

Nyíltláncú és makrociklusos aminokarboxilát ligandumok szintézise és fémkomplexeik vizsgálata: koordinációs kémia az orvosi képalkotás szolgálatában

TIRCSÓ Gyula, BRÜCHER Ernő, BARANYAI Zsolt, KÁLMÁN Ferenc Krisztián és TÓTH Imre*

**Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország*

1. Bevezetés

A „Ritka(föld)fém” kutatócsoport feltehetően a Debreceni Egyetem Kémiai Intézetének egyik leghosszabb ideje azonos tématerületen dolgozó, a ritkaföldfém-aminopolikarboxilát komplexek koordinációs kémiájával foglalkozó egysége. Az 1960-as években még a ritkaföldfémek ioncserés elválasztása jelentette a fő célt, amit 1980 után inkább az orvosi képalkotás fontos modalitásának, a mágneses rezonanciás képalkotásnak (MRI) a kontrasztanyagaként elterjedt Gd^{3+} -vegyületek vizsgálata követett. A Magyar Kémiai Folyóirat hasábjain és a Magyar Kémikusok Lapjában rendszeresen publikáltunk kutatási eredményeket és összefoglaló áttekintéseket¹ és a félszázad fontosabb eredményeit ebben a cikkben és az abban idézett irodalmakban találhatja meg az érdeklődő olvasó.

Munkánk célja a fémkomplexek előállítása és fizikai-kémiai jellemzése a koordinációs kémia eszközeivel. Ez többnyire a ligandumok szintézisét, a fémkomplex oldatban és/vagy szilárd formában való előállítását, az egyensúlyi állandók meghatározását, a szerkezet vizsgálatát, a képződés és a bomlás kinetikájának tanulmányozását jelenti, amit esetenként speciális tulajdonságok (pl. a paramágneses hatást jellemző adatok, fotófizikai paraméterek, oldékonyság) mérése is kiegészít. A ritkaföldfém ionok (Ln^{3+}) mellett vizsgálataink gyakran kiterjednek az emberi szervezetben előforduló (esszenciális) kationok és (endogén) anionok komplexeire is. Újabban jelentőssé váltak számunkra is az alternatív MRI kontrasztanyagoknak tekinthető Mn^{2+} -komplexek, de dolgozunk olyan elemek fémkomplexeivel is – nem radioaktív izotópokat használva – amelyeknek sugárzó izotópjai a radiodiagnosztikában (Single Photon Emission Computer Tomography, SPECT, Pozitron Emission Tomography, PET), vagy a radioimmunoterápiában (RIT) bírnak egyre növekvő fontossággal. Az integrált alkalmazás, a diagnosztika és a terápia együttes megvalósítása az un. teragnosztika ma már a világ néhány vezető kórházában napi gyakorlat.²

A jelen áttekintés, ami a „**Napjaink koordinációs kémiája**” tudományos ülésen (Tóth, I., MTA, 2015. NOVEMBER 11.) elhangzott, a csoportnak az elmúlt fél évtizedben elért eredményeit veszi számba, tartalmazva az együttműködő partnereink jelentős hozzájárulását is: Prof. A. Dean Sherry (University of Texas at Dallas, Richardson, TX, USA), Dr. Kovács Zoltán (University of Texas Southwestern Medical

Center, Dallas, TX, USA), Prof. Dr. Mark Woods (Portland State University és Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA), Prof. Dr. Carlos Platas-Iglesias (Universidade da Coruña, A Coruña, Spanyolország); Prof. Dr. Jakab-Tóth Éva (Centre de Biophysique Moléculaire, Orleans, Franciaország), Prof. Dr. Silvio Aime (University of Turin, Olaszország), Prof. Dr. Mauro Botta (Università degli Studi del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Alessandria, Olaszország), Prof. Dr. Raphaël Tripier (Université de Bretagne Occidentale, Brest, Franciaország), Prof. Dr. Goran Angelovski (Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Németország), Dr. Christian Vanasschen (Forschungszentrum Jülich Research Center, Köln, Németország), míg az ipari partnerek közül a Dr. Alessandro Maiocchi és Dr. Fulvio Uggeri által képviselt Bracco Imaging SpA-t, (Milánó, Olaszország) tartjuk fontosnak kiemelni.

2. MRI kontrasztanyagok

A modern orvosdiagnosztikai képalkotó eljárások fő feladata, hogy nem invazív módon információt szolgáltatassanak az emberi testről, illetve az élő szervezetben lejátszódó folyamatokról. Az MRI vizsgálatoknál paramágneses anyagokat (komplexek, fémoxidok, stb.) alkalmaznak kontrasztanyagként, amelyek közül a Gd^{3+} -ion és komplexei váltak piacvezetővé az elmúlt 30 évben.³ A Gd^{3+} -alapú kontrasztanyagok sikertörténetét két dolog is beárnyékolja. Az egyre növekvő számú kontrasztanyag vizsgálat hatására folyamatosan nő az ivóvizek Gd -tartalma, ami a nagyobb diagnosztikai központok környezetében pozitív Gd^{3+} -anomália néven vált ismertté.⁴ Sokkal komolyabb problémát jelentett viszont a 2000-es évek elején Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) néven ismertté vált betegség, amiért a csökkent vesefunkciójú vagy transzplantáció előtt álló páciensek esetében, a szervezetből való lelassult kiürülés eredményeképp, a nyíltláncú ligandumok komplexeiből felszabaduló toxikus Gd^{3+} tehető felelőssé.⁵ Alkalmazási irányelvek bevezetésével az NSF betegséget ugyan sikerült visszaszorítani, de a történet hatására egyrészt a kimagaslóan inert Gd^{3+} -komplexek keresése újabb lendületet vett⁶, másrészt az esszenciális fémionokra épülő (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , stb.) kontrasztanyag-kutatás is érezhetően megélénkült.⁷ Az elmúlt 1-2 évben ugyanakkor olyan eredmények kerültek napvilágra amelyek azt bizonyítják, hogy egészséges vesefunkciójú páciensek esetében is történhet

* Tel.: +36-52-512900/ ext. 22371 ; fax: +36-52-518-660 ; e-mail: imre.toth@science.unideb.hu

Gd(III)-visszamaradás/felhalmozódás, amennyiben a betegek többszöri kontrasztanyag MR vizsgálaton esnek át.⁸ Ezen figyelmeztető tapasztalatok a szerkezet által jobban tolerált paramágneses fémionokra (pl. Mn^{2+}) alapozó kontrasztanyagok kutatására helyezik át a hangsúlyt, amellyel a 2.2 fejezetben foglalkozunk részletesebben.

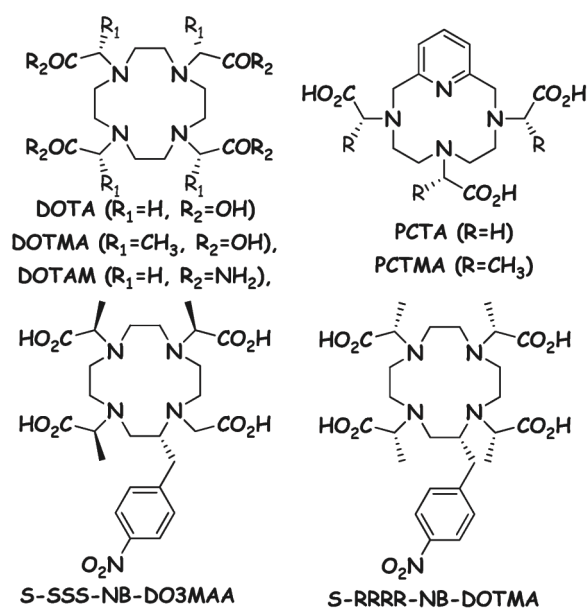
2.1. Gd-alapú komplexek

Célunk a jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő Gd(III)-alapú kontrasztanyagokénál jobb fizikai-kémiai mutatókkal rendelkező komplexek kifejlesztése. Ennek alapvető eszköze a ligandumok szerkezetének célirányos módosítása. Egy másik fontos célkitűzésünk a jelenleg forgalomban lévő komplexek kinetikai tulajdonságainak részletes vizsgálata, a biológiai rendszerekben lejátszódó disszociációjuk, fémion és ligandumcsere folyamataik jobb megértése.

2.1.1. Az oldalláncok alfa-szénatomján metilcsoportokat tartalmazó makrociklusos ligandumok

Az oktaedrat DOTA ligandumot a diagnosztikai és terápiás alkalmazások „arany standard”-jaként emlegetik a komplexei kiemelkedően nagy stabilitása és inertsége miatt, de a szerkezetileg analóg, az acetát oldalláncok alfa-szénatomján metilcsoportokat tartalmazó DOTMA komplexek fizikai-kémiai paramétereit korábban alig vizsgálták.

Munkánk során a DOTMA ligandum és származékai egyes endogén (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} ill. Zn^{2+}) és Ln^{3+} -ionokkal képződő komplexei egyensúlyi és kinetikai (képződés-, bomlás-, ill. oldószercsere) jellemzését végeztük el. Ezen túl a szabad ligandum, a kétszeresen protonált Cu^{2+} -komplex, ill. a Gd^{3+} -ionnal képződő kelát szerkezetét is sikerült szilárd fázisban röntgendiffrakciós módszerrel meghatározni. Az eredményeink azt mutatják, hogy: 1. a ligandum donoratómjainak a bázicitása a metilcsoport hiperkonjugatív elektronküldő hatásának eredményeként nagyobb a szerkezetileg analóg DOTA komplexképző esetében tapasztalt értékektől, és a 4. protonálódásra jellemző lépcsőzetes állandó nagyobbak adódik az összes vizsgált ionerősség mellett (0,15 M NaCl, 1,0 M KCl, ill. 1,0 M Me_4NCl), mint a $\log K_3^H$, amit a ligandum protonálódás hatására bekövetkező konformáció-változásával értelmezzünk. 2. a komplexek stabilitása a Cu^{2+} -ioné kivételével az összes vizsgált fémion (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Ce^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} és Yb^{3+}) esetében kisebb, mint a megfelelő DOTA komplexeké, ami a komplexképző metilcsoportjai sztérikus hatásának tudható be.⁹⁻¹⁰ A Cu^{2+} -ion esetében több független módszer segítségével (közvetlen, ill. ligandumkompetíciós UV-látható spektrofotometria és ESR spektroszkópia) igazoltuk, hogy az irodalomban más makrociklusos ligandum (pl. DOTA, DOTAM, stb. 1. ábra) esetére publikált stabilitási állandók korrekcióra szorulnak. Ez azt is jelenti, hogy Cu^{2+} -ion esetében is a DOTMA-komplex a kisebb stabilitású. A $[Cu(DOTAM)]^{2+}$ tetragonális piramisos szerkezetű, amelyben a Cu^{2+} -iont a makrociklus nitrogénatomjai és egy kloridion koordinálja.¹⁰



