



Karboxilát, foszfonát és foszfinát funkciós csoportot tartalmazó di-, tri- és tetraaza-származék ligandumok komplexképző sajátosságai

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Complexation properties of some di-, tri- and tetraaza derivative ligands containig carboxylate, phosphonate and phosphinate functional groups

PhD Thesis Abstract

Kálmán Ferenc Krisztián

Témavezetők:

Dr. Brücher Ernő

Dr. Király Róbert

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2007.

I. Bevezetés és célkitűzések

A komplexonok első képviselőjét a nitrilotriecetsavat (NTA) több mint 140 évvel ezelőtt szintetizálták, de részletesebb vizsgálatukat az 1950-es évek körül kezdték meg. A komplexonok azóta tartó töretlen népszerűsége változatos fémmegkötő képességüknek köszönhető, amelynek következtében alkalmazásuk mára igen széleskörűvé vált. Így a tudományos érdeklődésen túl sokrétű orvosi, biológiai és ipari felhasználásuk is indokolja koordinációs kémiai viselkedésük részletesebb tanulmányozását és kedvezőbb sajátságokkal rendelkező új komplexonok fejlesztését.

A komplexképző ligandumok terápiás célú felhasználásának egyik jelentős területe a szervezetbe került toxikus fémek (pl. Pb^{2+}), vagy hosszú felezési idejű radioaktív izotópok (pl. ^{90}Sr , ^{144}Ce) szervezetből történő kiürülésének elősegítése, amelyre jelenleg főleg nyílt láncú ligandumok (H_4EDTA és H_5DTPA) Ca(II) -komplexeit alkalmazzák. Az EDTA és DTPA fémion-szelektivitása kicsi, így fontos kutatási terület a nagyobb szelektivitással rendelkező ligandumok előállítása.

A radioaktív lantanoida(III) (Ln^{3+}) izotópok alkalmazása a Nukleáris Medicina területén is egyre inkább előtérbe kerül. A radioaktív sugárzás közvetlenül a daganatos sejtekre fejtheti ki roncsoló hatását, ha a radioaktív izotópokat (^{90}Y , ^{177}Lu) monoklonális antitesthez vagy annak fragmenséhez kötik, és így a rákos testrészbbe juttatják. Az ^{90}Y -izotóp DOTA-komplexét már alkalmazzák a daganatos betegségek gyógyításában. Az ^{90}Y -, ^{153}Sm - és $^{166}\text{Ho(EDTMP)}$ -komplexeiket jó eredménnyel használják csontáttétek kezelésében a fájdalom csillapítására.

A mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic Resonance Imaging, MRI) korunk egyik leghatékonyabb orvosi-diagnosztikai képalkotó módszere, amelyben a vízprotonok relaxációsebességét növelő reagensként főként Gd(III) -

poliaza-polikarboxilát (DTPA, DOTA stb.) komplexeket alkalmaznak kontrasztanyagként.

Míg az elmúlt évtizedekben sokrétűen tanulmányozták az aminopolikarbonsavak koordinációs kémiai viselkedését, addig a hasonló, foszfinát- és foszfonátsoportot tartalmazó ligandumok, valamint komplexeik tulajdonságairól kevesebbet tudunk. A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén már évtizedek óta folynak kutatások Ln^{3+} -ionok nyíltláncú és makrociklusos poliaza-polikarboxilát és -polifoszfonát ligandumokkal képzett komplexeinek egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti tulajdonságainak felderítésére. Munkánk célkitűzése néhány nyílt láncú és makrociklusos foszfinát- és foszfonátszármazék ligandum koordinációs kémiai viselkedésének részletesebb tanulmányozása volt.

Megvizsgáltuk a Nukleáris Medicinában már alkalmazott EDTMP ligandum Sm^{3+} - és Y^{3+} -ionnal kialakuló komplexeinek egyensúlyi és kinetikai viselkedését, az irodalomban fellelhető ellentmondások tisztázására, különös tekintettel a komplexek lehetséges szervezetbeli viselkedésére. Tanulmányoztuk a TETA foszfinátszármazéka komplexeinek egyensúlyi és kinetikai viselkedését, a kétmagvú komplexek képződésének lehetőségét.

Vizsgáltuk néhány új, nyílt láncú és makrociklusos foszfonátszármazék komplexei egyensúlyi, kinetikai és oldatszerkezeti sajátosságait.

II. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A pH-potenciometriás vizsgálatok során Radiometer PHM 93 Reference és Radiometer PHM 85 Precision pH-mérőt, Metrohm kombinált üvegelektódot (6.0234.100) és Radiometer ABU 80 automata bürettát alkalmaztunk. A DOTA-4AMP ligandummal végzett vizsgálatok egyik részéhez az előzőekben említetteken túl, Thermo Orion EA 940 pH-mérőt, Orion Ross félmikro kombinált elektódot és 665 Metrohm Dosimat automata bürettát használtunk. A

Kálmán F. K.: Karboxilát, foszfonát és foszfinát funkciós csoportot tartalmazó di-, tri- és tetraaza származék ligandumok komplexképző sajátságai

titrálásokat 5, 10, 15 cm³-es oldattérfogatban, állandó keverés és termosztálás (25 ± 0,2 °C), valamint 0,15 M NaCl, vagy 1,0 M KCl és Me₄NCl ionerősségek mellett 0,2 M NaOH-, KOH-, Me₄NOH-oldattal végeztük. A lúgoldatok koncentrációját ismert koncentrációjú KH-ftalát pufferoldat titrálásával határoztuk meg. A mérések előtt és alatt a karbonátosodás elkerülése érdekében N₂- vagy Ar-gázt buborékkoltattunk át a rendszeren. A pH-mérők kétpontos kalibrációjára KH-ftalát puffer 0,05 M oldatát (pH = 4,005), valamint bórax puffer szén-dioxidtól elzárt N₂-atmoszféra alatt tartott 0,01 M oldatát (pH = 9,180) használtuk. A mért pH értékből a H⁺-ionok koncentrációját az *Irving* és munkatársai által kidolgozott módszerrel állapítottuk meg. A lantanoida(III)ionok DO₂A₂P, DO₃P és DO₃PA ligandumokkal kialakuló komplexeinek lassú képződése miatt a komplexek stabilitási állandóit különmintás pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. A protonálódási és a stabilitási állandókat a közvetlen, valamint a különmintás pH-potenciometriás vizsgálatok adataiból a PSEQUAD számítógépes program segítségével számítottuk.

