

FIZIČKO-KEMIJSKE OSOBINE NEKIH SEKVESTRACIJSKIH SREDSTAVA IZ REDA POLIAMINOPOLIKARBONSKIH KISELINA

V. L. SIMEON

Dan je prikaz istraživanja na području kemije poliaminopolikarbon-
skih kiselina s naročitim obzirom na rezultate dobivene u Institutu za
medicinska istraživanja i medicinu rada. Prikazane su i diskutirane kon-
stante protonske disocijacije EDTA i njezinih C-suptituiranih analoga.
Na temelju prikazanih podataka kritički je razmotren mehanizam disoci-
jacije EDTA po Tillotsonu i Staveleyu. Kompleksi EDTA i njezinih ana-
loga s ionima rijetkih zemalja ionskog su karaktera, uz malen ali ko-
načan doprinos elektrostatske »Crystal-Field« stabilizacije. U seriji C-sup-
stituiranih analoga EDTA primijećeno je i diskutirano sniženje relativne
selektivnosti tih spojeva za kalcij.

Najveći dio anorganskih sastojaka animalnoga organizma čine met-
tali i metaloidi. Mali broj metala naziva se esencijalnim makrokon-
stituentima (Na, K, Ca, Mg), jer oni čine preko 99% svih metala i me-
taloida. Ostali se metali mogu smatrati mikrokonstituentima. Od njih su
neki također neophodno potrebni za normalno funkcioniranje orga-
nizma (Fe, Mn, Cu, Zn, Mo), poglavito zbog svoje katalitičke uloge
u biokemijskim procesima. Zanimljivo je napomenuti da mikrokon-
stituenti spadaju u skupinu prijelaznih metala, tj. elemenata koji posje-
duju unutrašnje elektrone (*d*-orbitale) i koji ih često koriste za stvaranje
koordinativne veze u svojim kompleksima. Takvi su kompleksi, općeni-
to, mnogo stabilniji nego kompleksi neprijelaznih metala. Makrokon-
stituenti, naprotiv, odreda su neprijelazni metali. Pored ovih metala na-
laze se u organizmu i tragovi drugih metala koji, najvjerojatnije, ne-
maju nikakva značenja u fiziologiji normalnog organizma nego se u
njemu nalaze iz ekoloških razloga (npr. Pb, Hg, Al).

U nekim slučajevima može prisutnost određenih metala biti uzrokom
patološkim stanjima organizma. To se događa: a) kada u animalni orga-
nizam dospije radioaktivni izotop bilo kojega metalnog konstituenta,
b) kada se koncentracija kojega esencijalnog metala povisi ili snizi iz-
nad dotično ispod fiziološki tolerabilnih granica, c) kada koncentracija
ne-esencijalnog sastojka premaši neku kritičnu vrijednost.

Patološka stanja koja se svrstavaju u kategoriju a) ili c) mogu se u načelu liječiti stvaralocima kompleksa, i to onda kada stvaralac kompleksa tvori s nepoželjnim metalom stabilne i dobro difuzibilne komplekse, a pritom ne izaziva drugih štetnih posljedica.

Cilj je ovoga članka prikazati radove na koordinacijskoj kemiji potencijalnih detoksifikatora organizma u slučajevima otrovanja metalima ili pak kontaminacije radioaktivnim izotopima takvih elemenata (posebice produktima nuklearne fisije), s naročitim osvrtom na radove koje su izvršili suradnici Laboratorija za analitičku i fizičku kemiju Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada.

