

Direkter NMR-spektroskopischer Nachweis eines Lanthanoid-koordinierten Wassermoleküls, dessen Austauschgeschwindigkeit von der Konfiguration des Komplexes abhängt

Silvio Aime,* Alessandro Barge, Mauro Botta, Alvaro S. De Sousa und David Parker

Mit der Entwicklung von Magnetic-Resonance-Imaging(MRI)-Techniken für die medizinische Diagnostik nahm das Interesse an der Untersuchung wasserlöslicher paramagnetischer Metallkomplexe als Kontrastmittel explosionsartig zu.^[1] Kontrastmittel erhöhen in den Gewebebereichen, in denen sie sich verteilen, die Relaxationsgeschwindigkeit der Wasserprotonen und verbessern so den Bildkontrast erheblich. Für klinische Untersuchungen werden gegenwärtig Chelatkomplexe des Gd^{III}-Ions eingesetzt, das aufgrund seines großen magnetischen Moments und seiner langen Relaxationszeit (T_{1e}) besonders geeignet ist. Verantwortlich für die effizientere Relaxation ist die dipolare Wechselwirkung zwischen dem magnetischen Moment der Elektronen des Gd^{III}-Ions und den Kernspins der Wasserprotonen in der inneren und äußeren Koordinationssphäre des Komplexes.^[1, 2] Die Effizienz des Prozesses hängt vorwiegend von der Zahl q der an das Metallion gebundenen Wassermoleküle, deren Geschwindigkeit des Austausches mit dem umgebenden Wasser (k_{ex}) und der Geschwindigkeit der molekularen Reorientierung ab. Besonders wichtig ist die mittlere Lebensdauer τ_M ($\tau_M = 1/k_{ex}$), da sie direkt zur Modulation der dipolaren Elektronen-Kern-Wechselwirkung beiträgt und die Effizienz der paramagnetischen Wechselwirkung mit dem umgebenden Wasser bestimmt. Die Geschwindigkeit des Austausches koordinierter Wassermoleküle in Lanthanoid(III)-Komplexen ist somit für die Entwicklung neuer Kontrastmittel für MRI-Verfahren von größter Bedeutung. Während die τ_M -Werte für Ln^{III}-Aqua-Ionen im ns-Bereich liegen,^[3] wurden für eine Reihe von Gd^{III}-Chelatkomplexen mit $q = 1$ beträchtlich höhere Werte erhalten, weshalb die Relaxationseffizienz eines auf diesen Komplexen beruhenden Kontrastmittels beeinträchtigt sein kann.^[4]

Unter den verschiedenen Komplexen, die bei MRI-Verfahren als Kontrastmittel eingesetzt werden, sollte [Gd(dota)]⁻ (dota = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) wegen seiner hohen thermodynamischen und kinetischen Stabilität am besten geeignet sein. Aufgrund der langen Relaxationszeit T_{1e} des Gd^{III}-Ions lassen sich Gd^{III}-Komplexe NMR-spektroskopisch jedoch nicht untersuchen. Die in Lösung vorliegende Struktur wurde daher aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des analogen [Eu(dota)]⁻ abgeleitet. Wie berichtet wurde, liegt [Eu(dota)]⁻ in Form zweier Isomere **M** und **m** vor, deren makrocyclischen Ringe jeweils