1. Ábra. Az acetát oldalláncok alfa-szénatomján metilcsoportokat tartalmazó makrociklusos komplexképzők

A $[Cu(H_2DOTMA)]$ kétszeresen protonált komplexben az egyik proton a makrociklus nitrogénatomját, a másik pedig egy karboxilátcsoportot protonál, ami a Cu^{2+} -ionra nézve síknégyszeteshez közeli geometriát eredményez. Ez lényeges különbség a $Cu_2DOTA \cdot 4H_2O$ - és a $H_2CuDOTA$ -komplexek $[Cu(DOTA)]^{2-}$ -egységeiben tapasztalt geometriához viszonyítva,¹¹ ahol a fémiont koordináló donoratómoknak oktaéderes az elrendeződése. 3. A ritkaföldfém(III)-komplexek esetében az oldatban lehetséges négyzetes antiprizmás (NAP) és torzult négyzetes antiprizmás (TNAP) izomerek közül túlnyomóan a TNAP izomer fordul elő ($[Gd(DOTMA)(H_2O)]^{+}$ esetében szilárd fázisban is), ami nagyobb Gd- H_2O kötéstávolsággal és közel egy nagyságrenddel nagyobb vízseresebességgel rendelkezik, tehát a kontrasztanyagként ez az értékesebb izomer. 4. A vizsgált $[Ln(DOTMA)]$ -komplexek képződése a DOTA-komplexek esetében leírtakhoz hasonlóan több egymást követő lépésben megy végbe, de több mint két nagyságrenddel lassabban. 5. Az $[Ln(DOTMA)]$ -komplexek savkatalizált disszociációja a megfelelő $[Ln(DOTA)(H_2O)]$ -komplexekhez mérten 30-400-szor lassabb. Összegezve, a DOTMA ligandummal képződő Ln^{3+} -komplexek stabilitása kisebb és lassabban is képződnek, mint a megfelelő DOTA komplexek, amit ellensúlyoz a $[Ln(DOTMA)]$ -komplexek nagyobb inertsége, ill. a Gd^{3+} -kelát $[Gd(DOTA)]$ -komplexszel megegyező, jó relaxivitása.^{9, 12}

A bifunkciós S-SSS-NB-DO3MAA és S-RRRR-NB-DOTMA komplexképzők az Ln^{3+} -ionokkal oldatban különböző izomereket képeznek. Az S-SSS-NB-DO3MAA komplexképzővel kizáróan TNAP izomer képződött, míg az S-RRRR-NB-DOTMA esetében a NAP izomer oldatbeli megjelenésével kell számolni (tehát a két izomer között fennálló dinamikai egyensúly megszüntethető). Ezek alapján lehetőségünk nyílt két nagyon hasonló szerkezetű ligandumra nézve az egyes NAP és TNAP izomer komplexek

stabilitását, képződési-, és bomlás-kinetikai paramétereit meghatározni egyazon fémion esetére. A tisztán tudományos eredményeken túl ez egy eddig nem ismert új „eszköz” szolgáltat a Ln^{3+} -komplexek stabilitásának, képződési- és bomláskinetikai paramétereinek a hangolására is. Ezt a sikert némiképp beárnyékolja az a tapasztalatunk, hogy a makrociklushoz kötött *para*-nitrobenzil-csoport miatt a komplexképződés során regioizomerek is képződtek (amit korábban is tapasztaltak, de racemizációval értelmeztek), ami aztán az izomerek HPLC technikával történő elválasztását teszi szükségessé.¹²

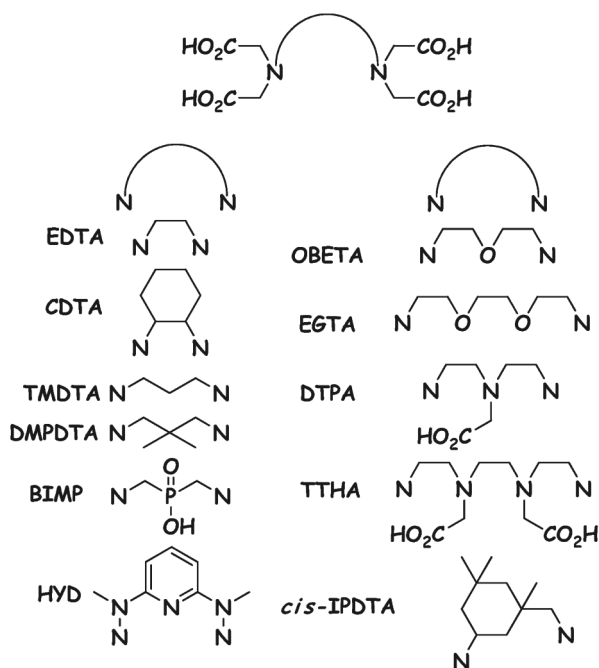
1.1.1.2. A PCTMA ligandumot (1. ábra) a PCTA¹³ és DOTMA⁹ ligandumokkal kapott eredményeink alapján terveztük meg, és piklén, ill. az L-tejsav-metil-észterének triflátja közötti reakcióban keletkező észter szappanosításával állítottuk elő.¹⁴ A PCTMA ligandum Mg^{2+} -, Ca^{2+} -, Mn^{2+} -, Zn^{2+} - és Cu^{2+} -ionokkal képződő komplexei oldategyensúlyát mononukleáris komplexekkel tudtuk leírni, a Mg^{2+} -ion esetében tisztán ML, a Ca^{2+} -ionnál ML és MHL, míg a további fémionok esetében MH_2L komplexek képződésével is számolni kell, de vegyes hidroxido-komplexek képződését egyik rendszer esetében sem tudtuk kimutatni. A Mg^{2+} és Ca^{2+} ionok esetében a megfelelő PCTA komplexeknél valamivel kisebb stabilitású komplexek képződtek, a Zn^{2+} - és Mn^{2+} -ionok esetében a stabilitás összemérhető. A Cu^{2+} -komplexek esetében több nagyságrenddel nagyobb a stabilitási állandó, amit csak spektrofotometriás módszerrel sikerült meghatározni (log $K_{[\text{Cu}(\text{PCTMA})]}=23,93(0,09)$ vs. log $K_{[\text{Cu}(\text{PCTA})]}=18,79$). A Gd^{3+} -ionnal végzett relaxometriás kísérleteink alapján log $K_{[\text{GdL}]}=20,68(2)$, ami 0,3 log K egységgel nagyobb, mint a $[\text{Gd}(\text{PCTA})]$ -komplekxre kapott érték. A $[\text{Gd}(\text{PCTMA})]$ relaxivitása $8,51 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ($25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on és 20 MHz -en), ami közel a duplája a klinikai gyakorlatban legjobbnak vélt kontrasztanyag, a $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]$, relaxivitásának, ill. nagyobb az összes kereskedelmi forgalomban lévő Gd^{3+} -alapú ágens relaxitás értékénél. Ez az adat vérszérumban $8,15 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ értékre csökken, ami a komplex és a szérum komponenseinek a kölcsönhatására utal. A vizsgált bioligandumok közül a laktációval tapasztaltuk a legstabilabb vegyeskomplex képződést. A $[\text{Gd}(\text{PCTMA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ -komplex nagy relaxivitása a központi fémionhoz két vízmolekula koordinációjának (amit lumineszcenciás módszerrel támasztottunk alá), ill. azok gyors cseréjének (ezt ^{17}O -NMR módszerrel igazoltuk) az eredménye. A $[\text{Gd}(\text{PCTMA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ -komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandó $0,1\text{-}2,0 \text{ M}$ savkoncentráció tartományban $k_1=(1,40\pm 0,06)\cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Ez megközelíti $[\text{Gd}(\text{DOTA})]$ -komplekxre közölt ($k_1=8,4\cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, ill. $k_1=1,8\cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) adatokat, és több mint egy nagyságrenddel kisebb a PCTA ligandum Eu^{3+} -komplexe esetében tapasztalt értéknél ($k_1=5,1\cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).^{13,15,16} Hasonló következtetésre jutottunk a Mn^{2+} -komplex vizsgálatok is, bár ebben az esetben a sebességi állandó értékében tapasztalt csökkenés kisebb mértékű, mindössze kétszeres. A $[\text{Gd}(\text{PCTMA})]$ -komplekxszel végzett képződés-kinetikai vizsgálataink

ugyanakkor rámutattak a PCTMA ligandum egy kevésbé előnyös tulajdonságára is: a komplex képződési sebessége kisebb a DOTA komplexénél. Ezek alapján a PCTMA komplexképző jól „ötvozi” DOTMA és PCTA ligandumok tulajdonságait, és a $[\text{Gd}(\text{PCTMA})]$ a fizikai-kémiai jellemzői alapján képes felvenni a versenyt a $[\text{Gd}(\text{DOTA})]$ -alapú Dotarem MRI kontrasztanyaggal.

2.1.2. Nyíltáncú EDTA-származékok szerkezetének hatása a Ln^{3+} -komplexeik oldategyensúlyára és inertségére

Az elmúlt években nagyszámú EDTA származékot vizsgáltunk (ezek egy része a kereskedelmi forgalomban is kapható, de néhányat mi magunk is előállítottunk), amelyekben az EDTA két imino-diacetat-csoportját (IMDA) összekötő etilénhidat formálisan különböző, akár donatoratomokat is tartalmazó „egységgel” helyettesítettük (pl. foszfinátcsoport (BIMP), metilhidrazin-csoportokat tartalmazó piridin egység (HYD), éteres oxigén (OBETA), geminális helyzetű metilcsoportok (DMPDTA), *cisz*-izoforon-diamin (*cisz*-IPDTA)).¹⁷⁻²¹ Ezáltal rálátásunk van az említett csoportok és a képződő komplexek fizikai-kémiai sajátosságai közötti összefüggésekre, amik igen hasznosak új komplexképzők (akár makrociklusos ligandumok) tervezésekor és előállításakor.

