

# MRI-Kontrastmittel mit hoher Relaxivität: Komplexchemie im Dienste medizinischer Bildgebung

Eric J. Werner, Ankona Datta, Christoph J. Jocher und Kenneth N. Raymond\*

Kernspintomographie · Kontrastmittel · Lanthanoide ·  
Ligandendesign · O-Liganden

**U**m die klinischen Anwendungsmöglichkeiten der Kernspintomographie (MRI) zu verbessern, wird intensiv nach effizienteren Kontrastmitteln gesucht. Dazu müssen die Koordinationschemie von Gadolinium(III) und die Parameter, die seine Wirksamkeit als Protonenrelaxationsagens beeinflussen, berücksichtigt werden. Will man jeden Parameter optimieren, so sind auch Eigenschaften wie Löslichkeit und In-vivo-Toxizität zu beachten, was die Entwicklung sicherer und starker Relaxationsagentien zu einem anspruchsvollen Ziel macht. Dieser Kurzaufsatz stellt die neuesten Fortschritte auf diesem Gebiet vor, wobei ein besonderes Augenmerk auf Gadolinium(III)-Hydroxypyridinon-Chelatkomplexen liegt.

## 1. Einleitung

Die Kernspintomographie (magnetic resonance imaging, MRI) hat sich zu einer wichtigen Diagnosetechnik entwickelt, die ohne den Einsatz schädlicher ionisierender Strahlung hochauflöste dreidimensionale Bilder von Weichgewebe liefert.<sup>[1]</sup> Die Signalintensität der MRI hängt von der Relaxationsgeschwindigkeit der Wasserprotonen in vivo ab und kann durch die Verabreichung von Kontrastmitteln vor der Messung verstärkt werden. Diese enthalten paramagnetische Metallionen und sind um so wertvoller, je mehr sie die Relaxationsgeschwindigkeit der Spins umgebender Wasserprotonen (d. h. die Relaxivität) konzentrationsabhängig steigern. Gadolinium(III) mit seinem großen magnetischen Moment und der langen Elektronenspin-Relaxationszeit ist ein ideales Metallzentrum für solche Protonenrelaxationsverbindungen.<sup>[2,3]</sup> Freies Gd<sup>III</sup> ist toxisch (die LD<sub>50</sub> in Mäusen beträgt 0.2 mmol kg<sup>-1</sup>),<sup>[4]</sup> sodass stabile Chelatkomplexe verabreicht werden müssen, um die Freisetzung des Metallions in vivo zu verhindern. Daher bleibt die Entwicklung von Liganden für

stark relaxierende Verbindungen zum Einsatz in Bildgebungsverfahren ein lohnendes Ziel.

Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über Fortschritte auf dem Gebiet der Kontrastmittel, wobei wir ein besonderes Augenmerk auf die von uns untersuchte Verbindungsklasse der Hydroxypyridinone legen. Die Prinzipien, auf denen die Wirksamkeit der Kontrastmittel beruht, werden im Zusammenhang mit der Komplexchemie des Gd<sup>III</sup>-Ions diskutiert. Für eine detaillierte Darstellung der Theorie sei der Leser auf Übersichten zum Thema verwiesen.<sup>[1-3,5]</sup> Wir werden hier nur auf einige aktuelle Versuche eingehen, die Effizienz durch Strukturveränderungen der kommerziellen Aminocarboxylatliganden zu verbessern.

