

Schema 3. Ausgangsverbindungen sowie ein ausgewähltes Produkt der 4CC, bei der drei Komponenten variiert werden. Die Kennzeichnungen der Produkte setzen sich aus den Bezeichnungen der Ausgangsverbindungen zusammen.

Tabelle 2. Auf das trägergebundene Amin bezogene Ausbeuten [%] für die drei Schritte a) Entschützen, b) Vierkomponentenkondensation mit den Carbonsäuren 2, 5 sowie 7, den Aldehyden I–K und den Isonitrilen b–e, c) Abspaltung vom Harz mit TFA.

	2	5	7		2	5	7
I, b	55	11	10	I, d	38	40	31
J, b	55	50	31	J, d	50	40	55
K, b	51	30	19	K, d	32	40	28
I, c	31	40	50	I, e	40	30	30
J, c	42	52	50	J, e	18	30	23
K, c	38	31	30	K, e	10	30	20

Wir haben hier die parallele Synthese einer kombinatorischen Substanzbibliothek an fester Phase durch die Ugi-4CC beschrieben. Hierfür erforderliche, schlecht verfügbare Isocyanide sind durch Umsetzung von α -lithiierten Isocyaniden mit Alkylhalogeniden zugänglich. Durch in Lösung durchgeführte Kondensation von zwei Isocyanid-Ausgangsverbindungen vor der eigentlichen Mehrkomponentenreaktion gelangt man zu trägergebundenen „5CC“-Substanzbibliotheken. Diese Strategie konnte auch auf die Synthese von Ethanolaminbibliotheken ausgedehnt werden, die effektiv sechs Komponenten enthalten^[8].

Experimentelles

Synthese einer Substanzbibliothek auf einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen: Rink-Fluorenylmethyloxycarbonyl(FMOC)-Amid-Harz (2.88 g, 0.46 mmol g⁻¹) wurde mit Piperidin entschützt und zu gleichen Teilen in die 96 Vertiefungen einer Polyethylen-Mikrotiterplatte gegeben. Jeder der acht Aldehyde (1 M in CH₂Cl₂, 138 μ L, 10 Äquiv.) und jeder der zwölf Carbonsäuren (1 M in CH₃OH, 138 μ L, 10 Äquiv.) wurden so in die entsprechenden Vertiefungen gegeben, daß jede Spalte einen anderen Aldehyd und jede Reihe eine andere Säure enthielt. Nach 30 min wurde in jede Vertiefung Methylisocyanacetat (1 M in CH₂Cl₂, 138 μ L, 10 Äquiv.) zugegeben. Die Platte wurde 24 h luftdicht abgedeckt; anschließend ließ man die Lösungsmittel verdunsten. Das Harz wurde auf eine Filterplatte mit 96 Einheiten übertragen und ausgiebig mit Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Produkte wurden mit TFA in CH₂Cl₂ (2 \times 600 μ L) vom Harz abgespalten und auf eine zweite Mikrotiterplatte überführt und dort mit CH₂Cl₂ (200 μ L) und CH₃OH (200 μ L) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden in einem Heizschrank unter vermindertem Druck entfernt.

7Ba: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.17 (br. m, 6H), 1.64 (br. m, 5H), 3.73 (s, 3H), 4.00 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 6.53 (br. m, 1H), 7.32–7.66 (m, 8H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 25.70, 25.75, 25.88, 25.98, 28.35, 28.85, 29.43, 40.35, 41.18, 52.28, 52.36, 58.34, 119.75, 127.93, 128.21, 128.792, 128.90, 129.94, 134.45, 142.25; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3277, 2928, 2853, 1753, 1653, 1618 cm⁻¹; FAB-HR-MS (ber./gef.): 359.1971/359.1975 [(M + H)⁺].

8Ea: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 5.52 (br. s, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.98 (br. s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.25 (br. d, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 10.52, 22.53, 36.50, 41.41, 52.44, 56.57, 69.52, 114.92, 115.44, 115.66, 124.45, 124.48, 128.60, 129.11, 129.25, 129.33, 131.65, 131.69, 159.24, 159.75, 169.62, 169.77, 170.53; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3287, 1761, 1641, 1514 cm⁻¹; FAB-HR-MS (ber./gef.): 417.1826/417.1822 [(M + H)⁺].