Az egyensúlyi vizsgálatokhoz, valamint a Ce(DO₂A₂P)-komplex képződési kinetikájának és a Gd(DO₃P)-komplex disszociációja kinetikájának vizsgálatához Cary 1E típusú spektrofotométert alkalmaztunk (UV-látható, 25 °C, 1 cm kvarc küvette, a kinetikai vizsgálatokhoz tandem küvette), míg a Ln(EDTMP)-, Gd(DTTAMP)- és Ln(TETAPO)-komplexek disszociációja kinetikájának vizsgálatához Applied Photophysics SX-18 MV (1–1,5 ms holtidő, 5 μs időfelbontású fotoelektronsokszorozó) stopped-flow készüléket. A spektrofotometriás módszerrel vizsgált fémioncsere reakciók során Cu²⁺ kicserélő fémion alkalmazása esetén a 300–320 nm, míg Eu³⁺ kicserélő fémion esetén a 230–250 nm tartományban követtük a reakciók előrehaladását a vizsgált rendszertől függően.

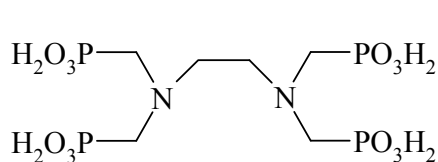
A Gd(DO₂A₂P)-komplex relaxivitásának tanulmányozásához, valamint a Gd(DO₂A₂P)- és Gd(DO₃PA)-komplexek képződési és disszociációs reakciói

kinetikájának vizsgálatához MS-4 típusú NMR spektrométert (Josef Stephan Institut, Ljubljana) alkalmaztunk. A vízprotonok longitudinális relaxációs idejét (T_1) 9 MHz protonrezonancia frekvencián, 0,2 cm³ oldattérfogatban, mágnesezettség inverzió módszerrel (inversion recovery impulzus szekvenciával 180°- τ -90°) mértük. Az egyes mérések során 6–8 különböző késleltetési időt (τ) alkalmaztunk, és egy adott késleltetési időnél 5–9 mérés átlagolásával számítottuk a T_1 értékeket. A hőmérséklet állandóságát ultratermosztáttal temperált levegő befúvatásával biztosítottuk. A Gd(DOTA-4AMP)-komplex relaxációs vizsgálatainál 20 MHz-protonrezonancia frekvencián működő Bruker MRS-6 típusú NMR spektrométert alkalmaztunk.

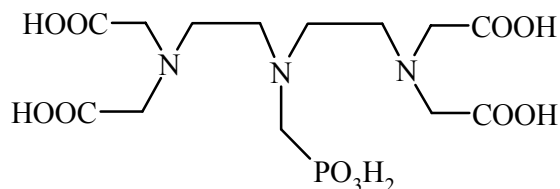
A Gd(DO2A2P) esetében különböző hőmérsékleteken az ¹⁷O-NMR spektrumokat Bruker Avance 600 NMR spektrométerrel, 5 mm-es NMR cső alkalmazásával vettük fel. A méréseket álló mintán a következő mérési körülmények között végeztük: SW = 10000 Hz, 7 μ s-os 90°-os impulzus, Aq = 10 ms, NS = 1000 scan. A vizsgált oldatok 2,6 %-ban tartalmaztak H₂¹⁷O-et (Yeda, Israel).

A DO2A2P és DO3PA ligandumok ¹H- és ³¹P-NMR spektrumait, valamint az Ln(TETAPO)-komplexek ³¹P-NMR spektrumait Bruker DRX 360 NMR-készüléken vettük fel (10–20 % D₂O). A ¹H-, ¹³C- és ³¹P-NMR-es vizsgálatokat JEOL EX-400, Bruker DRX 360 és Bruker Avance 500 NMR-készülékeken végeztük. A ¹³C-NMR spektrumokat különböző hőmérsékleten Bruker DRX 360 NMR készüléken Bruker VT-1000 hőmérsékletszabályzó egység segítségével vettük fel. A H-H COSY és EXSY spektrumokat z irányú gradienst alkalmazva standard JEOL és Bruker impulzus programmal vettük fel. A H-C HETCOR és HMQC vizsgálatokat JEOL EX-400 és Bruker DRX 360 NMR-spektrométereken végeztük inverz detektálással z irányú gradienst alkalmazva, JEOL HMQC és Bruker HETCOR impulzus programokkal.

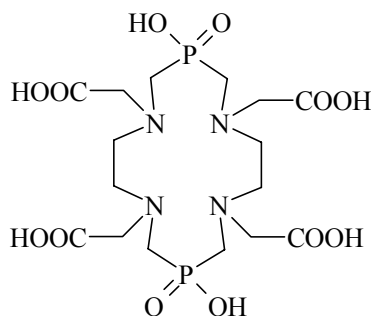
III. A vizsgált ligandumok szerkezeti képlete és elnevezése



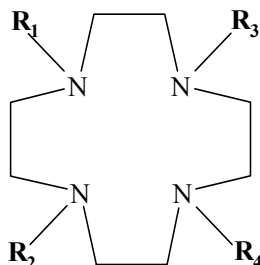
H₈EDTMP



H₆DTTAMP



H₆TETA(PO₂)₂



$R_1 = -H; R_2-R_4 = -CH_2-PO_3H_2:$

H₆DO3P

$R_1, R_4 = -CH_2-PO_3H_2; R_2, R_3 = -CH_2-COOH:$

H₆DO2A2P

$R_1 = -CH_2-COOH; R_2-R_4 = -CH_2-PO_3H_2:$

H₇DO3PA

$R_1-R_4 = -CH_2-CONH-CH_2-PO_3H_2:$

H₈DOTA-4AmP

H₈EDTMP: etiléndiamin-*N,N,N',N'*-tetrakis(z(metilénfoszfonsav))

H₆DTTAMP: dietiléntriamin-*N,N,N',N''*-tetraecetsav-*N'*-metilénfoszfonsav

H₆TETA(PO₂)₂: 3,10-dihidroxi-1,5,8,12-tetraaza-3,10-difoszfaciklotetradekán-1,5,8,12-tetraecetsav

H₆DO3P: 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7-trisz(metilénfoszfonsav)

H₆DO2A2P: 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,7-diecetsav-4,10-bisz(metilénfoszfonsav)

H₇DO3PA: 1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1-ecetsav-4,7,10-
trisz(metilénfoszfonsav)

H₈DOTA-4AMP: 1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrakis(acetamido-
metilénfoszfonsav)

A H₈EDTMP ligandumot a Tanszéken, a H₆DTTAMP-t a Prágai Károly Egyetem Szervetlen Kémiai Tanszékén, a H₆TETA(PO₂), H₆DO2A2P, H₇DO3P és H₈DOTA-4AMP ligandumokat a Dallasi Texas Egyetem Kémiai Intézetében állították elő.