eine quadratische [3333]-Konformation aufweisen, die sich aber in der Anordnung der Acetat-Seitenarme unterscheiden, so daß eine quadratisch-antiprismatische bzw. eine verdrückt-antiprismatische Geometrie resultiert (siehe Schema 1).^[5] Bei Raumtemperatur wandeln sich die beiden Isomere langsam ineinander um und zeigen im ¹H-NMR-Spektrum zwei Sätze von jeweils sechs Signalen für den C_4 -symmetrischen Ring und die diastereotopen CH₂CO-Protonen. Wegen des schnellen Austausches bezüglich der NMR-Zeitskala ($k_{ex} = 4.1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ bei 298 K; aus ¹⁷O-NMR-Spektren von [Gd(dota)]⁻) konnte das Signal des koordinierten Wassermoleküls nicht beobachtet werden (dies gilt auch für andere [Ln(dota)]⁻-Chelatkomplexe).^[6] Vor kurzem berichteten wir über einen Gd^{III}-Komplex mit einem dota-artigen Liganden, der statt der vier Carboxylatgruppen jeweils eine *N*-Carbamoylmethyl-Einheit enthält und mit dem die mittlere Lebensdauer der koordinierten Wassermoleküle deutlich höher ist.^[7] Der langsame Austausch resultiert aus der stärkeren Gd-OH₂-Wechselwirkung sowie stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen zu benachbarten Anionen. Unserer Meinung nach kann der langsame Austausch des koordinierten Wassers in derartigen Komplexen wertvolle Einblicke in die Beziehung zwischen der in Lösung vorliegenden Struktur des Ln^{III}-Chelatkomplexes und der Austauschgeschwindigkeit des Wassers bieten.

Wir haben den Eu^{III}-Komplex mit dem makrocyclischen Liganden dotam (dotam = 1,4,7,10-Tetrakis(carbamoylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) untersucht. Abbildung 1

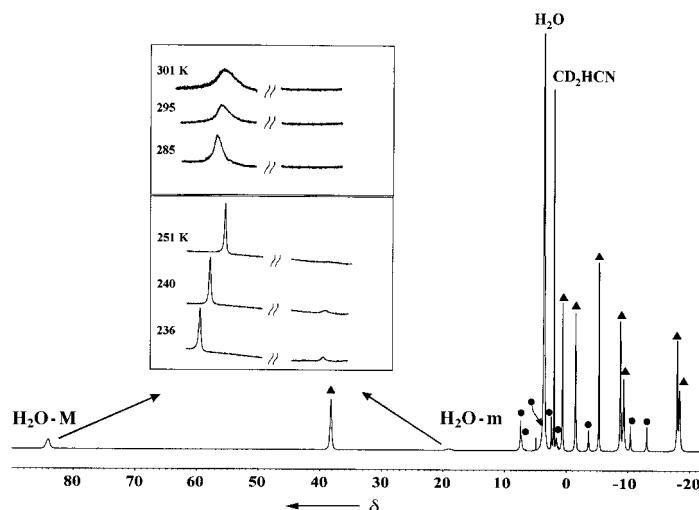
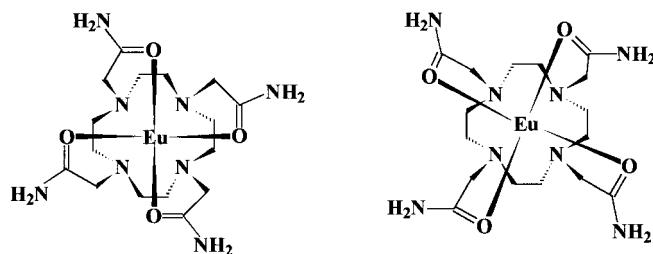


Abb. 1. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum von [Eu(dotam)](SO₃CF₃)₃ in CD₃CN bei 232 K. Die Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen sind in den Einschüben dargestellt; die gespreizten Regionen entsprechen denen, in denen die Signale der koordinierten Wassermoleküle der beiden Isomeren des Komplexes auftreten. Die Symbole ▲ und ● beziehen sich auf die Ligandsignale des **M**- bzw. **m**-Isomers.

zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von [Eu(dotam)]³⁺ in CD₃CN bei 232 K. Die Verbindung liegt als Mischung der Isomeren **M** und **m** vor, deren ¹H-NMR-Signale denen der Stammverbindung [Eu(dota)]⁻ ähneln (Schema 1). Dies wurde durch ein 2D-EXSY-NMR-Experiment bei 274 K in D₂O bestätigt, welches eine Zuordnung der Signale ermöglichte.^[5b] Zusätz-

[*] Prof. S. Aime, Dr. A. Barge, Dr. M. Botta
Dipartimento di Chimica I.F.M., Università di Torino
Via P. Giuria 7, I-10125 Torino (Italien)
Fax: (+390) 11-670-7524
E-mail: aime@ch.unito.it
Dr. A. S. De Sousa, Prof. D. Parker
Department of Chemistry, Durham University
South Road, DH1 3LE Durham (Großbritannien)