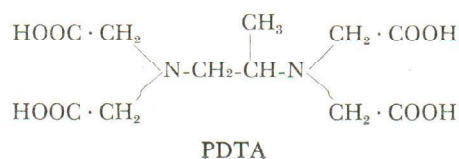
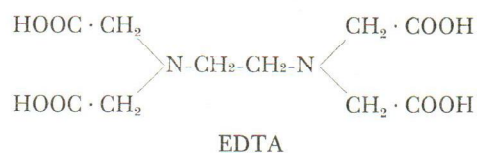
POLIAMINOPOLIKARBONSKE KISELINE

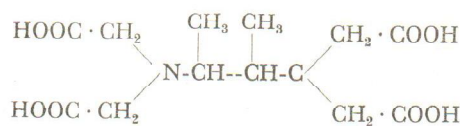
Najpoznatiji predstavnik reda spojeva koji se nazivaju poliaminopolikarbonskim kiselinama jest etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA). Taj je spoj s uspjehom primijenjen za terapiju niza metalnih intoksikacija (v. npr. ref. 1). Međutim, terapija s EDTA bezuspješna je u nizu slučajeva, osobito ako se radi o intoksikacijama metalima koji s EDTA tvore komplekse podjednako ili manje stabilne nego što je kompleks $[Ca(EDTA)]^{-2}$.

Da bi se našla kelatogena supstancija koja bi u određenim slučajevima bila farmakološki povoljnija nego EDTA, sintetizirani su i iskušani mnogi njezini derivati i analozi.

Za bolje razumijevanje koordinacijske kemije takvih spojeva od posebnog je značenja studij tvari veoma srodnih s EDTA, a to su njezini C-supstituirani derivati, osobito oni gdje su supstituenti uvedeni u etilenski lanac (supstitucija na karboksimetilnim skupinama znatno snižuje stabilnost kompleksa zbog steričkih smetnji).

U tu svrhu sintetizirani su i određena su fizičko-kemijska svojstva ovih spojeva: (+)- i (+)-propilendiamin-NN'-tetraoctena kiselina (PDTA) (2, 3) (±)- i *meso*-dimetiletilendiamin-NN'-tetraoctena kiselina (DIMEDTA) (4) i *trans*-ciklopentandiamin-1, 2)-NN'-tetraoctena kiselina (1, 2-CPDTA) (5, 6):





DIMEDTA



1,2-CPDTA

Sva tri spoja mogu se smatrati C-supstituiranim derivatima EDTA (kod 1,2-CPDTA supstituent je dio ciklopentanskog prstena). Također je zanimljivo napomenuti da su ti spojevi optički aktivni. Ta je činjenica od osobite važnosti za određivanje konfiguracije 1,2-CPDTA: rezolucijom toga spoja u optičke antipode (7) dan je dokaz *trans*-konfiguracije toga spoja (*cis*-oblik nije optički aktivan, jer posjeduje os i ravninu simetrije).

Kao i EDTA, sintetizirani spojevi su četverobazične kiseline. Mehanizam disocijacije EDTA proučavali su *Schwarzenbach* (8), *Chapman* (9) te *Til提高son* i *Staveley* (10). Prema mišljenju posljednje dvojice autora disocijacija EDTA odvija se u nekoliko stupnjeva: molekularna vrsta H_4Y (ovdje Y označuje tetranegativni anion EDTA) ima strukturu bipolarnog iona, tako da se jedan proton nalazi vezan na dušikovu atomu, a dvije karboksilatne skupine spojene su vodikovom vezom. Disocijacijom te vrste nastoje ion H_3Y^- u kojem su po dvije susjedne karboksilne skupine spojene vodikovom vezom. Specija H_2Y^{2-} nastaje gubitkom protona s dušika. Disocijacijom te vrste nastaje ion HY^{3-} , u kojemu su sve karboksilne skupine disociirane, ali se ponovno nalazi proton na jednome dušikovu atomu: ta vrsta dakle nastaje gubitkom jednog protona i migracijom drugoga na dušikov atom. Disocijacijom HY^{3-} nastaje tetraanion Y^{4-} , u kojemu nema pozitivnog naboja na dušiku.

Ovakvo tumačenje mehanizma disocijacije EDTA danas je uglavnom općenito prihvaćeno. Valja napomenuti da u prilog toj pretpostavci govore ne samo odnosi p*K*-vrijednosti EDTA već i kalorimetrijska mjerenja topline neutralizacije EDTA (10) te infracrveni spektri dinatrijeve soli EDTA u krutom stanju (9). Hipoteza o dvostrukom zwitterionu koju je postavio *Schwarzenbach* (8) stoga je odbačena.