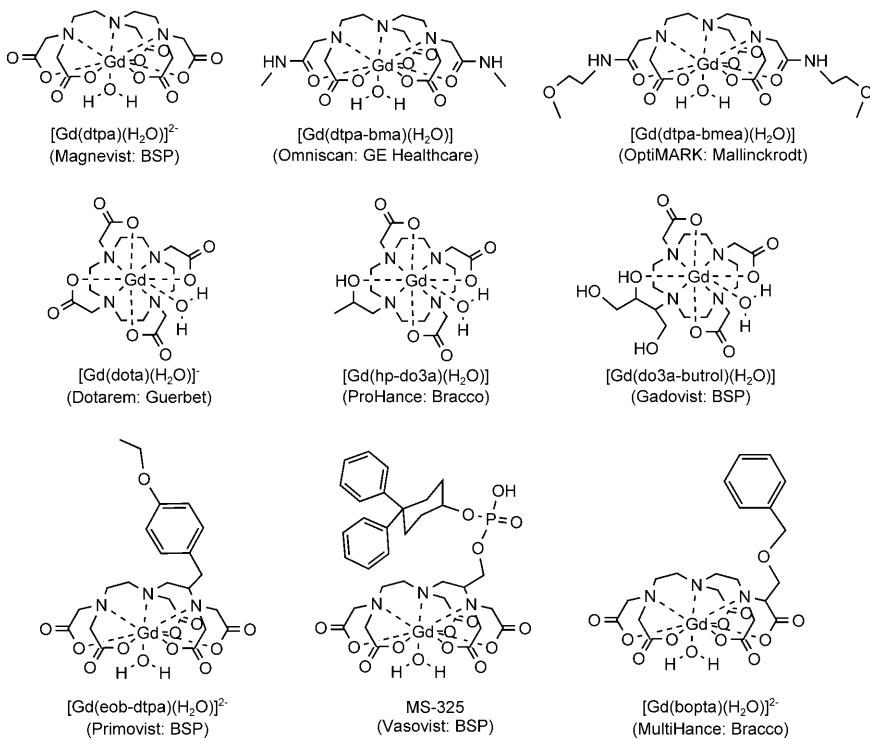
### 1.1. MRI-Kontrastmittel

Paramagnetische Kontrastmittel verstärken den Kontrast in einem MR-Bild, indem sie sich in einem bestimmten Gewebe anreichern und die Relaxationsgeschwindigkeit der Wasserprotonen in der unmittelbaren Umgebung dieses Gewebes erhöhen.<sup>[2,6]</sup> Die Tragfähigkeit eines solchen Konzepts wurde zuerst für Mangan(II)-Salze nachgewiesen, mit deren Hilfe sich Gewebe im Tierversuch unterscheiden ließen.<sup>[7,8]</sup> Seit diesen frühen Experimenten ist Gd<sup>III</sup> das meistverwendete Metall in paramagnetischen Kontrastmitteln. Die sieben ungepaarten Elektronen von Gd<sup>III</sup> und die relativ lange elektronische Relaxationszeit machen das Lanthanoid zu einem effizienten Protonenrelaxationsagens. Gadolinium(III)-Verbindungen sind seit 1988 als Kontrastmittel zugelassen und auch heute noch in der klinischen Diagnostik weiter verbreitet als etwa Systeme mit Eisenoxid-Partikeln und auf Mangan(II)-Basis.<sup>[2,5]</sup> Bemerkenswert ist, dass diese Kontrastmittel zwar die longitudinale und die transversale Rela-

[\*] Dr. A. Datta, Dr. C. J. Jocher, Prof. K. N. Raymond  
Department of Chemistry  
University of California, Berkeley, CA 94720 (USA)  
Fax: (+1) 510-486-5283  
E-Mail: raymond@socrates.berkeley.edu  
Homepage: <http://www.cchem.berkeley.edu/kngrp/home.html>  
Dr. E. J. Werner  
Department of Chemistry and Physics  
Armstrong Atlantic State University  
11935 Abercorn Street, Savannah, GA 31419 (USA)

xationsgeschwindigkeit vergrößern, dass im Gewebe aber die prozentuale Veränderung der longitudinalen Geschwindigkeit ( $1/T_1$ ) viel größer ist. Daher lassen sich solche Verbindungen am besten mit  $T_1$ -gewichteten Messungen abbilden.<sup>[2]</sup>