Eingegangen am 13. September 1995 [Z 8396]

Stichworte: Aminosäuren · Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Mehrkomponentenreaktionen

- [1] Siehe hierzu: a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1251; b) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, 37, 1385–1401.
- [2] a) B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10997–10998; b) S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909–6913; c) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3306–3307; d) E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1427–1430; e) S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2583–2586; f) D. A. Campbell, J. C. Bermak, T. S. Burkoth, D. V. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5381–5382.
- [3] G. Possner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831–844.
- [4] Die Möglichkeit, mit dieser Reaktion große Mengen an strukturanalogen Verbindungen herzustellen, wurde von I. Ugi vorgeschlagen: I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, London, **1971**. Eine Strategie, mit der dies in Lösung erreicht wird, wurde beschrieben: I. Ugi, A. Domling, W. Horl, *Endeavour* **1994**, 18, 115–123.
- [5] H. T. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787–3790.
- [6] Die Reaktionen wurden wie für die Reaktionen mit dem Isonitril a beschrieben durchgeführt; die Ausbeuten beziehen sich auf das FMOC-geschützte Amin am Rink-Harz.
- [7] W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürenbach, U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 482–483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 458–459.
- [8] Die Kondensation von α -lithiiertem Benzylisocyanid mit Benzaldehyd und anschließende Zugabe von Acetanhydrid liefert ein Dreikomponenten-Isocyanid, das ungereinigt in eine Festphasen-4CC eingesetzt werden kann.

Pr[MOE-DO3A], der Praseodymkomplex eines Tetraazacyclododecans: ein In-vivo-NMR-Thermometer

Klaus Roth*, G. Bartholomae, H. Bauer, T. Frenzel, S. Köbler, J. Platzek, B. Radüchel und H.-J. Weinmann

Die meisten biochemischen Reaktionskaskaden sind exotherm, so daß die räumliche Temperaturverteilung innerhalb eines lebenden Organismus die metabolischen Aktivitäten direkt widerspiegelt. Die NMR-Spektroskopie ist wegen ihrer Nicht-invasivität prinzipiell eine ideale Technik zur Temperaturmessung in vivo und bietet sich hauptsächlich zum Nachweis und zur Lokalisierung von Tumoren, Entzündungsprozessen

[*] Prof. Dr. K. Roth

Dahlem Konferenzen der Freien Universität Berlin
Thielallee 66, D-14195 Berlin
Telefax: Int. + 30/838-73604
E-mail: dahlem@zedat.fu-berlin.de

G. Bartholomae, Dr. H. Bauer, Dr. T. Frenzel, S. Köbler, Dr. J. Platzek, Dr. B. Radüchel, Dr. H.-J. Weinmann
Forschungslaboratorien der Schering AG
D-13342 Berlin

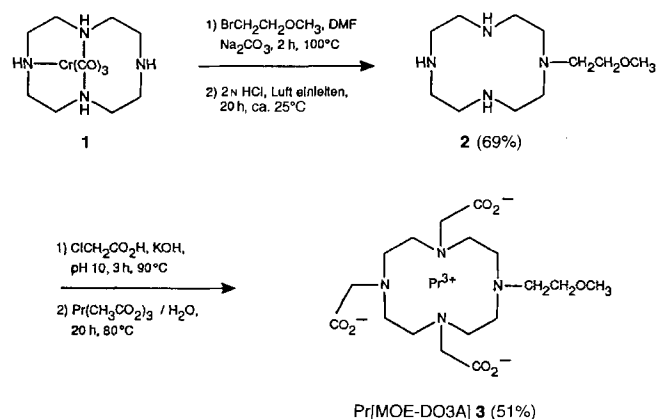
und Infarkten an. Weiterhin können Hyperthermie-Therapien zur Zerstörung maligner Tumore^[1, 2] verfolgt werden, da über die räumliche Temperaturverteilung die in der Zielregion tatsächlich abgegebene Wärmemenge kontrolliert werden kann. Leider sind alle bisher für die hochauflösende NMR-Spektroskopie entwickelten Thermometer nicht für In-vivo-Anwendungen geeignet, da die Mehrheit der Referenzverbindungen in Wasser unlöslich und/oder toxisch sind^[3–8]. Unseres Wissens ist bisher nur Perfluortributylamin als Thermometer in vivo eingesetzt worden^[9], jedoch ist dessen Anwendungsbereich sehr begrenzt, da diese mit Wasser nicht mischbare Verbindung in die interessierende Region direkt in Form kleiner Bläschen eingespritzt werden muß.