Az egyensúlyi vizsgálatok szerint a képződő komplexek stabilitása csökkent, amennyiben az IMDA-csoportokat összekötő egység nem tartalmazott koordinálódó donatoratomot és ezzel párhuzamosan nőtt a ligandum kétmagvú komplexek képződésére való hajlama is (DMPDTA és *cisz*-IPDTA).¹⁷⁻¹⁸ Az *cisz*-izoforonszármazék esetében ez a csökkenés még számottevőbb, ami arra az ismert tényre utal, hogy az IMDA-csoportok közötti összekötőelem előrendezettsége és „hossza” nagymértékben befolyásolja a képződő komplexek stabilitását. A láncban donatoratomot tartalmazó komplexképzők esetében a foszfinátcsoport IMDA-csoportok közé történő „illesztése” a BIMP komplexek esetében nem javítja a ligandum komplexképző sajátosságait. (A Ln^{3+} -ionok komplexeinél pl. a megfelelő $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -komplekxhez képest kisebb stabilitás a jellemző, és megjelennek a kis stabilitású (log $K=3,0\text{-}3,5$) kétmagvú komplexek is).¹⁹ Az $[\text{Ln}(\text{BIMP})]^{2-}$ -komplex savkatalizált bomlására jellemző sebességi állandó kisebb, ugyanakkor a fémion közvetlen támadásával lejátszódó reakcióra jellemző sebességi együttható nagyobb, mint azt a megfelelő $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -komplex esetében tapasztalták, de összességében a Cu^{2+} -ionnal lejátszódó cserereakciók nagyon gyorsan játszódnak le, és csak a „stopped-flow” technikával követhetők.¹⁹ A koordinálódó éteres oxigénatomnak köszönhetően viszont az OBETA ligandummal képződő Ln^{3+} -komplexek stabilitása és inertsége is javul a megfelelő $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -komplekxekhez mérten.²⁰ Amennyiben merev metilhidrazin-csoportokat tartalmazó piridin egységet (HYD) „ékeltünk” a két IMDA-csoport közé, már sokkal jobb, a kereskedelmi forgalomban lévő és leggyakrabban alkalmazott nyíltáncú MRI kontrasztanyagra, a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplekxre jellemző bomláskinetikai adatokhoz hasonló sebességi állandókat kaptunk.²¹



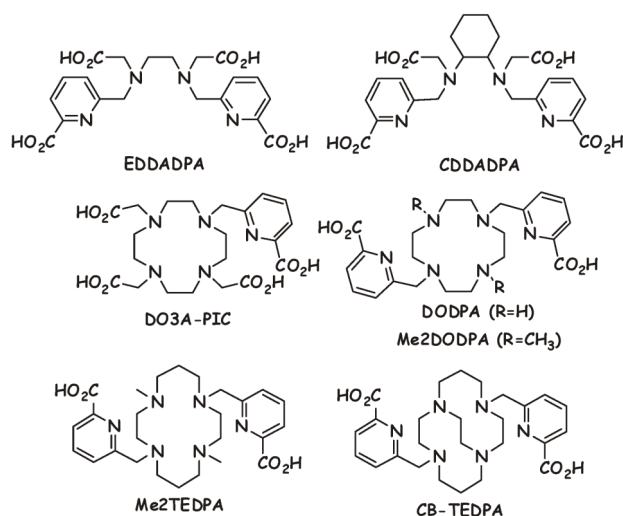
2. Ábra. A vizsgált nyíltláncú komplexképzők szerkezete

A fiziológiai körülménynek mellett ($\text{pH}=7,4$, $c_{\text{Cu}^{2+}}=1 \text{ } \mu\text{M}$) számított felezési idő ebben az esetben még nagyobbak is adódtak ($t_{1/2}=5298 \text{ óra}$), mint a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexe jellemző értéke ($t_{1/2}=202 \text{ óra}$). Ez felett még meglepő, mivel a HYD ligandumban egy donoratommal kevesebb koordinálja a központi fémiont, ami rámutat a komplexképző merev szerkezetének a képződő kelát kinetikai inertségére gyakorolt hatására, ill. annak fontosságára. Lumineszcenciás mérésekkel igazoltuk, hogy a $[\text{Gd}(\text{HYD})]^{-}$ -komplexben a központi fémionhoz két vízmolekula is koordinálódik, amely ^{17}O -NMR spektroszkópiás módszerrel kapott adataink szerint gyorsan cserélődik az oldószer vízmolekulákkal ($k_{\text{ex}}^{298}=7,8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). A két koordinált vízmolekulának köszönhetően a $[\text{Gd}(\text{HYD})]^{-}$ -komplex relaxivitása nagyobb, mint azt a kereskedelmi forgalomban kapható, a belső koordinációs szférában egy vízmolekulát tartalmazó komplexek esetében találták ($r_{1p}=7,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 20 MHz-en, és 25 °C-on vs. 4,5-4,8 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, ami a kis molekulatömegű $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ és $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^{-}$ -komplexe és származékaikra jellemző érték). Ezen túl, a $[\text{Gd}(\text{HYD})]^{-}$ -komplex nem képez stabil vegyeskomplexekeket a legfontosabb bioligandumokkal (citrát-, foszfát-, karbonát-, stb.) fiziológiai pH-n, így összességében (stabilitás/ inertség/ vízcsere sebesség/ relaxivitas) jobb, mint a kereskedelmi forgalomban kapható $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -nyíltláncú kontrasztanyag. Az EDTA-származékok méretszelektivitása, ami pl. a lantaidák elválasztásának fontos, a két IMDA csoport közötti molekulárisz flexibilitásától függ. A komplex stabilitási állandók növekedésére pl. az EDTA és EGTA esetében a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig 4,7 és 2,05 logK egység. A két IMDA csoportot az 1,4-diazepán két N-atomjához kapcsolva a kapott ligandum méret szelektivitása- $\log K_{\text{LuL}} - \log K_{\text{LaL}}=8,22$ – valamennyi eddig ismert liganduménál nagyobb a kisméretű ionokra kedvező merev szerkezet következtében.²¹

2.1.3. Nyíltláncú és makrociklusos egy, ill. két pikolinát csoportot tartalmazó ligandumok: labilis és a rendkívül inert komplexek

Nyíltláncú (etilén-diamin és *transz*-1,2-ciklohexán-diamin) és makrociklusos (1,4,7,10-teraaazaciklododekán és 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán) aminok oldalláncában egy, ill. két pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok (3. ábra) egyensúlyi és kinetikai vizsgálataihoz az EDDADPA komplexképzőre vonatkozó 10 éve publikált közlemények jelentették a kiindulópontot.²²

Az irodalmi adatok elemzése alapján megállapítottuk, hogy a etilén-diaminhoz kapcsolt két pikolinátcsoport eredményesen használható antennaként az Eu^{3+} - és a Tb^{3+} -ionok lumineszcenciájának érzékenyítésére. Ezen túl ígéretes az is, hogy a Gd^{3+} -komplex relaxivitása a kereskedelmi forgalomban lévő kontrasztanyagokra jellemző értékekkel megegyező vagy azokat kismértékben meg is haladja.^{22a} A Ca^{2+} - és Gd^{3+} -ionokra meghatározott stabilitási állandók alapján ugyanakkor az EDDADPA kikerült a kutatók látószögéből és részletes egyensúlyi, szerkezeti, ill. kinetikai vizsgálatok nem történtek vele.^{22b} A ligandum előállítását elsősorban a bomláskinetikai adatok hiánya inspirálta, de a Ca^{2+} - és Gd^{3+} -komplexekre közölt stabilitási állandók és a DTPA azonos fémionokkal képződő komplexei stabilitásának összehasonlítása is „gyanút keltő” volt. Az EDDADPA komplexek stabilitásának meghatározása rendhagyó volt, mivel a Ca^{2+} és Mg^{2+} -ionok egyensúlyi rendszereit kivéve, minden további fémion esetében kompetíciós módszert kellett kidolgoznunk (különböző ligandumokra, pl. ciklén, TTHA (2. ábra), és fémionokra, pl. Gd^{3+} -ionra alapozva) a Zn^{2+} , Cu^{2+} - és Ln^{3+} -komplexek stabilitási állandóinak meghatározásához.²³ Az irodalmi adatokkal ellentétben a $\text{H}_4\text{EDDADPA}$ ligandum nagy stabilitású komplexeket képez az Ln^{3+} -ionokkal ($\log K_{\text{LaL}}=20,13(7)$, $\log K_{\text{GdL}}=20,23(4)$ és $\log K_{\text{LuL}}=20,49(5)$). UV-látható, ^1H -NMR spektroszkópiás és DFT számítások segítségével alátámasztottuk, hogy a Zn^{2+} - és a Cu^{2+} -komplexek esetében a komplexképző hatfogú ligandumként koordinálódik a fémionokhoz és az acetát oldalláncok nem vesznek részt a koordinációban.



3. Ábra. A vizsgált egy és két pikolinátcsoportot tartalmazó ligandumok

Az Ln^{3+} -komplexek esetében a ligandum nyolcfogú és a fémion belső koordinációs szférájában egy koordinált vízmolekula is található. Amint azt a fentebb bemutatott állandók értékei mutatják, a Ln^{3+} -komplexek stabilitási állandói alig változnak az ionméretek függvényében. Ennek a furcsa tapasztalatnak a magyarázatát DFT módszerrel történt számolások adták meg. Az $[\text{Ln}(\text{EDDADPA})]$ -komplexek esetében a központi fémion és a nitrogén atomok közötti kölcsönhatás erőssége csökken a kisebb méretű fémionok felé haladva, amit a növekvő elektrosztatikus kölcsönhatás nem képes felülmúlni az Ln^{3+} -ionok növekvő hidratációs energiái miatt. (Ez utóbbi a ritkaföldfém sorozaton belül a növekvő kötési energiák és az ionok hidratációs szabadenergiái eredőjének a függvénye.) A $[\text{Gd}(\text{EDDADPA})]$ -komplex és a Cu^{2+} -ion közötti fémioncsere reakció vizsgálatával a komplex inertségét mértük fel. Nagy pH és fémion koncentráció tartományban kapott adatokból kiszámítottuk az egyes reakció utakra (savkatalizált, a Cu^{2+} közvetlen támadásával lejátszódó reakció, stb.) jellemző sebességi állandókat, amelyeket az EDTA és DTPA Gd^{3+} -komplexeire publikált adatokkal hasonlítottunk össze. A $[\text{Gd}(\text{EDDADPA})]$ -komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandó ($k_1=11,8\pm 2,4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) a $[\text{Gd}(\text{EDTA})]$ - ($k_1=87 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) és a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexeire jellemző állandók ($k_1=0,58 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) közzé esik, de a Cu^{2+} közvetlen támadásával lejátszódó reakció az EDTA és a DTPA komplexek esetében tapasztaltaknál gyorsabban játszódik le.²⁴ A komplexek kinetikai inertségét fiziológias körülményekre vonatkoztatva (pH=7,4, $c_{\text{Cu}^{2+}}=1 \text{ mM}$) gyakran a felezési idők kiszámításával hasonlítják össze, amely a $[\text{Gd}(\text{EDDADPA})]$ -komplex esetére $t_{1/2}=0,15$ órának adódik, így az adott kelát nem javasolható *in vivo* vizsgálatokra.²³