IV. Új tudományos eredmények

A Sm(EDTMP)- és Y(EDTMP)-komplexek stabilitási állandóit egy korábban még nem alkalmazott, kompetíciós spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg, melyek jól egyeznek az *Ernestová* és *mtsai* által a Ho(EDTMP)-komplexre meghatározott állandóval, ugyanakkor a Sm(EDTMP)- és Y(EDTMP)-komplexekre vonatkozó korábban publikált értékeknél 6–9 nagyságrenddel nagyobbak. Kimutattuk a Sm(EDTMP)- és Y(EDTMP)-komplexek és a Ca²⁺-ion közötti kétmagvú komplexek képződését. A stabilitási állandók felhasználásával egy egyszerűsített plazmamodellen számításokat végeztünk, amelyekből kiderült, hogy az Ln(EDTMP)-komplexek a szervezetbe történő injektálás után feltehetően 99 %-ban kétmagvú, protonált Ln(HEDTMP)Ca²⁻-komplexek formájában vannak jelen. A Ln(EDTMP)-komplexek kinetikai stabilitása jóval kisebb a megfelelő Ln(EDTA)-komplexekénél, mivel a széles pH-tartományban protonált foszfonátcsoportokról a protonok könnyen a N donoratom(ok)ra kerülhet(nek), ami a Gd–N kötések felbomlásával a komplex disszociációjához vezet. A pH=7,4 esetére számított felezési idők (néhány másodperc) alapján a csontfelszínen mind a Ln(EDTMP)-komplex, mind a komplex disszociációját követően a szabad fémion és ligandum adszorpciója is bekövetkezhet.

A DTPA analóg DTTAMP ligandum Gd-komplexe protonkatalizált disszociációját jellemző sebességi állandók értékei 3–4 nagyságrenddel nagyobbak a Gd(DTPA) hasonló reakcióinál megállapítottaknál. A bázikusabb foszfonátcsoport protonálódásával a ligandum középső nitrogénjének a protonálódása, ezzel a Gd^{3+} –N kötés felszakadása könnyebben bekövetkezhet, amikor a komplexben csak két iminodiacetát-csoport koordinálódik és ez a köztitermék viszonylag könnyen disszociál. A DTTAMP ligandum kétmagvú komplexek képzésére mutatott hajlama nagy, ezért a Gd(DTTAMP)-komplex disszociációjában a fémion közvetlen támadásával lefolyó reakcióútnak is fontos szerepe van.

Meghatároztuk a DO2A2P és DO3PA ligandumok protonálódási állandóit, valamint számos fémionnal kialakuló komplexeik stabilitási állandóját. A ligandumok első két protonálódási állandója a DOTA és DOTP ligandumokéhoz hasonlóan nagy, ami a foszfonátcsoportok és a protonált N-donoratomok között kialakuló erős H-kötéseknek tulajdonítható. A DO2A2P esetében ^1H - és ^{31}P -NMR mérésekkel megállapítottuk a protonálódás sorrendjét. A DOTA ligandummal összehasonlítva a DO2A2P és DO3PA ligandumok Ln^{3+} -ionokkal kialakuló komplexeinek stabilitási állandó értékei növekednek a metilénfoszfonát-csoportok számának növekedésével, amivel párhuzamosan a kialakuló protonált komplexek száma és a protonálódási állandók nagysága, valamint a kétmagvú komplexek stabilitási állandója is növekszik. A metilénfoszfonát-csoportok számának növekedése jelentős hatással van a komplexek képződésének és disszociációjának kinetikájára is. A foszfonátcsoportok számának növekedése a képződési sebesség csökkenését, de a protonkatalizált disszociáció sebességének a növekedését eredményezi. A képződés során több foszfonát jelenlétében a negatív töltés növekedésével a kialakuló stabilisabb köztitermék deprotonálódása és átalakulása nehezebben megy végbe. A disszociációs reakciók esetében viszont a komplex disszociációjának első lépése egy funkciós csoport, majd a gyűrű N

donoratomjának protonálódása, ami a nagyobb bázicitással rendelkező foszfonátcsoportok jelenléte miatt nagyobb valószínűséggel következhet be. A komplexek képződésének sebessége az OH^- -koncentrációval arányos, de a $\text{Ln}(\text{DOTA})$ -komplexek képződésétől eltérően az $\text{Ln}(\text{DO2A2P})$ és $\text{Ln}(\text{DO3PA})$ képződésénél a keletkezett, kétszerprotonált köztitermék átalakulására egy, a OH^- -iontól (és egyéb bázistól) független út is lehetséges. Ebben az esetben a gyűrű nitrogénekről az egyik proton a ligandum foszfonátcsoportjára is átkerülhet, és a sebességmeghatározó lépés az utolsó NH^+ proton távoztása.

Relaxometriás és ^{17}O -NMR-es vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a $\text{Gd}(\text{DO2A2P})$ -komplexben nincs a fémion belső szférájában kötött vízmolekula.

Multinukleáris (^1H , ^{13}C , ^{31}P) NMR-spektroszkópiás módszerrel tanulmányoztuk az $\text{Eu}(\text{DO2A2P})$ - és $\text{Lu}(\text{DO2A2P})$ -komplexek oldatbeli szerkezetét. Az elvégzett vizsgálatokból megállapítottuk, hogy a $\text{Lu}(\text{DO2A2P})$ -komplex oldatfázisban gyakorlatilag csak a csavart négyzetes antiprizmás szerkezetben (**m** izomer) fordul elő, míg az $\text{Eu}(\text{DO2A2P})$ körülbelül 93 %-ban csavart négyzetes antiprizmás (**m**) és 7 %-ban négyzetes antiprizmás (**M** izomer) szerkezeti formában van jelen.

A DO3P ligandum Ln^{3+} -ionokkal kialakuló komplexeinek stabilitási állandója 5–6 nagyságrenddel kisebb a $\text{Ln}(\text{DO2A2P})$ - és $\text{Ln}(\text{DO3PA})$ -komplexeikéhez képest. Meglepő a $\text{Gd}(\text{DO3P})$ -komplexnek a $\text{Gd}(\text{DOTA})$ - és $\text{Gd}(\text{DOTP})$ -komplexeikénél jóval kisebb kinetikai stabilitása. A protonkatalizált úton lefolyó disszociációs reakciókat jellemző sebességi állandók nagy értéke azzal magyarázható, hogy a komplexben kialakuló koordinációs „kalitka” sokkal „nyitottabb” a $\text{Ln}(\text{DOTP})$ -komplexeikéhez képest a hiányzó metilénfoszfonát funkciós csoport miatt, aminek következtében a fémion könnyebben kilép a koordinációs „kalitkából”.

