<sup>2+</sup>-ion koordinációs száma ezekben a komplexekben 6 és 8 között változik.<sup>91</sup>

A merevvázú PCTA esetében a Mn<sup>2+</sup>-komplex stabilitása kis mértékben növekedett (16,83) a szintén heptadentát DO3A ligandumhoz képest. A PCTA-amid származékok vizsgálata során megállapították, hogy a Mn<sup>2+</sup>-komplexek stabilitása a primer < szekunder < terciér amid sorrendben nő.<sup>89</sup>

Vizsgálták a makrociklus méretének hatását is a stabilitási állandóra, mely során megállapították, hogy a 12-tagú gyűrű üregmérete a legalkalmasabb a Mn<sup>2+</sup>-ion számára (dompa (14,48) > tempa (12,53) > nompa (10,28)).<sup>92</sup>

A Mn<sup>2+</sup>-komplexek esetén a redoxi stabilitás is meghatározó paraméter az orvosdiagnosztikai alkalmazhatóság tekintetében. A Mn<sup>3+</sup>-ion és kelátjai ugyanis kevesebb párosítatlan elektront tartalmaznak, így többnyire kevésbé jó relaxációs ágensek, mint a Mn<sup>2+</sup>-ion és komplexei.<sup>86</sup> A Mn<sup>2+</sup> és Mn<sup>3+</sup>-ionok közötti átmenet ugyanakkor lehetőséget biztosít redoxi érzékeny ágensek kifejlesztésére.<sup>93,94</sup>

### II.2.2. A $Mn^{2+}$ -komplexek inertsége

A  $Mn^{2+}$ -komplexeket sokáig nagyon labilnak gondolták az irodalomban rendelkezésre álló kevés adat alapján. Nyíltláncú ligandumok  $Mn^{2+}$ -komplexei közül a  $Mn(EDTA)$  bomlásának felezési ideje meglehetősen rövid ( $t_{1/2} = 5$  perc), míg a merevebb vázú  $Mn(CDTA)$ -komplex esetében ez már 12 órának adódott. A fenilcsoport hatására ( $PhDTA$ ) még tovább tudták növelni az inertséget ( $t_{1/2} = 19,1$  óra).<sup>11</sup> A hosszabb szénláncú TMDTA esetében két hattagú kelátgyűrű váltja fel az öttagúakat, ezért a kinetikai inertség több nagyságrenddel romlik.<sup>9</sup> A láncban foszfinátcsoportot tartalmazó BIMP ligandum esetében TMDTA-hoz hasonlóan kis inertséget tapasztaltak, ami azért meglepő, mert a  $Ln(BIMP)$ -komplexeknél ez a szerkezeti diverzitás a kinetikai inertség növekedését eredményezi.<sup>9</sup> Ugyanakkor a  $Mn(DTPA)$ -komplex  $Cu^{2+}$ -ion hatására bekövetkező disszociációját stopped-flow technikával sem tudták meghatározni, annak gyorsasága miatt, ami jól példázza a  $Gd^{3+}$  és a  $Mn^{2+}$ -ionok komplexei közötti lényeges különbségeket.

A  $Mn(CDTA)$  mellett, a szemimakrociklusos  $Mn(AAZTA)$  rendelkezik még elfogadható kinetikai inertséggel ( $t_{1/2} = 42$  perc).<sup>9</sup>

Makrociklusos  $Mn^{2+}$ -komplexek közül a  $Mn(NOTA)$  ( $t_{1/2} = 74$  óra) és a  $Mn(DOTA)$  ( $t_{1/2} = 1024$  óra) rendelkeznek nagy inertséggel.<sup>86</sup> Az eggyel kevesebb oldalláncot tartalmazó  $DO3A$  ligandum  $Mn^{2+}$ -komplexének felezési ideje ( $t_{1/2} = 1,1 \times 10^4$  óra<sup>89</sup>) még ehhez képest is egy nagyságrenddel nagyobb. Ugyanakkor két oldalánc eltávolításával a komplexek inertsége már számottevően romlik ( $t_{1/2} = 48$  óra a  $1,7-DO2A$  és  $t_{1/2} = 58$  óra a  $1,4-DO2A$  esetében).<sup>90</sup> Az acetátcsoportok foszfonátcsoportra történő cseréjével 6 nagyságrendet csökken, míg amidcsoportok jelenlétében két nagyságrendet nő a háromszorosan helyettesített ciklododekán származékok inertsége.

A merevvázú, piridingyűrűt tartalmazó  $PCTA$  ligandum  $Mn^{2+}$ -komplexe inertebbnek adódott, mint az „arany standardként” emlegetett (noha a

Mn(DO3A)-nál valójában kevésbé inert) Mn(DOTA). A PCTA komplexképző amidszármazékait a közelmúltban vizsgálták és megállapították, hogy a Mn<sup>2+</sup>-kelát inertsége (a stabilitási állandóhoz hasonlóan) a tercier amid esetében a legnagyobb.<sup>89</sup>

### III. Alkalmazott módszerek és vizsgálati körülmények

#### III.1. pH-potenciometria

A ligandumok protonálódási állandóinak, valamint fémkomplexeik stabilitási és protonálódási állandóinak a meghatározása során pH-potenciometriás módszert alkalmaztunk.

A ligandumok protonálódási állandóit az alábbi egyenletekkel adhatjuk meg:



$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad i = 1, 2, 3 \dots \quad (2)$$

A ligandumok protonálódási állandóinak ismeretében határozhatók meg a komplexek stabilitási állandói. Az eltérő összetételű komplexek képződési folyamatait és a stabilitási szorzatokat általánosan a következőképp definiáljuk:



$$\beta_{pqr} = \frac{[M_pH_qL_r^{pn+q-rm}]}{[M^{n+}]^p[H^+]^q[L^{m-}]^r} \quad (4)$$

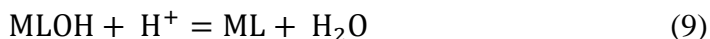
A komplexképződés során 1:1 és 2:1 fém:ligandum összetételű rendszereket is vizsgáltunk, mivel kétmagvú komplexek képződése is lehetséges. Az egyensúlyi modell megadásához figyelembe kell venni a képződő komplexek protonálódási állandóit is, valamint nagyobb pH értékeknél bekövetkezhet a koordinálódó vízmolekula deprotonálódása (vagy amidcsoportokat is tartalmazó ligandumok esetében az amid proton fémion indukált disszociációja) is. Ezek alapján a komplexképződési folyamat az alábbi egyenletekkel írható le:



$$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (6)$$



$$K_{MH_iL} = \frac{[MH_iL]}{[MH_{i-1}L][H^+]} \quad i = 1, 2, 3 \dots \quad (8)$$



$$K_{MLOH} = \frac{[ML]}{[MLOH][H^+]} \quad (10)$$

A mérésekhez Metrohm 785 Titrino automata bürettát használtunk Metrohm 6.0234.100 kombinált üvegelektrod alkalmazása mellett. Az állandó 25±0,1 °C hőmérsékletet termosztát segítségével biztosítottuk. A titrált minták mindegyike 0,15 M NaCl ionerősséget tartalmazott. A használt lúgoldatok és a mintáink karbonátosodásának elkerülése miatt inert N<sub>2</sub> atmoszféra alatt hajtottuk végre a méréseket. A titrálások során a folyamatos keverést mechanikai keverővel biztosítottuk. Az alkalmazott NaOH-oldat koncentrációját pontos koncentrációjú KH-ftalát segítségével határoztuk meg. Az elektrodok kalibrációját minden méréssorozat előtt elvégeztük. A kétpontos kalibrációt 0,05 M koncentrációjú kálium-hidrogén-ftalát-oldattal (pH = 4,005) és 0,01 M koncentrációjú nátrium-tetraborát-oldattal (pH = 9,177) végeztük el.

A diffúziós potenciál és az aktivitási koefficiens figyelembevételére az Irving és munkatársai<sup>95</sup> által kidolgozott módszert alkalmaztuk, melynek lényege, hogy egy kb. 0,01 M koncentrációjú sósavat tartalmazó mintát titrálunk ismert koncentrációjú lúgoldattal. A korrekciós faktort a mért és a számolt hidrogénion koncentráció különbsége adja a pH < 2,4 tartományban. Ebből a titrálásból továbbá meghatározható a víziószorzat is a pH > 10,8

tartományból, amit szintén felhasználtunk a protonálódási és stabilitási állandók számítása során.

A ligandum törzsoldatokat minden esetben szilárd anyagból történő beméréssel készítettük el. Az elkészített oldat pontos koncentrációjának a meghatározásához a titrálásokat  $\text{Ca}^{2+}$ -ion távollétében és nagy fölöslegében is elvégeztük.

A titrálásokat 6 ml térfogatban végeztük, a ligandum koncentrációja 2-3 mM között változott. A fémkomplexek stabilitási állandóinak meghatározásához a fém:ligandum arány a mintákban 1:1 volt. Mivel a nyíltláncú DTPA-származékok esetében a  $\text{Cu}^{2+}$ - és  $\text{Zn}^{2+}$ -ionokkal többmagvú komplexek képződésére is lehetőség van, ezért ebben az esetben a titrálásokat 2:1 fém:ligandum aránynál is elvégeztük.

A különböző fémsó oldatok koncentrációját EDTA mérőoldat segítségével határoztuk meg. A  $\text{Mg}^{2+}$ -oldat koncentrációját eriokróm fekete T indikátorral pH = 10-nél (ammónia segítségével állítottuk be) határoztuk meg. A  $\text{Cu}^{2+}$ -ionok titrálása során a pH-t szintén 10-re állítottuk ammóniaoldat alkalmazásával, ebben az esetben murexid indikátort alkalmaztunk a végpont jelzésére. A  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok koncentrációjának meghatározásához az oldatok pH-ját NaOH-dal 12-es értékre állítottuk, majd murexid indikátor jelenlétében végeztük el a titrálást. A  $\text{Ln}^{3+}$ - és a  $\text{Zn}^{2+}$ -ionok esetében pedig hexametilén-tetramint alkalmaztunk pufferként, amely 6-os körüli pH-t biztosított, és xilenolnarancs indikátor használatával hajtottuk végre a koncentráció meghatározást.

A makrociklusos ligandumok komplexei általában lassan képződnek, ezért nem alkalmazható közvetlen pH-potenciometriás módszer a stabilitási állandók meghatározására. Továbbá a pH-potenciometriás módszer a  $2 < \text{pH} < 12$  tartományban lejátszódó folyamatok esetében alkalmazható megfelelő pontossággal, ezért ha a komplexképződés ezen a tartományon kívül esik,

akkor egy másik módszer használata szükséges. Ezekben az esetekben külön mintákat állítottunk össze, melyeket vagy fotometriásan (Cu<sup>2+</sup>), vagy <sup>1</sup>H-relaxometriásan (Mn<sup>2+</sup>, Gd<sup>3+</sup>) vizsgáltunk.

A disszociációs kinetikai vizsgálatok során a reakciók lejátszódását követően az oldatok pH-ját is megmértük. Ehhez Metrohm 827 pH lab pH-mérőt és 6.0234.100 kombinált üvegelektódot alkalmaztunk. Az elektród kalibrálása kétpontos kalibrációval történt 0,05 M kálium-hidrogén-ftalát (pH = 4,005) és 0,05 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH = 6,865) pufferoldatok segítségével.

A protonálódási és stabilitási állandók számolásához a PSEQUAD<sup>96</sup> programot alkalmaztuk, míg az eloszlás görbék szerkesztése a MEDUSA<sup>97</sup> programmal történt.

### *III.2. UV-látható spektrofotometria*

A fotometriás méréseket Cary 1E UV-VIS és Jasco 770 UV-VIS-NIR spektrofotométerekkel végeztük 1 cm-es félmikro kvarc küvetták segítségével. A mintákat Peltier termosztát segítségével tartottuk 25 °C-on a mérések során.

A Cu<sup>2+</sup>-komplexek nagy stabilitása miatt pH-potenciometriás módszer nem alkalmazható a stabilitási állandók meghatározásához, ezért spektrofotometriás módszert alkalmaztunk, mivel a Cu<sup>2+</sup>-komplexek d-d átmenetei a látható tartományban vizsgálhatók. A mérésekhez olyan külön mintákat állítottunk össze, melyekben a fémion:ligandum arány 1:1 volt (általában 2-3,5 mM), és a savkoncentráció (HCl) a 0,1-1,0 M tartományban változott. A Cu(PhDTPA)-komplex esetében kompetíciós módszert alkalmaztunk. Ebben az esetben olyan segédligandumot (BIMP) adtunk a mintákhoz, mely Cu<sup>2+</sup>-komplexének stabilitása ismert volt. Ekkor a minták pH-ja állandó volt, melyet NMP (1-metil-piperazin) puffer segítségével állítottunk be. Az UV-látható spektrofotometriás mérési eredményeket a pH-



metriás eredményekkel együtt illetve a PSEQUAD program segítségével tudtuk számítani a  $\text{Cu}^{2+}$ -komplexek stabilitási és protonálódási állandóit.

Spektrofotometriás méréseket alkalmaztunk sok esetben a komplexek disszociációs kinetikai vizsgálatához is. A  $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$ ,  $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ ,  $\text{Gd}(\text{PhDTPA})$  és  $\text{Gd}(\text{CHXDTPA})$  komplexek esetében kicserélő  $\text{Cu}^{2+}$ -iont alkalmaztunk nagy (legalább tízszeres) feleslegben, ami a pszeudo-elsőrendű feltételeket biztosította a kicserélődési reakciók során. A komplexek koncentrációja rendszerint 0,2-0,4 mM volt a mintákban. A reakciók sebességét a pH 3,0-5,0 tartományban vizsgáltuk, melyet a nem-koordinálódó DMP (1,4-dimetil-piperazin) és NMP pufferek alkalmazásával biztosítottunk a mintákban. A kicserélődési reakciókat 300 nm-en követtük. A  $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$  esetében a komplex gyors disszociációja miatt stopped-flow technikát alkalmaztunk.

A  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{sym}})$ - és a  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{asym}})$ -komplexek esetében szintén fotometriásan követtük a disszociációs reakciókat, de ezekben az esetekben a vizsgálatokat erősen savas oldatokban végeztük (0,1-1,0 M HCl), mivel a reakciók lassúak voltak. Ekkor az ionerősség 1,0 M ( $\text{Na}^+ + \text{H}^+$ ) $\text{Cl}^-$  volt. A pszeudo-elsőrendű feltételeket ezekben az esetekben a nagy savkoncentráció biztosította. A reakciókat a pikolinátcsoport abszorpciós maximumán, 279 nm-en követtük.

Az egyes reakciókra jellemző pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat ( $k_{\text{obs}}$ ) az alábbi egyenlettel számítottunk:

$$A_t = (A_r - A_v)e^{(-k_{\text{obs}}t)} + A_v \quad (11)$$

ahol  $A_t$  a  $t$  időpontban mért abszorbancia,  $A_r$  a reaktánsok,  $A_v$  pedig a végtermékek abszorbanciája.

A kinetikai vizsgálatok során a kapott sebességi állandó értékekből minden esetben kiszámoltuk a komplex disszociációjára jellemző felezési időket is pH = 7,4 és c<sub>M2+</sub> = 10<sup>-5</sup> M (M<sup>2+</sup>: Cu<sup>2+</sup> vagy Zn<sup>2+</sup>):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{obs}}} \quad (12)$$

### III.3. <sup>1</sup>H-relaxometria

A relaxitás méréseket Bruker Minispec MQ20 típusú relaxométerrel végeztük 25 °C-on. A mérések során a vízprotonok T<sub>1</sub> relaxációs idejét inverzió visszaépüléssel módszerrel mértük. A módszer lényege, hogy a makroszkópikus mágnesezettségi vektort először egy 180°-os rádiófrekvenciás impulzussal sugározzuk be, majd τ idő után egy második, 90°-os impulzust követően detektáljuk a jelet. A jelintenzitás a τ függvényében egy exponenciális görbét ad, melyből a T<sub>1</sub> idők az alábbi egyenlethez történő illesztéssel adhatók meg:

$$M_z = M_0 (1 - 2e^{-\tau/T_1}) \quad (13)$$

ahol M<sub>0</sub> és M<sub>z</sub> a 0 és a τ időt követően a mágnesezettség.

A Mn<sup>2+</sup>- és a Gd<sup>3+</sup>-komplexek stabilitását relaxometriás módszerrel is meghatároztuk. Ezen adatokat egyrészt a pH-metriás módszerrel kapott állandók ellenőrzésére, másrészt komplexképződés tartományának becslésére alkalmaztuk, de előfordult, hogy csak ezzel a módszerrel sikerült meghatározni a stabilitási állandó értékét (pl. Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)- és a Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-komplexek esetében). A vizsgálatokhoz olyan mintákat állítottunk össze, melyekben a fémion és a ligandum koncentrációja azonos volt (1,0 vagy 2,0 mM), míg az oldatok pH-ja 0,7-5,0 között változott. Az oldatok pH-ját (ahol lehetséges volt, pH > 1,7) vissza is mértük. A makrociklusos ligandumok esetében, a lassú és a nagyon savas tartományban lejátszódó komplexképződés

miatt, csak ezzel a módszerrel tudtuk a  $Gd^{3+}$ -komplexek stabilitási állandóját meghatározni.

A stabilitási állandók meghatározására szintén a PSEQUAD programot használtuk a 14. egyenlet felhasználásával.

$$\frac{1}{T_1} = R_M[M] + R_{ML}[ML] + R_{MHL}[MHL] + \dots + \frac{1}{T_{10}} \quad (14)$$

ahol  $R_M$ ,  $R_{ML}$  és  $R_{MHL}$  a szabad fémion, a komplex és a protonált komplex relaxivitása;  $[M]$ ,  $[ML]$  és  $[MHL]$  a fémion, a komplex és a protonált komplex egyensúlyi koncentrációja;  $T_1$  a minta longitudinális relaxációs ideje,  $T_{10}$  pedig a fémion jelenléte nélkül mért relaxációs idő.

A Lu(PhDTPA)- és a Lu(CHXDTPA)-komplexek esetében sem tudunk a pH-potenciometriás módszerrel stabilitási állandókat meghatározni, ezért ezekben az esetben is relaxometriás méréseket végeztünk. Ekkor olyan mintákat állítottunk össze, melyekben a ligandum és a  $Gd^{3+}$ -ion koncentrációja állandó volt, és a  $Lu^{3+}$ -ion koncentrációját változtattuk adott pH-n (fém-fém kompetíció).

A Mn(*cisz*-CDTA), Mn(*transz*-4HETCDTA), Gd(PhDTPA) és Gd(CHXDTPA) esetében a komplexek relaxitásának meghatározásához azonos pH-jú oldatokat készítettünk, melyekben a ligandum koncentrációja is állandó volt (~1 mM) és a  $Mn^{2+}$ , illetve  $Gd^{3+}$ -ionok koncentrációját változtattuk (0,1-2,0 mM koncentrációtartományban). A minták  $1/T_1$  értékeit az alkalmazott fémion koncentrációjának függvényében ábrázolva két egymást metsző egyenest kaptunk, így számítottuk a relaxitás értékét. Az első egyenes (ahol a fémion koncentrációja kisebb a liganduménál) meredeksége adja meg a komplex relaxitását. A metszéspontban a ligandum és a fémion koncentrációja azonos, tehát ez a pont lehetőséget ad a törzsoldatok koncentrációjának az ellenőrzésére is. A második egyenes (a fémion felesleget tartalmazó mintákra illesztett egyenes) meredeksége pedig a fémion relaxitásával egyenlő. A makrociklusos  $Gd^{3+}$ -komplexek esetében a

relaxivitás meghatározását egy 1,0 mM komplex koncentrációjú minta pH = 7,4  $T_1$  mérésével végeztük el, de az egyensúlyi számolások során az adatok illesztésekor is visszaellenőriztük.

A komplexek disszociációjának követésére a relaxometriás technika is alkalmas, mivel a felszabaduló szabad Mn<sup>2+</sup>-, vagy Gd<sup>3+</sup>-ion relaxivitása jóval nagyobb, mint a komplexé. A Gd(PhDTPA)-komplex Zn<sup>2+</sup>-ionnal történő cserereakcióját ezért ezzel a módszerrel követtük. A komplex koncentrációja 2,0 mM volt, míg a kicserélő Zn<sup>2+</sup>-ioné ennek 10, 20 és 40-szerese, így a pszeudo-elsőrendű feltételek is teljesültek. A kinetikai méréseket több különböző pH-n is megismételtük NMP puffer segítségével pH = 4,2 - 5,6 tartományban.

A Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>)- és a Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)-komplexek esetében a két pikolinátcsoport jelenléte miatt a szabad ligandum és a komplexek moláris abszorbanciája nagyon hasonló egymáshoz, így a disszociáció során csak kismértékű abszorbancia különbségeket tapasztaltunk a komplexált, ill. a szabad ligandum elnyelése között. Ezért a fotometriás módszer nem volt alkalmazható kellő biztonsággal lassú disszociációs reakciók követésére. A kinetikai méréseket ezen komplexek esetében relaxometriásan valósítottuk meg. A komplexek koncentrációja 1,0 mM volt, míg az alkalmazott savkoncentráció 0,1-1,0 M között változott.

A pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat a fotometriás módszer esetében bemutatott egyenlet segítségével (11) számítottuk ki, ekkor azonban az abszorbanciák helyett az  $1/T_1$  relaxációs időket használtuk.

A Mn(*cisz*-CDTA)-, Mn(*transz*-4HETCDTA)- és Gd(PhDTPA)-komplexek ( $c = 1,00$  mM, pH = 7,4) esetében NMRD (Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion) méréseket is végeztünk, melyet Stelar SMARTracer Fast Field Cycling (0.01–10 MHz) és Bruker WP80 NMR (20–80 MHz) műszereken hajtottunk végre Dr. Jakab-Tóth Éva laboratóriumában,

Orléansban (Franciaország). A mérések során az állandó hőmérsékletet VTC91 hőmérsékletszabályozó biztosította.

### *III.4. NMR spektroszkópia*

Az NMR spektroszkópiás méréseket Bruker Avance 360 és 400 MHz-es készülékeken hajtottuk végre, majd a kapott spektrumokat a MestreNova program segítségével értékeltük ki. A szintézisek során előállított vegyületek azonosítását/jellemzését szobahőmérsékleten mért NMR spektrumok segítségével végeztük, míg a további vizsgálatok alkalmával (a komplexek  $^1\text{H}$ -NMR spektrumainak a vizsgálata, ill.  $^{17}\text{O}$ -NMR mérések) hőmérsékletfüggő méréseket is végeztünk., esetenként hőmérséklet programozással a 0-75 °C hőmérséklettartományban. A hőmérsékletmérés kalibrációjához metanolt és etilén-glikolt használtunk.<sup>98</sup>

A PhDTPA és CHXDTPA ligandumok szintézise során az egyes lépéseket követően minden esetben  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiás módszerrel győződünk meg a kapott termék azonosságáról, ill. tisztaságáról. Az adott vegyülettől függően deutérium-oxidot vagy deuterált kloroformot alkalmaztunk oldószerként a mérésekhez.

A  $\text{Ln}(\text{PhDTPA})$ - és  $\text{Ln}(\text{CHXDTPA})$ -komplexek oldatszerkezetének vizsgálatához szintén  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiás módszert alkalmaztunk. A vizsgálatokhoz a szilárd komplexekből  $\text{D}_2\text{O}$  segítségével készítettünk 16-20 mM koncentrációjú oldatokat. A komplexeket a ligandum, valamint a fémion oldatainak 1:1 arányú elegyítésével készítettük pH = 7 körül, majd az így kapott oldatokat fagyasztva szárítottuk. Az  $^1\text{H}$ -NMR spektrumokat több hőmérsékleten is felvettük 0, 25, 50 és 75 °C-on.

A  $^{17}\text{O}$  NMR spektroszkópiás mérésekhez a  $\text{Mn}^{2+}$ -komplexekre 2-5 mM, míg a  $\text{Gd}^{3+}$ -komplexekre 15-25 mM koncentrációjú vizes oldatokat használtunk, melyek 1-2 %  $\text{H}_2^{17}\text{O}$ -t tartalmaztak az érzékenység javítása

érdekében. A vizsgálatokat a 0-75 °C hőmérséklettartományban végeztük el. A mérésekhez egy olyan speciális NMR csövet használtunk, mely egy 10 mm-es csőbe helyezhető üveggömbben végződik (ebbe jutattuk bele a mintát). Az NMRD és <sup>17</sup>O NMR mérések során kapott adatokat a MATLAB 8.3.0 (R2014a) program alatt futó Visualiseur/Optimiseur segítségével értékeltük ki.<sup>99,100</sup>

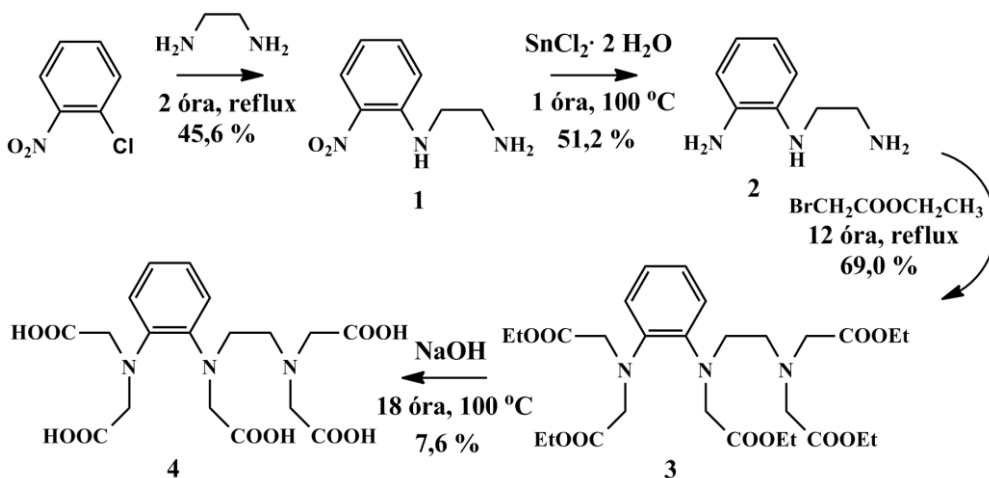
### *III.5. Felhasznált vegyszerek*

A szintézishez felhasznált vegyszereket, valamint a koordinációs kémiai vizsgálatok során használt fém sókat a Sigma-Aldrich cégtől szereztük be, melyeket a felhasználás előtt nem tisztítottuk. A *cisz*-CDTA ligandumot a kutatócsoportunkban Váradi Balázs állította elő korábban, míg a *transz*-4HETCDTA németországi, a makrociklusos komplexképzők pedig franciaországi kutatócsoportok bocsátották rendelkezésünkre. A ligandumok analitikai tisztaságúak voltak, amiről a felhasználás előtt HPLC segítségével győződünk meg.

## IV. A ligandumok szintézise

### IV.1. A PhDTPA ligandum előállítása

A PhDTPA ligandum előállítását a 4. ábrán látható reakcióútnak megfelelően hajtottuk végre irodalmi előzmények alapján. Az első lépésben a 2-nitroklórbenzol és az etiléndiamin nukleofil szubsztitúciós reakciója segítségével alakítottuk ki a ligandum „gerincét”. A második lépésben a nitrocsoport redukcióját ón(II)-kloriddal végeztük sósavas közegben. A következő lépésben a kialakított triamin nitrogénjeit alkileztük bróm-ecetsav etil észtere segítségével, amit az utolsó lépésben az észtercsoportok lúgos hidrolízise (szappanosítása) követett. Az analitikai tisztaságú komplexképzőt a koordinációs kémiai vizsgálatokhoz a nyerstermékből preparatív HPLC segítségével nyertük ki.<sup>101,102</sup>



4. ábra. A PhDTPA ligandum szintézise

#### N-(2-nitrofenil)-etiléndiamin (1)

2-nitroklórbenzol (5,03 g, 0,032 mol) és etiléndiamin (20 g, 0,33 mol) elegyét kevertettük reflux hőmérsékleten 2 órán keresztül. A reakció

lejátszódását követően az etiléndiamin feleslegét rotációs vákuumbepárló segítségével csökkentett nyomáson távolítottuk el. A kapott nyerstermék pH-ját sósavval pH = 6-ra állítottuk, ennek hatására sárga szilárd anyag vált ki, amit 150 cm<sup>3</sup> vízből kristályosítottunk át. Ezt követően a terméket 100 cm<sup>3</sup> vízben oldottuk fel, majd szilárd NaOH hozzáadásával a pH-ját 12-re állítottuk be. A kapott oldatot 3×15 cm<sup>3</sup> kloroformmal extraháltuk, majd a szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottuk. A terméket vákuumban szárítottuk, ami 2,62 g (45,6%) barna olajos anyagot eredményezett. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,32 (sz, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,62-8,13 (m, 4H, ArH), 8,24 (sz, 1H, NH).