Budući da mehanizam disocijacije liganda u znatnoj mjeri utječe i na koordinaciju toga liganda s ionima metala, zanimljivo je i rezultate dobivene s C-supstituiranim derivatima EDTA potanje razmotriti. U tablici 1 prikazane su p*K*-vrijednosti za PDTA, DIMEDTA i CPDTA, a za usporedbu su dane odgovarajuće vrijednosti i za EDTA (8) te CDTA (11).

Tablica 1

pK-vrijednosti i konstante stabilnosti kelata zemno-alkalijskih metala s nekim poliaminopolikarbonnim kiselinama (t = 20°C, I = 0.1 KCl)

| | EDTA ¹ | (±)-PDTA ² | (+)-PDTA ² | (±)-DIMEDTA ³ | meso-DIMEDTA ³ | trans-1, 2-CPDTA ⁴ | trans-1, 2-CDTA ⁵ |
|---|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| pK ₁ | 1.99 | 1.83 | 1.88 | 1.67 | 1.63 | 1.87 | 2.43 |
| pK ₂ | 2.67 | 2.79 | 2.75 | 2.81 | 2.65 | 2.44 | 3.52 |
| pK ₃ | 6.16 | 6.23 | 6.24 | 6.35 | 6.32 | 7.48 | 6.12 |
| pK ₄ | 10.26 | 10.35 | 10.34 | 10.63 | 10.55 | 10.09 | 11.70 |
| log K _{MgY} | 8.69 | 9.49 | 9.46 | 8.35 | 8.30 | 9.24 | 10.30 |
| log K _{CaY} | 10.70 | 11.14 | 11.15 | 9.09 | 8.96 | 11.26 | 12.60 |
| log K _{SrY} | 8.63 | 9.13 | 9.16 | 7.10 | 7.01 | 9.42 | 10.41 |
| log K _{BaY} | 7.76 | 8.12 | 8.08 | 5.92 | 5.86 | 8.57 | 8.00 |
| log (K _{CaY} /K _{SrY}) | 2.07 | 2.01 | 1.99 | 1.99 | 1.95 | 1.84 | 2.19 |
| log K _{MgHY} | 2.28 | 3.11 | 3.08 | 2.84 | 2.56 | 3.39 | — |
| log K _{CaHY} | 3.51 | 4.30 | 4.21 | 3.51 | 3.63 | 4.22 | 5.74 |
| log K _{SrHY} | 2.30 | 2.91 | 2.58 | 2.86 | 2.43 | 3.09 | 4.15 |
| log K _{BaHY} | 2.07 | 2.54 | 2.78 | 2.14 | 1.99 | 2.91 | — |

¹ Ref. (7)³ Ref. (3)⁵ Ref. (10, 11)² Ref. (2)⁴ Ref. (5)

Dobivene pK -vrijednosti teško se mogu obrazložiti hipotezom o mehanizmu disocijacije EDTA kako su je postavili *Chapman* te *Tillotson* i *Staveley*. Osim kod CDTA svagdje se primjećuje sniženje pK_1 u odnosu na EDTA. Prema mehanizmu *Tillotsona* i *Staveleya* (10) supstitucija na etilenskom lancu treba da utječe na pK_1 uglavnom putem induktivnog efekta, ali bi taj – za studirane spojeve – djelovao u suprotnom smjeru, tj. pK_1 -vrijednosti morale bi biti više, a ne niže nego kod EDTA. Slično razmatranje vrijedi i za vrijednosti pK_2 . Vrijednost pK_3 približno je jednaka za sve studirane spojeve, osim za CPDTA, što je u skladu s hipotezom *Tillotsona* i *Staveleya*. Također je i tok vrijednosti pK_4 , opet uz izuzetak CPDTA – normalan, ako se uzme u obzir induktivni efekt.