Wir haben einen neuartigen Typ von wasserlöslichen In-vivo-NMR-Temperatursonden auf der Basis von paramagnetischen Lanthanoid-Chelatkomplexen entwickelt. Diese Verbindungskategorie ist chemisch eng verwandt mit den auf Gadoliniumkomplexen basierenden NMR-Kontrastmitteln, die heute routinemäßig in der klinischen MR-Bildgebung (Kernspintomographie) eingesetzt werden. Als Temperatursonden eignen sich diese Komplexe aus folgendem Grund: Für die chemische Verschiebung δ_{obs} eines Atomkerns in einer paramagnetischen Verbindung gilt^[10, 11] die Beziehung (a), in der der diamagnetische

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{dia}} + \delta_{\text{con}} + \delta_{\text{dip}} \quad (\text{a})$$

Term, δ_{dia} , klein und in erster Näherung temperaturunabhängig ist, während die beiden anderen Terme, δ_{con} und δ_{dip} , stark temperaturabhängig sind^[12, 13]. δ_{con} , der Kontaktterm, beschreibt den Elektronenspintransfer vom Lanthanoid-Ion zum beobachteten Atomkern und δ_{dip} , der dipolare Term, die Wechselwirkung zwischen dem magnetischen Dipolfeld des Lanthanoid-Ions und dem beobachteten Atomkern.

Wir haben bereits eine Reihe von paramagnetischen Chelatkomplexen^[14] auf ihre Eignung als NMR-Thermometer hin untersucht: $\text{Pr}[\text{MOE-DO3A}] \mathbf{3}$, der Praseodymkomplex des Stickstoffliganden 10-(2-Methoxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetat^[15], erwies sich dabei bisher als erfolgversprechendste Verbindung.



Vorstufe für $\mathbf{3}$ war das Monoalkylierungsprodukt $\mathbf{2}$, das durch Alkylierung des Tricarbonylchromkomplex von Cyclen, $\mathbf{1}$ ^[16], mit (2-Bromethyl)methylether erhältlich ist. Seine Umsetzung mit Monochloressigsäure^[17] und die anschließende Komplexbildung mit Praseodymtriacetat ergab den Komplex $\mathbf{3}$. Dieser ist thermodynamisch sehr stabil ($\lg K = 19.2 \pm 0.1$ ^[18]) und gut verträglich (LD_{50} (Maus) = $12.5 \text{ mmol kg}^{-1}$). Seine Verträglichkeit ist mit den Verträglichkeiten der in der klinischen

Diagnostik routinemäßig als Kontrastmittel eingesetzten Gadolinium-Chelatkomplexe vergleichbar.

Die große Zahl an Signalen im ^1H -NMR-Spektrum einer wäßrigen Lösung von $\mathbf{3}$ (Abb. 1) wird durch die Chiralität des Komplexes verursacht. Im Festkörper ist das Praseodym-Ion