Die am häufigsten eingesetzten Kontrastmittel sind in Abbildung 1 zusammengestellt. Alle Verbindungen enthalten



**Abbildung 1.** Kommerzielle MRI-Kontrastmittel auf Aminocarboxylatbasis (BSP = Bayer Schering Pharma AG).

Polyaminocarboxylatliganden mit Stickstoff- und Sauerstoff-Donoratomen zur Komplexierung des  $Gd^{III}$ -Ions. Die ersten sechs Komplexe sind unspezifisch und verbleiben im Extrazellulärraum; sie verteilen sich nach der intravaskulären Injektion schnell zwischen dem Plasma und dem Interstitium und werden mit Halbwertszeiten von etwa 1.6 h über die Niere ausgeschieden.<sup>[9,10]</sup> Die übrigen drei dtpa-Derivate,  $[Gd(eob-dtpa)(H_2O)]^{2-}$ , MS-325 und  $[Gd(bopta)(H_2O)]^{2-}$ , verteilen sich gewebespezifisch. Der Komplex MultiHance reichert sich im Leber-Gallen-Trakt an und dient zur Abbildung der Leber,<sup>[2,11,12]</sup> während MS-325 nichtkovalent an humanes Serumalbumin (HSA) bindet, das in großen Mengen im Blut vorkommt. Nach der Bindung an HSA nimmt die Protonenrelaxationseffizienz von MS-325 zu, und durch die längeren Verweilzeiten im Organismus wird eine MR-Angiographie möglich.<sup>[13-15]</sup> Allen kommerziellen Verbindungen auf Aminocarboxylatbasis gemeinsam ist ein achtzähniger Ligand, der nur eine Koordinationsstelle für ein Wassermolekül in der inneren Sphäre offenlässt. Die daraus folgende niedrige Hydrationszahl  $q = 1$  schränkt die Effizienz der Komplexe als Relaxationsagentien ein (siehe Abschnitt 2).



Eric J. Werner erhielt seinen B.S. in Chemie von der University of Florida im Jahr 2002 und promovierte in der Arbeitsgruppe von Prof. K. N. Raymond an der University of California in Berkeley (2007) über die Synthese und Evaluierung von MRI-Kontrastmitteln mit hoher Relaxivität. Im August 2007 trat er seine jetzige Stellung als Assistant Professor of Chemistry an der Armstrong Atlantic State University in Savannah, Georgia, an.



Christoph Jocher, geboren 1976, studierte Chemie an der Universität Münster und promovierte 2004 bei Prof. F. Ekkehard Hahn mit einer Arbeit über Kupferkomplexe. Er wechselte als Postdoktorand mit DFG-Stipendium an die University of California, Berkeley, wo er sich mit der Stabilitätsbestimmung von Lanthanoidkomplexen befasste. Seit Juli 2007 hat er eine Anstellung bei Continental Tires.



Ankona Datta wuchs in Kharagpur, Indien, auf. Sie legte ihren B.Sc. und M.Sc. in Chemie am Indian Institute of Technology in Kharagpur ab (2000). Anschließend untersuchte sie chirale wasserlösliche Porphyrine für Katalyse und molekulare Erkennung in der Arbeitsgruppe von Prof. John T. Groves an der Princeton University (Promotion 2006). Seitdem ist sie als Postdoktorandin bei Prof. Kenneth N. Raymond an der University of California, Berkeley, tätig, wo sie makromolekulare MRI-Kontrastmittel erforscht.



Kenneth N. Raymond wurde 1942 in Astoria, Oregon, geboren. Sein Studium am Reed College schloss er 1964 mit einem B.A. ab. Nach seiner Promotion an der Northwestern University erhielt er 1967 eine Anstellung an der University of California in Berkeley. Hier wurde er 1974 Associate Professor und 1978 Professor. Im Jahr 2006 wurde er zum Chancellor's Professor ernannt.