Iako do sada prikupljeni podaci nisu dovoljni za stvaranje konačnoga suda o mehanizmu disocijacije ovih spojeva, čini se dosta opravdanim pretpostaviti postojanje strukture s vodikovim mostom između dva N-atoma, čime bi se mogao obrazložiti tok vrijednosti pK_1 i pK_2 . Anomalije koje pokazuju CPDTA ne mogu se interpretirati na temelju sada dostupnih podataka. Mjerenja sukcesivnih toplina neutralizacije u cijeloj istraživanoj seriji vjerojatno bi pomogla da se pitanje mehanizma disocijacije poliaminopolikarbonskih kiselina u potpunosti riješi. Potrebne su također i spektroskopske studije otopina takvih tvari.

POLIAMINOPOLIKARBOKSILATI ZEMNIH ALKALIJA

Konstante stabilnosti kelata zemnih alkalija sa studiranim stvaracima kompleksa prikazane su na tablici 1. Već se na prvi pogled može uočiti da supstitucija u etilenskom lancu veoma jako utječe na iznos konstante stabilnosti. Gotovo za svaki sistem metal-ligand opaža se povećanje konstante stabilnosti kompleksne vrste $[MY]^{-2}$. Jedini izuzetak jest DIMEDTA, za koju se primjećuje znatno sniženje, koje je vjerojatno uzrokovano steričkom smetnjom dviju metilnih skupina. Za ostale se ligande primjećuje povišenje stabilnosti koje ne odgovara u sasvim povećanju bazičnosti liganda.

Sa stajališta terapije interne kontaminacije radionuklidom ^{90}Sr zanimljivo je razmotriti odnos konstanti stabilnosti kalcija i stroncija za studirane ligande. Iako su kompleksi kalcija u svim slučajevima znatno stabilniji od odgovarajućih stroncijevih kompleksa, ipak se u seriji studiranih spojeva omjer $K_{\text{CaY}}/K_{\text{SrY}}$ smanjio od cca 120 na cca 69, tj. za 1,7 puta. Smanjenje toga omjera uzrokovano je, najvjerojatnije, stereokemijskim razlozima: supstitucija u etilenskom lancu djeluje na povećanje međuatomske distancije dušik-dušik, pa se stoga povećava relativni afinitet za nešto veći ion (dakle stroncij) u odnosu na manji ion (kalcij).

Budući da je veza metal-ligand u kompleksnatima zemnih alkalija pretežno ionskog karaktera, očekivalo bi se da stabilnost kelata za dani ligand raste s opadajućim ionskim radiusom, tj. u slijedu $Mg > Ca > Sr > Ba$. Međutim, iz rezultata prikazanih u tablici 1 može se uočiti da taj odnos vrijedi za slijed $Ca > Sr > Ba$, dok su magnezijevi kompleksi uvijek manje stabilni od kalcijevih, ali – uz izuzetak CDTA – vrijedi $Mg > Sr > Ba$.

Prema tome, EDTA i njoj srodne tvari pokazuju određenu selektivnost za kalcij. U nešto manjoj mjeri ta se pojava može primijetiti kod većine stvaralaca kompleksa koji grade komplekse s kalcijem. *Weber*, *Paulić* i *Purec* (6) našli su regresijskom analizom podataka iz ref. (13) da postoji gruba linearna ovisnost $\log K_{SrY}$ o $\log K_{CaY}$ (ovdje Y označuje bilo koji ligand iz ref. 13) koja se može prikazati jednadžbom.

$$\log K_{SrY} = (0.77 \pm 0.08) \log K_{CaY}$$

(uz nagib regresijskog pravca dane su 99%₀-tne granice pouzdanosti nagiba).

Unatoč obeshrabrujućim zaključcima koji se mogu izvesti iz gornje jednadžbe, postoji barem teoretska mogućnost da se nađe takav kelatogeni agens koji bi bio izuzetak od toga pravila. *Weber* (4) pokazao je da relativni afinitet neke poliaminopolikarbonske kiseline prema stronciju (u odnosu na kalcij) uvelike ovisi o relativnoj reakcijskoj enthalpiji koordinacije stroncija. To znači da nije nemoguće naći agens koji bi bio donekle selektivan za stroncij, jer se na relativni afinitet za stroncij može utjecati, između ostalog, i stereokemijskom građom liganda.