Az EDDADPA ligandum Ln^{3+} -komplexei esetében tapasztalt kinetikai sajátosságok javulását a komplexképző alapvázának a módosításától vártuk. Irodalmi példák alapján a flexibilis etilén-diamin „hid” *transz*-1,2-ciklohexán-diaminra történő cseréjétől a képződő komplexek inertségének a javulása várható,²⁵ ami a CDDADPA komplexképző ligandum megtervezését és előállítását eredményezte. A CDDADPA ligandum komplexeinek stabilitása kis mértékben meghaladja a megfelelő EDDADPA komplexekét ($\log K_{\text{GdL}}=20,68$ vs. 20,23), míg az MRI kontrasztanyagoknál fontos paraméterek (a koordinált vízmolekulák száma és az azzal összefüggésben lévő relaxivitás értéke) nem változtak rossz irányba.^{6b} A $[\text{Gd}(\text{CDDADPA})]$ -komplex disszociációja a $[\text{Gd}(\text{EDDADPA})]$ -kelát esetében tapasztalt mechanizmus szerint játszódik le, de annál nagyságrendekkel kisebb sebességgel. A fiziológias körülményekre (pH=7,4, $c_{\text{Cu}^{2+}}=1 \text{ mM}$) extrapolált felezési idő $t_{1/2}=1,49\times 10^5$ óra, ami az összes nyíltláncú kereskedelmi forgalomban lévő Gd^{3+} -alapú kontrasztanyag esetében ismert értékektől 2-3 nagyságrenddel nagyobb. A számolásaink eredményeként kapott felezési idő megközelíti néhány makrociklusos Gd^{3+} -komplexre publikált felezési idő értékét (pl. $[\text{Gd}(\text{DO3A})]$), amely alapján a $[\text{Gd}(\text{CDDADPA})]$ kitűnő MRI kontrasztanyag-jelöltnek tekinthető.^{6b}

A ligandum alapvázában végrehajtott változtatásoknak a komplexek sajátágaiban megnyilvánuló hatását makrociklusos komplexképzők esetére is vizsgáltuk. Előállítottunk két 1,4,8,11-teraazaciklotetradekán

dipikolinátot (Me_2TEDPA és CB-TEDPA), ezek a komplexképzők egy és ugyanazon makrociklusos flexilisebb, ill. egy etilén keresztkötésnek köszönhetően merev származékainak tekinthetők.^{6a,26} A Ln^{3+} -komplexekre vonatkozó egyensúlyi adatokat ezen komplexképzőkre egyelőre nem sikerült számszerűleg meghatározni, mivel a Me_2TEDPA komplexei vizes közegben semleges pH-körül termodinamikailag nem stabilak és belőlük a fémion már pH=7,0 körül is hidrolizál. Ezzel szemben a keresztkötött 1,4,7,10-tetraaza-biciklo [5.5.2]tetradekán makrociklusos dipikolinát Ln^{3+} -komplexeit (noha ezek stabilitási állandói sem voltak mérhetőek) csoportunkban sikerült első ízben előállítani mikrohullámú reaktorban nagy hőmérsékleten (140-150 °C-on *n*-butanolban), hosszú reakcióidőket (40 óra) alkalmazva.^{6a} Az $[\text{Ln}(\text{CB-TEDPA})]^{+}$ -komplexeik rendkívül inerteek, mivel a 2 M sósav-oldatban közel fél év során a bomlás mértéke nem haladja meg az 1%-ot, de a Cu^{2+} -ion nagy feleslegének (pH=4,6), bioligandumok (a $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{HPO}_4^{2-}$ ionoknak 250-szeres feleslege pH=7,4-nél), ill. nagy stabilitású komplexeket képző multidentát ligandumok (a TTHA ligandum 250-szeres feleslege pH=5,0-nél) jelenléte sem képes detektálható bomlást eredményezni. Ezen adataink alapján az $[\text{Ln}(\text{CB-TEDPA})]^{+}$ -komplexeik bomlás nélkül alkalmazhatók lehetnek *in vivo* körülmények között is, bár a fémionhoz koordinált vízmolekula hiányában, a gyenge relaxációs hatás miatt MRI kontrasztanyagként nem jó, helyette olyan alkalmazások jöhetnek számításba, ahol a koordinált oldószer molekulák jelenléte nem elvárás, vagy kifejezetten hátrányos is (pl. lumineszcens próbák).^{6a}

Hasonló következtetésekre jutottunk a DO3A-PIC komplexképző két vegyértékű és Ln^{3+} -ionokkal képződő komplexei vizsgálata során is: a képződő komplexek stabilitása meghaladta az DO3A ligandum Ln^{3+} -komplexei esetében tapasztaltat, ami a pikolinátsoport koordinációjára utal.^{27,28} A komplexképződést a DO3A- és DOTA komplexek esetében már tankönyvi példaként ismert lassú reakciók jellemezték. A Gd^{3+} -komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandók pedig a megfelelő DO3A- és DOTA-komplexek sebességi állandói közé estek. A vizsgált két vegyértékű fémionok esetében DFT módszerrel végzett számolásaink szerint a pikolinát csoport koordinációja csak a nagyobb méretű Ca^{2+} , ill. Pb^{2+} -ionok esetében következik be, míg a Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} -ionok esetében az oldalláncok közül csak az acetát karok koordinálnak.²⁸

2.1.4. Egyensúlyi és bomláskinetikai vizsgálatok fiziológiához közeli körülmények között

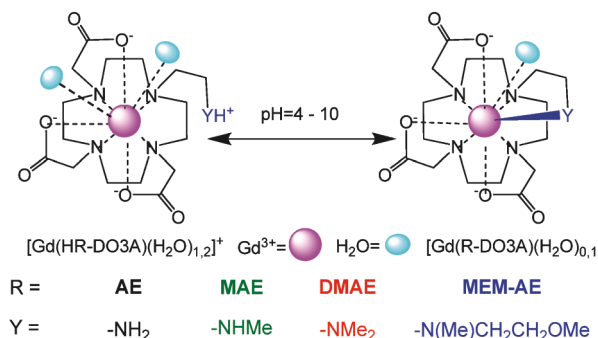
A Gd^{3+} -komplexek fiziológias körülmények között lejátszódó reakcióinak megértése érdekében meghatároztuk hat klinikai gyakorlatban is alkalmazott ligandum (DTPA, DTPA-BMA, BOPTA, DOTA, HP-DO3A, DO3A-BT, 4. ábra) Gd^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ca^{2+} ionokkal képzett komplexeinek stabilitási állandóját 0,15 M NaCl ionerősség alkalmazása mellett 25°C-on. Az egyensúlyi adatok ismeretében modellszámításokat végeztünk olyan plazmamodell alkalmazásával, ahol figyelembe vettük a

vérplazmában jelenlévő főbb komponensekből képződő komplexek stabilitási és protonálódási állandóit, valamint a rosszul oldódó részecskék oldhatósági szorzatait (20 komponens, 350 oldható és 8 oldhatatlan részecske). A plazma modellel végzett számításaink szerint [Gd(DTPA-BMA)] jelenlétében a plazmában pH=7,4 értéken kialakuló egyensúlyban a [Gd(DTPA-BMA)]-komplex 17%-a disszociál, míg az ionos nyítláncú kontrasztanyagok disszociációjának mértéke sokkal kisebb.^{29,30} A disszociált Gd³⁺-ion GdPO₄ csapadékot képez, míg a szabad ligandum a plazmában lévő kismennyiségű kicserélhető Cu²⁺- és Zn²⁺-ionokkal képez komplexeket. A [Gd(DTPA-BMA)] disszociációjával keletkező viszonylag nagyobb mennyiségű ligandum [Ca(L)]-komplexeket is képez, amit kapilláris elektroforézissel mutatunk ki.^{30a} A nyítláncú kontrasztanyagok Gd³⁺-komplexei és Cu²⁺-ionok közötti cserereakciók endogén ligandumok jelenlétében a komplexek disszociációja útján mennek végbe, amit egyes endogén ionok, főként a bikarbonát-/karbonát-, kisebb mértékben a foszfát- és citrát-ionok katalizálnak vegyes komplexek képződésével.²⁹ A makrociklusos Gd³⁺-komplexek disszociációja csak proton katalizált úton megy végbe (ami pH=7,4 esetén rendkívül lassú), az endogén ligandumoknak nincs hatása a disszociáció sebességére.^{29,31} A páciensekbe injektált Gd³⁺-tartalmú kontrasztanyagok az extracelluláris térben történt eloszlás után, normális veseműködés esetén aránylag gyorsan, kb. 1,5 órás felezési idővel (*t*_{1/2}) a vesén keresztül ürülnek ki. A Gd³⁺-komplexek disszociációja ettől sokkal lassabb. A disszociáció felezési ideje a legkevésbé inert [Gd(DTPA-BMA)] esetén is 10 óra körüli, ezért a testfolyadékokban a komplex egyensúlyok nem alakulnak ki. Így a Gd³⁺-komplexek disszociációjának mértéke az egyensúlyi viszonyokra számítottnál lényegesen kisebb. A kiürülés sebessége a vesebetegség esetében ugyanakkor jóval kisebb (*t*_{1/2}=10-100 óra is lehet), ezért a Gd³⁺-komplex disszociációjának mértéke is nagyobb és a disszociált Gd³⁺ az NSF kialakulásának egyik rizikó faktora. A [Gd(DTPA)]²⁻ és [Gd(DTPA-BMA)] és a TTHA közötti ligandumcsere reakciók döntően a TTHA-nak a komplexen történő támadásával folynak le és a [Gd(DTPA-BMA)]-val történő reakció sokkal gyorsabb.^{29b}

2.1.5. „Smart” és duális kontrasztanyagok

Intelligens („smart”) kontrasztanyagoknak tekinthetjük azokat a Gd³⁺-komplexeket amelyek relaxációs paraméterek változásával képesek reagálni a környezetükben történő változásokra (pl. a hőmérséklet értékében, az oxigén parciális nyomásában (hipoxia), az enzimaktivitásban, a pH-ban, az esszenciális fémionok koncentrációjában történő változására). A pH mérésére „in vivo” körülmények között a vizsgált etil-amin funkciós csoportot tartalmazó DO3A származékok (AE-DO3A) közül a N-methoxietil-N-metil-aminoetil oldalláncot tartalmazó [Gd(AE-DO3A)]-komplexet találtuk a legalkalmasabbnak, mivel a fiziológiás pH tartományhoz közel a komplex olyan deprotonálódási folyamatban vesz részt, ami befolyásolja a fémcentrumhoz koordinált vízmolekulák számát (és ezáltal a relaxivitás értékét is).³²

Vizsgálataink alapján a szulfonamid-oldalláncot tartalmazó DO3A származék ligandumok (DO3A-SA) Gd(III)-komplexei is alkalmasak erre.³¹ Tanulmányoztuk a DO3A-SA ligandum és számos fémionnal képzett komplexének egyensúlyi, szerkezeti viszonyait, képződési és disszociációs reakciók kinetikai, valamint [Ln(DO3A-SA)]-komplexek dinamikai sajátosságait.