## 1.2. Relaxivität und Solomon-Bloembergen-Morgan-Theorie

Kontrastmittel werden anhand ihrer Relaxivität bewertet, d. h. man bestimmt, wie sehr die Relaxationsgeschwindigkeit von Wasserprotonen in Gegenwart der Verbindung bei einer bestimmten Konzentration zunimmt. Die beobachtete Relaxationsgeschwindigkeit der Lösungsmittelprotonen, in diesem Fall der Wasserprotonen, setzt sich aus diamagnetischen und paramagnetischen Anteilen zusammen, wobei der paramagnetische Anteil linear von der Konzentration vorhandener paramagnetischer Verbindungen abhängt. Die Relaxivität ist definiert als die Zunahme der Relaxationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Konzentration der paramagnetischen Verbindung oder als Steigung des Graphs von  $(1/T_i)_{\text{obs}}$  gegen die Konzentration  $[r_i; i=1,2; \text{Gl. (1)}]$ .

$$(1/T_i)_{\text{obs}} = (1/T_i)_{\text{dia}} + r_i [\text{Gd}] \quad (1)$$

Die Verstärkung der paramagnetischen Relaxation enthält einen Beitrag der Protonenrelaxation eines Lösungsmittelmoleküls aus der inneren Koordinationssphäre, das direkt an das  $\text{Gd}^{III}$ -Ion koordiniert ist, und einen Beitrag von Lösungsmittel aus der zweiten Koordinationssphäre und dem freien Lösungsmittel. Gegenwärtig konzentriert man sich hauptsächlich darauf, die longitudinale Relaxivität  $r_{1p}$  der Wasserprotonen aus der inneren Koordinationssphäre zu erhöhen. Aus Gleichung (2) lässt sich ableiten, dass bei hinreichend schnellem Wasseraustausch am  $\text{Gd}^{III}$ -Zentrum (kleine Werte für  $\tau_M$ , die mittlere Verweilzeit des Wassers) die Erhöhung der paramagnetischen Relaxation, die das freie Lösungsmittel erfährt, von der Zunahme der Relaxationsgeschwindigkeit  $(1/T_{1m})$  des koordinierten Lösungsmittelmoleküls herrührt.

$$(1/T_1) = q P_m [1/(T_{1m} + \tau_M)] \quad (2)$$

$1/T_1$  ist in Gleichung (2) die longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit,  $q$  ist die Zahl der gebundenen Lösungsmittelmoleküle und  $P_m$  ist der Molenbruch für an das Metallzentrum koordiniertes Wasser. Nach den Solomon-Bloembergen-Morgan(SBM)-Gleichungen der Theorie der paramagnetischen Relaxation<sup>[16-20]</sup> ist  $T_{1m}$  für den anwendbaren Dipol-Dipol-Relaxationsmechanismus durch Gleichung (3) definiert. Diese Gleichung zeigt, dass die Modulation der Korrelationszeit  $\tau_c$  [Gl. (4);  $i=1,2$ ] entscheidend für die hohen Relaxivitäten ist, die theoretisch vorhergesagt werden.<sup>[2]</sup>

$$\frac{1}{T_{1m}^{\text{DD}}} = \frac{2}{15} \frac{\gamma^2 g^2 S(S+1)\mu_B^2}{r_{\text{Gd-H}}^6} \left[ \frac{3\tau_{C1}}{1 + \omega_H^2 \tau_{C1}^2} + \frac{7\tau_{C2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{C2}^2} \right] \quad (3)$$

$$1/\tau_{ci} = 1/\tau_R + 1/T_{ie} + 1/\tau_M \quad (4)$$

Die Relaxivität gebräuchlicher Kontrastmittel mit Polyaminocarboxylatgerüst ist mit  $r_{1p}$ -Werten von nur  $4-5 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  klein im Vergleich zu dem, was theoretisch möglich ist.<sup>[2,21]</sup> Wie aus den Gleichungen (2)–(4) hervorgeht, fordert die Theorie die Maximierung der Hydratationszahl  $q$  (1 bei allen käuflichen Verbindungen) und die Optimierung von  $\tau_M$  (150–1000 ns bei käuflichen Verbindungen), der Rotationskorrelationszeit  $\tau_R$  (im ps-Bereich bei niedermolekularen