Az $\text{Ln}(\text{TETAPO})$ -komplexek képződésének egyensúlyi vizsgálata során meghatároztuk a kialakuló egy- és kétmagvú komplexek stabilitási állandóját. Spektrofotometriás és ^{31}P -NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltuk a

kétmagvú komplexek képződését. A kétmagvú $\text{La}_2(\text{TETAPO})$ -komplexben a két La^{3+} -ion koordinációs környezete eltérő (egyik a koordinációs kalitkában, másik azon kívül van), míg a $\text{Lu}(\text{TETAPO})$ esetén a két Lu^{3+} -ionhoz a donoratomok fele-fele koordinálódik. A $\text{Ln}(\text{TETAPO})$ -komplexek kinetikai stabilitása nagyságrendekkel kisebb a megfelelő DOTA-, TRITA- és TETA-komplexekéhez képest. A sebességi állandókban mutatkozó nagy különbségek oka egyértelműen a makrociklusban jelen levő foszfinátcsoportoknak tulajdonítható, amelyek a gyűrű flexibilitásának növekedését, valamint a kialakuló koordinatív kötések erősségének csökkenését eredményezik sztérikus okok miatt.

A $\text{Gd}(\text{DOTA-4AMP})$ potenciális pH érzékeny kontrasztanyag.

A DOTA-4AMP ligandum vizsgálata során meghatároztuk néhány fémionnal kialakuló komplexének, valamint a $\text{Gd}(\text{DOTA-4AMP})$ Ca^{2+} -, Cu^{2+} - és Zn^{2+} -ionokkal képzett kétmagvú komplexeinek stabilitási állandóját. Meghatároztuk a $\text{Gd}(\text{DOTA-4AMP})$ -komplex relaxivitásának változását a pH függvényében endogén fémionok jelenlétében és távollétében. A $\text{Gd}(\text{DOTA-4AMP})$ -komplex relaxivitása a 6,0–8,0 pH-tartományban közel két egységnyi változik, ami elegendő lehet ahhoz, hogy a komplexet MRI vizsgálatokban *in vivo* pH-mérésre használják. Az endogén fémionok jelenléte a relaxitás maximum értékének eltolódását eredményezi a savasabb tartomány felé, de ennek mértéke nem jelentős, tehát a szervezetben előforduló endogén fémionok vélhetően nem befolyásolják a komplex viselkedését.

Vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy az aminopolikarboxilát ligandumok karboxilátcsoportjainak foszfonátokkal történő cseréje mind a nyílt láncú, mind a makrociklusos ligandumok esetén általában a képződő komplexek stabilitásának a növekedését eredményezi. A foszfonátcsoportok makrociklusos ligandumokba történő bevitele a komplexek képződési sebességének a csökkenésével jár. Ugyanakkor a makrociklusos lantanoida(III)komplexek protonkatalizált disszociációjának a sebessége a foszfonátcsoportok számának a

növekedésével kis mértékben, míg a nyílt láncú ligandumok komplexei esetében nagyon jelentős mértékben nő.

V. Az eredmények várható gyakorlati alkalmazása

Vizsgálataink főként új ligandumok koordinációs kémiai viselkedésének a felderítésére irányultak, de a klinikai gyakorlatban már alkalmazott EDTMP komplexek körüli bizonytalanság és ellentmondások tisztázására is. A vizsgált ligandumok Ln(III)-komplexeinek esetleges orvosi vagy biológiai alkalmazásáról a következőket állapíthatjuk meg.

A radioaktív Ln(III)-ionok EDTMP komplexeit néhány éve alkalmazzák a Nukleáris Medicinában, ugyanakkor a komplexek tulajdonságainak jellemzéséhez szükséges, az irodalomban publikált stabilitási állandó értékek nagyon bizonytalanok voltak. Az általunk meghatározott stabilitási állandók jó egyezést mutatnak néhány irodalmi adattal, valamint a Ln(EDTA)-komplexek stabilitási állandó értékeihez viszonyítva is megfelelőek. A Ln(EDTMP)-komplexek kinetikai stabilitásának tanulmányozásával igazoltuk a forgalomban levő kitekben alkalmazott nagy ligandumfelesleg szükségességét, mivel a kis kinetikai stabilitásuk lehetővé tenné a vérplazmában jelen levő endogén fémionok és a Ln(EDTMP)-komplexek között lejátszódó fémioncsere reakciókat, a Ln^{3+} -ionok kiszorítását a ligandum mellől.

A DO2A2P és DO3PA ligandumok Ln(III)-komplexeinek vizsgálatából kiderült, hogy mind termodinamikai-, mind kinetikai stabilitásuk elegendően nagy a komplexek *in vivo* alkalmazásához. Ugyanakkor bizonyítottuk, hogy a Gd(DO2A2P)-komplexben nincs a fémionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekula, ami a komplex MRI kontrasztanyagként való alkalmazását nem teszi lehetővé. Ezzel szemben, mivel a foszfonátcsoportot tartalmazó nyílt láncú és makrociklusos ligandumok komplexei nagy affinitást mutatnak a csontokhoz, ezért a Nukleáris Medicinában történő felhasználásuk lehetséges. Ilyen irányú

Kálmán F. K.: Karboxilát, foszfonát és foszfinát funkciós csoportot tartalmazó di-, tri- és tetraaza származék ligandumok komplexképző sajátosságai

kutatások folytak és folynak a Dallasi és Sacavemi (Portugália) Egyetemen munkánkkal párhuzamosan. Emellett a Ln(DOTP)-komplexekhez hasonlóan a DO2A2P és DO3PA ligandummal kialakuló lantanoida(III)komplexek nagy negatív töltésüknek köszönhetően alkalmasak lehetnek mint paramágneses shift reagensek a $^{23}\text{Na}^+$ -ion koncentrációjának meghatározására izolált sejtekben, vagy a Ln(DOTP) $^{5-}$ -komplexhez viszonyított kisebb negatív töltésüknek köszönhetően esetleges *in vivo* alkalmazásuk is lehetséges.

A Gd(DOTA-4AMP)-komplex relaxivitásának változása a 6,0–8,0 pH-tartományban elegendően nagy ahhoz, hogy a komplexet *in vivo* pH-mérésre használják. Ennek azért is van jelentősége, mert a gyakorlatban eddig használt kontrasztanyagok egyike sem mutat ilyen pH érzékenységet. A relaxitás változása a pH-val lehetőséget adhat a rákos daganatok helyének MRI vizsgálatokkal történő, pontosabb megállapítására, mivel a rákos sejtek környezetében a pH értéke a fiziológias pH-nál több tizeddel is kisebb lehet.

I. Introduction and research objectives

The first members of the aminopolycarboxylate chelating agents were synthesized about 140 years ago, but the detailed study of their complexation properties started only at the end of the 1940 years. The interest in the aminopolycarboxylate ligands and their use in different fields of industry, agriculture and medicine has been increased during the last 25–30 years. This increasing interest lead to the discoveries of some new agents, like the macrocyclic polyaza-polycarboxylate ligands.