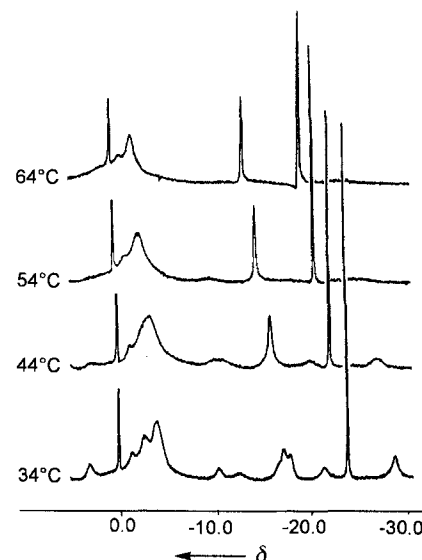


Abb. 1. Hochauflöstes 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum einer 5 mM Lösung von $\mathbf{3}$ in D_2O bei mehreren Temperaturen. Die Verschiebungen beziehen sich auf das Protonensignale des Lösungsmittels ($\delta = 0$). Für jedes Spektrum wurden 64 FIDs mit einer Wiederholzeit von 0.5 s aufsummiert. Es wurde keine Filterfunktion in der Zeitdomäne angewendet.

wie in verwandten Lanthanoidkomplexen^[19–21] neunfach koordiniert. Eine intramolekulare Racemisierung in Lösung führt zu mit der Temperatur variierenden Linienbreiten im ^1H -NMR-Spektrum, wobei die Breite des Signals der Methoxyprotonen bei $\delta \approx -24$ (bezogen auf Wasser) im Gegensatz zu den anderen Signalbreiten im untersuchten Temperaturbereich nahezu unverändert bleibt (Abb. 1). Die stark temperaturabhängige chemische Verschiebung dieses Signals ($\Delta\delta_{\text{obs}} = 0.131 \text{ ppm K}^{-1}$) ist die Basis des NMR-Thermometers.

Die meßtechnische Erfassung der ^1H -NMR-Signale von Verbindungen im millimolaren Konzentrationsbereich in vivo wird durch das intensive Signal des Gewebewassers stark erschwert, da der große dynamische Bereich wegen der begrenzten Auflösung des Analog-Digital-Umwandlers^[22] zu einem schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis führt. Da die Frequenzdifferenz zwischen den Signalen der Methoxyprotonen von $\mathbf{3}$ und denen der Protonen des Gewebewassers relativ groß ist (24 ppm), kann hier jedoch mit einer ganzen Reihe von Meßtechniken, z. B. durch selektive Anregung der Methoxyprotonen, selektive Sättigung des Wassersignals und Verwendung von Tiefpass-Audiofiltern, die Standardbestandteile jedes NMR-Spektrometers oder -Tomographen sind, das Wassersignal einfach und sehr wirkungsvoll unterdrückt werden.

Im klinisch relevanten Bereich hängt die chemische Verschiebung der Methoxyprotonen von $\mathbf{3}$ linear von der Temperatur ab. Die Eichkurve wurde in Rinderplasma bestimmt, das in seiner Zusammensetzung der extrazellulären Matrix entspricht, in der sich $\mathbf{3}$ in vivo verteilt. Andere physiologische Parameter, wie der pH-Wert (± 1 pH-Einheit) und die Konzentration (zwischen 0.2 und 10 mM), sind im Rahmen der experimentellen Genauigkeit ohne Einfluß. Die Eichkurve (Korrelationskoeffizient = 0.998) ergibt sich als Gleichung (b).

$$T [^\circ\text{C}] = 210.2 - 7.634 \delta_{\text{obs}} \quad (\text{b})$$

In der ersten In-vivo-Anwendung des neuen NMR-Thermometers verfolgt wird die Änderung der Körpertemperatur einer anästhesierten Ratte. 30 Minuten nach Beginn der Anästhesie wurde 1 mmol **3** pro kg Körpergewicht intravenös appliziert. Das ^1H -NMR-Spektrum wurde mit einer über der Leber positionierten Oberflächenspule gemessen. In dieser Anordnung entspricht das beobachtete Körpervolumen im wesentlichen der Leber (unteres Spektrum in Abb. 2). Anschließend wurde der auf einem beheizbaren Wasserbett ruhende Körper des Tieres um einige Grad erwärmt und das Spektrum erneut registriert (oberes Spektrum in Abb. 2).