Verbindungen) und der elektronischen Relaxationszeiten  $T_{ie}$ , um eine hohe Relaxivität zu erzielen. Diese Parameter sind anschaulich in Abbildung 2 dargestellt; ihre Optimierung kann die Relaxivität drastisch erhöhen. Bei 20 MHz kann die

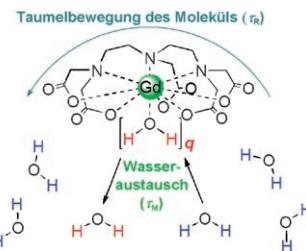


Abbildung 2. Entscheidende Faktoren, die die Protonenrelaxivität  $r_{1p}$  beeinflussen.

Relaxivität eines Komplexes mit  $q=3$  theoretisch Werte oberhalb von  $300 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  erreichen, was eine 60-fache Steigerung gegenüber herkömmlichen Kontrastmitteln bedeutet. Solche hohen Relaxivitäten lassen sich allerdings nur erzielen, wenn alle relevanten Parameter optimiert werden. Insbesondere sind optimale Werte von 1–30 ns für die Verweildauer von Wasser ( $\tau_M$ ; der optimale Wert nimmt mit steigender magnetischer Feldstärke ab) und Rotationskorrelationszeiten  $\tau_R$  im ns-Bereich erforderlich, um ein hervorragendes Relaxivitätsprofil zu erreichen. Es ist also nötig, die Wasseraustauschgeschwindigkeit zu erhöhen und die Taumelbewegung des Moleküls zu verlangsamen und gleichzeitig die langen elektronischen Relaxationszeiten mit einer großen Zahl von Wassermolekülen in der inneren Koordinationssphäre aufrechtzuerhalten, um die theoretisch möglichen hohen Relaxivitäten zu verwirklichen. Bei einer solchen Verbesserung der Parameter darf allerdings die Stabilität des Kontrastmittels nicht beeinträchtigt werden, denn die Freisetzung von toxischem  $\text{Gd}^{III}$  aus dem Chelatkomplex ist zu vermeiden. Damit steht der Komplexchemiker vor einer wahrhaften Herausforderung!

## 1.3. Die Entwicklung von $\text{Gd}^{III}$ -Komplexen für die Bildgebung

Neben den günstigen elektronischen Eigenschaften spricht auch das Komplexierungsverhalten des  $\text{Gd}^{III}$ -Ions im Allgemeinen für den Einsatz in Relaxationsverbindungen. Die hohen Wasseraustauschgeschwindigkeiten sind entscheidend für die hohe Relaxivität, und der Ionenradius von  $\text{Gd}^{III}$  ist ideal für einen schnellen Austausch. Durch die Lanthanoidenkontraktion<sup>[22-25]</sup> nimmt die Größe der Lanthanoiden entlang der 4f-Reihe des Periodensystems ab; die leichteren Lanthanoiden erreichen daher höhere Koordinationszahlen als die schwereren Elemente am Ende der Reihe. Da sich das  $\text{Gd}^{III}$ -Ion in der Mitte der Reihe befindet, ist die Energiebarriere zwischen dem achtfach und dem neunfach koordinierten Zustand nur gering, sodass ein fließender Übergang zwischen den beiden Zuständen begünstigt wird. Der Wasseraustausch an komplexierten  $\text{Gd}^{III}$ -Zentren ist gegenüber dem freien Ion jedoch spürbar verlangsamt – oft soweit, dass

eine hohe Relaxivität unerreichbar ist. Außerdem wird die Zahl der Wassermoleküle in der inneren Koordinationsphäre durch die Bindung der Chelatliganden stark reduziert.