The research and development of new chelating agents attracted vivid interest especially in the field of medical diagnosis and therapy. Aminopolycarboxylate ligands (e.g. EDTA, DTPA) are used to accelerate the excretion of some toxic metal ions (Pb^{2+} , Cd^{2+}) and radioactive fission products (e.g. ^{90}Sr , ^{144}Ce , etc.) from the living systems, when the selectivity of the ligands is particularly important.

There is a great progress in the use of some radioactive isotopes in the diagnosis and therapy of cancer. The radiation affects directly the carcinoid cells if the radioisotope (^{90}Y , ^{177}Lu) gets into the cell in the form of a complex, attached to monoclonal antibodies or to their fragments. The $^{90}\text{Y}(\text{DOTA})$ complex has already been used for such aims in clinical practice. The EDTMP complexes of ^{90}Y , ^{153}Sm and ^{166}Ho are successfully used as palliative agents in the case of patients having bone metastases.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is one of the most effective medical diagnostic tool in which paramagnetic $\text{Gd}(\text{III})$ complexes (DTPA, DOTA, etc.) are used for increasing the image contrast. The chelating agents used in medicine contain first of all acetate functional groups, but some phosphonate containing ligands (e.g. EDTMP) are also used e.g. for transporting some metal ions into the bone (e.g. Ca^{2+} for improving the effects of osteoporosis). However, the complexation properties of the aminopolyphosphonate ligands

Kálmán F. K.: Complexation properties of some di-, tri- and tetraaza derivative ligands containig carboxylate, phosphonate and phosphinate functional groups have not been studied in such detail as the properties of the aminopolycarboxylates. The kinetic properties of the complexes formed with the aminopolyphosphonates have not been studied at all before we started this work.

The complexes of the alkaline earth, some transition metal and lanthanide ions formed with some open chain and macrocyclic polyaza-polycarboxylate and –polyphosphonate ligands have been studied for several decades at the Department of Inorganic and Analytical Chemistry of the University of Debrecen.

The aim of our present work was the study of the complexation properties of some open chain and macrocyclic ligands, containing phosphonate and phosphinate functional groups beside the carboxylate groups.

We determined the stability constants of the Ln(EDTMP) complexes used in Nuclear Medicine in order to solve the problems connected with contradicting stability constants, published in the literature. We investigated the equilibrium and kinetic behaviour of the Ln(TETAPO) complexes and proved the formation of the stable dinuclear $\text{Ln}_2(\text{TETAPO})$ species. We studied the equilibrium and kinetic properties of some new macrocyclic phosphonate derivative ligands and in the case of the Ln(DO2A2P) complexes we obtained information about the structure of the complexes in solution.

II. Experimental methods

The **pH-potentiometric titrations** were performed with a Radiometer PHM 93 Reference and Radiometer PHM 85 Precision pH-meter, Radiometer ABU 80 autoburette and Metrohm combined glass electrodes (6.0234.100). In one part of the investigation of the DOTA-4AMP complexes, Thermo Orion EA 940 pH-meter, Orion Ross semi-micro combined electrode and 665 Metrohm Dosimat autoburette was used. The samples were in 0.15 M NaCl; 1.0 M KCl or Me_4NCl to maintain constant ionic strength. The volume of the samples used

were 5, 10, and 15 cm³, respectively. The titrated samples were stirred, thermostated (25 ± 0.2 °C) and inert gas (N₂, Ar) was bubbled through them. For the calibration of the pH meter, KH-phtalate (pH=4.005) and borax (pH=9.180) buffers were used. For the calculation of [H⁺] from the measured pH values, the method proposed by *Irving* et al. was used. Because of the low formation rates of the macrocyclic Ln(DO2A2P), Ln(DO3P) and Ln(DO3PA) complexes, the “out-of-cell” technic was used. The protonation and stability constants were calculated with the program PSEQUAD in every case.

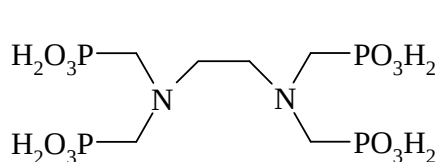
Some stability constants, the formation rates of the Ce(DO2A2P) and the dissociation rate of the Gd(DO3P) complexes were studied by **spectrophotometry** at 25 °C in a thermostated cell holder with a Cary 1E spectrophotometer. The kinetics of dissociation of the Ln(EDTMP), Gd(DTTAMP) and Ln(TETAPO) complexes were investigated with an Applied Photophysics SX-18 MV stopped-flow spectrometer. The rates of metal exchange reactions with Cu²⁺ and Eu³⁺ exchanging metal ions were followed by spectrophotometry at 300–320 nm and 230–250 nm, respectively.

For determining the relaxivity of the Gd(DO2A2P) and Gd(DOTA-4AMP) complexes and to study the rates of formation and dissociation reactions of Gd(DO2A2P) and Gd(DO3PA), the longitudinal relaxation times of water protons (T_1) were measured with MS-4 or MS-6 NMR spectrometers (Institute Jozef Stefan, Ljubljana) at 9 and 20 MHz, respectively. The longitudinal relaxation times were measured by the “inversion recovery” method (180° - τ - 90°).

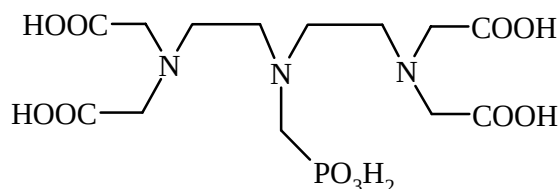
In the case of the Gd(DO2A2P) complex, variable temperature ¹⁷O NMR measurements were made at 14.1 T on a Bruker Avance 600 spectrometer. The samples contained 2.6 % of H₂¹⁷O (Yeda, Israel) and D₂O was used as external standard. The half-height linewidth of ¹⁷O-NMR signals ($\Delta\nu_{1/2}$) was determined in the temperature range 273–350 K.

The ^1H and ^{31}P NMR spectra of the DO2A2P and DO3PA ligands, and the ^{31}P NMR spectra of the $\text{Ln}(\text{TETAPO})$ complexes were recorded with the use of a Bruker DRX 360 NMR (at 8.5 T) spectrometer. ^1H -, ^{13}C - and ^{31}P -NMR measurements were performed with a JEOL EX-400 (9.4 T) and Bruker DRX 360 NMR (8.5 T) spectrometers. The variable – temperature ^{13}C -NMR measurements were carried out on Bruker DRX 360 NMR spectrometer equipped with Bruker VT-1000 thermocontroller. The H-H COSY and ECSI spectra were collected with the standard JEOL and Bruker pulse programs. The H-C correlation spectra were recorded on JEOL EX-400 and Bruker DRX 360 spectrometers in invers mode with the usual JEOL HMQC and Bruker HETCOR pulse sequences. The samples prepared for the NMR studies contained 10–20 % D_2O .