U tablici 1 prikazane su i konstante stabilnosti tzv. protoniranih kompleksa, tj. takvih u kojima jedna od karboksilnih skupina nije vezana na ion metala nego se nalazi u nedisociiranom, protoniranom stanju. Na njih se u načelu može primijeniti sve što je rečeno u »normalnim« kompleksima, iako međusobni odnosi K_{MHY} vrijednosti nisu tako pravilni, što je dijelom svakako uzrokovano manjom pouzdanošću tih konstanta. Naime, postupak izračunavanja K_{MHY} u načelu je jako osjetljiv na male eksperimentalne pogreške (14).

Konačno, konstante stabilnosti zemno-alkalijskih kelata (+)- i (±)-PDTA mogu služiti kao prilog diskusiji o utjecaju konfiguracije optički aktivnog liganda na stabilnost kompleksa ili – drugim riječima – o uzrocima stereoselektivnosti u koordinativnim reakcijama. Već se na prvi pogled može uočiti da su konstante stabilnosti zemnoalkalijskih kompleksa za oba stereoisomerna oblika PDTA jednake, u granicama eksperimentalne pogreške. Taj je nalaz u skladu s rezultatima dobivenim u studijama kompleksa prirodnih aminokiselina s bipozitivnim ionima prijelaznih metala (15, 16, 17, 18). Suprotni nalazi susreću se u starijim radovima (19, 20) i zahtijevaju ponovnu eksperimentalnu provjeru. Iscrpniji prikazi toga pitanja dani su drugdje (1, 21).

POLIAMINOPOLIKARBOKSILATI RIJETKIH ZEMALJA

Tripozitivni ioni metala iz reda rijetkih zemalja tvore veoma stabilne kelate s EDTA i srodnim tvarima (v. npr. ref. 22). Budući da ti ioni posjeduju elektronsku konfiguraciju $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 4f^n 5s^2 5p^6$ opravdano je smatrati da su njihovi kompleksi pretežno ionskog karaktera. Prema Coulombovu zakonu stabilnost ionskog spoja treba da raste s kvadratom naboja njegovih električki nabijenih čestica, a opada s povećanjem radiusa čestica. Za dani ligand i dani naboj centralnog iona stabilnost kompleksa (izražena kao logaritam konstante stabilnosti) treba da raste linearno s rastućom recipročnom vrijednosti polumjera centralnog iona. Budući da se ionski radius ionâ lantanida smanjuje s porastom rednog broja (tzv. »kontrakcija lantanidâ«), stabilnost njihovih kompleksa treba da raste s rastućim rednim brojem. *Schwarzenbach* i sur. u više su navrata odredili konstante stabilnosti etilendiamintetraacetato-kompleksa svih iona iz reda rijetkih zemalja (22, 23) našli da konstante stabilnosti priližno linearno rastu s recipročnom vrijednošću ionskoga radiusa, ali su primijetili da postoje manje nepravilnosti, odstupanja od linearnosti.