In Verbindung mit dem Wasseraustausch muss bei der Entwicklung neuer Kontrastmittel auch die Tendenz der Relaxationsdispersion berücksichtigt werden, nämlich die inhärente Abnahme der Protonenrelaxationsgeschwindigkeiten mit zunehmender magnetischer Feldstärke.<sup>[1,26,27]</sup> Bei den neuen klinischen Messgeräten, die mit Frequenzen von 100 MHz und mehr arbeiten und dadurch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen, macht sich dieser Effekt bemerkbar. Kurze Verweilzeiten (oder hohe Austauschgeschwindigkeiten) von Wasser werden bei starken Feldern immer wichtiger. Der optimale Wert für  $\tau_M$  sinkt bei einer Feldstärke von 2.4 T (Protonen-Larmor-Frequenz: 100 MHz) auf etwa 1 ns. Um unter diesen Bedingungen hohe Relaxivitäten zu erhalten, werden Chelatliganden benötigt, die einerseits effizient an Gd<sup>III</sup> binden und andererseits die Abnahme der Wasseraustauschgeschwindigkeit begrenzen. Außerdem sollte der  $q$ -Wert nicht zu klein werden.

## 2. Aktuelle Ansätze zur Entwicklung von Kontrastmitteln

Das ursprüngliche Ziel bei der Entwicklung verbesserter MRI-Kontrastmittel war die Synthese von Derivaten klinisch zugelassener Aminocarboxylate. Verbindungen wie dtpa und dota zeichnen sich durch leichte Zugänglichkeit, hinreichende Löslichkeit und geringe Toxizität aus.<sup>[1,28,29]</sup> Es folgen einige Beispiele für die Optimierung des Aminocarboxylatsystems auf der Suche nach effizienteren Relaxationsverbindungen.

Die meisten Forschungsarbeiten an neuen Kontrastmitteln optimieren einen oder mehrere Relaxationsparameter durch die Abwandlung der Ligandenstruktur. So lieferten Merbach et al. eine Reihe von Arbeiten über die Faktoren, die die Wasseraustauschgeschwindigkeit von Gd<sup>III</sup>-Aminocarboxylat-Komplexen beeinflussen.<sup>[30-34]</sup> Der Hauptgrund für die Zunahme der Wasseraustauschgeschwindigkeit ist die sterische Enge an den Wasserbindestellen, die die Dissoziation der koordinierten Wassermoleküle begünstigt. Die dtpa-Derivate in Abbildung 3 enthalten eine unterschiedliche Zahl an Kohlenstoffatomen im Ligandengerüst. Wie die  $\tau_M$ -Werte anzeigen, nähert sich die Geschwindigkeit des Wasseraus-

tauschs für die Gd<sup>III</sup>-Komplexe bei höheren Magnetfeldstärken (60–100 MHz) dem optimalen Bereich an. Diese Geschwindigkeitszunahme geht allerdings auf Kosten der thermodynamischen Stabilität, was an den relativ niedrigen pGd-Werten<sup>[35]</sup> ablesbar ist (Abbildung 3). Die generell abnehmende Stabilität bei zunehmendem Wasseraustausch muss berücksichtigt werden, wenn man Komplexe mit Aminocarboxylatliganden als Kontrastmittel mit hoher Relaxivität in Betracht zieht, besonders bei den hohen Magnetfeldstärken zukünftiger klinischer Messgeräte.