### **N-(2-aminofenil)-etiléndiamin (2)**

Az előző reakcióban előállított N-(2-nitrofenil)-etiléndiaminhoz (2,62 g, 0,014 mol) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-t (13,5 g, 0,060 mol) adtunk, majd 35 cm<sup>3</sup> tömény sósavban 100 °C-on, egy órán keresztül kevertettünk. A kiszűrt szilárd nyerstermékét 10 cm<sup>3</sup> vízben oldottuk fel, majd az oldat pH-ját NaOH-dal 12-re állítottuk be. Ezt követően a terméket 3×15 cm<sup>3</sup> kloroformmal extraháltuk. A szerves fázis szárítását és bepárlását követően 1,14 g (51,2%) halványsárga színű szilárd terméket kaptunk. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,44 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,77-6,87 (m, 2H, ArH), 7,17-7,33 (m, 2H, ArH).

### **N-(2-aminofenil)-etiléndiamin-pentaetilészter (3)**

Az előző lépésben előállított aminhoz (0,64 g, 4,23 mmol) etil-brómacetátot adtunk 5,75-szeres feleslegben (2,70 cm<sup>3</sup>, 24,3 mmol). A reakcióelegyhez bázisként diizopropiletilamint (3,70 cm<sup>3</sup>, 21,2 mmol), valamint NaI-ot (0,64 g, 4,23 mmol) is adtunk, majd a szuszpenziót 10 cm<sup>3</sup> acetonitrilben refluxáltattuk egy éjszakán keresztül, argon atmoszféra alatt. A reakcióelegy két fázisra vált szét, melyek közül az alsó egy barna olajos anyag volt. Ehhez a reakcióelegyhez 20 cm<sup>3</sup> vizet adtunk, majd az egészet 3×10 cm<sup>3</sup>



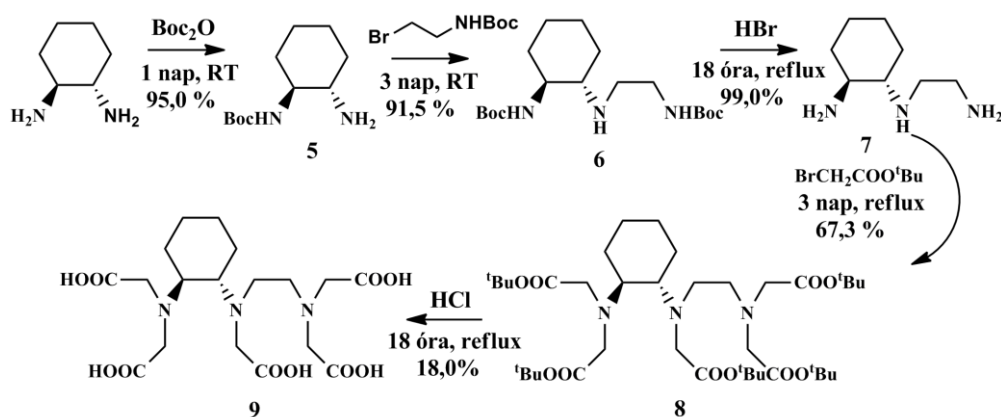
kloroformmal extraháltuk. Az extraktumot Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az oldószert, ami barna olajat eredményezett. A kapott nyerstermék tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük, az eluens petroléter:etil-acetát = 1:1,2 összetételű elegye volt. A vegyületet tartalmazó frakciók bepárlását követően 1,69 g (69,0%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,22 (m, 15H, 5×CH<sub>3</sub>), 2,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,46 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,50 (sz, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4,05 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>), 4,25 (sz, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 6,80-7,10 (m, 4H, ArH).

#### **PhDTPA, N-(2-aminofenil)-etiléndiamin-pentaecetsav (4)**

Az előállított észtert (1,69 g, 2,91 mmol) 40 cm<sup>3</sup> etanolban oldottuk fel, majd lassan NaOH (0,80 g, 20,1 mmol) 2 cm<sup>3</sup> vízzel készült oldatát csepegtettük hozzá. A reakcióelegyben azonnal sárgás csapadékképződés volt megfigyelhető, amit további csapadékképződés követett a 18 órán át tartó forralás eredményeként. A szilárd terméket szűrtük, 5-6 cm<sup>3</sup> hideg etanollal mostuk és levegőn tömegállandóságig szárítottuk. Mivel a termék tartalmazott némi szennyezést (<sup>1</sup>H-NMR és analitikai HPLC alapján), ezért a végtermék tisztítását preparatív HPLC-s technikával végeztük el. Az alkalmazott izokratikus eluens 93:7 arányban tartalmazta 0,005 M trifluor-ecetsav vizes oldatát és acetonitrilt. Az elválasztáshoz Luna 10 μ C18(2)-as 100 Å, 250 × 21,20 mm méretű preparatív kolonnát használtunk. A kromatogramon két csúcs volt elkülöníthető, melyek közül a nagyobb területtel rendelkező bizonyult a terméknek. Az elválasztást követően a TFA eltávolítását liofilizációval végeztük el, ami 0,17 g (7,6%) HPLC tisztaságú (>99%) komplexképzőt eredményezett. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,55 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,50 (sz, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4,10 (sz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,15 (sz, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4,28 (sz, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 7,00-7,20 (m, 4H, ArH).

## IV.2. A CHXDTPA ligandum előállítása

A CHXDTPA előállítását az 5. ábrán lévő reakciósémának megfelelően végeztük el. Az első lépésben a *transz*-1,2-diaminociklohexán egyik nitrogénatomjának Boc-csoporttal történő védését hajtottuk végre di-*tert*-butil-dikarbonát segítségével. A következő lépésben a ligandum „gerincét” alakítottuk ki a primer amincsoport N-Boc-2-brómetilaminnal történő alkilezési reakciójában, amit a Boc-védőcsoportok hidrogén-bromiddal történő eltávolítása követett. A felszabadított nitrogénatomok alkilezését *tert*-butil-brómacetáttal végeztük, amit az észtercsoportok savkatalizált (sósav) hidrolízise követett az utolsó lépésben. Az előzőekhez hasonlóan a CHXDTPA ligandum esetében is szükség volt a termék preparatív HPLC-vel történő tisztítására.<sup>103,104</sup>



5. ábra. A CHXDTPA ligandum szintézise

### N-Boc-*transz*-1,2-ciklohexándiamin (5)

*Transz*-1,2-ciklohexándiamin (5,00 g, 43,8 mmol) 100 cm<sup>3</sup> dioxánnal készült oldatához lassan di-*tert*-butil di-karbonát (1,20 g, 5,50 mmol) 30 cm<sup>3</sup> dioxánnal készült oldatát csepegtettük, majd az elegyet egy napig szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az oldószert és a kapott nyerterméket 40 cm<sup>3</sup>

vízben oldottuk, majd kiszűrtük a fel nem oldódó csapadékot. A szűrletet 3×30 cm<sup>3</sup> diklórometánnal extraháltuk, és az összegyűjtött szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottuk. A szerves oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítását követően 1,12 g (95,0%) barna olajat kaptunk. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,2-1,5 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1,62 (s, 9H, *t*Boc), 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,50 (dt, 1H, CHN), 3,30 (m, 1H, CHN), 4,6 (m, 1H, NH).

#### **N-Boc-N'-(2-N''-Boc-aminoetil)-*transz*-1,2-diaminociklohexán (6)**

Az N-Boc-*transz*-1,2-ciklohexándiamin (1,12 g, 5,23 mmol) 50 cm<sup>3</sup> acetonitrillel készült oldatához kálium-karbonátot (3,00 g, 21,7 mmol) adtunk bázisként, majd erőteljes kevertetés közben lassan belecsepegtettük az N-Boc-brómetilamin alkilezőszer 50 cm<sup>3</sup> acetonitrillel készült oldatát. Az alkilezőszer teljes mennyiségének hozzáadását követően az elegyet további két napon keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően szűréssel eltávolítottuk a feleslegben alkalmazott bázist, majd a szűrletet bepárooltuk és hűtőben tároltuk. A tárolás során az oldatból néhány napon belül sárga kristályok váltak ki. A kristályokat szűrtük, levegő átszívásával tömegállandóságig szárítottuk, ami 1,30 g (91,5%) terméket eredményezett. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,50-1,35 (m, 6H), 1,40-1,50 (2 s, 18H), 1,72 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 5,0 (m, 2H).

#### **N-(2-aminoetil)-*transz*-1,2-diaminociklohexán hidrobromid (7)**

Az előző lépésben előállított Boc védőcsoportokat tartalmazó amint (1,30 g, 3,64 mmol) 15 cm<sup>3</sup> etanolban oldottuk fel, majd 1 cm<sup>3</sup> tömény hidrogénbromidot adtunk hozzá és egy éjszakán keresztül reflux hőmérsékleten kevertettük inert (Ar) atmoszférában. A reakció lejátszódását követően az oldószert és a fölös mennyiségű HBr-ot rotációs vákuumbepárló segítségével távolítottuk el, majd a terméket 10 cm<sup>3</sup> acetonitrilből kristályosítottuk át. A kivált fehér szilárd anyagot szűrtük, hideg acetonitrillel mostuk és

levegőátzivattással tömegállandóságig szárítottuk. A termék 0,87 g (99,0%) lett. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,3-1,7 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,2 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 3,35-3,70 (m, 6H).

**N-(2-aminoetil)-*transz*-1,2-diaminociklohexán-N,N',N''-penta-*terc*-butilacetát (8)**

Az előző lépésben előállított amint (0,87 g, 3,65 mmol) 150 cm<sup>3</sup> acetonitrilben oldottuk fel, majd kálium-karbonát (10,21 g, 73,9 mmol) jelenlétében egy órán keresztül kevertettük. Ezt követően inert Ar atmoszféra alatt öt ekvivalensnyi *terc*-butilbromacetát (3,60 g, 18,5 mmol) acetonitriles oldatát csepegtettünk a szuszpenzióhoz. Az alkilezőszer hozzáadását követően további két napig reflux hőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet, majd a csapadékot (a visszamaradt bázis, ill. keletkező KBr keverékét) kiszűrtük a reakcióelegyből. A szűrletből rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az acetonitril oldószert, majd a nyersterméket 100 cm<sup>3</sup> vízben oldottuk fel és 3×50 cm<sup>3</sup> kloroformmal extraháltuk. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk, ami 1,81 g (67,3%) szilárd terméket eredményezett. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 1,25 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 45H), 1,8 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H), 2,6-3,2 (m, 8H), 3,3-3,75 (m, 8H).

**CHXDTPA, N-(2-aminoetil)-*transz*-1,2-diaminociklohexán-N,N',N''-pentaecetsav (9)**

A *terc*-butil-védőcsoportok eltávolításához az előző lépésben kapott észterhez (1,81 g, 2,49 mmol) 50 cm<sup>3</sup> 6 M sósavat adtunk és egy éjszakán keresztül kevertettük Ar atmoszféra alatt, reflux hőmérsékleten. A reakció lejátszódása után rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottuk az oldószert és a végtermék tisztítását preparatív folyadékkromatográfias technikával végeztük Luna 10 μ C18(2)-as 100 Å 250 × 21,20 mm hosszúságú

preparatív kolonna használatával. Az eluens 0,005 M trifluor-ecetsav vizes oldata és acetonitrilt volt, melynek a mennyisége 5%-ról nőtt 8 perc alatt 10%-ra. A kromatogramon két csúcs volt elkülöníthető, melyek közül a kisebb retenciós idővel jellemzhető vegyület bizonyult a terméknek, míg a második kisebb csúcs a CDTA-hoz tartozott, amely melléktermékként keletkezett a szintézis során. Az elválasztást követően a TFA-t többszöri híg HCl-oldatból történő liofilizálással távolítottuk el, ami 0,20 g (18,0%) HPLC tisztaságú (>99%) komplexképzőt eredményezett.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 0,9-1,3 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,6-4,0 (széles multiplettek, 16H).

## V. Eredmények és értelmezésük

### V.1. Mn<sup>2+</sup>-ion nyíltláncú ligandumokkal alkotott komplexei

#### V.1.1. A *cisz*-CDTA és *transz*-4HETCDTA ligandumok egyensúlyi vizsgálata

A *cisz*-CDTA és *transz*-4HETCDTA ligandumok protonálódási állandóit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. A kapott állandókat az 1. táblázatban tüntettük fel a *transz*-CDTA és EDTA ligandumok megfelelő értékeivel együtt.

**1. táblázat.** A *transz*-4HETCDTA, *cisz*-CDTA, *transz*-CDTA és EDTA ligandumok protonálódási állandói (25 °C, *I* = 0,15 M NaCl).

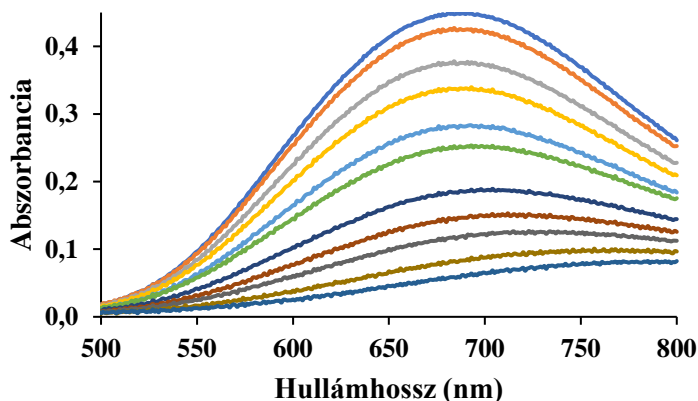
	<i>transz</i> -4HETCDTA	<i>cisz</i> -CDTA	<i>transz</i> - CDTA <sup>105</sup>	EDTA <sup>105</sup>
log $K_1^H$	8,99 (2)	11,00 (1)	9,54	9,28
log $K_2^H$	5,75 (3)	5,20 (1)	5,97	6,04
log $K_3^H$	3,67 (3)	3,41 (1)	3,60	2,72
log $K_4^H$	2,47 (4)	2,30 (1)	2,52	1,99
log $K_5^H$	1,37 (4)	1,41 (1)	1,46	1,11
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	22,25	23,32	23,09	21,14

A *cisz*-CDTA első protonálódási állandója több mint egy nagyságrenddel nagyobb, mint azt a *transz*-származék esetében tapasztalták. A különbséget a Na(*transz*-CDTA)-komplex viszonylag nagy stabilitási állandójával (log  $K_{NaL}$  = 4,4) tudjuk értelmezni.<sup>106</sup> A *cisz*-CDTA két iminodiacetát csoportja kisebb méretű koordinációs kalitkát hoz létre, mint a *transz*-CDTA, így ebben az esetben sokkal kisebb a Na<sup>+</sup>-komplex stabilitása, így az nincs hatással a mért (látszólagos) protonálódási állandóra. Ugyanakkor 0,1 M KCl ionerősség

mellett a *transz*-CDTA első protonálódási állandója 11,70, mivel a nagyobb méretű  $K^+$ -ionnal már jóval gyengébb a kölcsönhatás.<sup>106</sup>

A *transz*-4HETCDTA esetében az amin nitrogének bázicitása kisebb ( $\Delta \log K_1^H = 0,5$  és  $\Delta \log K_2^H = 0,2$ ) a *transz*-CDTA megfelelő értékeihez képest, ami a triazol gyűrű kis mértékű elektronszívó hatásával értelmezhető.

A protonálódási állandók meghatározását követően vizsgáltuk a ligandumok  $Mn^{2+}$ -ionnal és különböző eszenciális fémionokkal ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  és  $Zn^{2+}$ ) képződő komplexeinek egyensúlyai is. A  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ - és  $Zn^{2+}$ -ionok esetében pH-potenciometriás, a  $Mn^{2+}$ -ion esetében pH-potenciometriás és  $^1H$ -relaxometriás technikát, míg a  $Cu^{2+}$ -ion esetében a pH-potenciometria mellett UV-látható spektrofotometriás módszert alkalmaztunk a stabilitási és protonálódási állandók meghatározására. Mivel a  $Cu^{2+}$ -komplexek már  $pH < 2$  alatt képződnek, ezért ebben az esetben  $I = 1,0$  M ( $Na^+ + H^+$ ) $Cl^-$  ionerősség mellett dolgoztunk. A 6. ábrán a  $Cu(cisz\text{-}CDTA)$  esetében mért abszorpciós spektrumok láthatók. A számítások során a pH-potenciometriás és spektrofotometriás mérési eredményeket szimultán illesztettük.



**6. ábra.** A  $Cu(cisz\text{-}CDTA)$ -komplex abszorpciós spektrumai különböző savkoncentrációknál.  $c_{lig} = 3,53$  mM,  $c_{Cu^{2+}} = 3,41$  mM,  $25$  °C,  $I = 1,0$  M ( $Na^+ + H^+$ ) $Cl^-$ , felülről lefelé a teljes savkoncentráció rendre 12,1; 18,8; 33,9; 49,0; 75,9; 101; 157; 205; 253; 350; 462 mM.

Az egyensúlyi mérések segítségével meghatározott stabilitási állandókat a 2. táblázatban tüntettük fel, ahol az EDTA, ill. *transz*-CDTA ligandumokkal képződő komplexek adatai ugyancsak szerepelnek.

**2. táblázat.** A *transz*-4HETCDTA, *cisz*-CDTA, *transz*-CDTA és EDTA ligandumok fémkomplexeinek stabilitása és protonálódási állandói, valamint a pMn értékek (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

		<i>transz</i> - 4HETCDTA	<i>cisz</i> -CDTA	<i>transz</i> - CDTA <sup>105</sup>	EDTA <sup>105</sup>
Mg <sup>2+</sup>	log $K_{ML}$	8,69 (1)	9,01 (2)	9,14	7,61
	log $K_{MHL}$	-	4,72 (6)	3,53	-
Ca <sup>2+</sup>	log $K_{ML}$	9,86 (1)	9,65 (2)	10,23	9,53
	log $K_{MHL}$	3,50 (2)	4,55 (5)	3,58	2,92
Zn <sup>2+</sup>	log $K_{ML}$	16,08 (1)	17,06 (1)	16,75	15,92
	log $K_{MHL}$	2,58 (1)	2,76 (1)	2,57	3,23
	log $K_{MH2L}$	1,63 (3)	-	1,58	1,50
Cu <sup>2+</sup>	log $K_{ML}$	18,30 (2)	18,3 (1)	19,78	19,02
	log $K_{MHL}$	3,02 (2)	3,65 (3)	2,91	3,15
	log $K_{MH2L}$	1,46 (2)	-	1,10	2,04
Mn <sup>2+</sup>	log $K_{ML}$	13,80 (3)	14,19 (2)	14,32 <sup>9</sup>	12,46 <sup>9</sup>
	log $K_{MHL}$	2,56 (5)	2,85 (3)	2,90 <sup>9</sup>	2,95 <sup>9</sup>
	log $K_{MH2L}$	-	-	1,89 <sup>9</sup>	- <sup>9</sup>
	pMn <sup>a</sup>	8,62	7,82	8,68	7,83

<sup>a</sup> Tóth és mtsai.<sup>107</sup> által javasolt módszerrel számított érték ( $c_{Mn^{2+}} = c_{lig} = 0,01$  mM és pH = 7,4)

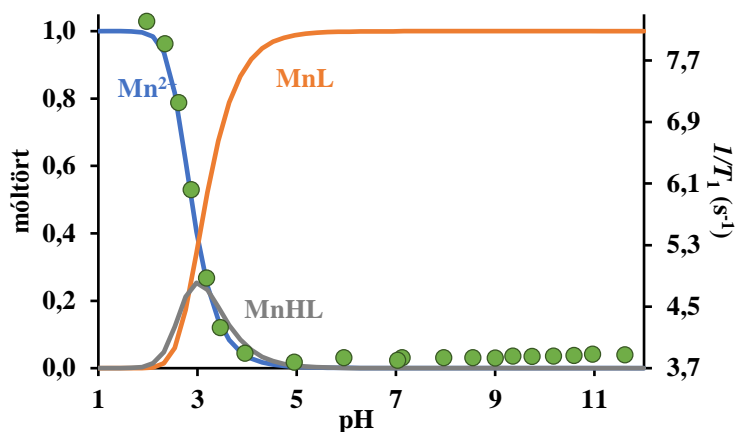
A 2. táblázat adatai alapján a *cisz*-CDTA-komplexek stabilitási állandó értékei jó közelítéssel megegyeznek a *transz*-CDTA megfelelő értékeivel. A jobb összehasonlíthatóság érdekében kiszámoltuk a pMn értékeket ( $pMn = -\log [Mn^{2+}]_{szabad}$ ; pH = 7,4) is. Ez az érték minél nagyobb, annál nagyobb a komplex látszólagos stabilitása és kevesebb a szabad fémion az alkalmazott körülmények között ( $c_{Mn} = c_{lig} = 0,01$  mM és pH = 7,4). A számított pMn érték



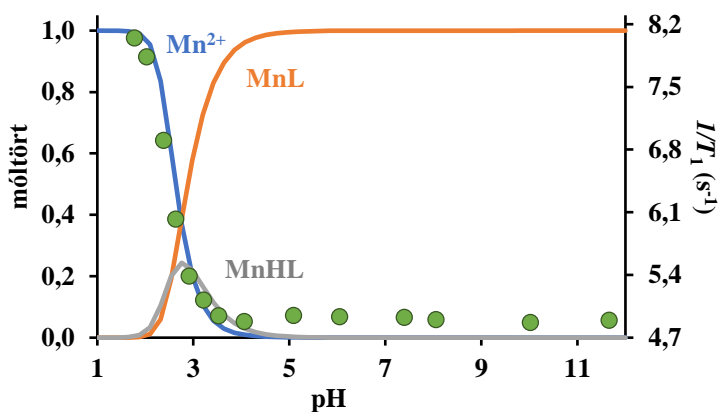
kisebnek adódott a *cisz*-CDTA esetében a *transz*-származékhoz képest, ami a ligandumok bázicitásbeli különbségével értelmezhető.

A *transz*-4HETCDTA-komplexeinek stabilitási állandói kisebbek a *transz*-CDTA megfelelő állandóinál, ami szintén összhangban van a ligandumok bázicitásbeli különbségével. Ebben az esetben azonban a pMn értékek gyakorlatilag megegyeztek, ami arra utal, hogy a ligandum fémion iránti affinitását (a komplexek látszólagos stabilitását pH = 7,4-en) nem befolyásolja számottevően a *transz*-4HETCDTA triazol egysége. Így az egyensúlyi adatok alapján (log  $K_{MnL}$  és pMn) a  $Mn^{2+}$ -ion komplexálására a *transz*-4HETCDTA ligandum legalább olyan jó, mint a *transz*-CDTA anyavegyület.

A  $Mn^{2+}$ -komplexek esetében az egyensúlyi modell igazolása érdekében (ill. a komplexképződés pH-tartományának az alátámasztására)  $^1H$ -relaxometriás vizsgálatokat is végeztünk, mely vizsgálatok során a ligandumot és fémiont tartalmazó oldat  $1/T_1$  értékeit határoztuk meg különböző pH értékeken (7. ábra a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$  és 8. ábra a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ ). Az ábrák alapján látható, hogy a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$  pH = 4,5, míg a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$  esetében pH = 3,8 felett a relaxivitás érték gyakorlatilag állandó, amelyből arra következtethetünk, hogy ebben a pH tartományban kizárólag a MnL komplex van jelen az oldatban. Kisebb pH-n a  $Mn^{2+}$ -ion komplexből való felszabadulásának köszönhetően növekszik az  $1/T_1$  érték, mivel a  $Mn^{2+}$ -ion esetében ez a paraméter nagyobb ( $7,92\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), mint a komplexekre jellemző relaxivitás ( $3,79\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$  és  $4,56\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$  esetében). Mivel a kapott  $1/T_1 - \text{pH}$  görbék lefutása jó egyezést mutat a pH-potenciometriás eredményekből számított eloszlásgörbékkel, így megállapíthatjuk, hogy a javasolt egyensúlyi modellek kielégítően leírják a  $Mn^{2+}$ -komplexek egyensúlyi rendszereit.



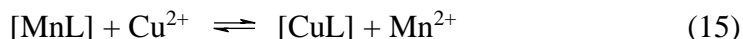
7. ábra. A Mn(*cis*-CDTA)-komplex eloszlásdiagramja és a kísérletileg meghatározott relaxitás változása a pH-függvényében (zöld pontok). ( $c_{\text{Mn}} = c_{\text{lig}} = 1,0 \text{ mM}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $20 \text{ MHz}$ ).



8. ábra. A Mn(*trans*-4HETCDTA)-komplex eloszlásdiagramja és a kísérletileg meghatározott relaxitás változása a pH-függvényében (zöld pontok). ( $c_{\text{Mn}} = c_{\text{lig}} = 1,0 \text{ mM}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,15 \text{ M NaCl}$ ,  $20 \text{ MHz}$ ).

### V.1.2. A $Mn(cisz\text{-}CDTA)$ - és $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ -komplexek kinetikai sajátosságai

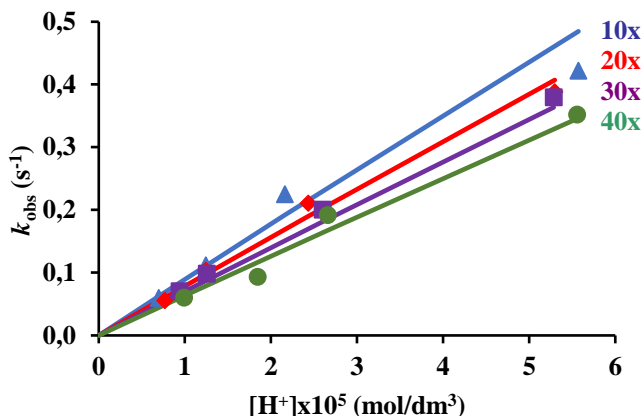
Annak ellenére, hogy az élő szervezet képes a  $Mn^{2+}$ -ion kiürítésére, nagyobb mennyiségű  $Mn^{2+}$ -ion komplexeiből történő felszabadulása kóros állapothoz, ún. manganizmushoz vezethet. Ennek elkerülésére, a toxikus hatások csökkentése érdekében a  $Mn^{2+}$ -komplexek esetében is kiemelt jelentőségű a kelátok inertségének vizsgálata és finomhangolása.<sup>108</sup> Annak érdekében, hogy a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$ - és a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ -komplexek inertségéről információt szerezzünk, vizsgáltuk a komplexek  $Cu^{2+}$ -ion indukált fémioncsere reakcióit (15. egyenlet). A kicserélődési reakciókat a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$  esetében stopped-flow módszerrel, míg a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$  esetében konvencionális UV-látható spektrofotometriás módszerrel követtük. A kicserélő  $Cu^{2+}$ -iont 10-40-szeres feleslegben alkalmaztuk, hogy biztosítsuk a pszeudo-elsőrendű feltételeket.