4. Ábra. A Gd(AE-DO3A) komplexek szerkezetének változása a pH függvényében (DO3A=1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7-triacetsav)

Az alkáliföldfém- és átmenetifém-ionok kisebb koordinációs száma miatt DO3A-SA komplexeikben a szulfonamid csoport deprotonálódása és koordinációja a fémionokhoz nem következik be, így ezek szerkezete nagyon hasonló a megfelelő DO3A komplexekhez. A deprotonált és koordinált szulfonamid csoportot tartalmazó [Ln(DO3A-SA)]-komplexekben az acetát karok rotációja lényegesen gyorsabb, mint a megfelelő [Ln(DOTA)]-komplexekben. Disszociációs kinetikai vizsgálataink alapján a [Gd(DO3A-SA)]-komplex eleendően inert a biológiai vizsgálatokhoz.³¹

Egy másik példánk az „okos” kontrasztanyagokra a nitroimidazol (azomicin) „egységet” tartalmazó [Gd(DO3A-NIM)]-komplex. A ligandum szerkezetéből adódóan a Gd³⁺-komplex termodinamikailag stabil, kinetikailag inert, amely képes hipoxiás sejtekben dúsulni (a nitroimidazol „egység” nitrocsoportja redukív közegben aminocsoporttá redukálódik, amely képes kovalens kötés kialakítására a sejten belül található különböző makromolekulákkal, ez pedig gátolja a komplex „kiürülését”).³³

Nyolc aril-foszfónát és fluórozott-aril-foszfónát oldalláncot tartalmazó DO3A származék Ca²⁺-, Zn²⁺-, Cu²⁺- és Ln³⁺-ionokkal képződo komplexeinek a sajátosságait határoztuk meg. A fluórozott-aril-foszfónát DO3A származékok Ln³⁺-komplexei alkalmasak lehetnek ¹H- és ¹⁹F-MRI kettos kontrasztanyagoknak.³⁴

2.2. Mn-alapú komplexek: nyítláncú és makrociklusos példák

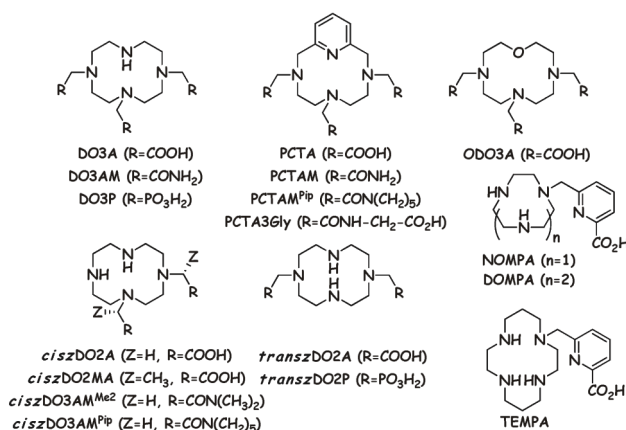
A Mn²⁺-ion komplexálására olyan ligandum alkalmas, amely termodinamikailag és redoxi szempontból is stabil, kinetikailag inert komplexet képez vele, és a vegyület tartalmaz koordinált vízmolekulát is, hogy megfelelően nagy relaxivitással rendelkezzen.

A $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ -komplex stabilitása és kinetikai paraméterei alapján kiváló jelölt lenne, de a fémionhoz koordinált vízmolekula hiánya miatt nem rendelkezik kellő relaxációs hatással.^{35a} A $[\text{Mn}(\text{EDTA})]^{2-}$ -komplex ezzel szemben jó relaxációs hatással bír, amihez viszont kis inertség párosul,^{35b} ezért a fentebb feltüntetett kritériumokat kielégítő, a Mn^{2+} -ion komplexálására alkalmas komplexképző(k) megkeresése a nyíltláncú és makrociklusos ligandumok körében egyaránt előrelépést hozhat.

Munkánk során ezért egyrészt nagyszámú, a kereskedelmi forgalomban is kapható EDTA-származék Mn^{2+} -komplexének a disszociációs kinetikáját vizsgáltuk (2. ábra). Vizsgálatainkat a makrociklusos komplexképzőkre is kiterjesztettük. Tudni akartuk, hogy: 1. melyik makrociklusra (9-aneN3, 12-aneN4 és 14-aneN4) érdemes építeni a további fejlesztéseinket; 2. a 12-aneN4 DOTA ligandum oldalláncainak számát (pl. DO3A, *cisz*DO2A és *transz*DO2A) és minőségét (DO3AM, DO3P, stb.). A 12 tagú makrociklusban található donoratomokat (ODO3A, PCTA, stb.) változtatva is kerestük a megfelelő ligandumot.

Nyíltláncú (pl. EDTA, CDTA, BIMP, OBETA, stb., lsd. 2. ábra) és ciklusos (AAZTA, 6. ábra) ligandumok Mn^{2+} -komplexeinek a kinetikai viselkedéséről a Cu^{2+} -ionnal lejátszódó cserereakciók tanulmányozásával gyűjtöttünk információt. Megállapítottuk, hogy a nyíltláncú komplexképzők közül egyedül a *transz*-ciklohexán-diamin-tetraecetsav (*transz*CDTA) képez inert komplexet a Mn^{2+} -ionnal (fiziológiás körülményre számított felezési idő $t_{1/2} = 12$ órának adódott). Ezt tudva, ill. a Gd^{3+} -komplexek esetére fellelhető, elsősorban amid típusú ligandumokra publikált adatokra alapozva új *transz*CDTA-bisz(amid) származékokat állítottunk elő, és megvizsgáltuk a Mn^{2+} -komplexeik egyensúlyi és kinetikai viselkedését, ill. meghatároztuk a komplexek relaxivitását. Az amidcsoportok természetének megválasztásával (primer/szekunder/tercier) a képződő Mn^{2+} -komplexek kinetikai inertsége tovább hangolható, így elsősorban a *transz*CDTA-bisz(piperidin)-amidjait állítottuk elő.³² Az előállított komplexképzők Mn^{2+} -komplexei olyan jó paramétereket mutattak (a makrociklusos $[\text{Mn}(\text{DOTA})]^{2-}$ -val összemérhető disszociációs felezési idő, a kereskedelmi forgalomban lévő $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ - és $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^{2-}$ -komplexekkel összemérhető relaxivitas, stb.), hogy ezekből szabadalmi bejelentés születhetett³⁶ és már ipari partner, a Bracco Imaging Spa érdeklődését is felkeltette.

A makrociklus üregméretének a Mn^{2+} -komplexek fizikai-kémiai tulajdonságaira és szerkezetére gyakorolt hatásáról a 9-aneN3, 12-aneN4 és 14-aneN4 makrociklusok monopikolinát-származékainak vizsgálatával (NOMPA, DOMPA és TEMPA) kaphattunk információt.³⁷ A Mn^{2+} -komplexek stabilitási állandói alapján a Mn^{2+} -ion komplexálására a DOMPA ligandum a legalkalmasabb. A relaxometriás méréseink ugyanakkor azt mutatták, hogy csak a NOMPA komplexe tartalmaz a belső koordinációs szférájában vízmolekulát, amit a komplexek röntgenszerkezetei is alátámasztottak. A Cu^{2+} -ionnal lejátszódó fémioncsere reakciók vizsgálatai alapján megállapítottuk, hogy a $[\text{Mn}(\text{DOMPA})]^{+}$ - és a



5. Ábra. A Mn^{2+} -ion komplexálására alkalmazott makrociklusos ligandumok

$[\text{Mn}(\text{NOMPA})]^{+}$ -komplexek bomláskinetikája nem függ a kicserélő fémion koncentrációjától és a disszociáció spontán, ill. savkatalizált úton játszódik le a korábban vizsgált Mn^{2+} -komplexek esetében tapasztaltaktól nagyságrendekkel gyorsabban. A két komplex közül a $[\text{Mn}(\text{DOMPA})]^{+}$ -komplex az inertebb, tehát a további fejlesztéseket is ezzel a makrociklussal érdemes végezni.³⁷

A háromszorosan helyettesített 1,4,7,10-tetraazaciklododekán származékok Mn^{2+} -komplexeinek a relaxometriás vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy ezek belső koordinációs szférájában nincs vízmolekula, tehát a donoratomok számát tovább kell csökkenteni. Ez a *cisz*- és *transz*DO2A származékok vizsgálatát eredményezte. Mivel a DO3A és származékai kellő mennyiségben álltak rendelkezésünkre, indokoltnak látszott ezek Mn^{2+} -komplexeivel is részletes egyensúlyi és kinetikai vizsgálatot végezni, mert ez is további ligandumok tervezéséhez nyújthatott segítséget. Ezen vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapítottuk: 1. a karboxilátcsoportok foszfonátcsoportokra történő cseréje a Mn^{2+} -komplex stabilitási állandójának a növekedését eredményezi, de ha figyelembe vesszük a ligandumok bázicitását is (pl. látszólagos stabilitási állandó, vagy pM-érték) akkor kiderül, hogy a foszfonátcsoport egyensúlyi szempontból nem előnyös. A $[\text{Mn}(\text{DO3P})]^{3-}$ -komplex Cu^{2+} -ionnal lejátszódó disszociációja viszont rendkívül gyorsan, a nyíltláncú ligandumok esetében tapasztalt sebességgel játszódik le, amely kizárja ezt az oldalláncot a további fejlesztések során alkalmazandó „építőelemek” köréből. 2. a makrociklus piridincsoport által történő merevítése minden szempontból előnyös. 3. az oldalláncban az acetát csoportok amidokra történő cseréje jelentősen növeli a Mn^{2+} -komplexek kinetikai inertségét, miközben megfelelően nagy marad a termodinamikai stabilitás. Ezek alapján az amid funkciócsoport hasznos „építőelem”.³⁸

A kétszeresen helyettesített 1,4,7,10-tetraazaciklododekán származékok, a *transz*DO2A és a *cisz*DO2A ligandumok Mn^{2+} -ionnal képződő komplexeiről azok egyensúlyi, redoxi, kinetikai és a relaxációs tulajdonságainak a vizsgálatával gyűjtöttünk adatokat. Megállapítottuk, hogy az acetát oldalláncok helyzete gyakorlatilag nincs hatással a

komplexek stabilitására és kinetikai inertségére. Koordinált vízmolekula csak a *cisz*-származékban található, amely redoxi szempontból is stabilabb, így a további fejlesztések alapját is ebben a ligandumban láttuk.³⁹ Ezen információkat az előzőekben bemutatott szisztematikus vizsgálatok eredményeivel „összefésülve” megterveztük, előállítottuk és vizsgáltuk az oldalláncok alfa szénatomján metilcsoportot tartalmazó *cisz*DO2MA, ill. az amidyszármazék *cisz*DO2AM^{Me2}, és a *cisz*DO2AM^{Pip} ligandumokat.^{40,41} A *cisz*DO2MA ligandummal kapott eredményeinket a [Mn(*cisz*DO2A)]-komplekxre jellemző adatokkal összehasonlítva a *cisz*DO2MA komplex nagyobb termodinamikai, de kisebb redoxi stabilitását tapasztaltuk. A [Mn(*cisz*DO2A)]-komplex savkatalizált disszociációjára jellemző sebességi állandó 1/6-a a *cisz*DO2A esetében tapasztalt állandónak, ami jó összhangban van a DOTA DOTMA⁹ és a PCTA PCTMA¹¹ ligandumok Gd³⁺-komplexeire kapott eredményeinkkel. Az acetátcsoportok amidocsoportra történő cseréje ugyanakkor a stabilitási állandó csökkenését ($\log K_{MnL}=12,64(5)$), de a relaxititás és a kinetikai inertség további javulását eredményezi.^{40,41}