Gesteigerte Wasseraustauschgeschwindigkeiten wurden auch bei makrocyclischen Komplexen nach dem Vorbild von  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  ermittelt (Abbildung 1). Das Pyridin-*N*-oxid-Derivat von dota (Abbildung 4) bildete einen Gadoli-

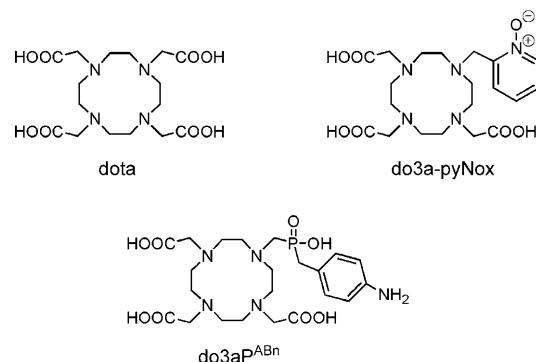


Abbildung 4. Der Ligand dota und zwei seiner Derivate, die zur Steigerung der Wasseraustauschgeschwindigkeit synthetisiert wurden.<sup>[36,37]</sup>

giumkomplex mit einer deutlich höheren Wasseraustauschgeschwindigkeit als die Stammverbindung ( $\tau_M = 39$  bzw. 244 ns<sup>[36]</sup>). Wie bei den linearen Aminocarboxylaten wird die Geschwindigkeitserhöhung auch hier auf die zunehmende sterische Enge zurückgeführt. Ein Monophosphinsäure-Derivat wies mit  $\tau_M = 16$  ns eine noch höhere Austauschgeschwindigkeit auf (Abbildung 4).<sup>[37]</sup> Erklärt wird dies mit dem Vorliegen einer sperrigen Phosphinatgruppe und einer möglicherweise günstigen Anordnung von Wassermolekülen in der zweiten Koordinationssphäre. Die Relaxivität dieses Komplexes ist mit  $6 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1}$  (20 MHz, 25 °C) besser als für käufliche Verbindungen.

Auf der Suche nach Verbindungen mit höheren Relaxivitäten wurden auch Aminocarboxylatkomplexe mit  $q > 1$

hergestellt. Wie aus Gleichung (2) ersichtlich ist, hängt die Relaxivität stark von diesem Parameter ab; sie wird bei Komplexen mit nur einem koordinierten Wassermolekül ( $q = 1$ ) immer begrenzt sein. Zwei Komplexe mit  $q = 2$  sind in Abbildung 5 zu sehen. In beiden Fällen sind zwei dtpa-Einheiten über eine Brücke verbunden, sodass ein zweikerniger Gd<sup>III</sup>-Komplex mit einer höheren Hydratationszahl resultiert ( $q = 2$ ). Die Relaxivitäten von  $[\text{Gd}_2(pX(\text{dtpa})_2)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-}$  und  $[\text{Gd}_2(mX(\text{dtpa})_2)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-} - 12.8$  bzw.

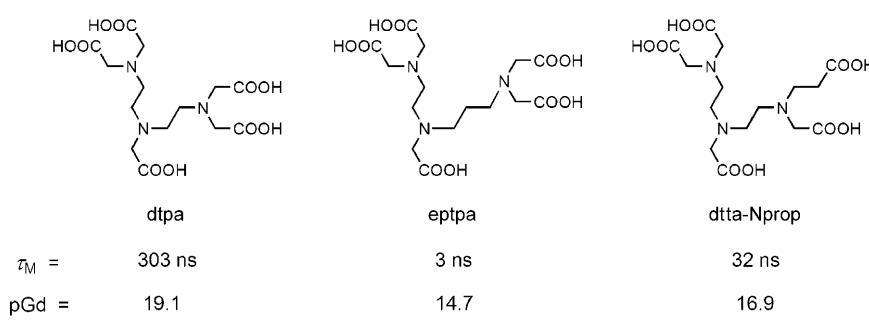
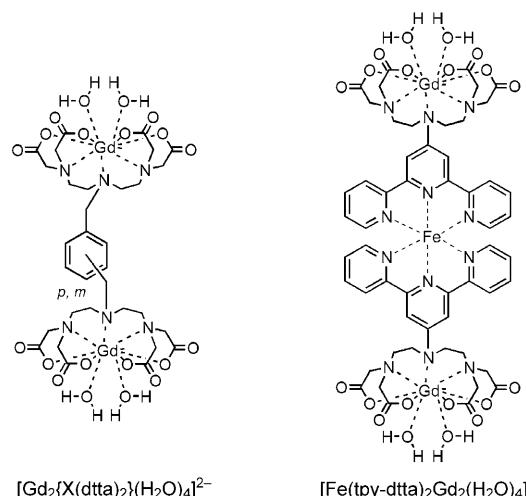