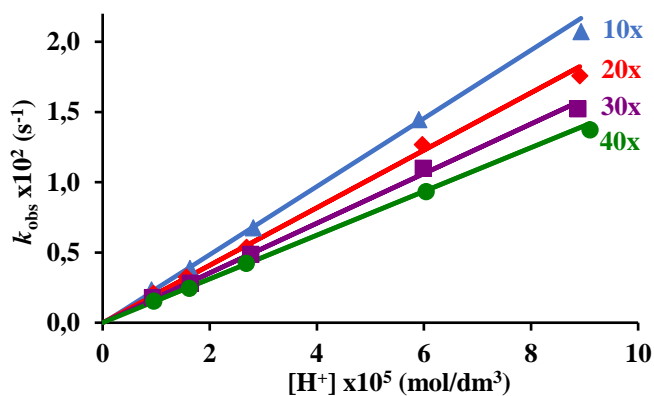
Pszeudo-elsőrendű körülmények között a fémioncsere reakció sebessége a 16. egyenlettel írható le, melyben a  $k_{obs}$  a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó,  $[MnL]_t$  pedig a  $Mn^{2+}$ -komplexek teljes koncentrációja.

$$-\frac{d[MnL]_t}{dt} = k_{obs}[MnL]_t \quad (16)$$

A 9. és 10. ábrán a  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$ - és a  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ -komplexek esetében kapott pszeudo-elsőrendű sebességi állandók láthatók az alkalmazott savkoncentráció függvényében, különböző fémionfeleslegek mellett.



9. ábra. A  $\text{Mn}(\text{cis-CDTA})$ -komplex fémioncsere reakcióját jellemző pszeudo-elsőrendű sebességi állandó értékek a szabad savkoncentráció függvényében, különböző fémionfeleslegek mellett.



10. ábra. A  $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ -komplex fémioncsere reakcióját jellemző pszeudo-elsőrendű sebességi állandó értékek a szabad savkoncentráció függvényében, különböző fémionfeleslegek mellett.

A  $k_{\text{obs}}$  értékek mindkét komplex esetében lineáris függést mutatnak az alkalmazott savkoncentrációval, míg állandó pH-n csökkennek a fémion koncentrációjának a növekedésével. Ezen adatokból arra következtetünk, hogy a komplexek disszociációja a körülményeink között spontán ( $k_0$ ) és savkatalizált úton ( $k_1$ ) történhet meg, míg a fémionnak inhibiáló hatása van. A 6. és 7. ábrákon bemutatott függés azzal értelmezhető, hogy a komplex proton-

asszisztált disszociációja a sebességmeghatározó lépés, amit a  $\text{Cu}^{2+}$ -komplex gyors képződése követ. A  $\text{Cu}^{2+}$ -ion koncentrációjának növelésével jelentkező reakciósebesség csökkenés mindkét komplex esetében egy stabilis, katalitikusan nem aktív („dead-end”) kétmagvú  $\text{MnLCu}$  komplex képződésével értelmezhető. A lehetséges reakcióutakat figyelembe véve így a komplex disszociációja a 17. egyenlettel fejezhető ki:

$$-\frac{d[\text{MnL}]_t}{dt} = k_0[\text{MnL}] + k_1[\text{MnL}][\text{H}^+] \quad (17)$$

ahol  $k_0$  és  $k_1$  az  $\text{MnL}$  komplex (spontán és savasszisztált) disszociációjának sebességi állandói.

A  $k_{\text{obs}}$  értékek a 6. és 7. ábra adatai szerint lineárisan nőnek a  $\text{H}^+$  és csökkennek a  $\text{Cu}^{2+}$  koncentráció növelésével. Ezt úgy értelmezhetjük, hogy a reakció döntően a  $\text{Mn}(\text{HL})$  protonált komplex disszociációjával megy végbe, de a kis mennyiségben képződő protonált komplexek koncentrációját csökkenti a kétmagvú,  $\text{MnLCu}$  komplexek képződése (a  $\text{H}^+$ - és  $\text{Cu}^{2+}$ -ionok versengenek a  $\text{MnL}$  komplexekhez történő kapcsolódásban).

Felhasználva, hogy  $[\text{MnL}]_t = [\text{MnL}] + [\text{MnHL}] + [\text{MnLCu}]$ , valamint a 16. és 17. egyenleteket a  $k_{\text{obs}}$  értéke a következő (18) egyenlettel adható meg:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{MnL}][\text{H}^+]}{1 + K_{\text{MnHL}}[\text{H}^+] + K_{\text{MnLCu}}[\text{Cu}^{2+}]} \quad (18)$$

Mivel a  $K_{\text{MnHL}}[\text{H}^+]$  értéke meglehetősen kicsi a pH 4,0 – 5,0 tartományban, így ez a tag a számolás során elhanyagolható, amivel a 19. egyenlethez jutottunk:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+]}{1 + K_{\text{MnLCu}}[\text{Cu}^{2+}]} \quad (19)$$

A 19. egyenletet felhasználó illesztés során kapott eredményeket a 3. táblázatban tüntettük fel, amely táblázat tartalmazza Mn(*transz*-CDTA)- és Mn(EDTA)-komplexek disszociációjára jellemző sebességi állandók értékeit is.

**3. táblázat.** A Mn(*transz*-4HETCDTA)-, Mn(*cisz*-CDTA)-, Mn(*transz*-CDTA)- és Mn(EDTA)-komplexek disszociációs kinetikáját jellemző paraméterek (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

	<i>transz</i> -4HETCDTA	<i>cisz</i> -CDTA	<i>transz</i> -CDTA <sup>9</sup>	EDTA <sup>9</sup>
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$(2,97 \pm 0,08) \times 10^2$	$(1,02 \pm 0,09) \times 10^5$	$4,0 \times 10^2$	$5,2 \times 10^4$
$k_2$ (M <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	-	-	-	$2,3 \times 10^8$
$k_3$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	-	-	-	45
$K_{MnLCu}$	53 ± 8	79 ± 23	79	-
log $K_H^a$	2,56 (5)	2,85 (3)	2,90	2,95
$t_{1/2}$ (óra) <sup>b</sup>	16,2	0,47	12,1	0,076

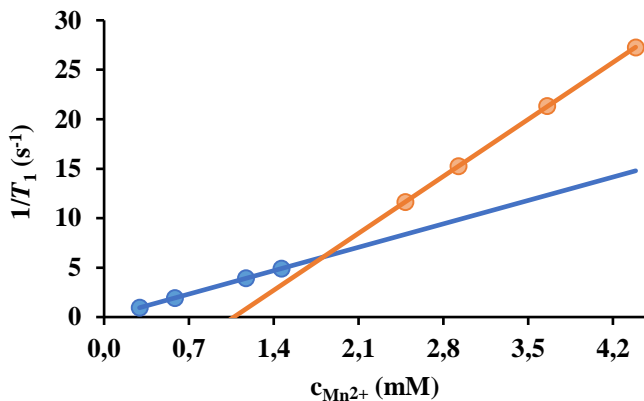
<sup>a</sup> pH-potenciometriával meghatározott érték

<sup>b</sup> pH = 7,4;  $c_{Cu^{2+}} = 0,001$  mM

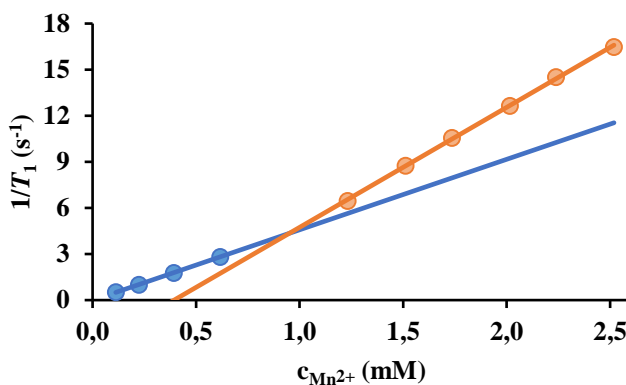
A Mn(*cisz*-CDTA)  $k_1$  sebességi állandója mintegy 250-szer nagyobb, mint a Mn(*transz*-CDTA) megfelelő állandója, ez a különbség természetesen a pH = 7,4-re extrapolált (számított) felezési időkből is megmutatkozik. Ezek alapján a Mn(*cisz*-CDTA) egy kevésbé inert komplex, így a *transz*-származék alkalmasabb platformot jelent inertebb Mn<sup>2+</sup>-komplexek jövőbeni tervezésére. Ugyanakkor a Mn(*transz*-4HETCDTA)  $k_1$  és  $t_{1/2}$  értékei azt mutatják, hogy a triazol gyűrű jelenlétének köszönhetően kismértékben javul a komplex inertisége. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a ciklohexán gyűrű a 4-es pozícióban történő helyettesítésének eredményeként merevebb gyűrűhöz jutunk, ami összességében növeli az inertiséget. Emellett a ligandum protonálódási állandójának a csökkenése is szerepet játszhat a  $k_1$  érték csökkenésében.

### V.1.3. A $Mn(cisz\text{-}CDTA)$ - és $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ -komplexek relaxációs paramétereinek meghatározása

A  $Mn^{2+}$ -komplexek relaxitás értékének meghatározásához a ligandumot titráltuk  $Mn^{2+}$ -ionnal  $pH = 7,4$ -nél, és mértük a  $1/T_1$  relaxáció sebességeket (11. és 12. ábra).



11. ábra. A  $Mn(cisz\text{-}CDTA)$ -komplex relaxitásának meghatározása (20 MHz, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl,  $c_{lig} = 1,81$  mM,  $pH = 7,4$ )

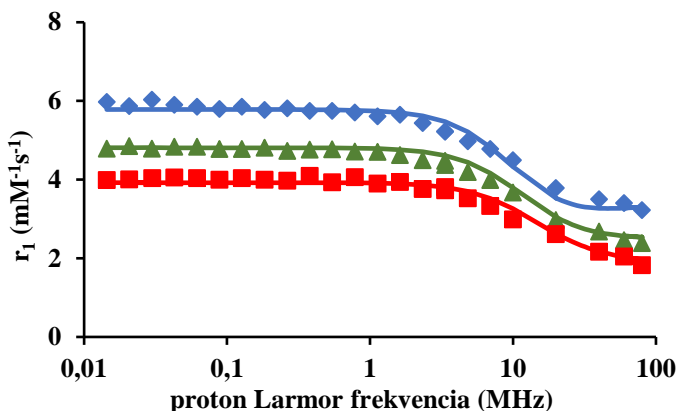


12. ábra. A  $Mn(transz\text{-}4HETCDTA)$ -komplex relaxitásának meghatározása (20 MHz, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl,  $c_{lig} = 0,95$  mM,  $pH = 7,4$ )

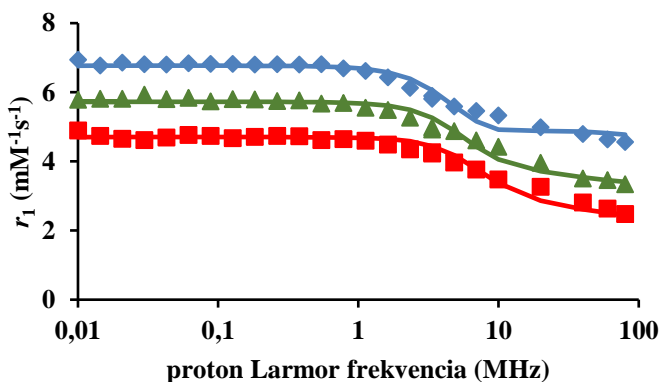
A kapott moláris relaxivitas értékeket a 4. táblázatban tüntettük fel. A táblázat adatai alapján megállapítottuk, hogy a Mn(*cisz*-CDTA) relaxivitas nem különbözik lényegesen a hasonló molekulatömegű Mn(*transz*-CDTA) és a Mn(EDTA) értékeitől, míg a Mn(*transz*-4HETCDTA) esetében a relaxivitas érték ezeknél nagyobbak adódott. Mivel a Mn(*transz*-CDTA)- és a Mn(EDTA)-komplexek belső koordinációs szférájában egy-egy vízmolekula található, ezért (a hasonló relaxivitas értékek miatt) az általunk vizsgált Mn<sup>2+</sup>-komplexekről is feltételezhetjük, hogy azokban a fémiont a ligandum donoratomjai mellett egy vízmolekula is koordinálja. A vízmolekula jelenlétét a komplexben <sup>17</sup>O-NMR spektroszkópiás méréseink is alátámasztották, valamint a Mn(*cisz*-CDTA) esetében DFT számolásokkal is igazoltuk.

Annak érdekében, hogy információt szerezzünk a komplexek relaxációs tulajdonságairól, <sup>1</sup>H-NMRD méréseket végeztünk 0,01 – 80 MHz tartományban három különböző hőmérsékleten (25, 37 és 50 °C). Az NMRD görbék mindkét komplex esetében a kis molekulatömegű, gyorsan mozgó komplexekre jellemző lefutásúak (13. és 14. ábra). A hőmérséklet növelésével csökken a relaxivitas érték, ami szintén a komplexek gyors oldatbeli dinamikájára utal.



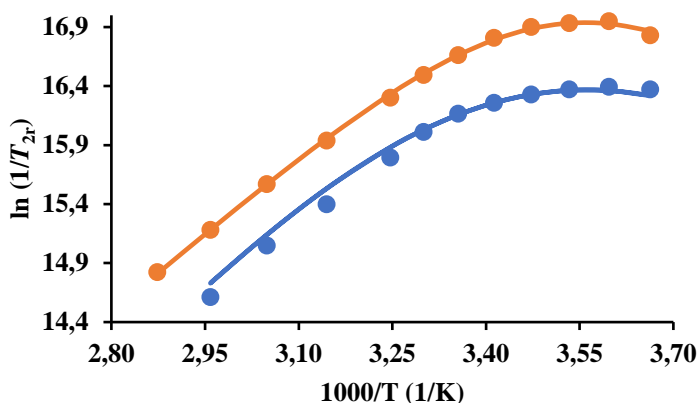


**13. ábra.** A Mn(*cis*-CDTA)-komplex  $^1\text{H}$ -NMRD profilja különböző hőmérsékleteken (25 °C – kék, 37 °C – zöld, 50 °C – piros). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztéseket adják meg.



**14. ábra.** A Mn(*transz*-4HETCDTA)-komplex  $^1\text{H}$ -NMRD profilja különböző hőmérsékleteken (25 °C – kék, 37 °C – zöld, 50 °C – piros). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztéseket adják meg.

A Mn(*cis*-CDTA)- és a Mn(*transz*-4HETCDTA)-komplexek vízcseresebességéről ( $k_{\text{ex}}^{298}$ )  $^{17}\text{O}$ -NMR spektroszkópiás módszerrel nyerhetünk információt. Ezen mérés során 9,4 T térerőn mértük egy diamágneses referencia (pH = 3,3 HClO<sub>4</sub> oldat) és a komplexek oldatában a longitudinális ( $T_1$ ) és transzverzális ( $T_2$ ) relaxációs időket (15. ábra), valamint a  $^{17}\text{O}$ -jel kémiai eltolódását.



**15. ábra.** A Mn(*cisz*-CDTA)-komplex (kék) és a Mn(*transz*-4HETCDTA)-komplex (narancssárga) diamágneses effektussal korrigált transzverzális <sup>17</sup>O relaxáció sebességének természetes logaritmus a hőmérséklet reciprokának függvényében (B = 9,4 T). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztések eredményeit mutatják.

Mivel a referencia és a komplexek  $T_1$  értékei közel azonosnak adódtak, ezért csak az  $1/T_{2r}$  értékeket illesztettük. Az  $1/T_{2r}$  értékeket a Swift-Connick egyenletekkel (Függelék) illesztettük, feltételezve az elektronspin relaxációnak egy exponenciális függvény szerinti változását.<sup>109,110</sup> Így meg tudtuk határozni a paramágneses fémionhoz koordinálódó vízmolekula cseresebességét, annak aktiválási entalpiáját ( $\Delta H^\ddagger$  (kJ mol<sup>-1</sup>) és a Mn<sup>2+</sup>-ion elektronrelaxációjának a sebességét ( $1/T_{1e}$ <sup>298</sup>) is. Az <sup>1</sup>H-NMRD mérések eredményeit a Solomon-Bloembergen-Morgan<sup>111</sup> és a Freed<sup>112</sup> modellek segítségével számítottuk. A <sup>17</sup>O-NMR és az <sup>1</sup>H-NMRD mérések eredményeit együtt illesztettük, és a kapott adatokat a 4. táblázatban tüntettük fel, míg a kísérleti eredmények és az illesztett görbék a 10-12. ábrán láthatók.

**4. táblázat.** A  $^{17}\text{O}$ -NMR és  $^1\text{H}$ -NMRD mérésekből számolt vízcseresebesség és relaxációs paraméterek a  $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ -,  $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$ -,  $\text{Mn}(\text{transz-CDTA})$ - és  $\text{Mn}(\text{EDTA})$ -komplexek esetében.

	<i>transz-</i> <b>4HETCDTA</b>	<i>cisz-CDTA</i>	<i>transz-</i> <b>CDTA</b> <sup>113</sup>	<b>EDTA</b> <sup>114</sup>
$r_1$ ( $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	4,56	3,79	3,65	3,23
$k_{\text{ex}}^{298}$ ( $\times 10^7 \text{ s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	17,6±4,4	22,5±0,5	14,0	47,1
$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	36,2±2,8	42,0±0,8	42,5	33,3
$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	+34±7	+56±4	54	-
$A_{\text{O}}/\hbar$ ( $10^6 \text{ rad s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	40	-42,7±0,9	4,2	-40,5
$1/T_{1e}^{298}$ ( $\times 10^7 / \text{s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	7±2,4	27,0±0,5	0,65	-
$E_{\text{rH}}$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) <sup>c</sup>	26,2±1,4	20,4±0,7	-	21,8
$\tau_{\text{rH}}^{298}$ (ps) <sup>c</sup>	105±5	74±2	-	57

<sup>a</sup> 20 MHz-en mért adat; <sup>b</sup>  $^{17}\text{O}$ -NMR méréssel meghatározott adat; <sup>c</sup>  $^1\text{H}$ -NMRD méréssel meghatározott adat

$r_1$  paramágneses relaxivitás  
 $k_{\text{ex}}^{298}$  vízcseresebesség  
 $\Delta H^\ddagger$  vízcseresebesség aktiválási entalpiája  
 $\Delta S^\ddagger$  vízcseresebesség aktiválási entrópiája  
 $A_{\text{O}}/\hbar$  hiperfinom csatolási állandó  
 $1/T_{1e}^{298}$  fémion elektronrelaxációjának sebessége  
 $E_{\text{rH}}$  komplex rotációjának aktiválási energiája  
 $\tau_{\text{rH}}^{298}$  rotációs-korrelációs idő

A  $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$  vízcseresebessége a  $\text{Mn}(\text{transz-CDTA})$  értékével közel azonos, ami várható is, mivel a fémion közvetlen koordinációs környezete a két komplexben megegyezik. A  $\text{Mn}(\text{cisz-CDTA})$ -komplexnél nem számottevően ugyan, de gyorsabb a vízcseré. Ugyanakkor ezek a vízcseresebességek alatta maradnak a  $\text{Mn}(\text{EDTA})$ -komplex esetében mért értéknek, ami azzal magyarázható, hogy az EDTA flexibilis szerkezete megkönnyíti az átrendeződést a vízcseré folyamata során. A pozitív entrópia értékekből a vízcseré disszociatív mechanizmus szerinti lejátszódását valószínűsítjük, ami nem meglepő a heves koordinációjú  $\text{Mn}^{2+}$ -komplexek esetében. A  $\text{Mn}(\text{transz-4HETCDTA})$ -komplexre számított nagy rotációs-

korrelációs idő magyarázatul szolgál a komplex nagy relaxivitás értékére. A rotációs-korrelációs idő és a komplex relaxivitása közötti kapcsolatot korábban Tóth É. és munkatársai vizsgálták.<sup>115</sup>

## V.2. A $Gd^{3+}$ -ion nyíltláncú ligandumokkal alkotott komplexei

### V.2.1. A PhDTPA és CHXDTPA ligandumok egyensúlyi vizsgálata

Az egyensúlyi vizsgálatokat a PhDTPA és CHXDTPA komplexképzők esetében szintén a ligandumok protonálódási állandóinak meghatározásával kezdtük, melyet pH-potenciometriás módszerrel végeztünk el 25 °C-on, 0,15 M NaCl ionerősség mellett (5. táblázat).

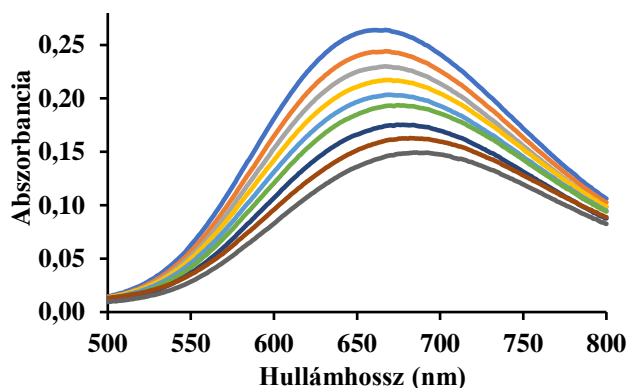
**5. táblázat.** A PhDTPA, a CHXDTPA és a DTPA ligandumok protonálódási állandóinak az összehasonlítása (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

	PhDTPA	CHXDTPA	DTPA <sup>116</sup>
$\log K_1^H$	10,18 (2)	10,65 (2)	9,93
$\log K_2^H$	5,54 (4)	9,16 (3)	8,37
$\log K_3^H$	3,95 (4)	5,07 (4)	4,18
$\log K_4^H$	2,81 (6)	2,92 (4)	2,71
$\log K_5^H$	1,59 (8)	2,60 (4)	2,00
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	24,06	30,40	27,19

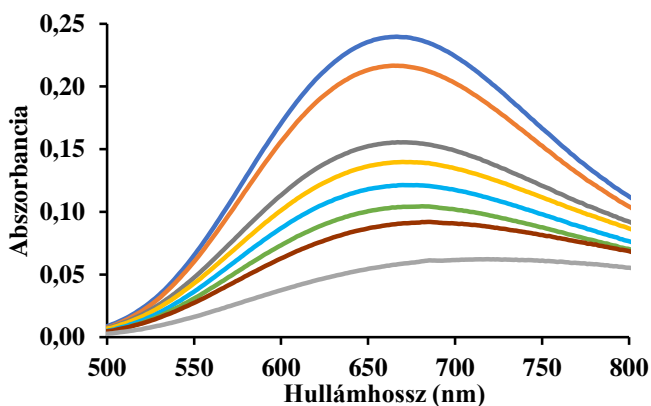
Ahogy az az 5. táblázat adataiból látható, mindegyik DTPA-származék esetében öt protonálódási állandót tudunk meghatározni pH-metriás módszerrel. Az első két állandó a nitrogének, a harmadik állandó a harmadik nitrogén vagy egy acetátcsoport, míg a további két állandó az acetátcsoportok protonálódásához rendelhető. A PhDTPA első protonálódási állandója közel azonos a DTPA megfelelő állandójával, amiből arra következtethetünk, hogy ez a fenilénsoporthoz nem kapcsolódó nitrogénatom protonálódását jelenti. A második protonálódási állandó értékében nagymértékű csökkenés tapasztalható, ami a fenilénsoport elektronszívó hatásának következménye. Hasonlót tapasztaltak a PhDTA protonálódási állandói esetében is.<sup>11</sup> A CHXDTPA esetében ugyanakkor az egyes állandók nagyobbak adódtak a

DTPA értékeihez képest, amelyet a ligandum merevebb, előredezett szerkezetével lehet értelmezni. A *transz*-CDTA ligandumok protonálódási állandói az EDTA liganduméhoz képest szintén nagyobbak, amit ugyancsak a ligandum előredezett szerkezetével értelmeztek.<sup>9</sup> Az összbázicitás értékek alapján elmondható, hogy a fenilénsoport bevezetése három nagyságrendnyi csökkenést, míg a ciklohexil-gyűrű hatására közel három nagyságrendnyi bázicitásbeli növekedést eredményezett az alapvegyülethez képest.

A protonálódási állandók ismeretében elvégeztük néhány esszenciális fémionnal (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> és Cu<sup>2+</sup>) kialakuló komplex stabilitási állandóinak a meghatározását is. A Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> és Zn<sup>2+</sup> esetében pH-potenciometriás módszert alkalmaztunk, míg a Cu<sup>2+</sup> esetében a pH-potenciometriát kiegészítettük UV-látható spektrofotometriás technikával, mivel ezen komplexek stabilitása kiemelkedően nagy és a titrálás (kezdeti) legsavasabb pontjában is már kvantitatív volt a komplexképződés (16. és 17. ábra). A titrálásokat 1:1, ill. 2:1 fém:ligandum arányoknál is elvégeztük, mivel ezen ligandumok esetében lehetőség van kétmagvú komplexek képződésére is. A Cu(PhDTPA)-komplex spektrofotometriás vizsgálata során a heptadentát BIMP ligandumot használtuk kompetíciós partnerként (amely Cu<sup>2+</sup>-ionnal képződő komplexének a stabilitási állandóját korábban több módszerrel is meghatározták)<sup>117</sup>. A Cu(CHXDTPA)-komplex esetében közvetlen UV-látható spektrofotometriás mérést végeztünk, amely vizsgálat során az egyensúlyi spektrumokat a savkoncentráció függvényében vettük fel a c<sub>H+</sub> = 0,02 - 0,25 M koncentráció tartományban.



**16. ábra.** A Cu(PhDTPA)-komplex abszorpciós spektrumai a BIMP kompetíciós ligandum koncentrációjának a függvényében.  $c_{\text{lig}} = 2,55 \text{ mM}$ ,  $c_{\text{Cu}^{2+}} = 2,56 \text{ mM}$ ,  $\text{pH} = 5,75$   $0,05 \text{ M}$  NMP puffer,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,15 \text{ M}$  NaCl, felülről lefelé a  $c_{\text{BIMP}}$ : 0,59; 1,48; 2,38; 3,56; 5,05; 7,42; 10,99; 17,52 és 24,94 mM.



**17. ábra.** A Cu(CHXDTPA)-komplex abszorpciós spektrumainak változása a savkoncentráció függvényében.  $c_{\text{lig}} = 1,97 \text{ mM}$ ,  $c_{\text{Cu}^{2+}} = 1,91 \text{ mM}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,15 \text{ M}$  NaCl, felülről lefelé a teljes savkoncentráció nő (0,02; 0,05; 0,08; 0,10; 0,12; 0,15; 0,18; 0,25 M).

A számítások során kapott stabilitási és protonálódási állandókat a 6. táblázatban hasonlítottuk össze a DTPA ligandum komplexeire publikált állandókkal.