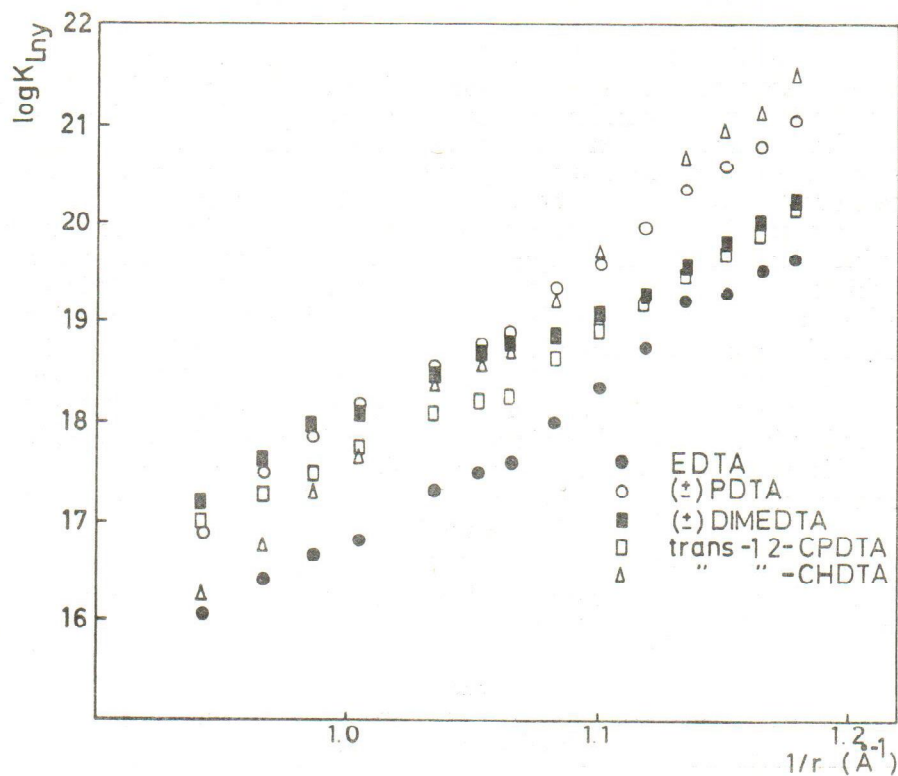
Schwarzenbachovi rezultati za EDTA i CDTA (22) kao i rezultati *Voloder*, *Simeona* i *Webera* za PDTA, DIMEDTA i CPDTA prikazani su u tablici 2 te na slici 1.

Tablica 2

Konstante stabilnosti kelata lantanida s EDTA i njezinim derivatima
($t = 20^\circ\text{C}$, $I = 0.1/\text{NaNO}_3$)

| | EDTA ¹ | (±)-PDTA ² | (±)-DIMEDTA ² | <i>trans</i> - 1,2-CDTA ² | <i>trans</i> - 1, 2-CPDTA ¹ |
|------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|---|---|
| K _{LaY} | 16.05 | 16.91 | 17.22 | 17.01 | 16.26 |
| K _{CeY} | 16.41 | 17.49 | 17.60 | 17.28 | 16.76 |
| K _{PrY} | 16.65 | 17.84 | 17.94 | 17.47 | 17.31 |
| K _{NdY} | 16.82 | 18.16 | 18.13 | 17.72 | 17.68 |
| K _{SmY} | 17.31 | 18.56 | 18.56 | 18.11 | 18.38 |
| K _{EuY} | 17.47 | 18.78 | 18.68 | 18.21 | 18.62 |
| K _{GdY} | 17.53 | 18.87 | 18.78 | 18.24 | 18.77 |
| K _{TbY} | 17.99 | 19.29 | 18.85 | 18.64 | 19.50 |
| K _{DyY} | 18.35 | 19.56 | 19.04 | 18.94 | 19.69 |
| K _{HoY} | 18.73 | 19.94 | 19.23 | 19.24 | — |
| K _{ErY} | 19.21 | 20.34 | 19.56 | 19.49 | 20.68 |
| K _{TmY} | 19.27 | 20.57 | 19.79 | 19.71 | 20.96 |
| K _{YbY} | 19.49 | 20.77 | 20.00 | 19.95 | 21.12 |
| K _{LuY} | 19.85 | 21.05 | 20.19 | 20.20 | 21.51 |

¹ Ref. (21)² Ref. (23)



Sl. 1

Može se primijetiti da stabilnost kelata lantanida (izražena kao logaritam konstante stabilnosti, $\log K_{MY}$) raste sa smanjenjem ionskoga polumjera. Za EDTA, PDTA, 1,2-CPDTA i 1,2-CDTA ta je ovisnost bliska linearnoj dok je krivulja za DIMEDTA nepravilna, što bi se moglo objasniti steričkom opstrukcijom dvaju metil-radikala uvedenih u etilenski lanac, koji vjerojatno – zbog svoje glomaznosti – uzrokuju promjenu geometrije koordinacijskog poliedra negdje u sredini serije lantanida.