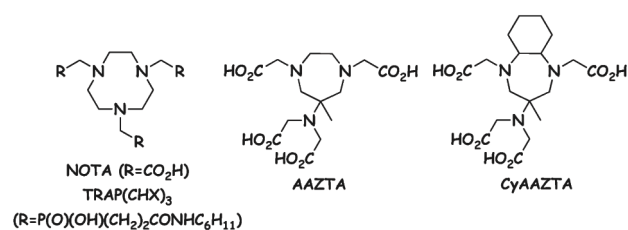
3. A nukleáris medicina területén hasznosuló komplexek vizsgálata

Az MRI-ben és a fém elemek radioizotópjait a SPECT, a PET és a olekuláris sugárterápiában fémkomplexekként alkalmazó eljárásokban a ligandumok nagyfokú egybeesése nyilvánvaló hasonlóságokat sejtet a kémiai problémák terén is. Ugyanakkor a nukleáris technikák nagy érzékenysége olyan kis (sub-nM-os, azaz 10^{-9} M) koncentrációkat enged meg, ami az MRI mM-os tartományával való közvetlen összevetéseket korlátozza. A ligandumok szintézise, beleértve a bifunkciós kelátorokat is (amelyek fémkötő helyet és a célba juttatásért felelős biovektor kovalens kötésére alkalmas horgony csoportot is tartalmaznak), nyilvánvalóan azonos fontossággal bír minden modalitásban. Emellett a radiokémikusoknak is hasznos adat lehet a komplex stabilitási viszonyainak ismerete, nem is beszélve a képződési reakció kinetikájának a leírásáról, különösen, ha rövid felezési idejű izotóppal végzi a jelölést. Ezekhez az adatokhoz a koordinációs kémia eszköztárával, „hideg izotópokkal” dolgozva is eljuthatunk. A nagyszámú lehetséges radioizotóp közül azokat vesszük számba, amelyek hideg izotópjával ilyen jellegű vizsgálatokat végeztünk a közelmúltban.

A PET-ben jelenleg alkalmazott ⁺-sugárzó izotópok mellett (¹⁸F, ¹¹C, ¹⁵O és ¹³N) egyre jelentősebb a generátorból nyerhető fémizotópok (pl. ⁶⁸Ga: ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga; ⁴⁴Sc: ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc) felhasználása.⁴² A ⁶⁸Ga-cal előnyös radiokémiai sajátosságai [89% ⁺; $t_{1/2} = 68$ perc, $E_{\beta^+,max} = 1,89$ MeV], hozzáférhetősége és kedvező ára miatt intenzív kémiai és sikeres klinikai kutatások folynak.⁴³ A ciklotronban termelhető ⁶⁴Cu ($t_{1/2} = 12,7$ óra) is előnyösen használható folyamatok hosszabb időn át történő követésére. A SPECT a ^{99m}Tc dominanciája mellett használ ¹¹¹In-készítményeket is (pl. [In(DOTATOC)]), a -terápiában pedig rohamosan terjed a nagy energiájú ⁹⁰Y- és a közepes energiájú

¹⁷⁷Lu-komplex alapú készítmények használata. (Ezen két elem esetében a ritkaföldfém kémia kompetenciája nyilvánvaló.)

Cu²⁺, Ga³⁺, In³⁺ és újabban Sc³⁺-ionok gyors komplexálására alkalmas ligandumok előállítására és vizsgálati során kapott eredményeink az alábbiak szerint foglalhatók össze. Az AAZTA komplexképző (6. ábra) stabil komplexet képez a Cu²⁺- ($\log K_{[CuL]}=22,27(2)$), a Ga³⁺- ($\log K_{[GaL]}=22,36(2)$) és az In³⁺-ionokkal ($\log K_{[InL]}=29,86(5)$).⁴⁴ A Ga³⁺-komplex transzferrin, ill. Cu²⁺-ionok hatására lejátszódó disszociációs reakcióira jellemző sebességi állandókkal számított felezési idők ($t_{1/2}=21-24$ óra 7,4-es pH-n) a Ga³⁺-radioizotóp felezési idejével való ($t_{1/2}=67,7$ perc) összehasonlítása alapján megállapítható, hogy az AAZTA ligandum hasznos a ⁶⁸Ga PET izotóp (gyors) megkötésére és in vivo alkalmazására is. A komplex stabilitásának és inertségének a javítása érdekében előállítottuk és vizsgáltuk a merev *transz*1,2-ciklohexán-diamin alapra épülő komplexképzőt (6. ábra).



6. Ábra. A NOTA, TRAP(CHX)₃, AAZTA és CyAAZTA ligandumok szerkezete

A CyAAZTA ligandum érdekes módon nem előnyös a Ga³⁺-ion komplexálására, (noha a komplexképző bázicitása, ill. a Ga³⁺-komplex stabilitása megegyezik az AAZTA ligandum esetében kapott állandókkal), mert gyorsabban disszociál ($t_{1/2}=8,5$ óra 7,4-es pH-n), ami a fiziológiás pH-n képződő [GaL(OH)]⁻ vegyeskomplex kisebb inertségéből ered.⁴⁵

Tanulmányoztuk a [Ga(DOTA)]⁻ komplex képződésének sebességét etanol-víz elegyekben. A [Ga(DOTA)]⁻ képződési reakcióinak sebességmeghatározó lépése a kétszer protonált *[Ga(H₂DOTA)]⁺ köztitermék deprotonálódása és végtermékké történő átrendeződése. A *[Ga(HDOTA)] köztitermék protonálódási állandója, a DOTA ligandum $\log K_1^H$ és $\log K_2^H$ értékeihez hasonlóan, csökken az etanol koncentrációjának növekedésével, ami adott H⁺ koncentrációnál a [Ga(DOTA)]⁻ gyorsabb képződését eredményezi etanolban.⁴⁶

A Cu²⁺-ion komplexálására három foszfinátcsoportot tartalmazó triazaciklononán származékot (pl. TRAP(CHX)₃) is kipróbáltunk, ez a ligandum a [Cu(NOTA)]⁻ komplexnél 3-5 log egységgel kisebb stabilitású komplexeket képez.⁴⁷

Foglalkoztunk két halogenid, a fluorid és a jodid vegyeskomplexeinek vizsgálatával is. Nem kovalensen kötött halogén radioizotópok hordozójaként újabban szelektíven célba juttatható fémkomplexet is alkalmaznak. Az [Al(NOTA)]-komplex az első ilyen céllal vizsgált kelát, amely fluorid formájában ¹⁸F-izotóp megkötésére képes stabil és vélhetően inert vegyeskomplex képződés során.⁴⁸ Az

[Al(NOTA)]-komplex stabilitását különmintás pH-potenciometriás, ^1H - és ^{27}Al -NMR technikák kombinációjával határoztuk meg ($\log K_{[\text{Al}]}=17,9(1)$ és vizsgáltuk a kelát vegyeskomplex képző hajlamát is.⁴⁹ A komplex savkatalizált úton nagyon lassan bomlik, és a OH-ion katalizált disszociációja is kellően lassú ahhoz, hogy a komplexet in vivo alkalmazhassák. Ezzel szemben a [Ti(DOTA)]-komplex esetében (ami ugyancsak kirívó kinetikai inertséggel bír) nem sikerült vegyeskomplexet előállítani a diagnosztikai és terápiás izotópokkal egyaránt rendelkező jodidionnal.⁵⁰ A [Ti(DOTA)]-komplex a Gd^{3+} -komplexszel összemérhető inertséggel rendelkezik, így a komplexből in vivo körülmények között (^{201}Tl -izotóppal mért) gyors Tl-felszabadulás⁵¹ a fémion redukciójának lehet a következménye.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az anyagi támogatásért az OTKA PD-83253 (K. F. K.), K-84291 (T. Gy.) és K-109029 (T. I.) pályázatoknak, a TÁMOP-4.2.2./B-10/1-2010-0024 (A Debreceni Egyetem tudományos képzési műhelyeinek támogatása), a TÁMOP 4.2.4.A/1-11-1-2012-0001 (Magyar Zoltán Posztdoktori Ösztöndíj - Nemzeti Kiválóság Program (B. Zs.), a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 (ENVIKUT) azonosító számú projekteknek és a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíjának (T. Gy. és K. F. K.).