**6. táblázat.** A PhDTPA, a CHXDTPA és a DTPA ligandumok esszenciális fémionokkal képződő komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

		<b>PhDTPA</b>	<b>CHXDTPA</b>	<b>DTPA</b> <sup>116</sup>
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	log $K_{ML}$	7,30 (1)	9,05 (1)	8,56 <sup>a</sup>
	log $K_{MHL}$	5,89 (1)	6,75 (3)	6,97 <sup>a</sup>
	log $K_{MH2L}$	-	-	4,68 <sup>a</sup>
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	log $K_{ML}$	8,57 (1)	10,54 (1)	10,63 <sup>b</sup>
	log $K_{MHL}$	4,80 (1)	5,73 (5)	6,02 <sup>b</sup>
	log $K_{MH2L}$	-	-	4,51 <sup>b</sup>
	log $K_{MH3L}$	-	-	3,39 <sup>b</sup>
	log $K_{M2L}$	-	-	2,21 <sup>b</sup>
<b>Zn<sup>2+</sup></b>	log $K_{ML}$	14,68 (3)	18,1 (2)	17,58
	log $K_{MHL}$	6,02 (1)	6,79 (4)	5,37
	log $K_{MH2L}$	2,57 (1)	2,67 (2)	2,38
	log $K_{MH3L}$	-	1,76 (6)	-
	log $K_{M2L}$	5,47 (3)	5,92 (9)	4,33
	log $K_{M2HL}$	2,5 (1)	-	-
	log $K_{M2L(OH)}$	8,05 (5)	6,7 (2)	-
	log $K_{M2L(OH)2}$	8,83 (4)	-	-
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	log $K_{ML}$	19,12 (1)	21,39 (8)	23,54
	log $K_{MHL}$	4,33 (1)	5,65 (3)	4,63
	log $K_{MH2L}$	2,77 (1)	2,96 (2)	2,67
	log $K_{MH3L}$	1,8 (1)	1,46 (2)	-
	log $K_{M2L}$	6,23 (1)	8,56 (1)	6,56
	log $K_{M2HL}$	2,15 (1)	-	-
	log $K_{M2L(OH)}$	8,01 (2)	-	-
	log $K_{M2L(OH)2}$	8,51 (1)	-	-

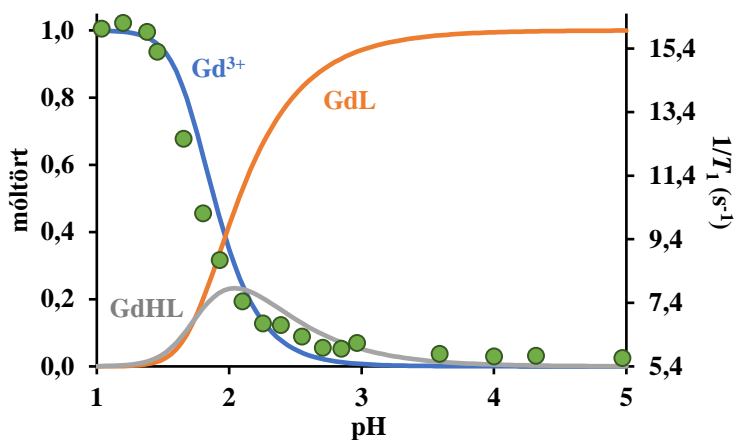
<sup>a</sup> 37 °C-on meghatározott adat<sup>118</sup><sup>b</sup> Baranyai Zs. nem publikált eredményei



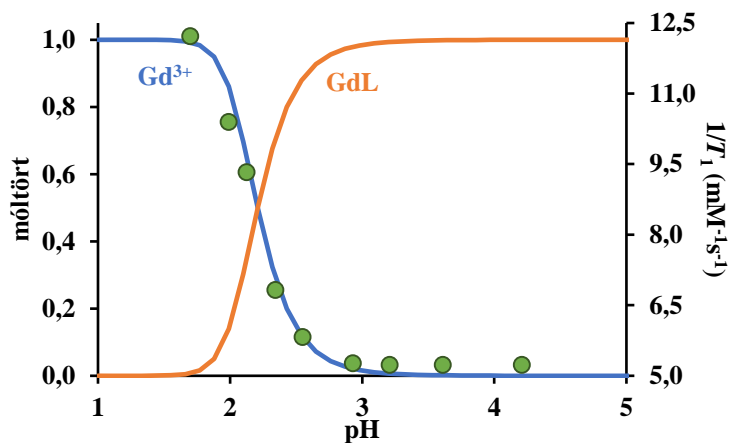
A  $Mg^{2+}$ - és a  $Zn^{2+}$ -komplexek esetében is azt tapasztaltuk, hogy a legnagyobb stabilitási állandójú komplex a CHXDTPA ligandummal képződik, míg a legkisebb stabilitású a PhDTPA komplexképzővel. Ebből a trendből „visszaköszön” a ligandumok bázicitásának alakulása az etilén „elem” *orto*-fenilén, ill. *transz*-ciklohexilén „egységekkel” való cseréje során.

A  $Mg^{2+}$ - és a  $Ca^{2+}$ -komplexeknél az egyensúlyi modell egy ML és egy protonált MHL részecskéből állt. A  $Zn^{2+}$ - és a  $Cu^{2+}$ -ionok esetében azonban több protonált komplex figyelembevételével ( $MH_2L$  és  $MH_3L$ ) tudtuk leírni az egyensúlyi modellt, de stabil kétmagvú ( $M_2L$ ) komplexek képződését is feltételeznünk kellett az 1:1 és 1:2 ligandum:fémion arányú titrálási adatok kielégítő leírásához. A kétmagvú komplexek stabilitása nagyobb, mint a megfelelő glicinátó-komplexek stabilitása, az állandók megközelítik az IMDA ligandummal képződő komplexek stabilitását, ami azt sugallja, hogy ezekben a komplexekben a második fémiont egy IMDA-fragmens koordinálja. Ezen túl, a kétmagvú komplexek nagy pH-n hidrolitikus folyamatok eredményeként vegyes hidroxido-komplexeket is képeznek ( $M_2L(OH)$ ,  $M_2L(OH)_2$ ).

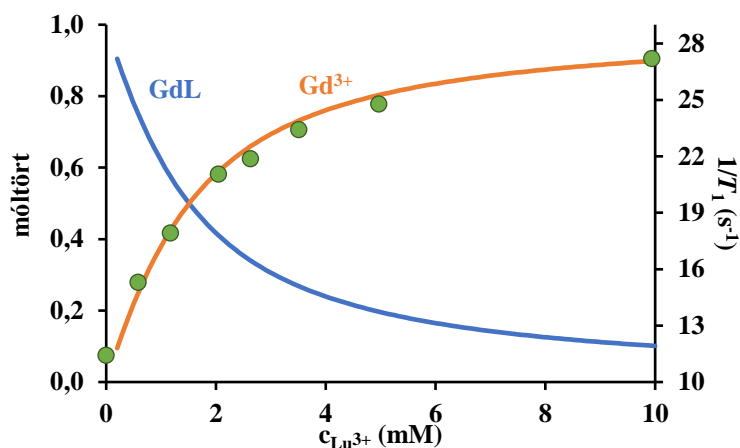
Az esszenciális fémionok egyensúlyi rendszerei jellemzésén túl vizsgáltuk a ligandumok  $Ln^{3+}$ -ionokkal képződő komplexeinek egyensúlyi viszonyait is. A  $La^{3+}$ -komplexek esetében pH-potenciometriás, míg a  $Gd^{3+}$ - és  $Lu^{3+}$ -komplexek esetében a pH-potenciometria mellett  $^1H$ -relaxometriás méréseket is végeztünk a stabilitási állandók meghatározása, ill. az egyensúlyi modell alátámasztása érdekében (18-21. ábra).



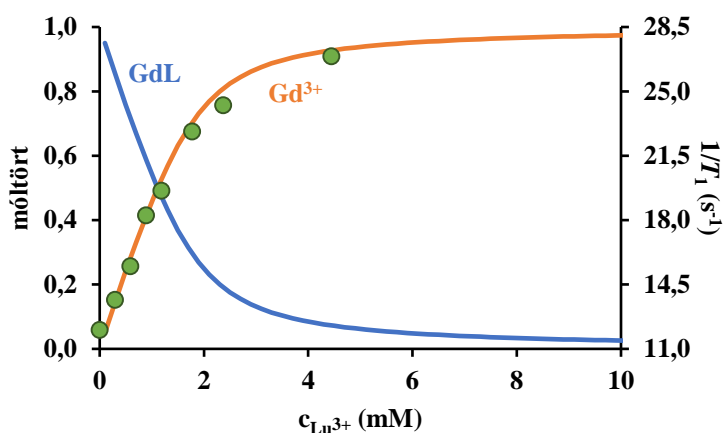
**18. ábra.** A Gd(PhDTPA)-komplex eloszlás diagramja a pH-metria alapján és a kísérletileg meghatározott relaxivitás változása a pH-függvényében (zöld pontok). (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**19. ábra.** A Gd(CHXDTPA)-komplex eloszlás diagramja a pH-metria alapján és a kísérletileg meghatározott relaxivitás változása a pH-függvényében (zöld pontok). (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**20. ábra.** A Lu(PhDTPA)-komplex stabilitási állandójának meghatározása: A Gd(PhDTPA)-komplex koncentrációjának (folytonos vonalak) és relaxivitásának (zöld pontok) a  $c_{\text{Lu}^{3+}}$  hatására. ( $c_{\text{lig}} = 2,0$  mM,  $c_{\text{Gd}^{3+}} = 2,0$  mM, pH = 5,05  $c_{\text{NMP}} = 0,05$  M, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**21. ábra.** A Lu(CHXDTPA)-komplex stabilitási állandójának meghatározása: A Gd(CHXDTPA)-komplex koncentrációjának (folytonos vonalak) és relaxivitásának (zöld pontok) változása a  $c_{\text{Lu}^{3+}}$  hatására. ( $c_{\text{lig}} = 2,0$  mM,  $c_{\text{Gd}^{3+}} = 2,0$  mM, pH = 5,30  $c_{\text{NMP}} = 0,05$  M, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).

A CHXDTPA és PhDTPA ligandumokkal képződő Ln<sup>3+</sup>-komplexek stabilitási és protonálódási állandóit a 7. táblázatban hasonlítottuk össze a DTPA-komplexek adataival.

**7. táblázat.** A PhDTPA, a CHXDTPA és a DTPA ligandumok Ln<sup>3+</sup>-ionokkal képződő komplexeinek stabilitási és protonálódási állandói (25 °C, I = 0,15 M NaCl).

		<b>PhDTPA</b>	<b>CHXDTPA</b>	<b>DTPA</b>
La <sup>3+</sup>	log $K_{ML}$	15,53 (3)	19,70 (5)	19,48 <sup>a</sup>
	log $K_{MHL}$	2,56 (7)	-	- <sup>a</sup>
Gd <sup>3+</sup>	log $K_{ML}$	18,20 (1)	22,83 (3)	22,03 <sup>116</sup>
	log $K_{MHL}$	1,74 (2)	-	- <sup>116</sup>
	pGd <sup>b</sup>	16,37	18,81	19,44
Lu <sup>3+</sup>	log $K_{ML}$	18,49 (2)	23,79 (6)	22,44 <sup>a</sup>
	log $K_{MHL}$	1,1 (6)	-	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> I = 0,1 M KNO<sub>3</sub> ionerősség mellett meghatározott adat<sup>119</sup>

<sup>b</sup> -log [Gd<sup>3+</sup>]<sub>szabad</sub> (pH = 7,4, c<sub>lig</sub> = 10<sup>-5</sup> M és c<sub>Gd3+</sub> = 10<sup>-6</sup> M)

A 7. táblázat adatai alapján megállapítható, hogy az esszenciális fémionokkal képződő komplexekhez hasonlóan a CHXDTPA ligandummal képződnek a legstabilabb Ln<sup>3+</sup>-komplexek, míg a PhDTPA esetében tapasztaltuk a legkisebb stabilitású komplexek képződését. A PhDTPA esetében a Ln<sup>3+</sup>-komplexek protonálódási állandóit is sikerült meghatározni, míg a másik két ligandum esetében ugyanezen módszerekkel ilyen részecskék oldatbeli jelenlétét nem tapasztaltuk. A 7. táblázat adatai alapján látható, hogy mindhárom komplexképző esetében a stabilitási állandók értékei növekednek a La<sup>3+</sup>-iontól a Gd<sup>3+</sup>-ionig majd ezt követően már csak kismértékű növekedés tapasztalható a fémionok méretének a csökkenésével. Az egyensúlyi adatok jobb összehasonlíthatósága érdekében a pGd értékeket is kiszámítottuk K. N. Raymond és munkatársai által javasolt körülmények alkalmazásával (pH = 7,4, c<sub>Lig</sub> = 10 × c<sub>Gd</sub> = 10<sup>-5</sup> M)<sup>120</sup>, mivel a stabilitási állandók összehasonlítása

félrevezető lehet olyan ligandumok esetében, amelyek bázicitása lényegesen különbözik. A pGd adatok alapján a 7. táblázatban szereplő ligandumok közül a DTPA komplexképző  $Gd^{3+}$ -ion iránti affinitása (látszólagos stabilitása) a legnagyobb az adott körülmények között, míg a  $Gd(CHXDTPA)$ -kompleyre számított pGd érték annak ellenére kisebb, hogy ez a kelát rendelkezik a legnagyobb stabilitási állandóval.

### V.2.2. A $Gd(PhDTPA)$ - és $Gd(CHXDTPA)$ -komplexek kinetikai sajátosságai

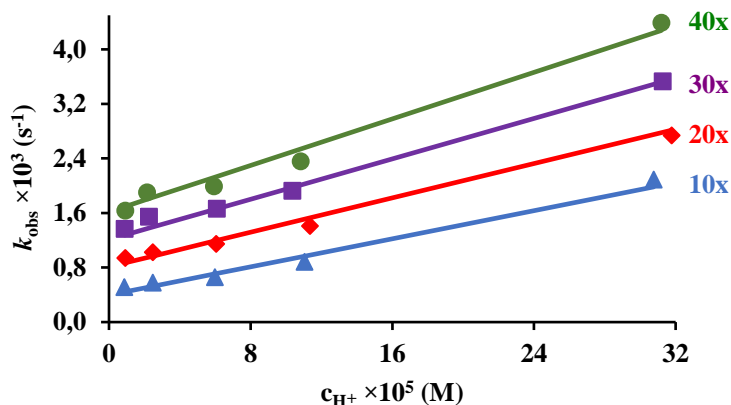
A komplexek disszociációs kinetikáját  $Cu^{2+}$ - és  $Zn^{2+}$ -ionokkal lejátszódó fémioncsere reakcióikon (20. és 21. egyenlet) keresztül tanulmányoztuk. A  $Cu^{2+}$ -ionnal történő cserereakciókat UV-látható spektrofotometriás módszerrel, míg a  $Zn^{2+}$ -ionnal történő fémcsere  $^1H$ -relaxometriásan követtük. A kicserélő fémiont 10-40-szeres feleslegben alkalmaztuk, a pszeudo-elsőrendű feltételek biztosítása érdekében.



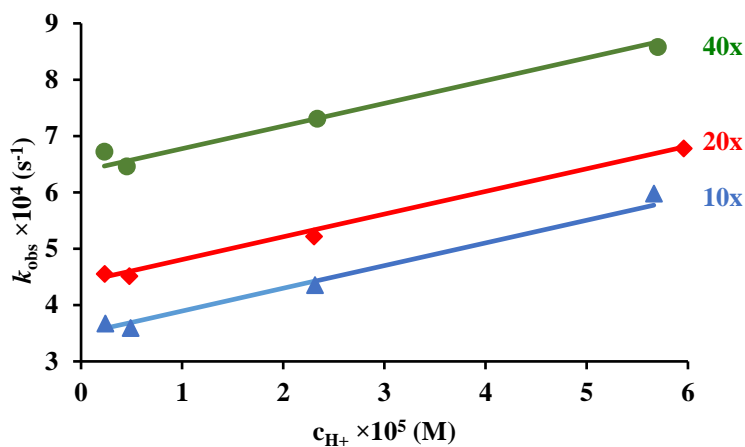
Pszeudo-elsőrendű körülmények között a fémioncsere sebessége a 22. egyenlettel írható le, melyben a  $k_{obs}$  a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó,  $[GdL]_t$  pedig a  $Gd^{3+}$ -komplexek teljes koncentrációja.

$$-\frac{d[GdL]_t}{dt} = k_{obs}[GdL]_t \quad (22)$$

A 22. és 23. ábrán a  $Gd(PhDTPA)$ -komplex  $Cu^{2+}$ -, valamint  $Zn^{2+}$ -ionnal történő cserereakciók vizsgálata során kapott pszeudo-elsőrendű sebességi állandók láthatók az alkalmazott savkoncentráció függvényében. A méréseket négy  $Cu^{2+}$ - és három  $Zn^{2+}$ -koncentráció mellett hajtottuk végre 4-5 különböző pH-n.



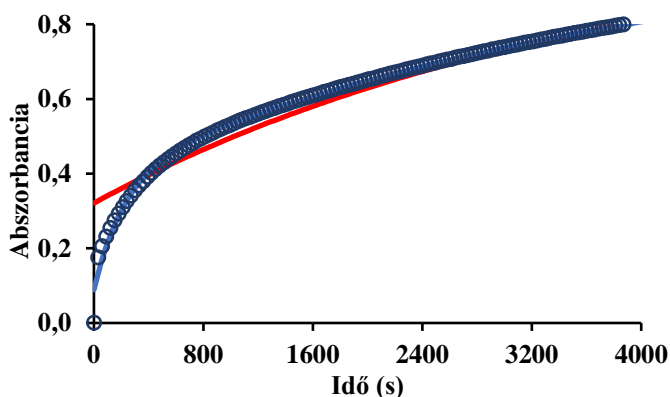
**22. ábra.** A pszeudo-elsőrendű sebességi állandók sav- és fémion-koncentráció (10-, 20-, 30- és 40-szeres felesleg) függése a Gd(PhDTPA)-komplex Cu<sup>2+</sup>-ionnal lejátszódó cserereakciójában.



**23. ábra.** A pszeudo-elsőrendű sebességi állandók sav- és fémion-koncentráció (10-, 20-, 30- és 40-szeres felesleg) függése a Gd(PhDTPA)-komplex Zn<sup>2+</sup>-ionnal lejátszódó cserereakciójában.

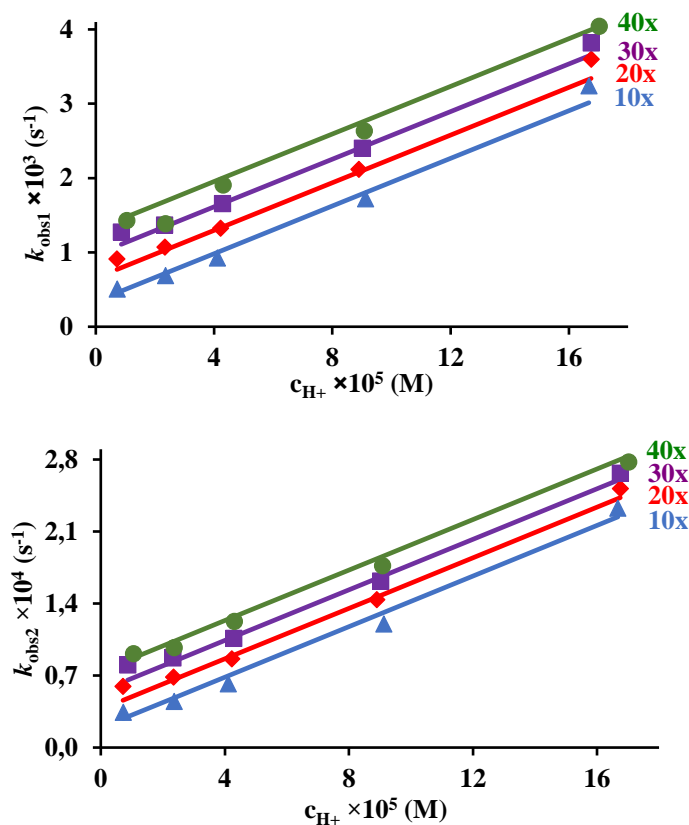
A Gd(CHXDTPA) kinetikai viselkedését Cu<sup>2+</sup>-ionnal történő cserereakciók segítségével tanulmányoztuk. A mért idő-abszorbancia görbéket (24. ábra) azonban nem tudtuk egy exponenciális függvény segítségével illeszteni, ezért két exponenciális függvényt alkalmaztuk a  $k_{obs1}$  és  $k_{obs2}$  sebességi állandók meghatározásához (23. egyenlet).

$$A_t = (A_r - A_v)e^{(-k_{\text{obs}1}t)} + (A_r - A_v)e^{(-k_{\text{obs}2}t)} + A_v \quad (23)$$



**24. ábra.** A Gd(CHXDTPA)-komplex  $\text{Cu}^{2+}$ -ionnal lejátszódó cserereakciói során mért abszorbancia értékek az idő függvényében (kék pontok), valamint az egy (piros vonal) és két exponenciális (kék vonal) egyenletek felhasználásával történő illesztések eredményei. ( $\text{pH} = 3,78$ ;  $c_{\text{komplex}} = 0,33 \text{ mM}$ ;  $c_{\text{Cu}^{2+}} = 3,5 \text{ mM}$ ;  $\lambda = 300 \text{ nm}$ )

Ebből arra következtethetünk, hogy oldatban a komplex több, legalább két izomer szerkezetben létezik, melyek cserereakcióit jellemző sebességi állandók jelentősen eltérnek. A 25. ábrán a két különböző  $k_{\text{obs}}$  értékek láthatók a sav-koncentráció függvényében.



**25. ábra.** A Gd(CHXDTPA)-komplex Cu<sup>2+</sup>-ionnal lejátszódó cserereakcióira jellemző pszeudo-elsőrendű sebességi állandók a sav- és fémion-koncentráció (10-, 20-, 30- és 40-szeres felesleg) függvényében.

A  $k_{obs}$  értékek mindkét izomer komplex esetében egyenesen arányosak az alkalmazott sav koncentrációjával és lineáris függést mutatnak a kicserélő fémion koncentrációjának növekedésével is. Ebből arra következtetünk, hogy a komplexek cserereakciói spontán és savkatalizált disszociációval, illetve a fémion közvetlen támadásával játszódhatnak le. Figyelembe véve a lehetséges reakcióutakat a  $k_{obs}$  értékek ( $k_{obs1}$  és  $k_{obs2}$ ) a (24) egyenlettel illeszthetők:

$$k_{obs} = \frac{k_0 + k_1[H^+] + k_3[M^{2+}] + k_4[H^+][M^{2+}]}{1 + K_{GdHL}[H^+] + K_{GdLM}[M^{2+}]} \quad (24)$$



ahol  $k_0$  a spontán,  $k_1$  a savkatalizált,  $k_3$  a fémion katalizált,  $k_4$  pedig a sav és fémionkatalizált reakcióútra (valószínű a GdLCu-komplex protonkatalizált disszociációja) jellemző sebességi állandók. Továbbá a  $K_{\text{GdHL}}$  a  $\text{Gd}^{3+}$ -komplex protonálódási állandója, míg a  $K_{\text{GdLM}}$  a képződő kétmagvú komplex stabilitási állandója.

A Gd(PhDTPA) reakciói esetében figyelembe véve a  $k_{\text{obs}}$  értékek sav, ill. kicserélő fémion koncentrációjától való tapasztalati függését, valamint a komplex protonálódási állandóját, a  $\text{Cu}^{2+}$ - és a  $\text{Zn}^{2+}$ -ionokkal történő reakciókra az alábbi egyenletekhez jutottunk (25. és 26.):

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+] + k_3[\text{Cu}^{2+}] + k_4[\text{H}^+][\text{Cu}^{2+}]}{1 + K_{\text{GdHL}}[\text{H}^+]} \quad (25)$$

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+] + k_3[\text{Zn}^{2+}]}{1 + K_{\text{GdHL}}[\text{H}^+]} \quad (26)$$

A Gd(CHXDTPA) és  $\text{Cu}^{2+}$  közötti cserereakciók  $k_{\text{obs1}}$  és  $k_{\text{obs2}}$  értékeit pedig az alábbi egyenletre illesztettük, amely leírja azok  $\text{H}^+$ - és  $\text{Cu}^{2+}$ -koncentrációtól való függését:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_1[\text{H}^+] + k_3[\text{Cu}^{2+}] \quad (27)$$

Az illesztések során kapott sebességi állandókat a 8. táblázatban mutatjuk be.

**8. táblázat.** A Gd(PhDTPA)-, a Gd(CHXDTPA)- és a Gd(DTPA)-komplexek disszociációját jellemző paraméterek összehasonlítása (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

	PhDTPA		CHXDTPA		DTPA <sup>121</sup>	
	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>		Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4,1±0,4	4,0±0,2	17,1±0,1	1,23±0,03	0,58	0,58
$k_2$ (M <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	9,7×10 <sup>4</sup>	9,7×10 <sup>4</sup>
$k_3$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	0,20±0,01	(4,9±0,2) ×10 <sup>-3</sup>	(9,0±0,4) ×10 <sup>-2</sup>	(5,5±0,3) ×10 <sup>-3</sup>	0,93	5,6×10 <sup>-2</sup>
$k_4$ (M <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	560±72	-	-	-	-	-
log $K_{GdLM}$	-	-	-	-	13	7
log $K_H$	1,74	1,74	-	-	2,0	2,0
$t_{1/2}$ (óra)	530	925	250	3534	202	330

A kinetikai eredmények illesztése során a  $k_0$  minden esetben nagyon kicsi értéknek adódott nagy statisztikai hibával, ezért a spontán disszociációra jellemző sebességi állandó értékét az illesztések során 0 értékre rögzítettük.

A Gd(PhDTPA)  $k_1$  sebességi állandó mind a Cu<sup>2+</sup>-ionnal, mind a Zn<sup>2+</sup>-ionnal történő cserereakciókból számolva hasonló értéknek adódott. A különböző fémionok azonban különböző mértékben gyorsítják a disszociációt, így ennek megfelelően a  $k_3$  értékekben már szignifikáns különbség mutatkozott. Az irodalmi adatokkal összhangban a fémion közvetlen támadásával lejátszó reakciók Cu<sup>2+</sup>-ion jelenlétében közel 40-szer gyorsabbak, mint Zn<sup>2+</sup>-ion esetében.<sup>122</sup> Ebből adódóan más a komplexek felezési ideje is Cu<sup>2+</sup>-, ill. Zn<sup>2+</sup>-ionokkal történő reakciók esetében.

A különböző Gd(CHXDTPA)-izomer komplexek esetében a  $k_1$ , és a  $k_3$  sebességi állandó értékeiben közelítőleg egy nagyságrendnyi eltérés

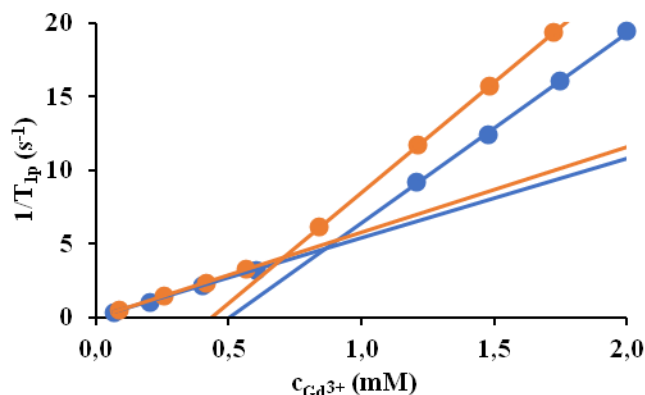
tapasztalható, ami jelentősen megnöveli a felezési időkből lévő különbséget is. Ez arra utal, hogy a két izomer komplex szerkezete lényegesen különbözik.

Meglepő módon a Gd(PhDTPA)- és a Gd(CHXDTPA)-komplexek esetében is nagyobb  $k_1$  értékeket tapasztaltunk, mint azt a Gd(DTPA)-kelát esetében találták,<sup>121</sup> azaz gyorsabb a protonkatalizált reakció. Ezzel szemben a fémionok közvetlen támadásával végbemenő reakció merevvázú ligandumok Gd<sup>3+</sup>-komplexei esetében lényegesen lassabban játszódik le, ami azzal magyarázható, hogy a fémion támadását követő szerkezeti átrendeződés gátoltabb. Ugyanakkor a savkatalizált útra jellemző sebességi állandó értékek közül egyik sem kisebb, mint a Gd(DTPA) megfelelő állandója, még ilyen jelentős szerkezeti eltérés mellett sem. Eltérően a Gd(DTPA) cserereakcióitól, melyek H<sup>+</sup>-ion koncentrációra nézve első ( $k_1$ ) és másodrendű ( $k_2$ ) sebességi állandókkal jellemezhetők, a Gd(PhDTPA) és Gd(CHXDTPA) kelátok hasonló reakcióinak sebessége a H<sup>+</sup> koncentrációval lineárisan nő.

Figyelembe véve az összes reakcióútra jellemző sebességi állandót kiszámítottuk a disszociációra jellemző felezési időket fiziológiáshoz közli körülményekre (pH = 7,4,  $c_{\text{Cu}^{2+}} = 0,001$  mM és  $c_{\text{Zn}^{2+}} = 0,01$  mM). Ezen felezési idők összehasonlítása alapján a Gd(PhDTPA) mintegy 2,5-szer inertebb a Gd(DTPA)-nál (530 vs. 202 óra). A Gd(CHXDTPA) egyik izomer komplexe a Gd(DTPA)-hoz mérhető inertséggel rendelkezik a (250 vs 202 óra), míg a Gd(CHXDTPA) másik izomere esetében jelentősen nagyobb a felezési idő (3534 óra).

## V.2.3. A Gd(PhDTPA)- és Gd(CHXDTPA)-komplexek relaxációs paramétere

A Mn<sup>2+</sup>-komplexhez hasonlóan meghatároztuk a Gd<sup>3+</sup>-komplexek relaxivitás értékét is a korábban már részletezett módszerrel. A 26. ábrán látható adatok segítségével a ligandum felesleget tartalmazó mintákra kapott adatokra illesztett egyenes meredekségéből határoztuk meg a relaxitásokat, amelyek értékeit a 9. táblázat tartalmazza.