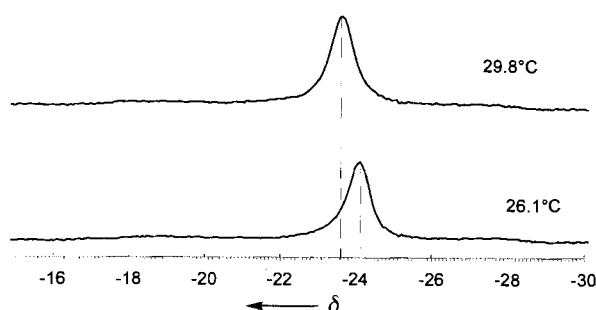


Abb. 2. In-vivo- ^1H -NMR-Spektrum der Leber einer anästhesierten Ratte nach intravenöser Gabe von 1 mmol **3** pro kg Körpergewicht. Das ^1H -NMR-Signal der Methoxyprotonen wurde mit einem frequenzselektiven 4-ms-Gauß-Puls angeregt und mit einer über der Leber platzierten Oberflächenspule (Durchmesser 2 cm) registriert. 1500 FIDs wurden mit einer Wiederholzeit von 0.16 s aufsummiert, woraus sich eine Gesamtmeßzeit von etwa 4 min ergab. Die aus der chemischen Verschiebung errechneten Temperaturen stimmen mit den rektal mit einem Thermoelement direkt gemessenen überein. Oberes Spektrum: anästhesierte Ratte, gelagert auf einem beheizten Wasserbett (Wasserbetttemperatur 44 °C); unteres Spektrum: anästhesierte Ratte ohne externe Wärmezufuhr.

Obwohl die Volumenselektion in dieser ersten In-vivo-Anwendung nur durch eine einfache Oberflächenspule erzielt wurde, kann **3** als Thermometer auch bei aufwendigeren Lokalisierungsmethoden^[23] verwendet werden. Die transversale Relaxationszeit T_2 der Methoxyprotonen von etwa 10 ms ermöglicht auch den Einsatz kurzer Spinechosequenzen zur Volumenselektion. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 der Methoxyprotonen von 47 ms (Rinderplasma) läßt sehr kurze Wiederholzeiten bei der Spektrenakkumulation zu. Wegen der hohen Empfindlichkeit und Genauigkeit des $\text{Pr}[\text{MOE-DO3A}]$ -Thermometers sollten prinzipiell Temperaturverteilungs-Tomogramme gemessen werden können^[24], um so Regionen mit abnormer metabolischer Aktivität einfach zu identifizieren und zu lokalisieren oder die Temperatur in definierten Bereichen bei auf Wärmeabgabe basierenden Therapien (z. B. Laser-induzierter Thermotherapie, Hyperthermie) zu kontrollieren.

Eingegangen am 12. Juli,
veränderte Fassung am 12. Dezember 1995 [Z8204]

Stichworte: Chelatliganden · In-vivo-NMR-Spektroskopie · Lanthanoidverbindungen · NMR-Spektroskopie

- [1] J. L. Meyer, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 4745s–4751s.
- [2] L. F. Fajardo, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 4826s–4835s.
- [3] M. L. Martin, J.-J. Delpuech, G. J. Martin, *Practical NMR Spectroscopy*, Heyden, London, **1980**.
- [4] R. K. Gupta, P. Gupta, *J. Magn. Reson.* **1980**, *40*, 587–589.
- [5] G. L. Levy, J. T. Bailey, D. A. Wright, *J. Magn. Reson.* **1980**, *37*, 353–356.
- [6] P. E. Peterson, *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 298–303.
- [7] M. J. Forster, D. G. Gillies, R. W. Matthews, *J. Magn. Reson.* **1985**, *65*, 497–500.
- [8] K. Roth, *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 429–431.