Iz slike 1. može se zaključiti da konstante stabilnosti kelata La, Gd i Lu leže gotovo na pravcu, dok su tačke koje se odnose na kelate ostalih iona nešto iznad toga pravca. Za objašnjenje takvog toka krivulje *Schwarzenbach, Gut* i *Anderegg* (22) predložili su ovakvo tumačenje: ioni s početka serije lantanida tvore s EDTA komplekse oktaedarske građe, u kojima je na centralni ion vezano svih šest donorskih skupina EDTA; negdje u sredini serije postaju ioni lantanida premaleni za takvu koordinaciju, tako da se stvaraju kompleksi u kojima EDTA fun-

gira kao kvinkvendentatan ligand. *Staveley* i *Randall* (25) predložili su alternativno tumačenje bazirano na stabilizaciji kompleksa efektom ligandova polja (»Ligand-Field Stabilization«).

Međutim, ako se uzme u obzir veličina ionâ lantanida, dolazi se do zaključka da su ti ioni preveliki za oktaedarsku koordinaciju. *Hoard* i sur. (26, 27) odredili su s pomoću rendgenske kristalografske analize oblik i veličinu koordinacijskog poliedra za komplekse $H[La(EDTA)(H_2O)_4]$ i $K[La(EDTA)(H_2O)_3]$, našavši u osnovi dodekaedarsku koordinaciju, sličnu kao kod kompleksnog iona $Mo(CN)_8^{-4}$ (simetrijska skupina D_{2d}).

Za razjašnjenje prirode veze u kompleksnatima rijetkih zemalja bilo bi potrebno proračunati veličinu energije stabilizacije poljem liganda (npr. na osnovi Crystal-Field aproksimacije) i detaljnije proučiti apsorpcijske spektre tih kompleksa u vidljivom području. Vjerojatno se radi o superpoziciji obaju fenomena: efekta ligandova polja i promjene načina koordinacije.

ZAHVALA

Zahvaljujem prof. dr O. A. Weberu za pažljivo čitanje rukopisa i vrijedne primjedbe.

Literatura

1. *Schulman, A., Dwyer, F. P.*: Metal Chelates in Biological Systems, u: *Dwyer, F. P., Mellor, D. P.* (Ed.): Chelating Agents and Metal Chelates, Academic Press, New York, 1964. p. 383.
2. *Irving, H. M., Weber, O. A.*: neobjavljeni rad.
3. *Dwyer, F. P., Garvan, F. L.*: The Properties of 1, 2-Propylene-diaminetetraacetic Acid and Its Resolution Through the Cobalt (III) Complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 2955.
4. *Weber, O. A.*: Istraživanje stabilnosti kompleksa zemnoalkalija s C, C-dimetiletildiamin tetraoctenom kiselinom, Habilitaciona radnja, Zagreb, 1959.
5. *Weber, O. A., Kostial Krista, Paulić Nevenka, Purec Ljerka, Uojvodić, S.*: Physico-chemical and Biological Properties of a New Chelating Agent for Radiostrontium Removal, *Biochem. Pharmacol. Suppl.*, **12** (1963) 111.
6. *Weber, O. A., Paulić Nevenka, Purec Ljerka*: Synthèse du 1, 2-CPDTA, un nouveau chélateur pour la décontamination interne du radiostrontium, *Arh. hig. rada*, **19** (1968) 55.
7. *Paulić Nevenka, Fleš, D., Simeon, Ul.*: rad u toku.
8. *Schwarzenbach, G., Ackermann, H.*: Komplexe V. Aethyldiamintetraessigsäure, *Helv. Chim. Acta*, **30** (1947) 1798.
9. *Chapman, D.*: The Infrared Spectra of Ethylenediaminetetraacetic Acid and Its Di- and Tetra-Sodium Salts, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1766.
10. *Tillotson, M. J. L., Staveley, L. A. K.*: The Heats of Ionization of Ethylenediamine-tetraacetic Acid and Its Dissociation as an Ammonium-Ion Acid, *J. Chem. Soc.*, 1958, 3613.
11. *Schwarzenbach, G., Ackermann, H.*: Komplexe XVII. Die Diaminocyclohexan-N, N'-Tetraessigsäuren als Komplexbildner für Erdalkalien, *Helv. Chim. Acta*, **32** (1949) 1682.