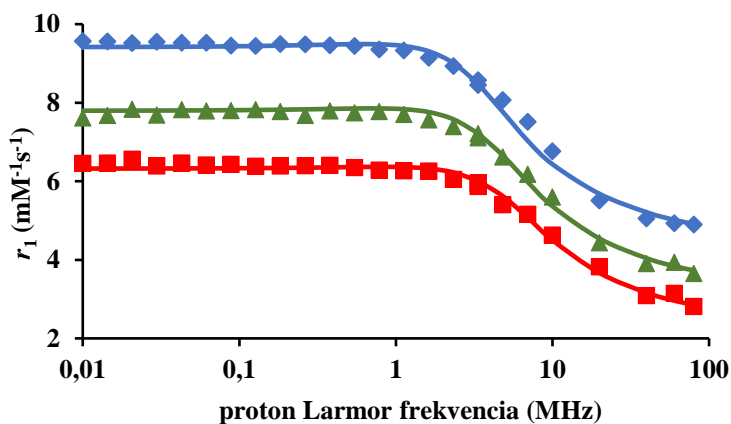


**26. ábra.** A Gd(PhDTPA)- (narancssárga, 20 MHz, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl,  $c_{\text{lig}} = 0,70$  mM, pH = 5,02  $c = 0,02$  M NMP) és a Gd(CHXDTPA)-komplexek (kék, 20 MHz, 25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl,  $c_{\text{lig}} = 0,86$  mM, pH = 5,304  $c = 0,05$  M NMP) relaxitásának meghatározása.

A legnagyobb relaxivitással a Gd(PhDTPA)-komplex rendelkezik ( $5,80 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), azonban a Gd(CHXDTPA) esetében is nagyobb értéket ( $5,40 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) kaptunk, mint az a Gd(DTPA) kereskedelmi kontrasztanyag esetében adódott ( $4,69 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Ezen értékek alapján feltételezhetjük, hogy a komplexekben a központi fémion koordinál egy belsősférás vízmolekulát is, amit <sup>17</sup>O-NMR kísérletekkel is sikerült alátámasztani. A relaxitás értékének a kismértékű növekedését pedig a komplexek molekulatömegének a növekedése okozhatja.

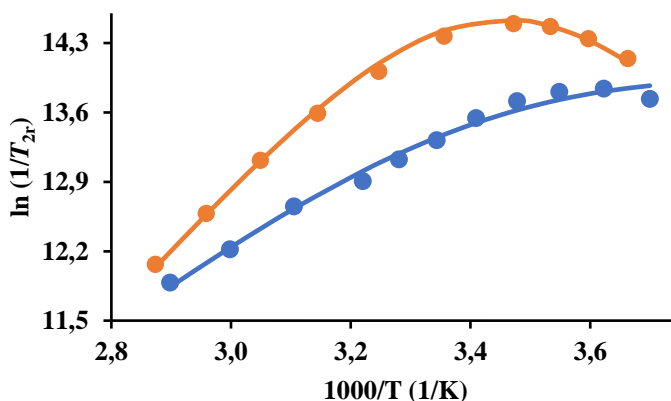
A Gd(PhDTPA)-komplex esetében <sup>1</sup>H-NMRD méréseket is végeztünk annak érdekében, hogy információt nyerjünk a komplex relaxációs paramétereiről. A méréseket három különböző hőmérsékleten (25 °C, 37 °C és

50 °C) hajtottuk végre a 0,01-80 MHz tartományban. A vizsgálat eredményeit a 27. ábrán tüntettem fel. Az NMRD görbék a kis molekulatömegű, oldatban gyors dinamikával rendelkező komplexekre jellemző lefutásúak és a hőmérséklet növelésével a relaxivitás értékek csökkennek, ami egyrészt a komplex gyors rotációjára, másrészt pedig a koordinált vízmolekula gyors cseréjére utal.



**27. ábra.** A Gd(PhDTPA)-komplex <sup>1</sup>H-NMRD profilja különböző hőmérsékleteken (25 °C – kék, 37 °C – zöld, 50 °C – piros). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztések eredményét mutatják.

A vízcseresebesség meghatározásához mindkét komplex esetében <sup>17</sup>O-NMR spektroszkópiás méréseket végeztünk 400 MHz-es NMR készülék (B = 9,4 T) segítségével.



**28. ábra.** A Gd(PhDTPA)- (narancssárga) és Gd(CHXDTPA)-komplexek (kék) redukált transzverzális <sup>17</sup>O relaxáció sebességének természetes logaritmususa a hőmérséklet reciprokának függvényében ( $B = 9,4$  T). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztések eredményét mutatják.

A referencia és a komplexek  $T_1$  relaxációs idői között nem tapasztaltunk különbséget, ezért a számolások során ezeket az adatokat nem vettük figyelembe. Feltételezve, hogy az elektronspin relaxáció egy exponenciális függvény szerint változik, az  $1/T_{2r}$  értékeket a Swift-Connick egyenletek felhasználásával illesztettük (28. ábra).<sup>109,110</sup> Az illesztés során meghatároztuk a koordinált vízmolekulára jellemző cseresebességi állandót ( $k_{ex}^{298}$ ), valamint a csere aktiválási entalpiáját ( $\Delta H^\ddagger$  (kJ mol<sup>-1</sup>)) és entrópiáját ( $\Delta S^\ddagger$  (J K<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>)) is. Az <sup>1</sup>H-NMRD mérések eredményeit a Solomon-Bloembergen-Morgan<sup>111</sup> és a Freed<sup>112</sup> modellek segítségével számítottuk. A számítások során szükséges volt néhány paraméter rögzítésére a paraméterek nagy száma miatt. Így a fémion és a belső, valamint a külsőszférás vízmolekulák protonjai közötti távolságot  $r_{GdH} = 3,1$  Å (belső) és  $a_{GdH} = 3,6$  Å (külső) értékekre rögzítettük irodalmi adatok alapján.<sup>7</sup> Ezen túl, a diffúziós koefficiens ( $D_{GdH} = 23 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup>) és a diffúzió aktiválási energiája ( $E_{GdH} = 18$  kJ/mol<sup>-1</sup>) is rögzítve volt az illesztések során. Az illesztések eredményeit a 9. táblázatban foglaltuk össze, ahol a Gd(DTPA)-komplekre jellemző adatokat szintén feltüntettük.

**9. táblázat.** A  $^{17}\text{O}$ -NMR és  $^1\text{H}$ -NMRD mérésekből számolt vízcseresebesség és relaxációs paraméterek a Gd(PhDTPA)-, a Gd(CHXDTPA)- és a Gd(DTPA)-komplexek esetében.

	<b>PhDTPA</b>	<b>CHXDTPA</b>	<b>DTPA<sup>123</sup></b>
$r_1$ ( $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	5,80	5,40	4,69
$k_{\text{ex}}^{298}$ ( $\times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	16,4 $\pm$ 1,0	65,6 $\pm$ 7,8	3,3
$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	52,1 $\pm$ 1,6	34,4 $\pm$ 2,3	51,6
$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	+68,2 $\pm$ 0,2	-	+53
$A_O/\hbar$ ( $10^6 \text{ rad s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	-3,6 $\pm$ 0,1	-3,8	-3,8
$E_{\text{rH}}$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) <sup>c</sup>	20,2 $\pm$ 0,1	-	17,3
$\tau_r^{298}$ (ps) <sup>c</sup>	92 $\pm$ 2	-	58
$\tau_v^{298}$ (ps) <sup>c</sup>	34,4 $\pm$ 0,8	-	25
$\Delta^2$ ( $\times 10^{19} \text{ s}^{-2}$ ) <sup>c</sup>	2,1 $\pm$ 0,3	-	4,6

<sup>a</sup> 20 MHz-en mért adat

<sup>b</sup>  $^{17}\text{O}$ -NMR méréssel meghatározott adat

<sup>c</sup>  $^1\text{H}$ -NMRD méréssel meghatározott adat

$r_1$  paramágneses relaxivitás

$k_{\text{ex}}^{298}$  vízcseresebesség

$\Delta H^\ddagger$  vízcseresebesség aktiválási entalpiája

$\Delta S^\ddagger$  vízcseresebesség aktiválási entrópiája

$A_O/\hbar$  hiperfinom csatolási állandó

$E_{\text{rH}}$  komplex rotációjának aktiválási energiája

$\tau_r^{298}$  rotációs-korrelációs idő

$\tau_v^{298}$  a zérus-tér felhasadás változásának korrelációs ideje

$\Delta^2$  zérus-tér tenzorának a jele

A táblázat adatait elemezve elmondható, hogy a vizsgált komplexek vízcseresebessége mindkét esetben nagyobb, mint azt a Gd(DTPA) esetében tapasztalták. A Gd(PhDTPA) vízcseresebessége mintegy ötszöröse a Gd(DTPA) esetében mért cseresebességnek, a Gd(CHXDTPA) esetében még ennél is gyorsabb vízcseré folyamatot tapasztaltunk. Ennek egyik oka lehet, hogy a fenil-, valamint a ciklohexán gyűrűk jelenlétének köszönhetően a fémion környezete szterikususan zsúfoltabbá válik. Ez, irodalmi adatokkal összhangban, abban nyilvánul meg, hogy gyorsul a komplex vízcseréje. A

komplexbővítési folyamat ugyanis sok esetben lassítja a vízcserét ( $k_{\text{ex,Gd(DTPA)}} = 3,3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ;  $k_{\text{ex,Gd(DOTA)}} = 4,8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ) az akvaionhoz képest ( $k_{\text{ex}} = 8,3 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ ), aminek hatására csökken a relaxivitás érték is.<sup>124</sup> (A vízcsere mechanizmusa is más a komplexekben (D vagy I<sub>D</sub>), mint az akvaionban (A vagy I<sub>A</sub>). Az irodalomban azonban található példa az akvaionhoz hasonlóan gyors vízcsere sebességgel rendelkező komplexekre is, ilyen a Gd(TMDTA) ( $k_{\text{ex}} = 1,0 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ )<sup>124</sup> és a Gd(BEDIK) ( $k_{\text{ex}} = 1,2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ )<sup>125</sup> is. A Gd(PhDTPA) esetében az aktiválási entrópiát is meg tudtuk határozni, amelynek nagy pozitív értéke arra enged következtetni, hogy a folyamat disszociatív úton játszódik le, úgy ahogyan azt a Gd(DTPA) esetében is leírták<sup>126</sup>. Továbbá a Gd(PhDTPA) rotációs-korrelációs ideje is nagyobb a Gd(DTPA) megfelelő értékéhez képest, amely a komplex molekulatömegének a növekedése mellett magyarázatot szolgáltat a komplex nagyobb relaxivitás értékére is.

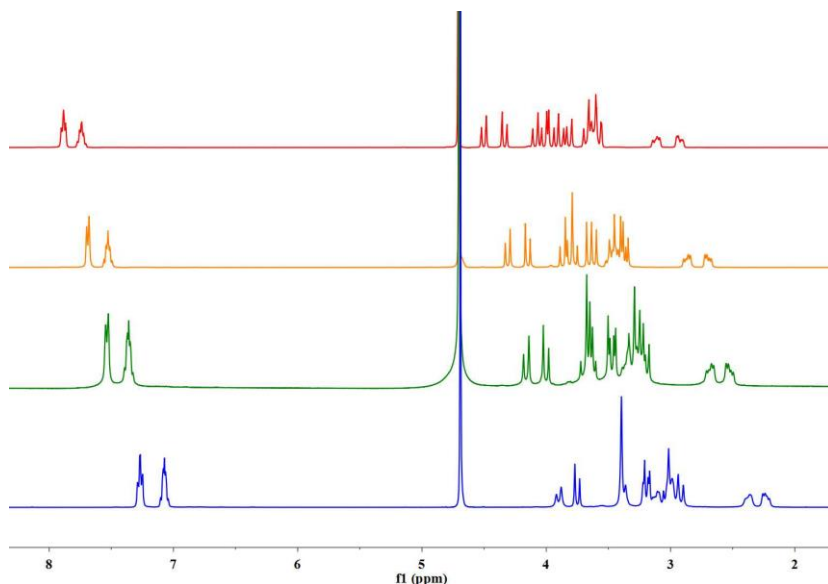
#### *V.2.4. A Ln(PhDTPA)- és Ln(CHXDTPA)-komplexek oldatbeli szerkezetének NMR spektroszkópiás vizsgálata*

A Ln(PhDTPA)- (Ln = La és Lu) és Ln(CHXDTPA)-komplexek (Ln = Eu és Yb) <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás vizsgálatát is elvégeztük különböző hőmérsékleten, annak érdekében, hogy a komplexek szerkezetéről és fluxionalitásukról információt nyerjünk.

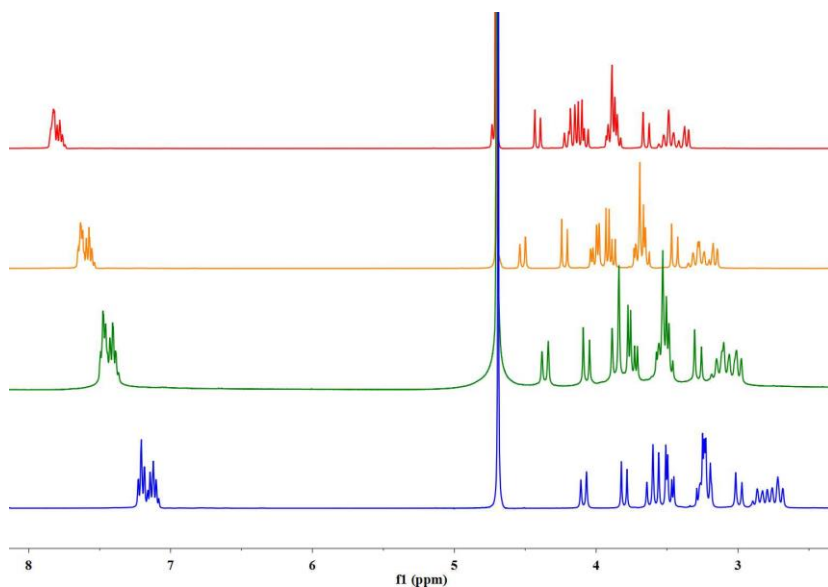
A La(PhDTPA)- és Lu(PhDTPA)-komplexek esetében mért spektrumok a 29. és 30. ábrán láthatók. Az ábrák alapján elmondható, hogy a jelek a hőmérséklet növelésével a nagyobb frekvenciák irányába tolódnak el, ugyanakkor a jelek szélességében gyakorlatilag nincs változás ebben a hőmérséklet-tartományban (60 °C-on 18,6 Hz a 7,88 ppm-nél lévő jel félértékszélessége, míg ugyanaz a jel 3 °C-on 20,3 Hz széles). Ez arra utal,



hogy a komplexek szerkezete meglehetősen merev, ami a ligandum vázában lévő merev aromás gyűrűnek köszönhető.



**29. ábra.** A La(PhDTPA)-komplex 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumai 60 °C (piros), 40 °C (narancssárga), 25 °C (zöld) és 3 °C (kék) hőmérsékleteken ( $c_{\text{komplex}} = 16,8 \text{ mM}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , pH = 7,4).

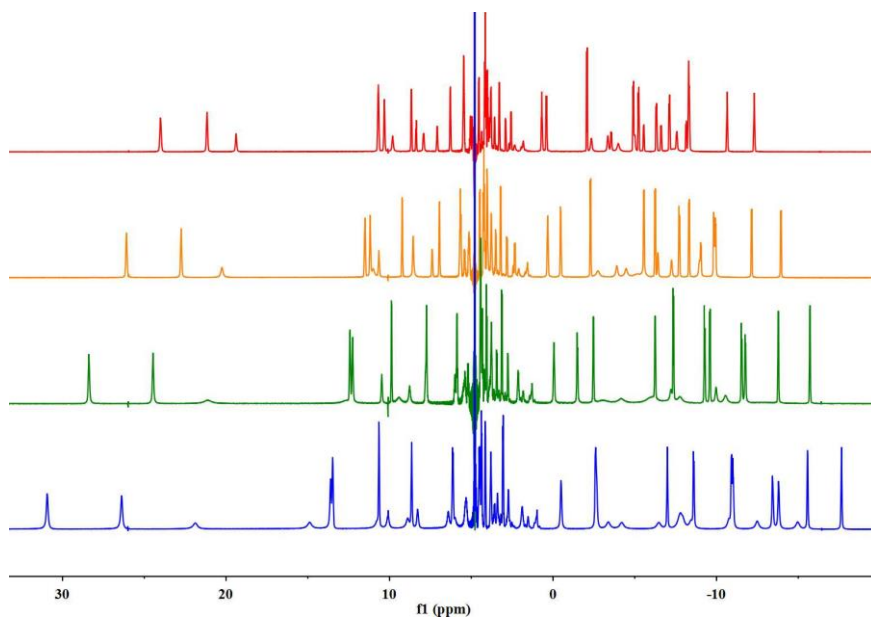


**30. ábra.** A Lu(PhDTPA)-komplex 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumai 60 °C (piros), 40 °C (narancssárga), 25 °C (zöld) és 3 °C (kék) hőmérsékleteken ( $c_{\text{komplex}} = 16,5 \text{ mM}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , pH = 7,4).

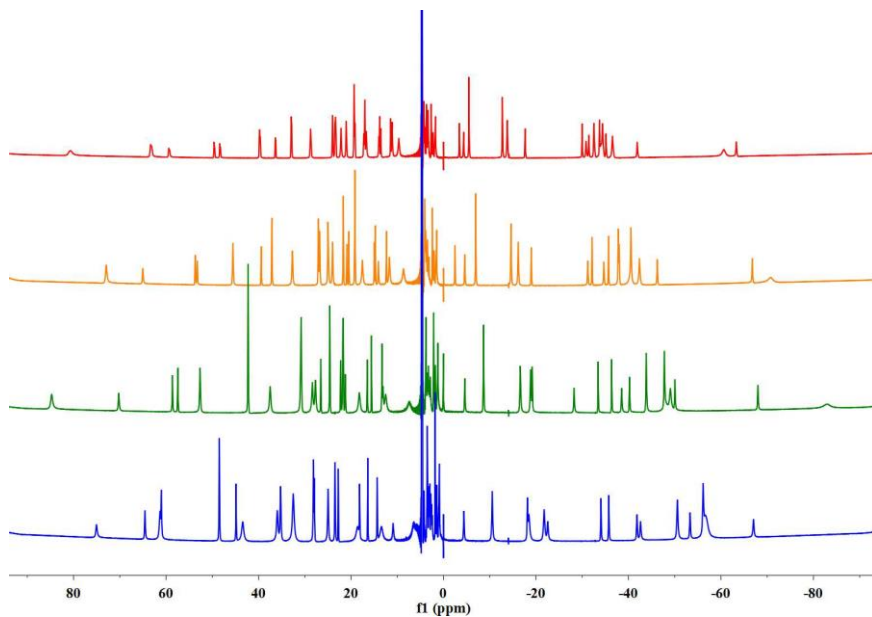
A CHXDTPA ligandum Eu<sup>3+</sup>- és az Yb<sup>3+</sup>-komplexei esetében végeztük el az <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás vizsgálatokat a korábban már részletezett módszer szerint (31. és 32. ábra). Paramágneses fémiont alkalmazva ugyan kiszélesedhetnek a jelek, de a frekvenciatartomány is lényegesen kiszélesedik, továbbá bizonyos csatolások is eltűnhetnek, ami alacsony szimmetriájú komplexek esetében megkönnyíti a különböző szerkezeti izomerek követését/megkülönböztetését. Az Eu<sup>3+</sup>-komplex esetében a jelek a +30 - -20 ppm tartományban találhatóak, míg az Yb<sup>3+</sup>-komplex jelei ennél is szélesebb kémiai eltolódástartományt (+100 - -100 ppm) ölelnek fel (0 °C-on néhány jel még ezen a tartományon is kívül esik).

A spektrumokban található jelek nagy száma a komplexek alacsony szimmetriájára utal. Továbbá az is könnyen felismerhető (akár a jelek megszámlálásával), hogy a jelek nem lehetnek egy komplexhez rendelhetőek. Ennek a jelenségnek az a magyarázata, hogy a komplex két izomer szerkezetben fordul elő, amit a Gd(CHXDTPA)-komplex kinetikai vizsgálatai alapján már valószínűsítettünk. A két izomerre jellemző jelek a spektrumban jól elkülönülnek egymástól, intenzitásuk aránya 1:2. A spektrumok alapján az is megállapítható, hogy míg a nagyobb intenzitású jelek az alacsonyabb hőmérsékleteken sem szélesednek ki, addig a másik izomerre jellemző jelek a hőmérséklet csökkentésével lényegesen szélesednek. Mivel ez a szélesedés nem érinti a másik izomert, a jelenség intramolekuláris cserefolyamathoz, annak is a lassulásához rendelhető. Ebből arra is következtethetünk, hogy a két komplex szerkezete jelentősen eltér egymástól, ami magyarázattal szolgál az izomer komplexek inertésgbeli különbségeire is. A két izomer komplex az adott NMR időskálán és a vizsgált hőmérséklet tartományban gyakorlatilag nem alakul egymásba, mivel a két izomer jelei jól elkülönülnek egymástól mind a négy hőmérsékleten, kölcsönös cserére utaló jelszélesedést sem tapasztalunk a hőmérséklet növelésével. Az egyik izomer esetében a jelek nem

szélesednek ki lényegesen a hőmérséklet csökkenésével sem, ami jelenheti a gyors intramolekuláris cserét, de a fluxionalitás teljes hiányát is. Ezzel szemben a másik izomer esetében a hőmérséklet csökkentésének hatására a jelek szélesedése a fentiek szerint a lassuló fluxionális átrendeződéshez rendelhető.



**31. ábra.** A Eu(CHXDTPA)-komplex 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumai 75 °C (piros), 50 °C (narancssárga), 25 °C (zöld) és 0 °C (kék) hőmérsékleteken ( $C_{\text{komplex}} = 18,2$  mM,  $\text{D}_2\text{O}$ , pH = 7,4)



**32. ábra.** A Yb(CHXDTPA)-komplex 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumai 75 °C (piros), 50 °C (narancssárga), 25 °C (zöld) és 0 °C (kék) hőmérsékleteken ( $C_{\text{komplex}} = 20,4$  mM, D<sub>2</sub>O, pH = 7,4).

### V.3. A $Gd^{3+}$ -ion makrociklusos ligandumokkal alkotott komplexei

#### V.3.1. A $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -, $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -, $Gd(PC1A2PA^{sym})$ - és $Gd(PC1A2PA^{asym})$ -komplexek egyensúlyi vizsgálata

A vizsgálatainkat a makrociklusos komplexképzők esetében is a ligandumok protonálódási állandóinak meghatározásával kezdtük el, melyet pH-potenciometriás módszerrel végeztünk. A ligandumok protonálódási állandóit a 10. táblázatban tüntettük fel a PCTA anyavegyületre jellemző értékekkel együtt.

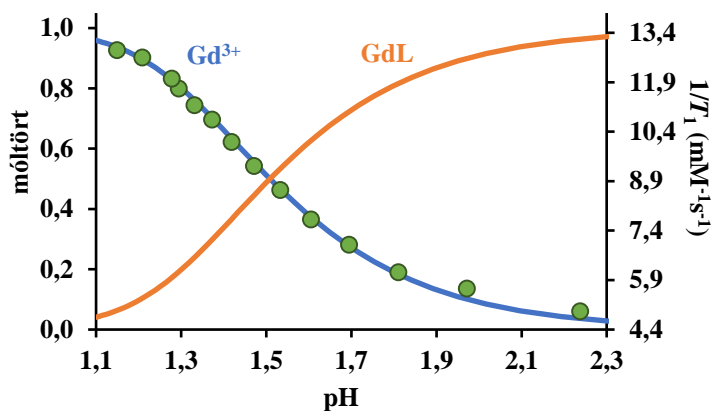
A PCTA ligandum esetében az első protonálódás a piridin gyűrű nitrogénjével szemben lévő nitrogénen következik be. A pikolinátcsoport elektronszívó hatása miatt az adott csoportot tartalmazó ligandumok nitrogén atomjainak bázicitása kisebb az acetátcsoportot tartalmazó kelátorokhoz képest, így nem meglepő, hogy a  $PC2A1PA^{sym}$  és a  $PC1A2PA^{asym}$  esetében az első protonálódási állandó értéke kisebb, mint a másik két komplexképzőé, ill. a PCTA esetében tapasztalt érték. A második protonálódás hatására proton átrendeződés történik, melynek eredményeként a piridincsoport melletti két nitrogén atomra helyeződnek át a protonok. A harmadik lépésben feltehetőleg a pikolinátcsoportok protonálódnak, míg a negyedik lépésben a két pikolinátcsoportot tartalmazó származékok esetén a második pikolinát-és/vagy a karboxilátcsoport protonálódása következik be. A ligandumok összbázicitása ( $\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$ ) alapján elmondható, hogy a  $PC2A1PA^{sym}$  kisebb bázicitással rendelkezik, mint a többi piklén-származék (mivel ebben az esetben eggyel kevesebb protonálódási állandót tudunk meghatározni), míg a többi ligandumra a PCTA esetében tapasztalt összbázicitáshoz hasonló értékek adódtak.

**10. táblázat.** A PC2A1PA<sup>sym</sup>, PC2A1PA<sup>asym</sup>, PC1A2PA<sup>sym</sup> és PC1A2PA<sup>asym</sup> ligandumok protonálódási állandói (25 °C, I = 0,15 M NaCl).

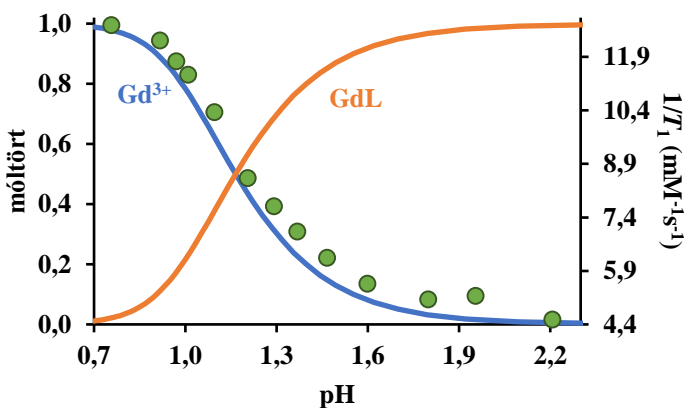
	PC2A1PA <sup>sym</sup>	PC2A1PA <sup>asym</sup>	PC1A2PA <sup>sym</sup>	PC1A2PA <sup>asym</sup>	PCTA
log K <sub>1</sub> <sup>H</sup>	9,69 (2)	10,43 (1)	11,22 (1)	9,90 (1)	9,97
log K <sub>2</sub> <sup>H</sup>	7,63 (2)	6,47 (1)	5,96 (3)	6,81 (1)	6,73
log K <sub>3</sub> <sup>H</sup>	4,02 (3)	4,13 (2)	4,42 (3)	3,96 (1)	3,22
log K <sub>4</sub> <sup>H</sup>	2,35 (3)	2,71 (2)	3,17 (3)	3,12 (1)	1,40
log K <sub>5</sub> <sup>H</sup>	-	1,39 (2)	1,89 (3)	1,70 (1)	-
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	23,69	25,13	26,66	25,49	21,32
log K <sub>GdL</sub>	20,49 (2)	22,37 (3)	23,56	23,44 (2)	18,48
pGd <sup>a</sup>	17,74	20,25	20,69	21,83	16,81

<sup>a</sup> -log [Gd<sup>3+</sup>]<sub>szabad</sub> (pH = 7,4, c<sub>lig</sub> = 10<sup>-5</sup> M és c<sub>Gd3+</sub> = 10<sup>-6</sup> M)

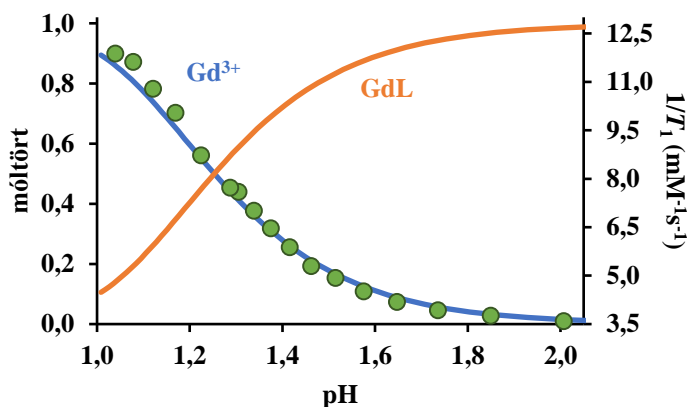
Az előkísérleteink alapján a Gd<sup>3+</sup>-komplexek képződése már jóval pH = 2 alatt elkezdődik, valamint a lassú komplexképződés miatt direkt pH-potenciometriás módszert egyébként sem tudtuk alkalmazni a stabilitási állandók meghatározására. A Gd<sup>3+</sup>-kelátok stabilitásának meghatározását ezért különminták készítésével <sup>1</sup>H-relaxometriás módszerrel végeztük el. A kisebb pH-értékeknél szabaddá váló Gd<sup>3+</sup>-ionnak köszönhetően a mintákra jellemző relaxációs sebesség (1/T<sub>1</sub>) nagyobb (33-36. ábra), mivel a szabad fémionnak lényegesen nagyobb a relaxációsebeséget növelő hatása (13,3 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>), mint amit a komplexek esetében tapasztalunk. (Rendre 4,74; 4,95; 3,58 és 2,10 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> a Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)-, Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-, Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>)- és Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)-komplexek relaxivitása.) A ligandumok protonálódási állandóit, valamint a kapott stabilitási állandó értékeket, és a komplexek stabilitási állandónak segítségével számolt pGd értékeket a 10. táblázatban tüntettük fel.