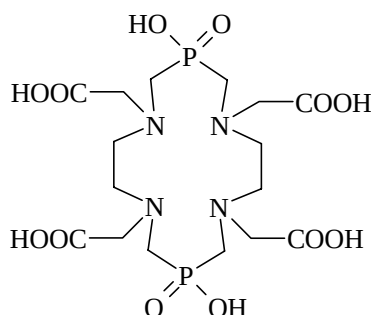
III. Structural formulas of the ligands



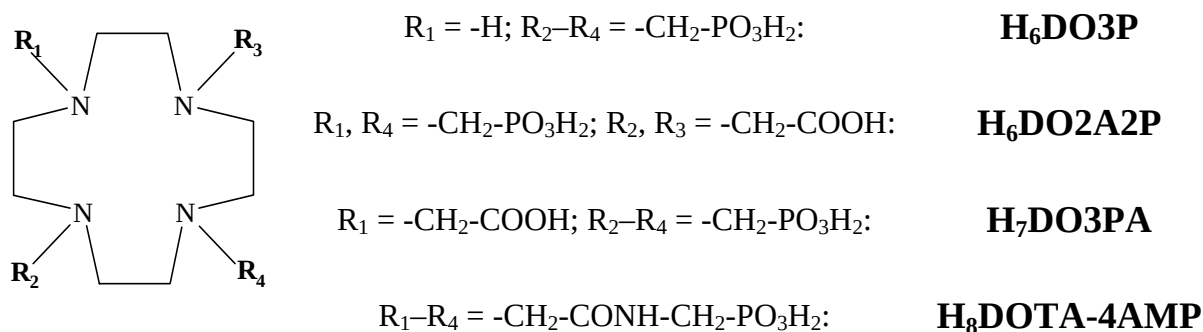
H₈EDTMP



H₆DTTAMP



H₆TETA(PO₂)₂



H₈EDTMP: ethylenediamine-*N,N,N',N'*-tetrakis(methylenephosphonic acid)

H₆DTTAMP: diethylenetriamine-*N,N,N'',N''*-tetraacetic acid-*N'*-methylenephosphonic acid

H₆TETA(PO₂)₂: 3,10-dihydroxy-1,5,8,12-tetraaza-3,10-diphosphocyclotetradecane-1,5,8,12-tetraacetic acid

H₆DO3P: 1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane-1,4,7-tris(methylene phosphonic acid)

H₆DO2A2P: 1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane-1,7-diacetic acid-4,10-bis(methylenephosphonic acid)

H₇DO3PA: 1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane-1-acetic acid-4,7,10-tris(methylenephosphonic acid)

H₈DOTA-4AMP: 1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane-1,4,7,10-tetrakis(acetamido-methylenephosphonic acid)

The ligands were synthesized at our Department (H₈EDTMP), at the Department of Inorganic Chemistry, Charles University, Prague (H₆DTTAMP) and at the Department of Chemistry, University of Dallas at Texas (H₆TETA(PO₂)₂, H₆DO2A2P, H₆DO3P, H₇DO3PA and H₈DOTA-4AMP).

IV. Results

The stability constants of the complexes Sm(EDTMP) and Y(EDTMP) were determined by using spectrophotometric competition reactions between the Ln^{3+} ions and Cu^{2+} in the presence of citrate. The stability constants are in good agreement with Ernestova's results reported for the complex Ho(EDTMP), but these values are higher by 6–9 orders of magnitude than the stability constants published by others. The formation of dinuclear complexes between Ca^{2+} and the complexes Sm(EDTMP) and Y(EDTMP) has been detected. With the use of the stability constants and protonation constants obtained, a simplified plasma model predicts that under physiological conditions, 99 % of the complexes Ln(EDTMP) exists in the form of the binuclear $\text{Ln}(\text{HEDTMP})\text{Ca}^{2-}$ complex. The kinetic stability of the Ln(EDTMP) complexes are much lower in comparison to that of the Ln(EDTA) complexes because they form protonated species in wide pH range. The proton can be transferred easily from the phosphonate group(s) to the nitrogen atom(s) of the ligand, which causes the breaking of the Gd–N bond and the dissociation of the complexes. On the basis of the half-times of dissociation at pH = 7.4 a few seconds, the adsorption of the radioactive Sm^{3+} or Y^{3+} ions on the surface of the bone may occur either in the form of the complex Ln(EDTMP) or the free Ln^{3+} ion and free ligand, succeeding the dissociation of the complex.

The rate constants characterizing the proton-assisted dissociation of the Gd(DTTAMP) (phosphonate derivative of DTPA) are higher by 3–4 orders of magnitude than those observed for the Gd(DTPA) complex. The more basic phosphonate group can be protonated easier which is followed by the protonation of the middle N atom of the ligand and it may result in the breaking of the Gd^{3+} –N bond. In this intermediate only two iminodiacetate groups are coordinated and it can dissociate relatively easily. The tendency to form dinuclear complexes is much higher in case of the ligand DTTAMP than that for

DTPA. By this fact, the more important role of the metal ion-assisted pathway in the dissociation of Gd(DDTPA) can be explained.

The protonation constants of the DO2A2P and DO3PA ligands and the stability constants of their complexes formed with several metal ions have been determined. The first two protonation constants of the ligands are relatively high, which fact has been explained by the formation of strong H-bonds ($\text{N}\cdots\text{H}^+\cdots\text{O}^-\text{P}$). The protonation sequence of the DO2A2P ligand has been characterized by ^1H - and ^{31}P -NMR studies.

The values of the stability constants of the lanthanide(III) complexes of DO2A2P and DO3PA increase with the increasing number of the phosphonate groups in the ligand. Parallel with the stability constants, the number of the protonated species, the values of protonation constants and the stability of the dinuclear complexes also increased.

The gradual replacement of the acetate groups with methylenephosphonate groups strongly affects the formation and dissociation kinetics of the Ln^{3+} complexes. The rates of the formation reactions decrease, while the rates of the dissociation of the Ln^{3+} complexes increase with the increasing number of the phosphonate groups of the coordinated ligand. This finding was explained with the higher negative charge of the intermediates, which makes their deprotonation more difficult in the formation reactions. In the case of dissociation reactions the protonation of N atom(s) in the coordinated ligand takes place more easily in the presence of more phosphonate groups. For the dissociation of complexes the proton is transferred from the phosphonate group to a ring nitrogen. The rates of formation of complexes from the diprotonated intermediates are directly proportional to $[\text{OH}^-]$. Differently from the formation of $\text{Ln}(\text{DOTA})$ complexes, for the transformation of the intermediates, an $[\text{OH}^-]$ independent pathway was also observed, which was interpreted by assuming the transfer of a proton of the diprotonated intermediate

Kálmán F. K.: Complexation properties of some di-, tri- and tetraaza derivative ligands containig carboxylate, phosphonate and phosphinate functional groups to a phosphonate oxygen followed by the slow loss of the last proton from a nitrogen.