Hivatkozások

1. a). Tircsó, Gy. *Magyar Kémikusok Lapja*, **2009**, 64(10), 301–302.
b). Brücher, E.; Tóth, I.; Tircsó, Gy. *Magy. Kém. Foly.* **2011**, 118, 74–82.
2. Baum, R. P.; Harshad R. Kulkarni, H. R.; *Theranostics*, **2012**, 2(5), 437–447.
<https://doi.org/10.7150/thno.3645>
3. Brücher, E.; Baranyai, Zs.; Tircsó, Gy. The Future of Biomedical Imaging: Synthesis and Chemical Properties of the DTPA and DOTA Derivative Ligands and Their Complexes, *Chapter 5.2 in Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents*, Ed. Martin Braddock, Royal Society of Chemistry, 2011, 208–260. <https://doi.org/10.1039/9781849732918-00208>
4. Knappe, A.; Möller, P.; Dulski, P.; Pekdeger, A. *Chemie der Erde – Geochemistry*, **2005**, 65(2), 167–189.
5. Pintér, I.; Vágási, K.; Wittmann, I.; Nagy, J. *Orvosi Hetilap*, **2007**, 148(38), 1801–1804.
<https://doi.org/10.1556/OH.2007.28183>
6. a). A. Rodríguez-Rodríguez, D. Esteban-Gómez, R. Tripiet, Gy. Tircsó, Z. Garda, I. Tóth, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas, Carlos Platas-Iglesias, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(52), 17954; <https://doi.org/10.1021/ja511331n>
b). Gy. Tircsó, M. Regueiro-Figueroa, V. Nagy, Z. Garda, T. Garai, F. K. Kálmán, D. Esteban-Gómez, É. Tóth, C. Platas-Iglesias, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22(3), 896.
<https://doi.org/10.1002/chem.201503836>
7. a). Drahos, B.; Lukes, I.; Toth, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1975–1986;
<https://doi.org/10.1002/ejic.201101336/pd>
b). Zhang, Q.; Gorden, J. D.; Beyers, R. J.; Goldsmith, C. R. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 9365–9373;
<https://doi.org/10.1021/ic2009495>
8. c) Su, H.; Wu, C.; Zhu, J.; Miao, T.; Wang, D.; Xia, C.; Zhao, X.; Gong, Q.; Song, B.; Ai, H. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 14480–14483; <https://doi.org/10.1039/C2DT31696J>
d) Loving, G. S.; Mukherjee, S.; Caravan, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4620–4623;
<https://doi.org/10.1021/ja312610j>
e). Phukan, B.; Patel, A. B.; Mukherjee, C. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12990–12994;
<https://doi.org/10.1039/C5DT01781E>
f). Forgács, A.; Regueiro-Figueroa, M. J.; Barriada, L.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2015**, 54(19), 9576–9587. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b01677>
9. a). Kanal, E.; Tweedle, M. F., *Radiology*. **2015**, 275(3), 630–634; <https://doi.org/10.1148/radiol.15150025>
b). Karabulut, N. *Diagn. Interv. Radiol.* **2015**, 21, 269–270.
<https://doi.org/10.5152/dir.2015.001>
10. Aime, S.; Botta, M.; Garda, Z.; Kucera, B. E.; Tircsó, Gy.; Young, V. G.; Woods M. *Inorg. Chem.*, **2011**, 50(17), 7955–7965. <https://doi.org/10.1021/ic2012827>
11. Tircsó, Gy.; Nagy, N. V.; Baranyai, Zs.; Garda, Z.; Nagy, V.; Kucera, B.; Young, V. G.; Payne, K.; Rockenbauer, A.; Tóth, I.; Brücher, E.; Woods, M. *előkészületben*
12. Riesen, A.; Zehnder, M.; Kaden, T. A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2074–2080
<https://doi.org/10.1002/hlca.19860690831>
és Riesen, A.; Zehnder, M.; Kaden, T. A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2067–2073.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19860690830>
13. Tircsó, Gy.; Webber, B. C.; Kucera, B. E.; Young, V. G.; Woods M. *Inorg. Chem.*, **2011**, 50(17), 7966–7979.
<https://doi.org/10.1021/ic2012843>
14. Tircsó, Gy.; Kovács, Z.; Sherry, A. D., *Inorg. Chem.*, **2006**, 45(23), 9269–9280. <https://doi.org/10.1021/ic0608750>
15. Póta, K.; Do, Q. N.; Kovács, Z.; Tóth, É.; Tircsó, Gy. *közlésre előkészítve.*
16. Wang, X. Y.; Jin, T. Z.; Comblin, V.; Lopezmut, A.; Merciny, E.; Desreux, J. F., *Inorg. Chem.* **1992**, 31(6), 1095–1099. <https://doi.org/10.1021/ic00032a034>
17. Takács, A.; Napolitano, R.; Purgel, M.; Bényei, A. Cs.; Zékány, L.; Brücher, E.; Tóth, I.; Baranyai, Zs.; Aime S. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53(6), 2858–2872.
<https://doi.org/10.1021/ic4025958>
18. Forgács, A., Giovanni B. Giovenzana, G. B.; Botta, M., Brücher, E.; Tóth, I.; Baranyai Zs.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2074–2086. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101294>
19. Gianina, A. M.; Vágner, A.; Negri, R.; Baranyai, Zs.; Giovenzana, G. B. *Polyhedron*, **2016**, 109, 115–119.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.010>
20. Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K.; Pál, R.; Bányai, I.; Varga, T. R.; Király, R.; Lázár, I.; Québatte, L.; Merbach, A. E.; Tóth, É.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2062–2073.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201101299>
21. a). Baranyai, Zs.; Botta, M.; Fekete, M.; Giovenzana, G. B.; Negri, R.; Tei, L.; Platas-Iglesias, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18(25), 7680–7585.
<https://doi.org/10.1002/chem.201200265>
b). Negri, R.; Baranyai, Zs.; Tei, L.; Giovenzana, G. B.; Platas-Iglesias, C.; Bényei, A. Cs.; Bodnár, J.; Vágner, A.; Botta, M. *Inorg. Chem.* **2014**, 53(23), 12499–12511.
<https://doi.org/10.1021/ic5020225>
c.) Tei L.; Baranyai Zs.; Brücher E.; Cassino C.; Demicheli F.; Masciocchi N.; Giovenzana G. B.; Botta M, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 616 <https://doi.org/10.1021/ic901848p>

21. Bonnet, C. S.; Laine, S.; Buron, F.; Tircsó, Gy.; Pallier, A.; Helm, L.; Suzenet, F.; Tóth É. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*(12), 5991–6003.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b00804>
22. a) Platas-Iglesias, C.; Mato-Iglesias, M.; Djanashvili, K.; Muller, R. N.; Vander Elst, L.; Peters, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3579–3590.
<https://doi.org/10.1002/chem.200306031>
b) N. Chatterton, N.; Gateau, C.; Mazzanti, M.; Pecaut, J.; Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. E. *Dalton Trans.* **2005**, 1129–1135. <https://doi.org/10.1039/B416150E>
23. Kálmán, F. K., Végh, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Tóth, É.; Platas-Iglesias, C.; Tircsó Gy. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*(5), 2345–2356. <https://doi.org/10.1021/ic502966m>
24. a) Brücher, E.; Szarvas, P. *Inorg. Chim. Acta.* **1970**, *4*, 632–636; [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)93367-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)93367-X)
b) Sarka, L.; Burai, L.; Brücher, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719–724.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(20000218\)6:4<719::AID-CHEM719>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(20000218)6:4<719::AID-CHEM719>3.0.CO;2-2)
25. a) Nyssen, G. A.; Margerum, D. W. *Inorg. Chem.*, **1970**, *9*(8), 1814–1820.
<https://doi.org/10.1021/ic50090a007>
b) McMurry, T. J.; Pippin, C. G.; Wu, C.; Deal, K. A.; Brechbiel, M. W.; Mirzadeh, S.; Gansow, O. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3546–3549.
<https://doi.org/10.1021/jm980152t>
26. Rodríguez-Rodríguez, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; Tripier, R.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K.; Bényei, A.; Cs.; Tóth, I.; de Blas, A. Rodríguez-Blas T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*(5), 2227–2239.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02627>
27. Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscsák, E.; Esteban-Gómez, D.; Charbonnière, L. J.; Tircsó, Gy.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 4125–4141.
<https://doi.org/10.1021/ic2001915>
28. Regueiro-Figueroa, M.; Ruscsák, E.; Fra, L.; Tircsó, Gy.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C.; Esteban-Gómez, D. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, *36*, 6165–6173. <https://doi.org/10.1002/ejic.201402693>
29. a) Baranyai, Zs.; Pálkás, Z.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Aime, S.; Brücher, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16426–16435. <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>
b.) Pálkás Z.; Baranyai Zs.; Brücher E.; Rózsa B. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3471
<https://doi.org/10.1021/ic102390p>
30. a.) Baranyai, Z.; Brucher, E.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Toth, I.; Andrasi, M.; Gaspar, A.; Zékány, L.; Aime, S. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 4789–4799.
<https://doi.org/10.1002/chem.201405967>
b.) Baranyai Zs.; Pálkás Z.; Uggeri F.; Brücher E., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1948
<https://doi.org/10.1002/ejic.200901261>
31. Takács, A.; Napolitano, R.; Purgel, M.; Bényei, A. Cs.; Zékány, L.; Brücher, E.; Tóth, I.; Baranyai, Z.; Aime, S.. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2858–2872.
<https://doi.org/10.1021/ic4025958>
32. Baranyai, Zs.; Rolla, G. A.; Negri, R.; Forgács, A.; Giovenzana, G. B.; Tei, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*(10), 2933–2944. <https://doi.org/10.1002/chem.201304063>
33. Rojas-Quijano, F. A.; Tircsó, Gy.; Tircsóné Benyó, E.; Baranyai, Zs.; Tran Hoang, H.; Kálmán, F. K.; Gulaka, P. K.; Kodibagkar, V. D.; Aime, S.; Kovács, Z.; Sherry, A. D., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(31), 9669–9676.
<https://doi.org/10.1002/chem.201200266>
34. Placidi, M. P.; Botta, M.; Kálmán, F. K.; Hagberg, G. E.; Baranyai, Zs.; Krenzer, A.; Rogerson, A. K.; Tóth, I.; Logothetis, N. K.; Angelovski, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*(35), 11644–11660.
<https://doi.org/10.1002/chem.201300763>
35. a) Drahoš, B.; Kubíček, V.; Bonnet, C. S.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth É.; *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1945–1951.
<https://doi.org/10.1039/C0DT01328E>
b) K. Kálmán, F. K.; Gyula Tircsó, Gy. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*(19), 10065–10067.
<https://doi.org/10.1021/ic300832e>
36. Baranyai, Zs.; Garda, Z.; Kálmán, F. K.; Krusper, L.; Tircsó, Gy.; Tóth, I. Magyar szabadalom, P1500076, Benyújtva: 2015 február 25.
37. Molnár, E.; Camus, N.; Patincev, V.; Rolla, G. A.; Botta, M.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K.; Fodor, T.; Tripier, R.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 5136–5149.
<https://doi.org/10.1021/ic500231z>
38. Garda, Z.; Molnár, E.; Botár, R.; Fodor, T.; Kálmán, F. K., Kovács, Z.; Tóth, I.; Tircsó, Gy. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, S691–S691. <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1082-5>
39. Garda, Z.; Forgács, A.; Do, Q. N.; Kálmán, F. K.; Timári, S.; Tóth, I.; Baranyai, Zs.; Tei, L.; Kovács Z.; Tircsó, Gy. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *163*, 206–213.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.018>
40. Garda, Z.; Kálmán, F. K.; Nagy, V.; Lóczi, Sz.; Póta, K.; Do, Q. N.; Platas-Iglesias, C.; Kovács, Z.; Tóth É, Tircsó Gy. előkészületben.
41. Attila Forgács, A.; Tei, L.; Baranyai, Zs.; Tóth, I.; Zékány, L.; Botta, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *8*, 1165–1174.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201501415>
42. Szilvási, I. Nukleáris medicina, *Medicina Könyvkiadó Zrt.*, Budapest, **2010**.
43. Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2858–2902.
<https://doi.org/10.1021/cr900325h>
44. Baranyai, Zs.; Uggeri, F.; Maiocchi, A.; Giovenzana, G. B.; Cavallotti, C.; Takács, A.; Tóth, I.; Bányai, I.; Bényei, A. Cs.; Brücher, E.; Aime, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *1*, 147–162. <https://doi.org/10.1002/ejic.201201108>
45. Vágner, A.; D'Alessandria, C.; Gambino, G.; Schwaiger, M.; Aime, S.; Maiocchi, A.; Tóth, I.; Baranyai, Zs.; Tei L. *Chemistry Select* **2016**, *2*, 163–171.
<https://doi.org/10.1002/slct.201500051>
46. Pfeifer-Leeg, M.; Szabó, G.; Baranyai, Z.; Niksch, T.; Weigand, W.; Freesmeyer, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2016**, *6*, 486–491. <https://doi.org/10.1002/zaac.201600016>
47. Baranyai, Zs.; Reich, D.; Vágner, A.; Weineisen, M.; Tóth, I.; Wester, H.-J.; Notni, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 11137–11146. <https://doi.org/10.1039/C5DT00576K>
48. McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 991–998.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060418>
49. Farkas, E.; Fodor, T.; Kálmán, F. K.; Tircsó, Gy., Tóth, I. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2015**, *116*(1), 19–33.
<https://doi.org/10.1007/s11144-015-0892-6>
50. Fodor, T.; Bányai, I.; Bényei, A.; Platas-Iglesias, C.; Purgel, M.; Horváth, G. L.; Zékány, L.; Tircsó, Gy.; Tóth, I. *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*(11), 5426–5437.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b00458>
51. Hijnen, N. M.; de Vries, A.; Blange, R.; Burdinski, D.; Gruñl, H. *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 585–592.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.10.009>