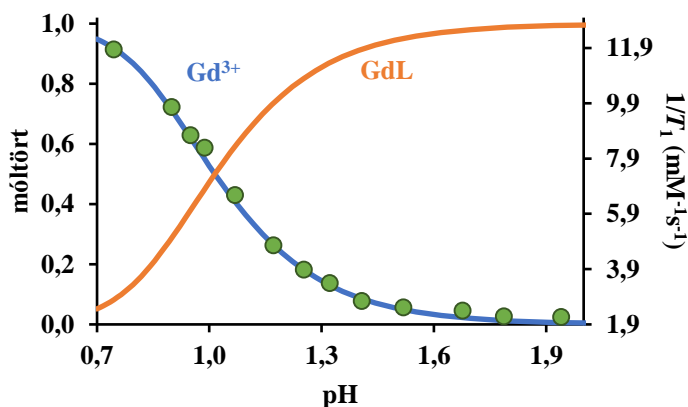
**33. ábra.** A Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)-komplex eloszlás diagramja és a kísérletileg meghatározott relaxivitás (zöld pontok) változása a pH-függvényében. (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**34. ábra.** A Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-komplex eloszlás diagramja és a kísérletileg meghatározott relaxivitás (zöld pontok) változása a pH-függvényében. (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**35. ábra.** A Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-komplex eloszlás diagramja és a kísérletileg meghatározott relaxivitas (zöld pontok) változása a pH-függvényében. (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).



**36. ábra.** A Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)-komplex eloszlás diagramja és a kísérletileg meghatározott relaxivitas (zöld pontok) változása a pH-függvényében. (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl, 20 MHz).

A meghatározott stabilitási állandók alapján elmondható, hogy mind a négy komplex nagyobb stabilitási állandóval (és nagyobb pGd értékkel) rendelkezik, mint a Gd(PCTA). Ezen túl megfigyelhető, hogy a két pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok komplexei nagyobb stabilitási állandóval rendelkeznek, mint az egy pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok komplexei. Ez nem meglepő, mivel a donoratomok számának a



növelésével a komplex stabilitása is nő. Továbbá megállapítható az is, hogy a szimmetrikus származékok komplexei rendre kisebb  $pG_d$  értékekkel rendelkeznek, mint a nem szimmetrikus származékok komplexei, amiből arra következtethetünk, hogy az oldalláncok elrendeződése fontos a képződő komplexek stabilitása tekintetében. Ezáltal eszközként használható a komplexek stabilitási állandóinak finomhangolása során. A komplexek stabilitási állandóinak sorrendjét a komplex szerkezetével lehet értelmezni. Az  $Y^{3+}$ -komplexek esetében ismertek a röntgenszerkezetek, valamint a partner laboratóriumokban végzett DFT számításokkal fel is térképezték a komplexek oldatfázisú szerkezetét.<sup>15</sup> Ezen vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a  $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -komplex esetében a három lapon fedett trigonális prizma szerkezet egyik fedő pozíciójában az egyik karboxilátsoport O-atomja koordinálódik, melynek M-O kötéstávolsága nagyobb a nemszimmetrikus származékhoz képest (ebben az esetben a koordinálódó vízmolekula O-atomja foglalja el ezt a pozíciót a komplexben). Ennek a lazítottabb kötésnek a hatására („capping bond effect” - axiális kötőhely lazító hatása) kisebb a stabilitási állandó értéke is. A két pikolinátsoportot tartalmazó származékok esetében hasonló vizsgálatokkal szintén azt állapítottuk meg, hogy a szimmetrikus származékok esetében az M-O<sub>karboxilát</sub> kötéstávolság nagyobb az asszimmetrikus származékhoz képest, ami csökkenti a komplex stabilitását.<sup>127</sup>

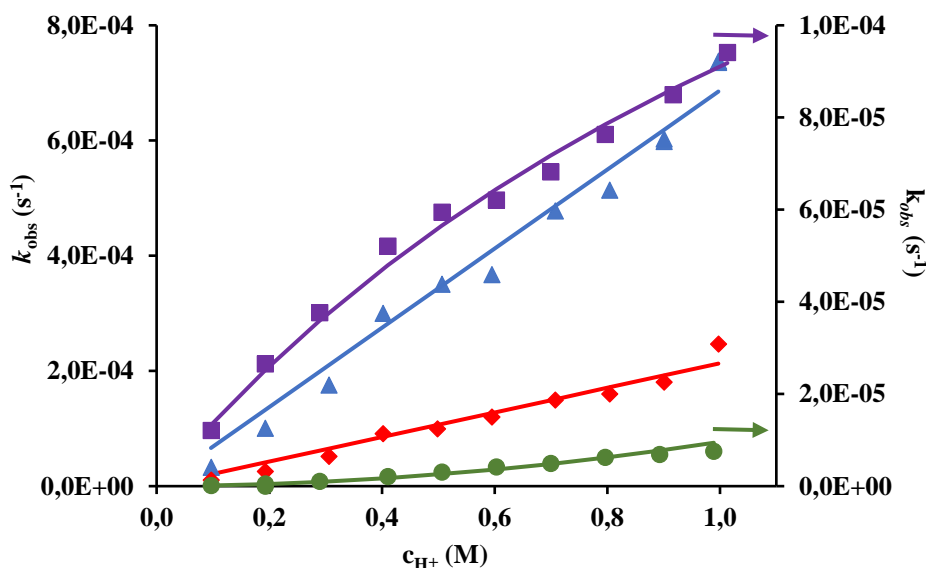
### V.3.2. A $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -, $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -, $Gd(PC1A2PA^{sym})$ - és $Gd(PC1A2PA^{asym})$ -komplexek kinetikai sajátosságai

Makrociklusos ligandumok  $Ln^{3+}$ -komplexei általában erősen savas közegben disszociálnak,<sup>78,128</sup> ezért a komplexek disszociációjának a sebességét a 0,1 - 1,0 M HCl (I = 1,0 M ( $Na^+ + H^+$ )Cl<sup>-</sup>) koncentráció tartományban vizsgáltuk. A reakciók vizsgálata során a  $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -,  $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -komplexek esetében az abszorbancia, míg a

Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>)- és Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)-komplexeknél a kelátok disszociációja során a relaxivitásban bekövetkező változást követtük az idő függvényében. A pseudo-elsőrendű körülményeket az alkalmazott nagy protonkoncentráció biztosította, így a disszociáció sebessége a 22. egyenlettel fejezhető ki:

$$-\frac{d[\text{GdL}]_t}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{GdL}]_t \quad (22)$$

A kapott pseudo-elsőrendű sebességi állandókat az alkalmazott savkoncentráció függvényében ábrázolva (37. ábra) látható, hogy a különböző komplexek esetében különböző lefutású görbéket kaptunk.



**37. ábra.** A Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)- (kék háromszög), Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)- (piros rombusz), Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>)- (lila négyzet) és Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)- (zöld kör) komplexek disszociációját jellemző pseudo-elsőrendű sebességi állandók a savkoncentráció függvényében.

A kapott pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat általánosan a 28. egyenlettel tudjuk kifejezni:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+] + k_2[\text{H}^+]^2}{1 + K_{\text{H}}[\text{H}^+]}$$
 (28)

ahol  $k_0$  a spontán,  $k_1$  és  $k_2$  a savkatalizált reakcióútra jellemző sebességi állandó, továbbá a  $K_{\text{H}}$  a  $\text{Gd}^{3+}$ -komplex protonálódási állandója.

A  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{sym}})$ - és a  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{asym}})$ -komplexek esetében a pszeudo-elsőrendű sebességi állandók lineáris változást mutatnak a savkoncentráció függvényében, ezért a disszociációra jellemző sebességi állandókat a 29. egyenlet segítségével számítottuk ki.

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_1[\text{H}^+]$$
 (29)

A  $\text{Gd}(\text{PC1A2PA}^{\text{sym}})$ -komplex pszeudo-elsőrendű sebességi állandói a savkoncentráció függvényében telítési görbe szerint változtak, ezért az illesztések során az alábbi egyenletet (30) használtuk:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_0 + k_1[\text{H}^+]}{1 + K_{\text{H}}[\text{H}^+]}$$
 (30)

A  $\text{Gd}(\text{PC1A2PA}^{\text{asym}})$ -komplex esetében pedig a pszeudo-elsőrendű sebességi állandók másodfokú függvény szerint változnak a savkoncentrációval, ezért a komplex disszociációjára jellemző paramétereket a 31. egyenlettel történő illesztéssel adtuk meg:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_1[\text{H}^+] + k_2[\text{H}^+]^2$$
 (31)

**11. táblázat.** A Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>), Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>), Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>), Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>) és az Eu(PCTA) komplexek disszociációs kinetikáját jellemző paraméterek (25 °C,  $I = 0,15$  M NaCl).

	PC2A1PA <sup>sym</sup>	PC2A1PA <sup>asym</sup>	PC1A2PA <sup>sym</sup>	PC1A2PA <sup>asym</sup>	PCTA
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	(6,9±0,1) ×10 <sup>-4</sup>	(2,13±0,08) ×10 <sup>-4</sup>	(1,45±0,07) ×10 <sup>-4</sup>	(6,3±0,2) ×10 <sup>-7</sup>	5,08×10 <sup>-4</sup>
$k_2$ (M <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	-	-	-	(9,0±0,8) ×10 <sup>-6</sup>	-
$K_H$	-	-	0,06±0,11	-	-
$t_{1/2}$ (perc) <sup>a</sup>	167	542	845	75500	231

<sup>a</sup> c<sub>H+</sub> = 0,1 M protonkoncentrációra számított felezési idők

Az illesztések során azt tapasztaltuk, hogy a  $k_0$  értékek nagyon kis értékeknek adódtak nagy statisztikai hibával, ezért ezeket az illesztések során 0 értékre rögzítettük. A számolások során meghatározott sebességi állandó értékeket és ezekből a c<sub>H+</sub> = 0,1 M protonkoncentrációra számolt felezési időket a 11. táblázatban tüntettük fel.

A számított felezési idők alapján elmondható, hogy a komplexek inertsége a Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>) < Gd(PCTA) < Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>) < Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>) < Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>) sorrendben változik, tehát a pikolinátsoport molekulába történő illesztésével, ill. a pikolinát oldalláncok számának növelésével a Gd<sup>3+</sup>-komplexek inertsége számottevően nő. A két pikolinátsoportot is tartalmazó komplexek felezési ideje lényegesen nagyobb, mint azt a PC2A1PA, ill. PCTA komplexek esetében tapasztalták. Ez a tapasztalat azért nem meglepő, mert a fémion koordinációs szférája ezekben a kelátokban telített (a komplexek nem tartalmaznak vízmolekulát). A stabilitási állandókhöz hasonlóan a kinetikai viselkedés szempontjából is a nemszimmetrikus származékok rendelkeznek jobb tulajdonságokkal, ami szintén a komplexek szerkezetében tapasztalt, korábban már részletezett különbségekkel magyarázható.

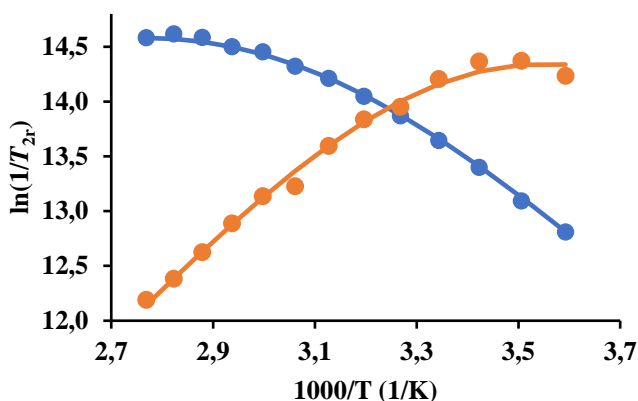
### V.3.3. A $Gd(PC2A1PA^{sym})$ -, $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -, $Gd(PC1A2PA^{sym})$ - és $Gd(PC1A2PA^{asym})$ -komplexek relaxációs paramétereit

A komplexek relaxivitását semlegeshez közeli pH-n mértük 20 MHz-en. A  $Gd(PC2A1PA^{sym})$  ( $r_1 = 4,74 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) és a  $Gd(PC2A1PA^{asym})$  ( $r_1 = 4,95 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) relaxitás értékeiből arra következtethetünk, hogy a központi fémionhoz egy vízmolekula koordinálódik ezekben a komplexekben. A  $Gd(PCTA)$  relaxitásától ( $r_1 = 7,09 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) ugyan jócskán elmaradnak, aminek az az oka, hogy a  $Gd(PCTA)$ -komplexben két vízmolekula koordinálódik a fémion belső koordinációs szférájában. A  $Gd(PC1A2PA^{asym})$ -komplex relaxitása  $r_1 = 2,10 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ , amely érték a tisztán külsőszférás hozzájárulással rendelkező komplexek (pl.  $Gd(TTHA)^{3-}$ ,  $Gd(TETA)^-$ , stb.) relaxitás adataival megegyező érték, ami a belsőszférás vízmolekula hiányára utal. A  $Gd(PC1A2PA^{sym})$   $3,58 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  relaxitása ugyan nagyobb, mint azt a  $Gd(PC1A2PA^{asym})$ -kelát esetében tapasztaltuk, de mégis elmarad a belső szférában egy vízmolekulát tartalmazó  $Gd^{3+}$ -komplexek esetében tapasztalt relaxitástól. Ennek az lehet az oka, hogy a komplex oldatban több izomerszerkezetben fordul elő, melyek közül az egyik egy tízes koordinációjú  $q = 1$  komplex, míg a másik egy kilences koordinációjú, a fémion belső koordinációs szférájában vízmolekulát nem tartalmazó részecske. Ezt a feltételezésünket a partner laboratóriumokban végzett lumineszcenciás és  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiás vizsgálatok is alátámasztották.

Mivel a  $Gd(PC2A1PA^{sym})$ - és a  $Gd(PC2A1PA^{asym})$ -komplexekben a  $Gd^{3+}$ -ionhoz koordinálódik egy vízmolekula is, ezért  $^{17}\text{O}$ -NMR spektroszkópiás módszerrel meghatároztuk a fémionhoz koordinált oldószermolekula cseresebességét. A mérések során mértük a komplexek, valamint egy diamágneses referencia  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs idejét, valamint a kémiai eltolódás különbséget különböző hőmérsékleten. Mivel a referencia és a minta  $T_1$  értékei között nem tapasztaltunk számottevő különbséget (ill.

esetenként a diamágneses környezetben mért jelszélesség nagyobb volt, mint azt a paramágneses fémkomplexek jelenléte mellett tapasztaltuk), így ezeket az adatokat a számítások során nem vettük figyelembe.

A mérések során kapott eredmények a 38. ábrán láthatóak, melyek alapján elmondható, hogy a két komplex jelenlétében mért  $1/T_{2r}$  adatok hőmérsékletfüggése lényegesen különbözik, a görbék lefutása ellentétes menetű. Ez egyértelműen mutatja, hogy a komplexek vízcseresebessége lényegesen eltér egymástól.



**38. ábra.** A Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)-komplex (kék) és a Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-komplex (narancssárga) redukált transzverzális <sup>17</sup>O relaxáció sebessége az 1000/T függvényében (B = 9,4 T). A pontok a kísérleti eredményeket, míg a vonalak az illesztések eredményét mutatják.

A transzverzális relaxáció sebességek illesztése során a már korábban ismertett eljárást alkalmaztuk. A számítások során a hiperfinom csatolási állandó értékét a standard  $-3,8 \times 10^6$  rad s<sup>-1</sup> értékre rögzítettük.<sup>123</sup> Valamint feltételeztük, hogy a longitudinális elektron-spin relaxáció sebesség Arrhenius típusú hőmérsékletfüggést követ és az aktiválási energiája 1 kJ/mol.<sup>123</sup> Az illesztések eredményét a 9. táblázatban tüntettük fel.

**12. táblázat.** A  $^{17}\text{O}$ -NMR mérésekből számolt vízcserese sebesség és relaxációs paraméterek a  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{sym}})$ -,  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{asym}})$ - és a  $\text{Gd}(\text{PCTA})$ -komplexek esetében.

	$\text{PC2A1PA}^{\text{sym}}$	$\text{PC2A1PA}^{\text{asym}}$	$\text{PCTA}^{129}$
$k_{\text{ex}}^{298}$ ( $\times 10^6 \text{ s}^{-1}$ )	1,08±0,02	22,5±2,3	14,3
$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	28,6±0,6	37,5±0,2	45
$T_{1e}^{298}$ (ns)	49,4±1,4	35,9±2,7	-

$k_{\text{ex}}^{298}$  vízcserese sebesség  
 $\Delta H^\ddagger$  vízcserese sebesség aktiválási entalpiája  
 $1/T_{1e}^{298}$  fémion elektronrelaxációjának sebessége

A  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{asym}})$ -komplex vízcserese sebessége húszszor gyorsabb, mint a szimmetrikus származék esetében tapasztaltuk, ami kiemeli a központi fémion körül elhelyezkedő donoratomok elrendeződésének a jelentőségét. A nemszimmetrikus származék esetében a három lapon fedett trigonális prizma szerkezet egyik fedő pozíciójában a koordináló vízmolekula O-atomja foglalja el, míg a szimmetrikus származéknál az egyik karboxilcsoport O-atomja (DFT és az  $\text{Y}^{3+}$ -komplexek röntgen szerkezete alapján).<sup>127</sup> Ebben a pozícióban nagyobbak az M-O kötéstávolságok, ami egy lazítottabb M–OH<sub>2</sub> kötést eredményez („capping bond effect”), ami összességében a nemszimmetrikus származék gyorsabb vízcserese sebességét eredményezi. Ez a hatás nem ismeretlen az irodalomban pl. a  $\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})$  és a  $\text{Gd}(1,4\text{-Medo2ampa})$  komplexek vizsgálata során több nagyságrendnyi különbséget tapasztaltak a vízcserese sebességben, amit szintén a vízmolekula lazítottabb helyzetével értelmeztek.<sup>130</sup> A  $\text{Gd}(\text{PC2A1PA}^{\text{asym}})$ -komplex vízcserese sebessége a fémion belső koordinációs szférájában két vízmolekulát tartalmazó  $\text{Gd}(\text{PCTA})$  „anyavegyület” megfelelő értékénél is nagyobb. A komplexekre jellemző elektronspin relaxációs időket is sikerült meghatároznunk, ami hasonló a két komplex esetén.

## VI. Összefoglalás

Doktori munkám során nyíltláncú ligandumok Mn<sup>2+</sup>-, valamint nyíltláncú és makrociklusos ligandumok Gd<sup>3+</sup>-komplexeinek egyensúlyi, relaxometriás és kinetikai (disszociáció és oldószercsere) vizsgálatával foglalkoztam.

A Mn<sup>2+</sup>-ion komplexálására két nyíltláncú ligandum, a *cisz*-CDTA és a *transz*-4HETCDTA koordinációs viszonyait tanulmányoztuk, és a kapott eredményeket a 10. táblázatban tüntettük fel.

**13. táblázat.** A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló nyíltláncú ligandumok és Mn<sup>2+</sup>-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei.

	<i>transz</i> - 4HETCDTA	<i>cisz</i> -CDTA	<i>transz</i> - CDTA	EDTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	22,25	23,32	23,09	21,14
$\log K_{MnL}$	13,80 (3)	14,19 (2)	14,32	12,46
pMn	8,62	7,82	8,68	7,83
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$(2,97 \pm 0,08) \times 10^2$	$(1,02 \pm 0,09) \times 10^5$	$4,0 \times 10^2$	$5,2 \times 10^4$
$t_{1/2}$ (óra)	16,2	0,47	12,1	0,076
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4,56	3,79	3,65	3,23
$k_{ex}^{298}$ ( $\times 10^7$ s <sup>-1</sup> )	17,6 $\pm$ 4,4	22,5 $\pm$ 0,5	14,0	47,1

Meghatároztuk mindkét ligandum protonálódási állandóit, továbbá néhány eszenciális (Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> és Zn<sup>2+</sup>) fém- és a Mn<sup>2+</sup>-ionnal kialakuló komplexei stabilitási és protonálódási állandóit. A stabilitási állandókat a *transz*-CDTA ligandummal képződő komplexek adataival összehasonlítva megállapítható, hogy a *cisz*-CDTA ligandum komplexeinek stabilitása, valamint a pMn értéke is kisebb, mint a *transz* származéké (annak ellenére, hogy a *cisz*-CDTA ligandum összbázicitása nagyobb). A *transz*-4HETCDTA összbázicitása és ennek megfelelően a komplexeinek a stabilitása is kisebbnek



adódott a megfelelő *transz*-CDTA komplexekhez képest, amit a triazol gyűrű elektronszívó hatásával értelmeztünk. Ugyanakkor a Mn(*transz*-4HETCDTA)-komplexre jellemző pMn érték megegyezik a Mn(*transz*-CDTA) kelátra számolt pMn értékkel. A Mn<sup>2+</sup>-komplexek Cu<sup>2+</sup>-ionnal lejátszódó cserereakciói tanulmányozása alapján megállapítottuk, hogy a Mn(*cisz*-CDTA)-komplex inertsége lényegesen kisebb, míg *transz*-4HETCDTA-komplexe esetében az inertség kicsit nagyobb, mint a Mn(*transz*-CDTA) komplexé. A Mn(II)-komplexek relaxitás értékei a *transz*- és *cisz*-CDTA esetén közel azonosnak adódtak, míg a Mn(*transz*-4HETCDTA) komplex relaxitása nagyobb, mint a Mn(*transz*-CDTA)-é, a nagyobb rotációs-korrelációs időnek köszönhetően. A vizsgált és összehasonlításként feltüntetett CDTA-komplexek közül a Mn(*cisz*-CDTA)-kelát vízcseresebessége a legnagyobb, de a Mn(*transz*-4HETCDTA) esetében is gyorsabb, mint azt a Mn(*transz*-CDTA) esetében tapasztalták. Összességében megállapítható, hogy a *transz*-CDTA alkalmasabb a Mn<sup>2+</sup>-ion komplexálására, mint a *cisz* izomer, így a célzott diagnosztikai eljárásokhoz szükséges bifunkciós ligandumok (BFL) előállítását is érdemes erre a „platformra” alapozni. A *transz*-4HETCDTA vizsgálatával BFL ligandumokat modelleztünk, amelyek a kapott kedvező paraméterek (nagy termodinamikai stabilitás, inertség, megfelelő relaxációsebességet növelő hatás, gyors vízcseré) alapján megfelelőek lehetnek a <sup>52m</sup>Mn (PET) és <sup>55</sup>Mn (MRI) izotópok komplexálására duális képalkotáshoz.

A Gd<sup>3+</sup>-ion komplexálására két DTPA származékot, a PhDTPA és a CHXDTPA ligandumot vizsgáltuk (11. táblázat).

**14. táblázat.** A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló nyíltláncú ligandumok és Gd<sup>3+</sup>-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei.

	PhDTPA	CHXDTPA	DTPA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	24,06	30,40	27,19
$\log K_{GdL}$	18,20 (1)	22,83 (3)	22,03
pGd	16,37	18,81	19,44
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4,1±0,4	17,1±0,1	1,23±0,03
$t_{1/2}$ (óra)	530	250	3534
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	5,80	5,40	4,69
$k_{ex}^{298}$ (x10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup> )	16,4±1,0	65,6±7,8	3,3

A komplexképzők szintézisét irodalmi adatok alapján végeztük. Meghatároztuk a ligandumok protonálódási állandóit, melyek összege a CHXDTPA esetében három log egységgel nagyobbak, míg a PhDTPA esetében három nagyságrenddel kisebbnek adódott a DTPA megfelelő értékeinél. Ennek megfelelően a vizsgált kétértékű (Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> és Zn<sup>2+</sup>) fém-, ill. a lantanoida(III)ionokkal (La<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup> és Lu<sup>3+</sup>) a CHXDTPA kelátor képezi a legstabilabb, a PhDTPA pedig a legkisebb stabilitású komplexeket. A látszólagos állandónak tekinthető pGd értékek közül a Gd(DTPA) esetében tapasztaltuk a legnagyobb állandót, ami arra utal, hogy a DTPA-származék ligandumok gerincén történő módosítások nem növelik a komplexek látszólagos stabilitását. A kinetikai vizsgálatok eredményei alapján számított felezési idők szerint a Gd(PhDTPA)-komplex 2,5-szer inertebb, mint a Gd(DTPA)-kelát. A Gd(CHXDTPA) különböző szerkezeti izomerjei különböző sebességgel disszociálnak, melyek közül az egyik a Gd(DTPA)-hoz hasonló inertséggel rendelkezik, míg a másokra jellemző felezési idő 17,5-szer

nagyobb annál. A Gd(CHXDTPA) szerkezeti izomerjeinek a létezését oldatfázisban az Eu<sup>3+</sup>- és Yb<sup>3+</sup>-komplexek <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás vizsgálatával is sikerült alátámasztani. Mindkét komplex relaxivitása nagyobb, mint a Gd(DTPA)-é, valamint a Gd(PhDTPA) vízcseresebessége ötször, míg a Gd(CHXDTPA)-é húszszor nagyobb, mint a Gd(DTPA) esetében mérhető. Az eredményeink alapján a DTPA-származék ligandumok „gerincének” a merevítésével meglepő módon nem sikerült számottevően javítani a képződő Gd<sup>3+</sup>-komplexek inertségét, amit nem ellensúlyoz ezen Gd<sup>3+</sup>-kelátok Gd(DTPA)-komplexhez képest mért nagyobb relaxivitása. Bár röntgenszerkezet nem ismert ezekre a komplexekre, de az <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás mérések alapján az izomer komplexek szerkezetében jelentős a különbség.

Négy makrociklusos, oldalláncban pikolinátcsoportot tartalmazó piklén származék ligandum Gd<sup>3+</sup>-komplexeit is vizsgáltam (12. táblázat).

**15. táblázat.** A vizsgált és az összehasonlítási alapul szolgáló makrociklusos ligandumok és Gd<sup>3+</sup>-komplexeik legfontosabb fizikokémiai paraméterei.