**M**

Schema 1. Schematische Darstellung der beiden Diastereomere von $[\text{Eu}(\text{dotam})]^{3+}$. Das Wassermoleköl, welches sich in der apikal Position oberhalb der Ebene der vier Sauerstoffatome befindet, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

lich zu dem für den Liganden erwarteten Signalsatz wird für jedes Isomer ein weiteres Signal (mit doppelt so großer relativer Intensität) bei $\delta = 84.11$ (**M**-Isomer) und 19.03 (**m**-Isomer) beobachtet, das dem jeweils an das Eu^{III} -Ion koordinierten Wassermoleköl zugeordnet wird. Die Zuordnung wurde durch Aufnahme eines ^2H -NMR-Spektrums einer $[\text{Eu}(\text{dotam})]^{3+}$ -Probe in CH_3CN nach H/D-Austausch mit D_2O bei 232 K bestätigt. Die ^2H -Signale der nichtkoordinierten sowie der in den **M**- und **m**-Isomeren komplexierten Wassermoleküle entsprechen eindeutig jenen des ^1H -NMR-Spektrums. Darüber hinaus zeigt das ^2H -NMR-Spektrum Signale bei $\delta = -5.6$ und 1.4 , die auf einen ^2H -Austausch der Protonen der $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -Gruppe zurückzuführen sind.

Für das **m**-Isomer beobachtet man bei Temperaturerhöhung im ^1H -NMR-Spektrum eine kontinuierliche Linienverbreiterung des Wassersignals, welches bei 243 K verschwindet (siehe Einschub in Abb. 1). Für das **M**-Isomer tritt diese Linienverbreiterung erst oberhalb von 273 K auf. Im Temperaturbereich $223\text{--}303\text{ K}$ wird das Signal des freien Wassers ($\delta_{\text{H}} = 3.57$) zunächst breiter (maximale Linienbreite bei 248 K), dann schärfer und oberhalb von 283 K wieder breiter. Die selektive Anregung der Protonen des nichtkoordinierten Wassers bei 232 K führt zur Sättigung des Wassersignals des **m**-Isomers, während das entsprechende Signal des **M**-Isomers bei 283 K gesättigt wird. Dies deutet auf einen chemischen Austausch zwischen freiem und gebundenem Wasser hin, der in beiden Isomeren unterschiedlich schnell abläuft. Durch Linienformanalyse wurden die Austauschgeschwindigkeiten bei verschiedenen Temperaturen und daraus die Aktivierungsparameter bestimmt: **M**-Isomer: $\Delta H^\ddagger = 79.0(\pm 1.9)\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = 65.7(\pm 6.5)\text{ J mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$; **m**-Isomer: $\Delta H^\ddagger = 79.0(\pm 2.5)\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = 110.8(\pm 10.4)\text{ J mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$.

Unter der Annahme, daß der Austausch dissoziativ erfolgt, wie es für neunfach koordinierte Ln^{III} -Komplexe üblich ist,^[6] steht unser Befund in Einklang damit, daß das Wassermoleköl sehr viel leichter aus dem **m**- als dem **M**-Isomer freigesetzt wird ($\tau_{\text{M}} = 1.88 \times 10^{-5}$ bzw. $4.16 \times 10^{-3}\text{ s}$, 298 K). Die Ergebnisse belegen erstmals, daß die Geschwindigkeit des Wasseraustausches von geringfügigen Strukturänderungen beeinflußt wird. Dies ist für das Design effizienterer Kontrastmittel für MRI-Techniken wichtig. Tatsächlich erschien es bisher allein durch Variation der Ladung der Komplexe möglich, die Austauschgeschwindigkeit des koordinierten Wassers, die die

optimale Relaxationseffizienz ganz wesentlich bestimmt, zu beeinflussen. Die Suche nach wirksameren Kontrastmitteln auf der Basis von Koordinationsverbindungen mit dota-artigen Liganden könnte sich somit auf Systeme stützen, die strukturell dem **m**-Isomer ähneln. Kürzlich konnten wir zeigen, daß diese Struktur durch Einführung sperriger Substituenten am Methylenkohlenstoffatom der Acetat-Seitenarme in $[\text{Ln}(\text{dota})]^-$ -Komplexen bevorzugt wird.^[8]