The Gd(DO2A2P) complex does not contain water molecule in the inner coordination sphere as it is indicated by its low relaxivity and as it was proved by ^{17}O -NMR studies. So this compound can not be a candidate for an efficient MRI contrast agent.

The structure of Eu(DO2A2P) and Lu(DO2A2P) complexes in solution was studied by multinuclear (^1H , ^{13}C , ^{31}P) NMR spectroscopy. As we found, the Lu(DO2A2P) complex has a twisted square antiprismatic structure (m isomer) practically, while the Eu(DO2A2P) complex exists in solution in the form of two isomers: the twisted square antiprismatic (m, 93 %) and square antiprismatic (M, 7 %), respectively.

The stability constants of the complexes of lanthanides formed with the ligand DO3P are lower by 5–6 orders of magnitude than those of the Ln(DO2A2P) and Ln(DO3PA). The kinetic stability of the Gd(DO3P) is also much lower than that of the Gd(DOTA) and Gd(DOTP). The high values of the rate constants characterizing the proton-assisted dissociation of Gd(DO3P) can be interpreted with the more open “coordination cage” formed by the three methylenephosphonate functional groups. In this case, the protonation of the “free” ring nitrogen can take place directly, when the metal ion can leave the “coordination cage” easily.

For the Ln(TETAPO) complexes we determined the stability constants of the mononuclear and dinuclear complexes. The formation of dinuclear complexes have been confirmed by using spectrophotometric and ^{31}P -NMR spectroscopic methods. In the $\text{La}_2(\text{TETAPO})$ complex the two La^{3+} ions have different coordination sphere, one of them is in the coordination cavity, while the other one is outside of it. In the case of the $\text{Lu}_2(\text{TETAPO})$ complex, the donor atoms of the coordinated ligand are devided equally between the two Lu^{3+} ions. The kinetic stabilities of the Ln(TETAPO) complexes are much lower than those of the similar DOTA, TRITA and TETA complexes. The difference can be

explained by the presence of the phosphinate groups in the macrocycle which results in a strain and thus increases the flexibility of the ligand.

The Gd(DOTA-4AMP) complex is a potential pH-sensitive contrast agent.

The stability constants of the Gd(DOTA-4AMP) complexes formed with Ca^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} have been determined as so as the stability constants of the dinuclear complex formed with Ca^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} ion. The pH-dependence of the relaxivity was investigated in the presence and absence of the endogenous metal ions. The relaxivity values of the complexes Gd(DOTA-4AMP) show a change in the pH-range 6–8, what can be enough to measure the pH *in vivo*. In the presence of the endogenous metal ions the relaxivity maximum shows only a little shift to the acidic medium, so the endogenous metal ions presumably do not affect the *in vivo* relaxivity of the complex.

We can summarize our results as follows: Generally, the replacement of the acetate groups with methylenephosphonate groups in the open chain and macrocyclic aminopolycarboxylate ligands causes the increasing of the stability constants of the complexes. The rate of the formation decreases, while the rate of the dissociation of the Ln^{3+} complexes increases with the increasing of the number of the phosphonate groups in the coordinated macrocyclic ligand. The rate of the proton-assisted dissociation does not increase largely with the number of phosphonate groups in the case of macrocyclic lanthanide(III) complexes as against the lanthanide(III) complexes formed with open chain ligands.

V. Potential practical uses of the results

Our investigations were focused on the recognition of the coordinative behaviour of new ligands and the clearing of the contradictions around Ln(EDTMP) complexes, which have already been used in the Nuclear Medicine.

The EDTMP complexes formed with radioactive Ln(III) ions have been clinically used in Nuclear Medicine for a few years, at the same time the

stability constants of these complexes published in the literature are very different. Our results are in good agreement with a few results reported in the literature and are acceptable in comparasion with the stability constants of Ln(EDTA) complexes. We confirmed the necessity of the ligand excess of the kits used in Nuclear Medicine by the studying of the kinetic stability of the Ln(EDTMP) complexes. Without ligand excess, metal exchange reactions could take place with the endogenous metal ions after injection, because of the little kinetic stability of the complexes.

The thermodynamic and kinetic stabiliy of the Ln(DO2A2P) and Ln(DO3PA) complexes are enough big to use these complexes *in vivo*. We proved the Gd(DO2A2P) complex does not contain water molecule in the inner coordination sphere, so this compound is not applicable as MRI contrast agent. The open chain and macrocyclic Ln(III) complexes containing phosphonate groups show significant affinity to the bones. This behaviour makes possibility to use these compounds in the Nuclear Medicine for treating the bone diseases like cancer. There are some investigations in this field at the University of Texas at Dallas and the University of Sacavem (Portugal) parallel with our research. Compared with the Ln(DOTP) complexes, the Ln(DO2A2P) and Ln(DO3PA) can be good for paramagnetic shift reagents because of the relatively high negative charge, which is useful in the determining of the concentration of the ^{23}Na ion in isolated cells or *in vivo*. The less negative charge of the Ln(DO2A2P) complexes, compared with the Ln(DOTA) complexes, gives chance the *in vivo* applications.

The relaxivity values of the complexes Gd(DOTA-4AMP) show a change in the pH-range 6–8, what can be enough to measure the pH *in vivo*. This is important because there is not pH-sensitive contrast agent between the clinically approved agents. The changing of the relaxivity with the pH could provide an answer in the precise localization of the tumors because of the lower pH values of the carcinoid cells.

VI. Tudományos közlemények

VI.1. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk (Publications connected to the dissertation)

Közlemények (Articles):

1. Kálmán, F. K.; Woods, M.; Caravan, P.; Jurek, P.; Spiller, M.; Tircsó, Gy.; Király, R.; Brücher, E.; Sherry, A. D., *Potentiometric and Relaxometric Properties of a Gadolinium-Based MRI Contrast Agent for Sensing Tissue pH* *Inorganic Chemistry*, **2007**, 46, 5260-5270

2. Kótek, J.; Kálmán, F. K.; Hermann, P.; Brücher, E.; Binnemans, K.; Lukes, 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**, 1976-1986.