- [9] B. A. Berkowitz, J. T. Handa, C. A. Wilson, *NMR Biomed.* **1992**, *5*, 65–68.
- [10] R. S. Drago, J. I. Zink, R. M. Richman, W. D. Perry, *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 371–376, 464–467.
- [11] C. N. Reilly, B. W. Good, J. F. Desreux, *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2110–2116.
- [12] B. Bleaney, *J. Magn. Reson.* **1972**, *8*, 91–100.
- [13] R. M. Golding, P. Pyykkö, *Mol. Phys.* **1973**, *26*, 1389–1396.
- [14] S. Hoeft, K. Roth, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 869–873.
- [15] Patentanmeldung DE-A 4318369, **1994**.
- [16] J.-J. Yaouanc, N. LeBris, G. LeGall, J.-C. Clement, H. Handel, H. des Abbayes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 206–207.
- [17] H. Stetter, W. Frank, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 760; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 686.
- [18] E. Brücher, E. Toth, persönliche Mitteilung.
- [19] J. P. Dubost, J. M. Leger, M. H. Langlois, D. Meyer, M. Schaefer, *C. R. Acad. Sci. Ser. 2*, **1991**, *312*, 349–354.
- [20] M. R. Spirelet, J. Rebizant, J. F. Desreux, M. F. Loncin, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 359–363.
- [21] C. A. Chang, *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* **1991**, *28*, 237–241.
- [22] B. J. Kimber, K. Roth, J. Feeney, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1026–1030.
- [23] G. B. Matson, M. W. Weiner in *Magnetic Resonance Imaging* (Hrsg.: D. D. Stark, W. G. Bradley), The C. V. Mosby Company, St. Louis, USA, **1988**.
- [24] L. D. Hall, S. L. Talagala, *J. Magn. Reson.* **1985**, *65*, 501–505.

Addition organischer 1,3-dipolarer Verbindungen an eine Bindung zwischen frühem und spätem Übergangsmetall (Zr-Ir): Mechanismus der Stickstoffabspaltung aus einem Organoazido-Komplex unter Bildung eines Komplexes mit verbrückenden Imidoliganden**

Tracy A. Hanna, Anne M. Baranger und Robert G. Bergman*

Organische Azide werden in der Chemie der Übergangsmetalle vielfach als Quellen von $:\text{NR}$ -Bausteinen zur Synthese von Imidometallkomplexen verwendet^[1–3]. Wird z.B. eine Metall-Metall-Bindung mit einem organischen Azid umgesetzt, so bildet sich in der Regel ein Komplex mit einem verbrückenden Imidoliganden^[4, 5]. Dennoch ist trotz der häufigen Anwendung dieser Standardmethode nur wenig über den Mechanismus dieser Reaktion sowohl bei ein-^[6, 7] als auch bei zweikernigen Komplexen bekannt. Wir konnten nun zeigen, daß sowohl Azide als auch Diazoverbindungen glatt und ohne Stickstoffabspaltung an die polarisierte Metall-Metall-Bindung eines Heterozweikernkomplexes mit einem frühen und einem späten Übergangsmetall addieren – wodurch neue Heterodimetalladdukte mit sehr ähnlichen Festkörperstrukturen entstehen – und daß das Addukt der Diazoverbindung weder bei Erwärmen noch bei Bestrahlung reagiert. Die Thermolyse der Azidokomplexe dagegen führt glatt zu N_2 und den entsprechenden Komplexen mit frühem und spätem Übergangsmetall, die verbrückende Imidoliganden enthalten. Eine kinetische Studie der Reaktion des

[*] Prof. R. G. Bergman, T. A. Hanna, Dr. A. M. Baranger
Department of Chemistry, University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)
Telefax: Int. + 510/642-7714
E-mail: rgberg@violet.berkeley.edu

[**] Wir danken Dr. F. J. Hollander, dem Leiter der Abteilung für Röntgenstrahlbeugung der University of California, Berkeley (CHEXRAY), der die Strukturen der Verbindungen **2**, **3** und **4** im Kristall bestimmt hat, sowie den Professoren T. Don Tilley und K. N. Raymond für hilfreiche Diskussionen. Finanziell wurde diese Arbeit von der National Science Foundation (Förder-Nr. CHE-9113261) unterstützt. Darüber hinaus danken wir der Johnson Matthey Aesar/Alpha Corporation für eine Spende von Iridiumtrichlorid.