12. *Weber, O. A.*: neobjavljeni rezultati.
13. *Bjerrum, J., Schwarzenbach, G., Sillén, L. G.* (Ed.): Stability Constants, Part 2. (Organic Ligands), Chem. Soc. Spec. Publ. No 6, London, 1957.
14. *Irving, H. M., Stacey, M. H.*: Metal Complexes of Bis-/β-di(carboxymethyl)-amino-propyl/-Ether. The Computation of Stability Constants with Aid of a High-Speed Digital Computer, J. Chem. Soc., 1961, 2019.
15. *Ritsma, J. H., Wiegers, G. A., Jellinek, F.*: Stability of Nickel(II), Cobalt(II) and Copper(II) Complexes of Some Optically Active and Racemic Amino-Acids, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 84 (1965) 1577.
16. *Weber, O. A., Simeon, Ul.*: On the Stability of Metal Complexes with Racemic Ligands, Croat. Chem. Acta, 36 (1964) 241.
17. *Simeon, Ul., Weber, O. A.*: Chelation of Some Bivalent Metal Ions with Alanine and Phenylalanine, Croat. Chem. Acta, 38 (1966) 161.
18. *Krhlancko-Gaon, M.*: Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, 1968.
19. *Fronaeus, S.*: Komplexsystem hos Koppar, Disertacija, Univ. Lund, 1948.
20. *Rebertus, R. E.*: Disertacija, Ph. D. Thesis, Univ. Illinois, 1954, cit. Chaberek, S., Martell, A. E.: Organic Sequestering Agents, J. Willey, New York, 1959.
21. *Paulić Nevenka, Simeon, Ul.*: Metode za pripremu poliaminopolikarbonskih kiselina s posebnim osvrtom na optički aktivne kompleksone, Arh. hig. rada, 19 (1968) 67.
22. *Schwarzenbach, G., Gut, R., Anderegg, G.*: Komplexe. XXV. Die polarographische Untersuchung von Austauschgleichgewichten. Neue Daten der Bildungskonstanten von Metallkomplexen der AcDTE und der 1, 2-Diaminocyclohexan-tetraessigsäure, Helv. Chim. Acta, 37 (1954) 937.
23. *Wheelwright, E. J., Spedding, F. H., Schwarzenbach, G.*: The Stability of the Rare-Earth Complexes with Ethylenediaminetetraacetic Acid, J. Am. Chem. Soc., 75 (1953) 4196.
24. *Voloder Kata, Simeon, Ul., Weber, O. A.*: Étude physico-chimique sur les complexes des lanthanides avec quelques dérivés de l'EDTA, Arh. hig. rada, 19 (1968) 47.
25. *Staveley, L. A. K., Randall, T.*: The Thermodynamics of the Formation of Complex Ions of Ethylenediaminetetraacetic Acid, Disc. Faraday Soc., 25 (1968) 157.
26. *Lind, M. D., Lee, B., Hoard, J. L.*: Structure and Bonding in a Ten-Coordinate Lanthanum(III) Chelate of Ethylenediaminetetraacetic Acid, J. Am. Chem. Soc., 87 (1965) 1611.
27. *Hoard, J. L., Lee, B., Lind, M. D.*: On the Structure-Dependent Behaviour of Ethylenediaminetetraacetate Complexes of the Rare Earth Ln³⁺ Ions, J. Am. Chem. Soc., 87 (1965) 1612.