	PC2A1PA <sup>sym</sup>	PC2A1PA <sup>asym</sup>	PC1A2PA <sup>sym</sup>	PC1A2PA <sup>asym</sup>	PCTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	23,69	25,13	26,66	25,49	21,32
$\log K_{GdL}$	20,49 (2)	22,37 (3)	23,56	23,44 (2)	18,48
pGd <sup>a</sup>	17,74	20,25	20,69	21,83	16,81
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	(6,9±0,1) ×10 <sup>-4</sup>	(2,13±0,08) ×10 <sup>-4</sup>	(1,45±0,07) ×10 <sup>-4</sup>	(6,3±0,2) ×10 <sup>-7</sup>	5,08 ×10 <sup>-4</sup>
$t_{1/2}$ (perc)	167	542	845	75500	231
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4,74	4,95	3,58	2,10	7,09
$k_{ex}^{298}$ (x10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup> )	1,08±0,02	22,5±2,3	-	-	14,3

A PC2A1PA<sup>sym</sup> és PC2A1PA<sup>asym</sup> oktadentát, míg a PCA2PA<sup>sym</sup> és PCA2PA<sup>asym</sup> nonadentát ligandumok egyensúlyi és a Gd<sup>3+</sup>-komplexeik kinetikai viselkedésének vizsgálatai azt mutatták, hogy a két pikolinát- és egy acetátcsoportot tartalmazó származékok stabilabb és inertebb komplexet képeznek az egy pikolinát és két acetátcsoportot tartalmazó származékok komplexeihez képest. Az utóbbiak pedig stabilabb komplexet képeznek, mint azt a PCTA esetében tapasztalták. Megfigyeltük továbbá, hogy az aszimmetrikus elrendezésű ligandumok komplexei minden esetben kedvezőbb paraméterekkel rendelkeztek a szimmetrikus származékoknál az MRI alkalmazások szempontjából, amit az axiális kötőhely lazító hatásával magyaráztunk. Az egy pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok Gd<sup>3+</sup>-komplexei esetében tapasztaltuk a legnagyobb relaxivitást, mivel ezek esetében a fémion egy vízmolekulát is koordinál. A PCA2PA<sup>sym</sup> és PCA2PA<sup>asym</sup> Gd<sup>3+</sup>-komplexei esetében ez az érték kisebb, mivel a megfelelő Gd<sup>3+</sup>-komplexekben nem (aszimmetrikus) vagy csak részben (szimmetrikus) koordinálódik vízmolekula a központi fémionhoz. A Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)- és Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-kelátok vízcseresebességében hússzoros különbséget tapasztaltunk (a Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)-származék esetében lassabb, míg az Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>)-komplex esetében gyorsabb a vízcseresebesség, mint a Gd(PCTA)-kelátnál). A termodinamikai és kinetikai (képződés, disszociáció és oldószeresere) adatok alapján a PC2A1PA ligandumok felveszik a versenyt az irodalomban „arany standardként” említett DOTA kelátorral, így a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásra is megfelelőek lehetnek. Az MRI képalkotás tekintetében ugyanakkor a Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>)-komplex tűnik a jobb jelöltnek a Gd<sup>3+</sup>-kelát nagyobb stabilitásának, inertségének és relaxivitásának köszönhetően.

## VII. Summary

During my PhD research thermodynamic, relaxometric and kinetic (dissociation and solvent exchange) measurements were carried out of the Mn(II) complexes formed with two open chain ligands and Gd<sup>3+</sup> complexes of two open chain and four macrocyclic ligands as well.

For the complexation of the Mn<sup>2+</sup> ion, the *cis*-CDTA and the *trans*-4HETCDTA were investigated. The obtained results are summarized in Table 13.

**Table 16.** The most important physico-chemical parameters of the investigated and the comparing ligands and their Mn<sup>2+</sup> complexes.

	<i>trans</i> - 4HETCDTA	<i>cis</i> -CDTA	<i>trans</i> - CDTA	EDTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	22.25	23.32	23.09	21.14
$\log K_{MnL}$	13.80 (3)	14.19 (2)	14.32	12.46
pMn	8.62	7.82	8.68	7.83
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$(2.97 \pm 0.08) \times 10^2$	$(1.02 \pm 0.09) \times 10^5$	$4.0 \times 10^2$	$5.2 \times 10^4$
$t_{1/2}$ (hour)	16.2	0.47	12.1	0.076
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4.56	3.79	3.65	3.23
$k_{ex}^{298}$ ( $\times 10^7$ s <sup>-1</sup> )	17.6 $\pm$ 4.4	22.5 $\pm$ 0.5	14.0	47.1

The protonation constants of the ligands were determined along with the stability and protonation constants of the complexes formed with some essential metal ions (Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> és Zn<sup>2+</sup>) and Mn<sup>2+</sup>. The stability constants of the complexes of *cis*-CDTA ligand and the pMn value are lower than that of the chelate formed with the *trans*-CDTA despite of the higher total basicity of the *cis*-CDTA. The overall basicity and, as a consequence, the stability constants of the complexes of the *trans*-4HETCDTA ligand are lower

than that of the *trans*-CDTA which can be assigned to the electron withdrawing nature of the triazol ring attached to the *trans*-cyclohexane bridging unit. However, the pMn values are very similar. The dissociation kinetic studies showed that the inertness of the Mn(*cis*-CDTA) complex is significantly lower while it is a bit increased in the case of the Mn(*trans*-4HETCDTA). The relaxivity of the Mn(*cis*-CDTA) and Mn(*trans*-CDTA) are very similar, while it is higher for the Mn(*trans*-4HETCDTA) which can be explained in terms of the higher rotational correlation time. The water exchange rate is the highest for the Mn(*cis*-CDTA), while it is still faster for the Mn(*trans*-4HETCDTA) than the Mn(*trans*-CDTA). In conclusion the *trans* isomer provides better platform for the complexation of the Mn<sup>2+</sup> ion thus bifunctional ligands (BFLs) shall be prepared using the given ligand fragment. The *trans*-4HETCDTA ligand is one of the BFLs that can be used for dual modalities in PET (<sup>52m</sup>Mn) and MRI (<sup>55</sup>Mn) owing to its satisfying parameters (high thermodynamic stability, inertness, fast water exchange).

**Table 17.** The most important physico-chemical parameters of the investigated and the comparing ligands and their Gd<sup>3+</sup> complexes.

	PhDTPA	CHXDTPA	DTPA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	24.06	30.40	27.19
$\log K_{GdL}$	18.20 (1)	22.83 (3)	22.03
pGd	16.37	18.81	19.44
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4.1±0.4	17.1±0.1	0.58
$t_{1/2}$ (hour)	530	250	202
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	5.80	5.40	4.69
$k_{ex}^{298}$ (x10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup> )	16.4±1.0	65.6±7.8	3.3

For the complexation of Gd<sup>3+</sup> ion two DTPA derivatives, PhDTPA and CHXDTPA, have been investigated (Table 14).

The preparation of the ligands have been carried out according to methods previously described in the literature. The protonation constants of the ligands have been determined and the total basicity of the CXHDTPA is three orders of magnitude higher, while the basicity of the PhDTPA is three orders of magnitude lower than that of the DTPA. As a result, the stability constants of the complexes of the CHXDTPA ligand formed with divalent ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  és  $\text{Zn}^{2+}$ ) and lanthanide ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  és  $\text{Lu}^{3+}$ ) ions are the highest, meanwhile the stability constants of the complexes of PhDTPA are the lowest. However the pGd value is the highest for the Gd(DTPA), which means that the rigidity of the ligand backbone does not have a positive impact on the conditional stability. The results of the dissociation kinetic measurement showed that the inertness of the Gd(PhDTPA) is 2.5 times higher than the inertness of the Gd(DTPA). The Gd(CHXDTPA) exists in two isomeric forms in solution which was proved by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the  $\text{Eu}^{3+}$  and  $\text{Yb}^{3+}$  complexes. The two isomeric forms have different inertness, one of them has an inertness similar to the Gd(DTPA), while the other one is 17.5 times more inert (based on the calculated  $t_{1/2}$  values). The relaxivities, as well as the water exchange rates of the investigated complexes are higher than that of the parent Gd(DTPA). According to our results, the inertness of the complexes did not get significantly higher as it was expected. The thermodynamic stabilities, especially the pGd values are a bit lower, although the relaxivities get a little bit higher compared to the Gd(DTPA). X-ray structures are not known for these complexes, but the  $^1\text{H}$  NMR data are significantly different for these isomers.

Four pyclene derivative ligands bearing picolinate pendant arms have also been investigated (Table 15).

**Table 18.** The most important physico-chemical parameters of the investigated and the comparing ligands and their Gd<sup>3+</sup> complexes.

	PC2A1PA <sup>sym</sup>	PC2A1PA <sup>asym</sup>	PC1A2PA <sup>sym</sup>	PC1A2PA <sup>asym</sup>	PCTA
$\sum_{i=1}^5 \log K_i^H$	23.69	25.13	26.66	25.49	25.95
$\log K_{GdL}$	20.49 (2)	22.37 (3)	23.56	23.44 (2)	18.28
pGd <sup>a</sup>	17.74	20.25	20.69	21.83	16.62
$k_1$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	(6.9±0.1) ×10 <sup>-4</sup>	(2.13±0.08) ×10 <sup>-4</sup>	(1.45±0.07) ×10 <sup>-4</sup>	(6.3±0.2) ×10 <sup>-7</sup>	1.07 ×10 <sup>-3</sup>
$t_{1/2}$ (min)	167	542	845	75506	231
$r_1$ (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4.74	4.95	3.58	2.10	7.09
$k_{ex}^{298}$ (x10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup> )	1.08±0.02	22.5±2.3	-	-	14.3

The results of thermodynamic and dissociation kinetic studies revealed that the stability constants and the inertness of the complexes are higher when two picolinate and one acetate groups are attached to the pyclen macrocyclic platform. The results also show that the non-symmetric arrangement of the pendant arms is more favorable than the symmetric one which can be explained in terms of labile capping bond effect. The relaxivities are higher in the case of the Gd(PC2A1PA<sup>sym</sup>) and Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>) complexes because they contain one water molecule bound to the metal center. The relaxivity of the other two complexes are smaller because either it does not possess an inner sphere water molecule (Gd(PC1A2PA<sup>asym</sup>)) or isomeric complexes of  $q = 0$  and  $q = 1$  exist in solution (Gd(PC1A2PA<sup>sym</sup>)). The water exchange rates of the monoaquated complexes have been studied by <sup>17</sup>O NMR. The  $k_{ex}$  of the



symmetric derivative is slower, while the  $k_{ex}$  of the asymmetric is faster than the water exchange rate of the Gd(PCTA). These results show that these macrocyclic ligands have some potential for clinical applications because of their favourable physico-chemical parameters, although for the MRI application the Gd(PC2A1PA<sup>asym</sup>) complex possess more attractive parameters.

## VIII. Irodalomjegyzék

(1) Jacques, V.; Desreux, J. F. New Classes of MRI Contrast Agents. In *Contrast Agents I*; Krause, W., Ed.; de Meijere, A., Kessler, H., Ley, S. V., Thiem, J., Vögtle, F., Houk, K. N., Lehn, J.-M., Schreiber, S. L., Trost, B. M., Yamamoto, H., Series Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2002**; Vol. 221, pp 123–164. [https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X\\_5](https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X_5).

(2) Knappe, A.; Möller, P.; Dulski, P.; Pekdeger, A. Positive Gadolinium Anomaly in Surface Water and Ground Water of the Urban Area Berlin, Germany. *Chemie der Erde - Geochemistry* **2005**, 65 (2), 167–189. <https://doi.org/10.1016/j.chemer.2004.08.004>.

(3) Grobner, T. Gadolinium – a Specific Trigger for the Development of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Nephrogenic Systemic Fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation* **2006**, 21 (4), 1104–1108. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062>.

(4) Marckmann, P. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Nephrology* **2006**, 17 (9), 2359–2362. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060601>.

(5) Kanal, E.; Tweedle, M. F. Residual or Retained Gadolinium: Practical Implications for Radiologists and Our Patients. *Radiology* **2015**, 275 (3), 630–634. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150805>.

(6) Kanda, T.; Fukusato, T.; Matsuda, M.; Toyoda, K.; Oba, H.; Kotoku, J.; Haruyama, T.; Kitajima, K.; Furui, S. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively

Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* **2015**, 276 (1), 228–232. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142690>.

(7) *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**.

(8) Regueiro-Figueroa, M.; Lima, L. M. P.; Blanco, V.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C. Reasons behind the Relative Abundances of Heptacoordinate Complexes along the Late First-Row Transition Metal Series. *Inorganic Chemistry* **2014**, 53 (24), 12859–12869. <https://doi.org/10.1021/ic501869y>.

(9) 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>.

(10) Best, M. D. Click Chemistry and Bioorthogonal Reactions: Unprecedented Selectivity in the Labeling of Biological Molecules. *Biochemistry* **2009**, 48 (28), 6571–6584. <https://doi.org/10.1021/bi9007726>.

(11) Pota, K.; Garda, Z.; Kálmán, F. K.; Barriada, J. L.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I.; Brücher, E.; Tircsó, G. Taking the next Step toward Inert  $Mn^{2+}$  Complexes of Open-Chain Ligands: The Case of the Rigid PhDTA Ligand. *New Journal of Chemistry* **2018**, 42 (10), 8001–8011. <https://doi.org/10.1039/C8NJ00121A>.

(12) McMurry, T. J.; Pippin, C. G.; Wu, C.; Deal, K. A.; Brechbiel, M. W.; Mirzadeh, S.; Gansow, O. A. Physical Parameters and Biological Stability of Yttrium(III) Diethylenetriaminepentaacetic Acid Derivative Conjugates. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 41 (18), 3546–3549. <https://doi.org/10.1021/jm980152t>.

(13) Gouin, S. G.; Gestin, J.-F.; Reliquet, A.; Meslin, J. C.; Deniaud, D. Synthesis of a New Chelating Agent Derived from Phenylenediamine for Application in Radioimmunotherapy. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (16), 3003–3005. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00410-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00410-0).

(14) Gouin, S. G.; Gestin, J.-F.; Monrandeau, L.; Segat-Dioury, F.; Meslin, J. C.; Deniaud, D. Synthesis and Metal Complexation Properties of Ph-DTPA and Ph-TTHA: Novel Radionuclide Chelating Agents for Use in Nuclear Medicine. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3* (3), 454. <https://doi.org/10.1039/b413758b>.

(15) Le Fur, M.; Molnár, E.; Beyler, M.; Kálmán, F. K.; Fougère, O.; Esteban-Gómez, D.; Rousseaux, O.; Tripier, R.; Tircsó, G.; Platas-Iglesias, C. A Coordination Chemistry Approach to Fine-Tune the Physicochemical Parameters of Lanthanide Complexes Relevant to Medical Applications. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24* (13), 3127–3131. <https://doi.org/10.1002/chem.201705528>.

(16) Kálmán, F. K.; Végh, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Tóth, É.; Platas-Iglesias, C.; Tircsó, G. H<sub>4</sub> Octapa: Highly Stable Complexation of Lanthanide(III) Ions and Copper(II). *Inorganic Chemistry* **2015**, *54* (5), 2345–2356. <https://doi.org/10.1021/ic502966m>.

(17) 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<sup>III</sup>-Based Luminescent Probes. *Inorganic Chemistry* **2011**, *50* (9), 4125–4141. <https://doi.org/10.1021/ic2001915>.

(18) Xiao, Y.-D.; Paudel, R.; Liu, J.; Ma, C.; Zhang, Z.-S.; Zhou, S.-K. MRI Contrast Agents: Classification and Application (Review).

*International Journal of Molecular Medicine* **2016**, 38 (5), 1319–1326.  
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744>.

(19) Lauffer, R. B. Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design. *Chemical Reviews* **1987**, 87 (5), 901–927. <https://doi.org/10.1021/cr00081a003>.

(20) Wood, M. L.; Hardy, P. A. Proton Relaxation Enhancement. *J Magn Reson Imaging* **1993**, 3 (1), 149–156.

(21) Shokrollahi, H. Contrast Agents for MRI. *Materials Science and Engineering: C* **2013**, 33 (8), 4485–4497.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.012>.

(22) Yurt, A.; Kazancı, N. Investigation of Magnetic Properties of Various Complexes Prepared as Contrast Agents for MRI. *Journal of Molecular Structure* **2008**, 892 (1–3), 392–397.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.06.024>.

(23) Banci, L.; Bertini, I.; Luchinat, C. *Nuclear and Electron Relaxation: The Magnetic Nucleus-Unpaired Electron Coupling in Solution*; VCH: Weinheim ; New York, 1991.

(24) Koenig, S. H.; Brown, R. D. Field-Cycling Relaxometry of Protein Solutions and Tissue: Implications for MRI. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1990**, 22 (6), 487–567.  
[https://doi.org/10.1016/0079-6565\(90\)80008-6](https://doi.org/10.1016/0079-6565(90)80008-6).

(25) Djurdjevic, P.; Jelic, R.; Joksovic, L.; Lazarevic, I.; Jelicki-Stankov, M. Study of Solution Equilibria Between Gadolinium(III) Ion and Moxifloxacin. *Acta Chim. Slov.* **2010**, 57, 386–397.

(26) Firsching, F. H.; Mohammadzadei, J. Solubility Products of the Rare-Earth Carbonates. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1986**, 31 (1), 40–42. <https://doi.org/10.1021/je00043a013>.

- (27) Laurent, S.; Vander Elst, L.; Henoumont, C.; Muller, R. N. How to Measure the Transmetallation of a Gadolinium Complex. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2010**, *5* (6), 305–308. <https://doi.org/10.1002/cmimi.388>.
- (28) Geraldes, C. F. G. C.; Laurent, S. Classification and Basic Properties of Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2009**, *4* (1), 1–23. <https://doi.org/10.1002/cmimi.265>.
- (29) Thunus, L.; Lejeune, R. Overview of Transition Metal and Lanthanide Complexes as Diagnostic Tools. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, *184* (1), 125–155. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00206-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00206-9).
- (30) Weinmann, H.; Brasch, R.; Press, W.; Wesbey, G. Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent. *American Journal of Roentgenology* **1984**, *142* (3), 619–624. <https://doi.org/10.2214/ajr.142.3.619>.
- (31) Gries, H.; Miklautz, H. Some Physicochemical Properties of the Gadolinium-DTPA Complex, a Contrast Agent for MRI. *Physiol Chem Phys Med NMR* **1984**, *16* (2), 105–112.
- (32) Desreux, J. F.; Barthélemy, P. P. Highly Stable Lanthanide Macrocyclic Complexes: In Search of New Contrast Agents for NMR Imaging. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine and Biology* **1988**, *15* (1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/0883-2897\(88\)90153-5](https://doi.org/10.1016/0883-2897(88)90153-5).
- (33) Kumar, K.; Chang, C. A.; Tweedle, M. F. Equilibrium and Kinetic Studies of Lanthanide Complexes of Macrocyclic Polyamino Carboxylates. *Inorganic Chemistry* **1993**, *32* (5), 587–593. <https://doi.org/10.1021/ic00057a017>.
- (34) *Textbook of Contrast Media*; Dawson, P., Cosgrove, D. O., Grainger, R. G., Eds.; Isis Medical Media: Oxford, **1999**.

(35) Rizkalla, E. N.; Choppin, G. R.; Cacheris, W. Thermodynamics, Proton NMR, and Fluorescence Studies for the Complexation of Trivalent Lanthanides, Calcium(2+), Copper(2+), and Zinc(2+) by Diethylenetriaminepentaacetic Acid Bis(Methylamide). *Inorganic Chemistry* **1993**, *32* (5), 582–586. <https://doi.org/10.1021/ic00057a016>.

(36) Shikata, F.; Tokumitsu, H.; Ichikawa, H.; Fukumori, Y. In Vitro Cellular Accumulation of Gadolinium Incorporated into Chitosan Nanoparticles Designed for Neutron-Capture Therapy of Cancer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2002**, *53* (1), 57–63. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00198-9).

(37) Cacheris, W. P.; Quay, S. C.; Rocklage, S. M. The Relationship between Thermodynamics and the Toxicity of Gadolinium Complexes. *Magn Reson Imaging* **1990**, *8* (4), 467–481.

(38) *Lanthanide Probes in Life, Chemical, and Earth Sciences: Theory and Practice*; Bünzli, J.-C. G., Choppin, G. R., Eds.; Elsevier: Amsterdam ; New York, **1989**.

(39) Uggeri, F.; Aime, S.; Anelli, P. L.; Botta, M.; Brocchetta, M.; de Haen, C.; Ermondi, G.; Grandi, M.; Paoli, P. Novel Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. Synthesis and Characterization of the Ligand BOPTA and Its Ln(III) Complexes (Ln = Gd, La, Lu). X-Ray Structure of Disodium (TPS-9-145337286-C-S)-[4-Carboxy-5,8,11-Tris(Carboxymethyl)-1-Phenyl-2-Oxa- 5,8,11-Triazatridecan-13-Oato(5-)]Gadolate(2-) in a Mixture with Its Enantiomer. *Inorganic Chemistry* **1995**, *34* (3), 633–643. <https://doi.org/10.1021/ic00107a017>.

(40) Port, M.; Idée, J.-M.; Medina, C.; Robic, C.; Sabatou, M.; Corot, C. Efficiency, Thermodynamic and Kinetic Stability of Marketed Gadolinium Chelates and Their Possible Clinical Consequences: A Critical

Review. *BioMetals* **2008**, *21* (4), 469–490. <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9135-x>.

(41) Lauffer, R. B.; Parmelee, D. J.; Dunham, S. U.; Ouellet, H. S.; Dolan, R. P.; Witte, S.; McMurry, T. J.; Walovitch, R. C. MS-325: Albumin-Targeted Contrast Agent for MR Angiography. *Radiology* **1998**, *207* (2), 529–538. <https://doi.org/10.1148/radiology.207.2.9577506>.

(42) Massaad, C. A.; Pautler, R. G. Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MEMRI). In *Magnetic Resonance Neuroimaging*; Modo, M., Bulte, J. W. M., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, 2011; Vol. 711, pp 145–174. [https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5_7).

(43) Harisinghani, M. G.; Jhaveri, K. S.; Weissleder, R.; Schima, W.; Saini, S.; Hahn, P. F.; Mueller, P. R. MRI Contrast Agents for Evaluating Focal Hepatic Lesions. *Clinical Radiology* **2001**, *56* (9), 714–725. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0764>.

(44) Pan, D.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. Manganese-Based MRI Contrast Agents: Past, Present, and Future. *Tetrahedron* **2011**, *67* (44), 8431–8444. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.076>.

(45) Muller, R. N.; Vander Elst, L.; Roch, A.; Peters, J. A.; Csajbok, E.; Gillis, P.; Gossuin, Y. Relaxation By Metal-Containing Nanosystems. In *Advances in Inorganic Chemistry*; Elsevier, **2005**; Vol. 57, pp 239–292. [https://doi.org/10.1016/S0898-8838\(05\)57005-3](https://doi.org/10.1016/S0898-8838(05)57005-3).

(46) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (6), 2064–2110. <https://doi.org/10.1021/cr068445e>.



(47) Wang, Y.-X. J.; Hussain, S. M.; Krestin, G. P. Superparamagnetic Iron Oxide Contrast Agents: Physicochemical Characteristics and Applications in MR Imaging. *European Radiology* **2001**, *11* (11), 2319–2331. <https://doi.org/10.1007/s003300100908>.

(48) Taylor, R. M.; Huber, D. L.; Monson, T. C.; Ali, A.-M. S.; Bisoffi, M.; Sillerud, L. O. Multifunctional Iron Platinum Stealth Immunomicelles: Targeted Detection of Human Prostate Cancer Cells Using Both Fluorescence and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Nanoparticle Research* **2011**, *13* (10), 4717–4729. <https://doi.org/10.1007/s11051-011-0439-3>.

(49) Ward, K. .; Aletras, A. .; Balaban, R. . A New Class of Contrast Agents for MRI Based on Proton Chemical Exchange Dependent Saturation Transfer (CEST). *Journal of Magnetic Resonance* **2000**, *143* (1), 79–87. <https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1956>.

(50) Zhang, S.; Winter, P.; Wu, K.; Sherry, A. D. A Novel Europium(III)-Based MRI Contrast Agent. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (7), 1517–1518. <https://doi.org/10.1021/ja005820q>.

(51) Aime, S.; Barge, A.; Delli Castelli, D.; Fedeli, F.; Mortillaro, A.; Nielsen, F. U.; Terreno, E. Paramagnetic Lanthanide(III) Complexes as PH-Sensitive Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Contrast Agents for MRI Applications. *Magnetic Resonance in Medicine* **2002**, *47* (4), 639–648. <https://doi.org/10.1002/mrm.10106>.

(52) Pikkemaat, J. A.; Wegh, R. T.; Lamerichs, R.; van de Molengraaf, R. A.; Langereis, S.; Burdinski, D.; Raymond, A. Y. F.; Janssen, H. M.; de Waal, B. F. M.; Willard, N. P.; et al. Dendritic PARACEST Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2007**, *2* (5), 229–239. <https://doi.org/10.1002/cmml.149>.

(53) Wu, Y.; Zhou, Y.; Ouari, O.; Woods, M.; Zhao, P.; Soesbe, T. C.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D. Polymeric PARACEST Agents for Enhancing MRI Contrast Sensitivity. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (42), 13854–13855. <https://doi.org/10.1021/ja805775u>.

(54) Winter, P. M.; Cai, K.; Chen, J.; Adair, C. R.; Kiefer, G. E.; Athey, P. S.; Gaffney, P. J.; Buff, C. E.; Robertson, J. D.; Caruthers, S. D.; et al. Targeted PARACEST Nanoparticle Contrast Agent for the Detection of Fibrin. *Magnetic Resonance in Medicine* **2006**, *56* (6), 1384–1388. <https://doi.org/10.1002/mrm.21093>.

(55) Vasalatiy, O.; Gerard, R. D.; Zhao, P.; Sun, X.; Sherry, A. D. Labeling of Adenovirus Particles with PARACEST Agents. *Bioconjugate Chemistry* **2008**, *19* (3), 598–606. <https://doi.org/10.1021/bc7002605>.

(56) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.; Brücher Ernő. *Az elemek kémiája: [felsőoktatási tankönyv]*; Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **2004**.

(57) Shannon, R. D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A* **1976**, *32* (5), 751–767. <https://doi.org/10.1107/S0567739476001551>.

(58) Cotton, S. A. *Lanthanide and Actinide Chemistry*; Inorganic chemistry; Wiley: Chichester, England ; Hoboken, NJ, **2006**.

(59) Forsberg, J. H. Chapter 153 NMR Studies of Paramagnetic Lanthanide Complexes and Shift Reagents. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Elsevier, **1996**; Vol. 23, pp 1–68. [https://doi.org/10.1016/S0168-1273\(96\)23004-1](https://doi.org/10.1016/S0168-1273(96)23004-1).

(60) Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. Lanthanide Induced Shifts and Relaxation Rate Enhancements. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1996**, *28* (3–4), 283–350. [https://doi.org/10.1016/0079-6565\(95\)01026-2](https://doi.org/10.1016/0079-6565(95)01026-2).

- (61) Nieboer, E.; Jørgensen, C. K.; Peacock, R. D.; Reisfeld, R. *Rare Earths*; Springer Berlin: Berlin, **2014**.
- (62) Moeller, T.; Martin, D. F.; Thompson, L. C.; Ferrus, R.; Feistel, G. R.; Randall, W. J. The Coordination Chemistry of Yttrium and the Rare Earth Metal Ions. *Chemical Reviews* **1965**, *65* (1), 1–50. <https://doi.org/10.1021/cr60233a001>.
- (63) Chang, C. A.; Ochaya, V. O. Potential Lanthanide Ion Selective Reagents. 3. Metal Complex Formation with 1,7-Diaza-4,10,13-Trioxacyclopentadecane-*N,N'*-Diacetic Acid. *Inorganic Chemistry* **1986**, *25* (3), 355–358. <https://doi.org/10.1021/ic00223a025>.
- (64) Kabachnik, M. I.; Dyatlova, N. M.; Medved, T. Y. Organophosphorus Complexones. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, *175*, 351.
- (65) Mato-Iglesias, M.; Balogh, E.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; de Blas, A.; Rodríguez Blas, T. Pyridine and Phosphonate Containing Ligands for Stable Lanthanide Complexation. An Experimental and Theoretical Study to Assess the Solution Structure. *Dalton Trans.* **2006**, No. 45, 5404–5415. <https://doi.org/10.1039/B611544F>.
- (66) Jakab, S.; Kovács, Z.; Burai, L.; Brücher, E. A 2,6-Pyridin-Bisz(Metilamin)-*N,N,N',N'*-Tetraecetsav Komplexképző Sajátságai. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1993**, *99*, 391.
- (67) Maumela, H.; Hancock, R. D.; Carlton, L.; Reibenspies, J. H.; Wainwright, K. P. The Amide Oxygen as a Donor Group. Metal Ion Complexing Properties of Tetra-*N*-Acetamide Substituted Cyclen: A Crystallographic, NMR, Molecular Mechanics, and Thermodynamic Study. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117* (25), 6698–6707. <https://doi.org/10.1021/ja00130a008>.