3. Kálmán, F. K.; Baranyai, Zs.; Bányai, I.; Király, R.; Tóth, I.; Brücher, E.; Kovács, Z.; Sherry, A. D.; Aime S., *Synthesis, Potentiometric and NMR studies on the DO2A2P ligand and its complexes formed with Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} and lanthanide(III) ions*

Közlésre beküldve (Inorganic Chemistry)

4. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Király, R.; *Equilibrium and kinetic properties of the samarium(III)- and yttrium(III)-ethylenediamine- N,N,N',N' -tetramethylene-phosphonate complexes*

Előkészületben

Kálmán F. K.: Karboxilát, foszfonát és foszfinát funkciós csoportot tartalmazó di-, tri- és tetraaza származék ligandumok komplexképző sajátosságai

5. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Király, R.; Sherry, A.D.; Tircsó, Gy., *Equilibrium and kinetic properties of the complexes formed with TETA-diphosphonate ligand*
Előkészületben

6. Kálmán, F. K.; Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Király, R.; Kovács, Z.; Rózsa, B.; Sherry, A.D., *Equilibrium and kinetic properties of the complexes formed with two triphosphonate derivatives of cyclen*
Előkészületben

Előadások és Poszterek (Lectures (E) and Posters (P)):

1. Kálmán, F. K.; Király, R.; Brücher, E., *Equilibrium and kinetic properties of the samarium(III)-ethylenediamine-N,N,N',N'-tetramethylenephosphonate complex.*

COST Chemistry Action D18, Final Meeting, Orleans, Franciaország, **2006.**
március 30–31 (P)

2. Kálmán, F. K.; Király, R.; Brücher, E., *A samárium(III)-etiléndiamin-N,N,N',N'-tetrametilénfoszfonát (EDTMP) komplex egyensúlyi és kinetikai vizsgálata*

XLI. Komplexkémiái Kollokvium, Mátrafüred, **2006.** május 31–június 02 (P)

3. Brücher, E.; Kálmán, F. K.; Király, R.; Pálinkás, Z.; Rózsa, B.; Tircsó, Gy.; Tóth, I.; Kovács, Z.; Sherry, A. D.; Aime, S.; Terreno, E.; Baranyai, Zs., *Lanthanide(III) complexes of some cyclic and polyaza-polycarboxylate ligand containing phosphinate or phosphonate group.*

COST Chemistry Action D38 Konferencia Orleans, Franciaország, **2006.**
december 3–4(E)

4. Kálmán, F. K.; Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Király, R.; Kovács, Z.; Sherry, A. D.; Tóth, I., *Complexation properties of the ligand trans-DO2A2P, a bis(methylene-phosphonate) derivative of DOTA.*

COST Chemistry Action D38 Konferencia, Eindhoven, Hollandia, **2007.** május 17–18 (P)

5. Kálmán, F. K.; Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Király, R.; Kovács, Z.; Sherry, A. D.; Tóth I., *A Ln(III)-DO2A2P komplexek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata*
XLII. Komplexkémiái Kollokvium, Mátrafüred, **2007.** május 23–25. (E)

VI.2. Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk **(Publications not related to the dissertation)**

Közlemények (Articles):

1. Trokowski, R.; Ren, J.; Kalman, F. K.; Sherry, A. D., *Selective sensing of zinc ions with a PARACEST contrast agent,*
Angewandte Chemie (International ed. in English), 2005, 44, 6920–3.

2. Tircsó, Gy.; Bányai, I.; Brücher, E.; Kálmán, F. K.; Király, R.; Lázár, I.; Pál, R., *Equilibrium and NMR spectroscopic studies on the complexes of lanthanides formed with di-, tri- and tetraacetate derivatives of bis-(aminomethyl)-phosphinic acid*

Előkészületben

Előadások és Poszterek (Lectures (E) and Posters (P)):

1. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Király, R.; Pál, R.; Tircsó, Gy., *Kinetic stabilities of the lanthanide(III)-complexes formed with 1,3-diaminopropane- N,N,N',N' -tetraacetate (H_4PDTA) and its derivatives*

COST Chemistry Action D18 Konferencia, Prága, Csehország, **2004.** június (E)

2. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Király, R.; Pál, R.; Tircsó, Gy., *Az 1,3-diaminopropán- N,N,N',N' -tetraacetát (H_4PDTA) és származékai lantanoida(III)-komplexei kinetikai stabilitása*

XXXIX. Komplexkémiái Kollokvium, Gárdony, **2004.** május 26–28. (E)

3. Pál, R.; Brücher, E.; Kálmán, F. K.; Király, R.; Tircsó, Gy., *Az N, N', N' -tris-(karboximetil-aminometil)-foszfinsav előállítás és komplexképző sajátosságai*

Fiatál Kémikusok Előadóülése, Budapest, **2003.** november 25. (E)

4. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Pál, R.; Tircsó, Gy., *A bisz(metiliminodiacetato)-foszfinsav, a bisz(metiliminodiacetato)-hidroxi-metán és a metiliminodiacetato-glicinato-foszfinát lantanoida(III)komplexei fémioncsere reakcióinak kinetikája*

Fiatál Kémikusok Előadóülése, Budapest, **2003.** november 25. (E)

5. Pál, R.; Brücher, E.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K., *Synthesis and complexation properties of the N,N',N' -tris(karboxymetyl-aminometyl)-phosphinic acid*

28th International Conference on Solution Chemistry, Debrecen, **2003.** augusztus 23–28. (E)

6. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Pál, R.; Tircsó, Gy., *A bisz(metiliminodiacetato)-foszfinsav és a metiliminodiacetato-glicinato-foszfinát lantanoida(III)-komplexei fémioncsere reakcióinak kinetikája*

XXXVIII. Komplexkémiái Kollokvium, Gyula, **2003.** május 21–23. (E)

7. Pál, R.; Brücher, E.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K., *Synthesis and complexation properties of the N, N', N'-tris(karboxymetyl-aminometyl)-phosphinic acid*

3rd Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality, Modena, Olaszország, **2003.** április 30–május 4. (P)

8. Kálmán, F. K.; Brücher, E.; Király, R.; Tircsó, Gy., *Lantanoida(III)-bisz(iminodiacetáto)-foszfinát komplexek fémioncsere reakcióinak kinetikája*

VIII. Vegyészkonferencia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, Kolozsvár, Románia, **2002.** November 15–17. (E)

9. Brücher, E.; Tircsó, Gy.; Bányai, I.; Bényei, A.; Kálmán, F. K.; Király, R.; Lázár, I., *Lanthanide(III) complexes of some bis(aminomethyl)phosphinic acid derivative ligands*

Lanthanide Chemistry for Diagnosis and Therapy. Mid Term Evaluation Workshop, Heidelberg, Németország, **2002.** július 22–25, (E)

10. Tircsó, Gy.; Bányai, I.; Bényei, A.; Brücher, E.; Kálmán, F. K.; Király, R.; Lázár, I., *A bisz(aminometil)-foszfinsav és néhány származéka komplexképző sajátságai*

XXXVII. Komplexkémiái Kollokvium, Mátraháza, **2002.** május 29–31 (E)