Synthesis of Linear and Macrocyclic Aminopolycarboxylate Ligands and Chemical Characterization of their Metal Complexes for Safe Use in Medical Imaging

In recent years there is an active interest in the chemistry of linear and macrocyclic aminopolycarboxylate complexes of lanthanides (Ln(III)), Ga(III), In(III), Sc(III), Cu(II) and Mn(II) ions because several of them are used or have been proposed for use in medical diagnosis and therapy as radiopharmaceuticals, optical probes and Magnetic Resonance Imaging (MRI) contrast agents (CAs). The use of complexes in living systems necessitates the knowledge of their in vivo behaviour which is generally characterized by in vitro studies of the complexation properties, such as stability constants and structures of the complexes and their formation and dissociation rates. Since biofluids contain a lot of complex forming ligands and metal ions which compete with the components of the Gd(III)-aminopolycarboxylate complexes administered to the patients (often referred to as competitive biological media), these complexes must be highly inert in order to reach the target organ or tissue. So for the characterization of the complexes used in medical diagnosis or therapy, the knowledge of the kinetic properties (mainly the rate of dissociation) is particularly important. The main fields of our interest are the synthesis and study of the Gd(III) and Mn(II) based MRI CAs. Some of the ligands prepared to complex Gd(III) and Mn(II) ions are also suitable for the complexation of the radioactive isotopes of Ga(III), In(III), Sc(III) or Cu(II) and in this respect we have studied the complexes of these metal ions, too. Since it is known that the more rigid ligands may form more inert complexes, we have synthesized some ligands by modifying the structure of the known macrocyclic DOTA and PCTA ligands, by the attachment of methyl groups to the acetate moieties. The stability constants of the Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II) and Ln(III) complexes formed with the DOTMA ligand are somewhat lower than those of the DOTA complexes, but the rate of acid assisted dissociation of $[\text{Gd}(\text{DOTMA})]^-$ is about one order of magnitude lower than that of $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$. The $[\text{Gd}(\text{DOTMA})]^-$ also exists predominantly in the form of twisted square antiprismatic (TSAP) isomer for which the water exchange is more favourable. By the attachment of a nitrobenzyl group to the DOTMA, a bifunctional ligand is obtained which can be attached to biological macromolecules. The linking of the nitrobenzyl group (after its reduction to amine functionality) has essentially no effect on the complexation properties of DOTMA. The ligand PCTMA is the polymethylated analogue of the PCTA. The two ligands have similar complexation properties but the relaxivity of $[\text{Gd}(\text{PCTMA})]^-$ is double of that of $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$ and the rate of its acid catalyzed dissociation is close to that of $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$.

The complexation properties of several known and some newly synthesized EDTA derivative ligands have also been investigated. The stability constant data indicate that the length and the rigidity of the chain bridging the two IMDA groups and the presence of any functional groups in the chain strongly affect the complex forming properties of the ligands. The presence of a phosphinate group does not improve the complexation properties of the ligand BIMP. The pyridine-based ligand with two hydrazine functions has very favourable complexation properties and the $[\text{Gd}(\text{HYD})]^-$ complex is as kinetically inert as the $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ and its relaxivity is relatively high, because two water molecules are coordinated in the inner sphere of Gd(III) in $[\text{Gd}(\text{HYD})]^-$. By

attaching the two IMDA groups to 1,4-diazepane, the obtained *cis*IPDTA ligand is highly selective for the Ln(III) ions of lower size. The stability constants of the complexes from La(III) to Lu(III) increase by 8.22 log K units, which is the highest increase in log K values along the Ln-series known so far.

The influence of the picolinate functional group(s) on the stability constant of the complexes is very significant. By replacing the acetate groups in the linear EDTA or CDTA and in macrocyclic DOTA, the resulting ligands form complexes of very high stability. The ligand EDDADPA is octadentate in the Ln(III) complexes while hexadentate in the Zn(II) and Cu(II) complexes as the ^1H NMR studies and the DFT calculations indicated. The stability constants of $[\text{Ln}(\text{EDDADPA})]^-$ complexes do not change with the increase in the lanthanide atomic numbers which was interpreted by DFT calculations. The kinetic inertness of $[\text{Gd}(\text{EDDADPA})]^-$ complex is relatively low, but the replacement of the ethylene bridging unit in the skeleton by a rigid diaminocyclohexane linker provides a ligand (CDDADPA) with more favourable Gd(III)-complex properties for a potential CA. When two picolinate groups are attached to the 14-membered cyclam, the stability of complexes formed with the Me_2TEDPA ligand is low and the coordinated Ln(III) ions hydrolyze at pH \sim 7. However, by bridging the two nitrogen atoms in opposite positions in cyclam (cross-bridged or reinforced cyclam) the ligand behaves exceptionally. The Gd(III) complex $[\text{Gd}(\text{CB-TEDPA})]^+$ (which was prepared in *n*-butanol at high temperature) is extremely inert, its dissociation could not be observed in strong acids or in the presence of high TTHA excess. Unfortunately there is no water molecule in the inner sphere of Gd(III), so it can not be regarded as a potential CA.

Because of the discovery of the disease Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) and its association to Gd(III)-based CAs, the re-examination of the physico-chemical properties of the clinically used CAs became a point of interest. The stability constants of six commercial CAs have been re-determined under similar conditions (25 and 37 °C at 0.15 M NaCl ionic strength). By the use of the stability constants equilibrium calculations have been made, indicating the species distribution in a simplified plasma model (20 components, about 350 complexes). The calculations have shown that near physiological conditions, only phosphate ions can compete with the ligands of CAs because of the low solubility of GdPO_4 . The kinetics of decomplexation of the linear and macrocyclic CAs differ considerably. At near-physiological conditions the decomplexation of linear CAs occur through the dissociation of Gd(III) complexes assisted by the endogenous ligands, mainly bicarbonate/carbonate. The role of proton-, citrate- and phosphate-assisted dissociation is lower. The decomplexation of macrocyclic, DOTA-derivative, Gd(III) complexes occurs through the proton assisted dissociation and this is very slow at pH=7.4. The extent of in vivo decomplexation of CAs depends on the rates of dissociation and elimination of Gd(III) complexes from the body. The dissociation takes place by transmetallation as $[\text{Zn}(\text{L})]$ $[\text{Cu}(\text{L})]$ and $[\text{Ca}(\text{L})]$ complexes and GdPO_4 are formed. Based on the kinetic and pharmacokinetic data, an open two-compartment model has been developed to predict the extent of in vivo dissociation of Omniscan

([Gd(DTPA-BMA)]). The relaxivities of Gd(III) complexes formed with DO3A derivative ligands containing different ethyl-amine substituents as the fourth functional group show changes in the pH range of 6 – 9, because of the deprotonation and coordination of the amine nitrogen. These Gd(III) complexes can be regarded as promising pH-sensitive (“smart”) contrast agents. The fourth side chain in the ligand can also be a sulphonamide group where the stability of the Gd(III) complex is higher and the relaxivities are pH-sensitive because of the changes in denticity of the ligand. The [Gd(DOTA)] having a 2-nitroimidazol moiety attached to one carboxylate group via an amide linkage has been prepared and studied as a hypoxia-sensitive MRI CA.

Because of the association between the Gd(III)-based CAs and the disease NSF, the interest in the Mn(II)-based CAs has recently also increased. Detailed studies on Mn(II) complexes of different EDTA and *trans*CDTA derivative ligands indicated that only the *trans*CDTA complexes of Mn(II) are sufficiently inert for use as MRI CAs. The kinetic behaviour of the Mn(II) complexes of *trans*CDTA-bis(amide) derivative ligands are even better in spite of the lower stability constants. We have synthesized *trans*CDTA-bis(amide) derivative ligands with the use of different amines and found the way to tune the kinetic properties of the Mn(II) complexes. The inertness and relaxation properties of some Mn(II) complexes are similar to those of the [Gd(DTPA)]²⁻. The studies on the 9-, 12- and 14 membered

macrocyclic ligands containing a picolinate group indicate that for the complexation of Mn(II) the DOMPA ligand is the most suitable. Unfortunately this complex does not accommodate a water molecule in the inner sphere of Mn(II). The decomplexation of [Mn(DOMPA)]⁺ occurs via spontaneous and proton assisted pathways, and its inertness is not sufficiently high. The replacement of acetate side chains for phosphonates results in increased complex stability but the rate of proton assisted dissociation of the complex is quite high. However the attachment of amide functional groups instead of carboxylates leads to the increase of the kinetic inertness of the complexes. By studying the complexation properties of the *cis*DO2A, *cis*DO2MA, *cis*DO2AM and *trans*DO2A ligands we have obtained information about thermodynamic and kinetic stabilities and also on the redox stabilities of the Mn(II) complexes.

For the complexation of radioactive isotopes of Cu(II), Ga(III), In(III) and Sc(III), used or having potential of the use in Nuclear Medicine, similar ligands are suitable as for the complexation of Mn(II) and Ln(III) ions. The formation rates of [Ga(DOTA)]⁻ increases with increasing ethanol content of water-ethanol mixtures. The AAZTA ligand is suitable for the complexation of Cu(II) and Gd(III). Studies are in progress about the formation of ternary complexes with fluoride and iodide ions and [Al(NOTA)]⁻ and [Tl(DOTA)]⁻ complexes which seem to be suitable to transport the radioactive isotopes of fluorine or iodine, respectively.