Experimentelles

Der dotam-Ligand wurde nach Lit. [9] hergestellt. Durch Umsetzung stöchiometrischer Mengen von Trifluormethansulfonsäure und Eu_2O_3 in Wasser unter Rückfluß (0.5 h) erhielt man $\text{Eu}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$.^[10] Unter N_2 wurde $\text{Eu}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ (0.37 mmol) in 50 mL wasserfreiem Acetonitril 30 min unter Rückfluß erhitzt und dann mit einer Lösung von dotam (0.37 mmol) in wasserfreiem Methanol (25 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nochmals 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Dichlormethan ausgefällt. Ausbeute: 61 %. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN (500 μL) und H_2O (5 μL), 232 K, TMS): Isomer **M**: $\delta = -18.37$ (CH_2CONH_2), -18.00 (CH_2CONH_2), -9.31 (Ring- CH_2 , äquatorial), -8.78 (Ring- CH_2 , axial), -5.31 (CH_2CONH_2), -1.52 (CH_2CONH_2), 0.61 (Ring- CH_2 , äquatorial), 38.16 (Ring- CH_2 , axial); Isomer **m**: $\delta = -13.10$ (Ring- CH_2 , äquatorial), -10.41 (CH_2CONH_2), -3.64 (CH_2CONH_2), -1.52 (Ring- CH_2 , axial), 2.43 (CH_2CONH_2), 3.57 (CH_2CONH_2), 7.40 (Ring- CH_2 , axial), 7.41 (Ring- CH_2 , äquatorial).

Die Werte für k_{ex} wurden durch Linienformanalyse der experimentell erhaltenen Spektren mit einer Routine des DNMR-SIM-Simulationsprogrammes für dynamische NMR-Spektren (Version 1.00, 1994) von G. Haegle und R. Fuhrer, Institut für Anorganische und Strukturchemie I, Universität Düsseldorf erhalten. Das Programm steht im Internet zur Verfügung.

Eingegangen am 2. März,
veränderte Fassung am 14. Mai 1998 [Z11544]

Stichwörter: Lanthanoide • Makrocyclische Liganden • NMR-Spektroskopie • Wasseraustausch

- [1] a) R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927; b) J. A. Peters, J. Huskens, D. J. Raber, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *28*, 283–350; c) S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 19–29.
- [2] a) I. Bertini, C. Luchinat, *NMR of Paramagnetic Molecules in Biological Systems*, Benjamin/Cummings, Menlo Park, **1996**; b) S. H. Koenig, R. D. Brown III, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1990**, *22*, 487–567.
- [3] a) R. V. Southwood-Jones, W. L. Earl, K. E. Newman, A. E. Merbach, *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 5909–5917; b) C. Cossy, L. Helm, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1973–1979.
- [4] a) S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. Paoletti, P. L. Anelli, F. Uggeri, M. Virtuani, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4707–4711; b) G. Gonzalez, D. H. Powell, V. Tissières, A. E. Merbach, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 53–59; c) S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. Geminatti Crich, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 470–479.
- [5] a) S. Aime, M. Botta, G. Ermondi, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4291–4299; b) S. Hoeft, K. Roth, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 869–873.
- [6] D. H. Powell, O. M. Ni Dhubhghaill, D. Pubanz, L. Helm, Y. S. Lebedev, W. Schlaepfer, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9333–9346.
- [7] S. Aime, A. Barge, M. Botta, A. De Sousa, D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4767–4768.
- [8] S. Aime, M. Botta, E. Terreno, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] S. Amin, J. R. Morrow, C. H. Lake, M. R. Churchill, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 824–826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 773–775.
- [10] P. H. Smith, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3469–3477.