(68) Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem. Rev.* **1999**, *99* (9), 2293–2352.

(69) Yuchi, A.; Tanaka, A.; Hirai, M.; Yasui, T.; Wada, H.; Nakagawa, G. Complexation Equilibria and Fluorescent Properties of Chelating Reagents Derived from Ethylene Glycol Bis( $\beta$ -Aminoethylether)-*N,N,N',N'*-Tetraacetic Acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1993**, *66* (11), 3377–3381. <https://doi.org/10.1246/bcsj.66.3377>.

(70) Kolhe, V.; Dwivedi, K. Stability Constants of Mixed Ligand Complexes of Lanthanide(III) and Yttrium(III) with Complexone and Substituted Salicylic Acids. *Journal of the Indian Chemical Society* **1996**, *73* (6), 265–268.

(71) Király, R.; Brücher, E. Aminopolycarboxylates of Rare Earths. 14. Equilibrium and <sup>1</sup>H NMR Studies on the Lanthanide(III)-Ethylenebis(Oxyethylenedinitrilo)-Tetraacetate Complexes. *Journal of the Less Common Metals* **1985**, *112* (1–2), 227–233. [https://doi.org/10.1016/0022-5088\(85\)90027-X](https://doi.org/10.1016/0022-5088(85)90027-X).

(72) Cabbiness, D. K.; Margerum, D. W. Macrocyclic Effect on the Stability of Copper(II) Tetramine Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91* (23), 6540–6541. <https://doi.org/10.1021/ja01051a091>.

(73) Desreux, J. F.; Merciny, E.; Loncin, M. F. Nuclear Magnetic Resonance and Potentiometric Studies of the Protonation Scheme of Two Tetraaza Tetraacetic Macrocycles. *Inorganic Chemistry* **1981**, *20* (4), 987–991. <https://doi.org/10.1021/ic50218a008>.

(74) Aime, S.; Botta, M.; Geninatti Crich, S.; Giovenzana, G. B.; Jommi, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M. Synthesis and NMR Studies of Three Pyridine-Containing Triaza Macrocyclic Triacetate Ligands and Their

Complexes with Lanthanide Ions. *Inorganic Chemistry* **1997**, *36* (14), 2992–3000. <https://doi.org/10.1021/ic960794b>.

(75) Kotek, J.; Kálmán, F. K.; Hermann, P.; Brücher, E.; Binnemans, K.; Lukeš, I. Study of Thermodynamic and Kinetic Stability of Transition Metal and Lanthanide Complexes of DTPA Analogues with a Phosphorus Acid Pendant Arm. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, *2006* (10), 1976–1986. <https://doi.org/10.1002/ejic.200501114>.

(76) 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>.

(77) Szilágyi, E.; Tóth, É.; Brücher, E.; Merbach, A. E. Lanthanide(III)–1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid Complexes in Acidic Medium: Significant Decrease in Water Exchange Rate †. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1999**, No. 15, 2481–2486. <https://doi.org/10.1039/a903379c>.

(78) Toth, E.; Brucher, E.; Lazar, I.; Toth, I. Kinetics of Formation and Dissociation of Lanthanide(III)-DOTA Complexes. *Inorganic Chemistry* **1994**, *33* (18), 4070–4076. <https://doi.org/10.1021/ic00096a036>.

(79) Tircsó, G.; Kovács, Z.; Sherry, A. D. Equilibrium and Formation/Dissociation Kinetics of Some Ln<sup>III</sup> PCTA Complexes. *Inorganic Chemistry* **2006**, *45* (23), 9269–9280. <https://doi.org/10.1021/ic0608750>.

(80) Pasha, A.; Tircsó, G.; Benyó, E. T.; Brücher, E.; Sherry, A. D. Synthesis and Characterization of DOTA-(Amide)<sub>4</sub> Derivatives: Equilibrium and Kinetic Behavior of Their Lanthanide(III) Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, *2007* (27), 4340–4349. <https://doi.org/10.1002/ejic.200700354>.

(81) Aime, S.; Barge, A.; Bruce, J. I.; Botta, M.; Howard, J. A. K.; Moloney, J. M.; Parker, D.; de Sousa, A. S.; Woods, M. NMR, Relaxometric, and Structural Studies of the Hydration and Exchange Dynamics of Cationic Lanthanide Complexes of Macrocyclic Tetraamide Ligands. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (24), 5762–5771. <https://doi.org/10.1021/ja990225d>.

(82) *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed.; Cotton, F. A., Cotton, F. A., Eds.; Wiley: New York, **1999**.

(83) *Comprehensive Coordination Chemistry: The Synthesis, Reactions, Properties & Applications of Coordination Compounds*, 1st ed.; Wilkinson, G., Gillard, R. D., McCleverty, J. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, England ; New York, **1987**.

(84) Saha, A.; Majumdar, P.; Goswami, S. Low-Spin Manganese(II) and Cobalt(III) Complexes of N-Aryl-2-Pyridylazophenylamines: New Tridentate N,N,N-Donors Derived from Cobalt Mediated Aromatic Ring Amination of 2-(Phenylazo)Pyridine. Crystal Structure of a Manganese(II) Complex. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, No. 11, 1703–1708. <https://doi.org/10.1039/a909769d>.

(85) Collomb, M.-N.; Deronzier, A. Manganese: Inorganic & Coordination Chemistry Based in Part on the Article Manganese: Inorganic & Coordination Chemistry by Charles A. McAuliffe, Stephen M. Godfrey, & Michael Watkinson Which Appeared in the *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition*. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*; Scott, R. A., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2011**. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0119>.

(86) Drahoš, B.; Lukeš, I.; Tóth, É. Manganese(II) Complexes as Potential Contrast Agents for MRI. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, *2012* (12), 1975–1986. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101336>.

- (87) 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>.
- (88) Takács, A.; Napolitano, R.; Purgel, M.; Bényei, A. C.; Zékány, L.; Brücher, E.; Tóth, I.; Baranyai, Z.; Aime, S. Solution Structures, Stabilities, Kinetics, and Dynamics of DO3A and DO3A–Sulphonamide Complexes. *Inorganic Chemistry* **2014**, 53 (6), 2858–2872. <https://doi.org/10.1021/ic4025958>.
- (89) Garda, Z.; Molnár, E.; Kálmán, F. K.; Botár, R.; Nagy, V.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Kovács, Z.; Tóth, I.; Tircsó, G. Effect of the Nature of Donor Atoms on the Thermodynamic, Kinetic and Relaxation Properties of Mn(II) Complexes Formed With Some Trisubstituted 12-Membered Macrocyclic Ligands. *Frontiers in Chemistry* **2018**, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00232>.
- (90) Garda, Z.; Forgács, A.; Do, Q. N.; Kálmán, F. K.; Timári, S.; Baranyai, Z.; Tei, L.; Tóth, I.; Kovács, Z.; Tircsó, G. Physico-Chemical Properties of Mn<sup>II</sup> Complexes Formed with Cis- and Trans-DO2A: Thermodynamic, Electrochemical and Kinetic Studies. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, 163, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.018>.
- (91) Bianchi, A.; Calabi, L.; Giorgi, C.; Losi, P.; Mariani, P.; Palano, D.; Paoli, P.; Rossi, P.; Valtancoli, B. Thermodynamic and Structural Aspects of Manganese(II) Complexes with Polyaminopolycarboxylic Ligands Based upon 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane (Cyclen). Crystal Structure of Dimeric [MnL]<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>OH Containing the New Ligand 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4-Diacetate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2001**, No. 6, 917–922. <https://doi.org/10.1039/b009242h>.

(92) Molnár, E.; Camus, N.; Patinec, V.; Rolla, G. A.; Botta, M.; Tircsó, G.; Kálmán, F. K.; Fodor, T.; Tripier, R.; Platas-Iglesias, C. Picolinate-Containing Macrocyclic Mn<sup>2+</sup> Complexes as Potential MRI Contrast Agents. *Inorganic Chemistry* **2014**, 53 (10), 5136–5149. <https://doi.org/10.1021/ic500231z>.

(93) Mouraviev, V.; Venkatraman, T. N.; Tovmasyan, A.; Kimura, M.; Tsivian, M.; Mouravieva, V.; Polascik, T. J.; Wang, H.; Amrhein, T. J.; Batinic-Haberle, I.; et al. Mn Porphyrins as Novel Molecular Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Journal of Endourology* **2012**, 26 (11), 1420–1424. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0171>.

(94) Aime, S.; Botta, M.; Gianolio, E.; Terreno, E. Ap(O<sub>2</sub>)-Responsive MRI Contrast Agent Based on the Redox Switch of Manganese(II/III) - Porphyrin Complexes. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39 (4), 747–750. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(20000218\)39:4<747::AID-ANIE747>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(20000218)39:4<747::AID-ANIE747>3.0.CO;2-2).

(95) 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).

(96) Zekany, L.; Nagypal, I. PSEQUAD. In *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*; Leggett, D. J., Ed.; Springer US: Boston, MA, **1985**; pp 291–353. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4934-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4934-1_8).

(97) *MEDUSA (Windows Interface to the MS-DOS Version of INPUT, SED and PREDOM Fortran Program Drawing Chemical Equilibrium Diagrams)*; **2011**.



- (98) Raiford, D. S.; Fisk, C. L.; Becker, E. D. Calibration of Methanol and Ethylene Glycol Nuclear Magnetic Resonance Thermometers. *Analytical Chemistry* **1979**, *51* (12), 2050–2051. <https://doi.org/10.1021/ac50048a040>.
- (99) Yerly, F. Visualiseur 3.3.7. Lausanne, Svájc **2006**.
- (100) Yerly, F. Optimiseur 3.3.7. Lausanne, Svájc **2006**.
- (101) Allali, M.; Benoist, E.; Habbadi, N.; Gressier, M.; Souizi, A.; Dartiguenave, M. Design and Synthesis of New Ethylenediamine or Propylenediamine Diacetic Acid Derivatives for Re(I) Organometallic Chemistry. *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1167–1174. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.058>.
- (102) Zhang, T.; Liu, J.-M.; Huang, X.-F.; Xia, B.; Su, C.-Y.; Luo, G.-F.; Xu, Y.-W.; Wu, Y.-X.; Mao, Z.-W.; Qiu, R.-L. Chelant Extraction of Heavy Metals from Contaminated Soils Using New Selective EDTA Derivatives. *Journal of Hazardous Materials* **2013**, *262*, 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.08.069>.
- (103) Garimella, P. D.; Datta, A.; Romanini, D. W.; Raymond, K. N.; Francis, M. B. Multivalent, High-Relaxivity MRI Contrast Agents Using Rigid Cysteine-Reactive Gadolinium Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (37), 14704–14709. <https://doi.org/10.1021/ja204516p>.
- (104) Brechbiel, M. W.; Gansow, O. A.; Pippin, C. G.; Rogers, R. D.; Planalp, R. P. Preparation of the Novel Chelating Agent *N*-(2-Aminoethyl)-*Trans*-1,2-Diaminocyclohexane-*N,N',N''*-Pentaacetic Acid (H<sub>5</sub>CyDTPA), a Preorganized Analogue of Diethylenetriaminepentaacetic Acid (H<sub>5</sub>DTPA), and the Structures of Bi<sup>III</sup>(CyDTPA)<sup>2-</sup> and Bi<sup>III</sup>(H<sub>2</sub>DTPA) Complexes. *Inorganic Chemistry* **1996**, *35* (21), 6343–6348. <https://doi.org/10.1021/ic951326p>.
- (105) Józsa, V. Szakdolgozat. Debreceni Egyetem **2015**.

(106) Smith, R. M.; Martell, A. E. Aminocarboxylic Acids. In *Critical Stability Constants*; Springer US: Boston, MA, **1989**; pp 1–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6764-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6764-6_1).

(107) Drahoš, B.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, É. Mn<sup>2+</sup> Complexes with Pyridine-Containing 15-Membered Macrocycles: Thermodynamic, Kinetic, Crystallographic, and <sup>1</sup>H/<sup>17</sup>O Relaxation Studies. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49* (7), 3224–3238. <https://doi.org/10.1021/ic9020756>.

(108) Cersosimo, M. G.; Koller, W. C. The Diagnosis of Manganese-Induced Parkinsonism. *NeuroToxicology* **2006**, *27* (3), 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.10.006>.

(109) Swift, T. J.; Connick, R. E. NMR-Relaxation Mechanisms of O<sup>17</sup> in Aqueous Solutions of Paramagnetic Cations and the Lifetime of Water Molecules in the First Coordination Sphere. *The Journal of Chemical Physics* **1962**, *37* (2), 307–320. <https://doi.org/10.1063/1.1701321>.

(110) Swift, T. J.; Connick, R. E. Erratum: NMR-Relaxation Mechanisms of <sup>17</sup>O in Aqueous Solutions of Paramagnetic Cations and the Lifetime of Water Molecules in the First Coordination Sphere. *The Journal of Chemical Physics* **1964**, *41* (8), 2553–2554. <https://doi.org/10.1063/1.1726303>.

(111) Bloembergen, N.; Morgan, L. O. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *The Journal of Chemical Physics* **1961**, *34* (3), 842–850. <https://doi.org/10.1063/1.1731684>.

(112) Freed, J. H. Dynamic Effects of Pair Correlation Functions on Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquids. II. Finite Jumps and Independent T<sub>1</sub> Processes. *The Journal of Chemical Physics* **1978**, *68* (9), 4034–4037. <https://doi.org/10.1063/1.436302>.

(113) Maigut, J.; Meier, R.; Zahl, A.; van Eldik, R. Effect of Chelate Dynamics on Water Exchange Reactions of Paramagnetic Aminopolycarboxylate Complexes. *Inorganic Chemistry* **2008**, *47* (13), 5702–5719. <https://doi.org/10.1021/ic702421z>.

(114) Esteban-Gómez, D.; Cassino, C.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C.  $^{17}\text{O}$  and  $^1\text{H}$  Relaxometric and DFT Study of Hyperfine Coupling Constants in  $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ . *RSC Advances* **2014**, *4* (14), 7094. <https://doi.org/10.1039/c3ra45721d>.

(115) Tóth, É.; Helm, L.; Merbach, A. E. Relaxivity of MRI Contrast Agents. In *Contrast Agents I*; Krause, W., Ed.; de Meijere, A., Kessler, H., Ley, S. V., Thiem, J., Vögtle, F., Houk, K. N., Lehn, J.-M., Schreiber, S. L., Trost, B. M., Yamamoto, H., Series Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2002**; Vol. 221, pp 61–101. [https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X\\_3](https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X_3).

(116) Baranyai, Z.; Pálinkás, Z.; Uggeri, F.; Brücher, E. Equilibrium Studies on the  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$  Complexes of BOPTA, DTPA and DTPA-BMA Ligands: Kinetics of Metal-Exchange Reactions of  $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$ . *European Journal of Inorganic Chemistry* **2010**, *2010* (13), 1948–1956. <https://doi.org/10.1002/ejic.200901261>.

(117) Rodríguez-Rodríguez, A.; Garda, Z.; Ruscsák, E.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Lima, L. M. P.; Beyler, M.; Tripier, R.; Tircsó, G.; et al. Stable  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Ln}^{3+}$  Complexes with Cyclen-Based Ligands Functionalized with Picolinate Pendant Arms. *Dalton Transactions* **2015**, *44* (11), 5017–5031. <https://doi.org/10.1039/C4DT02985B>.

(118) Duffield, J. R.; May, P. M.; Williams, D. R. Computer Simulation of Metal Ion Equilibria in Biofluids. IV. Plutonium Speciation in Human Blood Plasma and Chelation Therapy Using Polyaminopolycarboxylic

Acids. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1984**, *20* (3), 199–214.  
[https://doi.org/10.1016/0162-0134\(84\)85019-9](https://doi.org/10.1016/0162-0134(84)85019-9).

(119) Moeller, T.; Thompson, L. C. Observations on the Rare Earths—LXXV(1). *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1962**, *24* (5), 499–510. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(62\)80236-X](https://doi.org/10.1016/0022-1902(62)80236-X).

(120) Xu, J.; Franklin, S. J.; Whisenhunt, D. W.; Raymond, K. N. Gadolinium Complex of Tris[(3-Hydroxy-1-Methyl-2-Oxo-1,2-Didehydropyridine-4-Carboxamido)Ethyl]-Amine: A New Class of Gadolinium Magnetic Resonance Relaxation Agents. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117* (27), 7245–7246.  
<https://doi.org/10.1021/ja00132a025>.

(121) Sarka, L.; Burai, L.; Király, R.; Zékány, L.; Brücher, E. Studies on the Kinetic Stabilities of the Gd<sup>3+</sup> Complexes Formed with the N-Mono(Methylamide), N'-Mono(Methylamide) and N,N''-Bis(Methylamide) Derivatives of Diethylenetriamine-N,N,N',N'',N''-Pentaacetic Acid. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2002**, *91* (1), 320–326. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00418-X](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00418-X).

(122) *Coordination Chemistry*; Martell, A. E., Ed.; ACS monograph 168, 174; Van Nostrand Reinhold: New York, 1971.

(123) Powell, D. H.; Dhubhghaill, O. M. N.; Pubanz, D.; Helm, L.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. E. Structural and Dynamic Parameters Obtained from <sup>17</sup>O NMR, EPR, and NMRD Studies of Monomeric and Dimeric Gd<sup>3+</sup> Complexes of Interest in Magnetic Resonance Imaging: An Integrated and Theoretically Self-Consistent Approach. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (39), 9333–9346.  
<https://doi.org/10.1021/ja961743g>.

(124) Micskei, K.; Powell, D. H.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. Water Exchange on [Gd(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>]<sup>3+</sup> and [Gd(PDTA)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> in Aqueous

Solution: A Variable-Pressure, -Temperature and -Magnetic Field  $^{17}\text{O}$  NMR Study. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1993**, *31* (11), 1011–1020. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260311111>.

(125) Phukan, B.; Malikidogo, K. P.; Bonnet, C. S.; Tóth, É.; Mondal, S.; Mukherjee, C. A Bishydrated, Eight-Coordinate Gd(III) Complex with Very Fast Water Exchange: Synthesis, Characterization, and Phantom MR Imaging. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (27), 7668–7673. <https://doi.org/10.1002/slct.201801629>.

(126) Ruloff, R.; Tóth, É.; Scopelliti, R.; Tripier, R.; Handel, H.; Merbach, A. E. Accelerating Water Exchange for Gd<sup>III</sup> Chelates by Steric Compression around the Water Binding Site. *Chem. Commun.* **2002**, No. 22, 2630–2631. <https://doi.org/10.1039/B207713B>.

(127) Le Fur, M.; Beyler, M.; Molnár, E.; Fougère, O.; Esteban-Gómez, D.; Tircsó, G.; Platas-Iglesias, C.; Lepareur, N.; Rousseaux, O.; Tripier, R. The Role of the Capping Bond Effect on P cyclen  $^{\text{nat}}\text{Y}^{3+}/^{90}\text{Y}^{3+}$  Chelates: Full Control of the Regiospecific N-Functionalization Makes the Difference. *Chemical Communications* **2017**, *53* (69), 9534–9537. <https://doi.org/10.1039/C7CC05088G>.

(128) Wang, X.; Jin, T.; Comblin, V.; Lopez-Mut, A.; Merciny, E.; Desreux, J. F. A Kinetic Investigation of the Lanthanide DOTA Chelates. Stability and Rates of Formation and of Dissociation of a Macrocyclic Gadolinium(III) Polyaza Polycarboxylic MRI Contrast Agent. *Inorganic Chemistry* **1992**, *31* (6), 1095–1099. <https://doi.org/10.1021/ic00032a034>.

(129) Aime, S.; Botta, M.; Crich, S. G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Terreno, E. NMR Relaxometric Studies of Gd(III) Complexes with Heptadentate Macrocyclic Ligands. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1998**, *36* (S1), S200–S208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-458X\(199806\)36:13<S200::AID-OMR324>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-458X(199806)36:13<S200::AID-OMR324>3.0.CO;2-H).

(130) Rodríguez-Rodríguez, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; Rodríguez-Blas, T.; Patinec, V.; Tripier, R.; Tircsó, G.; Carniato, F.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. Definition of the Labile Capping Bond Effect in Lanthanide Complexes. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (5), 1110–1117. <https://doi.org/10.1002/chem.201604390>.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném megköszönni elsősorban témavezetőmnek, Dr. Tircsó Gyula egyetemi docensnek, hogy már BSc-s hallgató korom óta segíti és támogatja munkámat.

Köszönettel tartozom Dr. Kálmán Ferenc egyetemi adjunktusnak is szakmai segítségért és az  $^{17}\text{O}$ -NMR spektroszkópiai mérésekben és kiértékelésükben nyújtott segítségéért.

Szeretném megköszönni Dr. Brücher Ernő és Dr. Tóth Imre professor emeritusoknak a szakmai támogatásukat.

Köszönettel tartozom továbbá, Takács Katalinnak a munkám során nyújtott segítségért és Zékány Lászlónak a számítástechnikai problémák megoldásában nyújtott önzetlen segítségéért.

Ezen túl köszönöm Dr. Carlos Platas-Iglesiasnak és Dr. David Esteban-Gómeznek az egy hónapos spanyolországi tartózkodásom során nyújtott segítséget és támogatást.

Továbbá szeretném megköszönni Babinszkiné Farkas Editnek, Dr. Sebestyén Annamáriának, Dr. Vágner Adriennek, Botár Richárdnak, Csupász Tibornak, Horváth Dávidnak és Garda Zoltánnak, hogy mindig kellemes légkört teremtettek a laborban.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a szüleimnek és testvéremnek, hogy mindvégig támogattak. Hálás köszönettel tartozom férjemnek, Dávidnak a dolgozatom megírása során tanúsított türelméért és szeretetéért.

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 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. pályázata és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja is hozzájárult.



## Függelék

A redukált relaxációsebességek ( $1/T_{1r}$  és  $1/T_{2r}$ ) az F1, míg a kémiai eltolódás ( $\Delta\omega_r$ ) az F2 Sift-Connick egyenletekkel számítható ki a paramágneses komplex és egy diamágneses standard (pH = 3,0 HClO<sub>4</sub> oldat) <sup>17</sup>O-NMR relaxációsebességeiből és a <sup>17</sup>OH<sub>2</sub> jel kémiai eltolódásából.

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{P_m} \left[ \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2A}} \right] = \frac{1}{\tau_m \tau_m (\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} + \frac{1}{T_{2OS}} \quad F1$$

$$\Delta\omega_r = \frac{1}{P_m} (\omega - \omega_A) = \frac{\Delta\omega_m}{(1 + \tau_m T_{2m}^{-1})^2 + \tau_m^2 \Delta\omega_m^2} + \Delta\omega_{OS} \quad F2$$

ahol  $1/T_{2m}$  a komplexben a koordinált vízmolekula transzverzális relaxációsebessége,  $\Delta\omega_m$  a koordinált és az oldószer vízmolekuláinak kémiai eltolódása,  $P_m$  a koordinált vízmolekulák móltörtje,  $\tau_m$  a koordinált vízmolekulák átlagos élettartama,  $1/T_{2OS}$  a külszféras vízmolekulák transzverzális relaxációs ideje és  $\Delta\omega_{OS}$  a külszféras vízmolekulák kémiai eltolódása.

$$\Delta\omega_m = \frac{g_L \mu_B S(S+1) B A}{3 k_B T \hbar} \quad F3$$

ahol  $B$  a mágneses tér,  $S$  az elektronspin ( $Mn^{2+}$  esetében  $5/2$ ,  $Gd^{3+}$  esetében  $7/2$ ),  $g_L$  az iztóp Landé g-faktora,  $\mu_B$  a Bohr magneton,  $k_B$  Boltzmann állandó,  $\hbar$  a Planck állandó és  $A/\hbar$  a hiperfinom csatolási állandó.

A transzverzális relaxációsebességet a skaláris hozzájárulás ( $1/T_{2SC}$ ) határozza meg, amit az alábbi módon lehet kifejezni:

$$\frac{1}{T_{2m}} \cong \frac{1}{T_{2SC}} = \frac{S(S+1)}{3} \left( \frac{A}{\hbar} \right)^2 \tau_{S1} \quad F4$$

ahol  $1/\tau_{S1}$  a vízcseresebesség ( $k_{ex} = 1/\tau_m$ ) és az elektronspin relaxációsebesség ( $1/T_{1e}$ ) összege.

A vízcseresebesség hőmérsékletfüggését az Eyring egyenlettel fejezhetjük ki:

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_B T}{h} \exp \left\{ \frac{\Delta S_m^\#}{R} - \frac{\Delta H_m^\#}{R} \right\} = \frac{k_{ex}^{298,15} T}{298,15} \exp \left\{ \frac{\Delta H_m^\#}{R} \left( \frac{1}{298,15} - \frac{1}{T} \right) \right\}$$

F5

ahol  $\Delta S_m^\#$  és  $\Delta H_m^\#$  a vízcserére jellemző aktiválási entrópia és entalpia és  $k_{ex}^{298}$  a vízcseresebesség 298,15 K-en.

A paramágneses fémionok komplexekben a koordinált vízmolekulák longitudinális relaxációs idejét az egyesített Solomon-Bloembergen-Morgan egyenlet írja le:

$$\frac{1}{T_{1m}^H} = \frac{2}{15} \left( \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2}{r_{MH}^6} \right) S(S+1) \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \left( 7 \frac{\tau_{c2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{c2}^2} + 3 \frac{\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} \right) \quad F6$$

ahol  $\gamma_I$  a proton mag giromágneses hányadosa,  $r_{MH}$  az effektív távolság a párosítatlan elektronok töltése és a belsősférás vízprotonok között,  $\mu_0$  a vákuum permeabilitása és  $\omega_I$  és  $\omega_S$  a proton és az elektron Larmor frekvenciája.

A belsősférás vízprotonok relaxációs folyamatait a  $\tau_{ci}$  ( $i = 1,2$ ) korrelációs idő jellemzi:

$$\frac{1}{\tau_{ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{ie}} + \frac{1}{\tau_m} \quad i = 1,2 \quad F7$$

ahol  $\tau_R$  a proton vektor reorientációs korrelációs ideje, ami kisméretű molekulák esetében megegyezik a komplex rotációs-korrelációs idejével. A komplexekben a fémionok párosítatlan elektrónjainak relaxációsebességét ( $1/T_{ie}$ ,  $i = 1,2$ ) a zérus-tér felhasadás (ZFS) határozza meg, amit az alábbi módon lehet kifejezni:

$$\left(\frac{1}{T_{1e}}\right)^{ZFS} = \frac{1}{25} \Delta^2 \tau_v [4S(S+1) - 3] \left( \frac{1}{1+\omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{4}{1+4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad \text{F8}$$

$$\left(\frac{1}{T_{2e}}\right)^{ZFS} = \frac{1}{50} \Delta^2 \tau_v [4S(S+1) - 3] \left( 3 + \frac{5}{1+\omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{2}{1+4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad \text{F9}$$

ahol  $\Delta^2$  a zérus-tér tenzorának a jele és  $\tau_v$  a ZFS változásának korrelációs ideje.

A  $\tau_v$  és  $\tau_R$  hőmérsékletfüggése szintén az Eyring egyenlettel adható meg:

$$\frac{1}{\tau_j} = \frac{(\tau_j^{-1})^{298} T}{298,15} \exp \left\{ \frac{\Delta H_j^\#}{R} \left( \frac{1}{298,15} - \frac{1}{T} \right) \right\} \quad \text{J} = \text{v, R} \quad \text{F10}$$

ahol  $\Delta H_v^\#$  és  $\Delta H_R^\#$  a ZFS változás és rotációs mozgás aktiválási entalpiája.