Abbildung 3. Der Ligand dtpa und zwei seiner Derivate, die für Untersuchungen der Wasseraustauschgeschwindigkeit synthetisiert wurden.<sup>[31,32]</sup>



**Abbildung 5.** Beispiele zweikerniger  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplexe mit dtta-Liganden und  $q=2$ , die als verbesserte MRI-Kontrastmittel mit hoher Relaxivität vorgeschlagen wurden.

$11.6 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (20 MHz,  $37^\circ\text{C}$ ) – liegen deutlich über dem Wert des ursprünglichen dtta-Komplexes ( $r_{1\text{p}} = 4.3 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>[2]</sup> Sie werden durch den höheren  $q$ -Wert und (aufgrund des größeren Molekulargewichts) durch die Zunahme der Rotationskorrelationszeit  $\tau_{\text{R}}$  beeinflusst.<sup>[38]</sup> In einem supramolekularen Ansatz wurde ein zweikerniger Komplex mit  $q=2$  hergestellt, in dem zwei dtta-Einheiten über einen Eisen-Terpyridin-Komplex verbrückt sind (Abbildung 5). Die hohe Relaxivität von  $[\text{Fe}(\text{tpy-dtta})_2\text{Gd}_2(\text{H}_2\text{O})]$  ( $15.7 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , 20 MHz,  $37^\circ\text{C}$ ) kommt durch die Zunahme von  $q$  sowie durch einen großen Wert für  $\tau_{\text{R}}$  zu stande, der sich aus dem höheren Molekulargewicht und der Starrheit des Komplexes ergibt.<sup>[39]</sup>

Während die relaxometrischen Eigenschaften dieser Verbindungen mit  $q=2$  besser sind, leidet die Chelatstabilität in beiden Fällen enorm. Die Erhöhung von  $q$  wurde möglich, weil ein Carboxylatarm des Stammliganden dtta entfernt wurde, um eine Koordinationsstelle am Metallzentrum freizumachen. Bei Aminocarboxylatkomplexen mit beschleunigtem Wasseraustausch nahm die thermodynamische Stabilität generell drastisch ab, wenn die größere Zahl an koordinierten Wassermolekülen durch eine geringere Zähligkeit der Liganden erkauft wurde. Die  $\text{pGd}$ -Werte für *p*- und *m*-substituierte Xylokomplexe sind mit 16.2 und 15.1 deutlich kleiner als der Wert des ursprünglichen dtta-Komplexes (19.1).<sup>[28]</sup> Noch weniger stabil ist der Eisenterpyridin-verbrückte Komplex: Sein  $\text{pGd}$ -Wert liegt mit 10.6 um mehr als 5 Größenordnungen unter dem Wert von Komplexen mit dtta-bma ( $\text{pGd} = 15.8$ ; Abbildung 1), dem Liganden mit dem niedrigsten  $\text{pGd}$ -Wert aller klinisch zugelassenen Verbindungen. Diese verringerte Stabilität mit Zunahme von  $q$  oder bei höheren Wasseraustauschgeschwindigkeiten beleuchtet ein Kernproblem der Entwicklung von Kontrastmitteln: Die Optimierung eines Parameters geht oft zu Lasten eines anderen, sodass das Ziel – sichere Verbindungen mit hoher Relaxivität – schwierig zu erreichen ist. Für ein klinisch einsetzbares Kontrastmittel mit hoher Relaxivität muss die op-

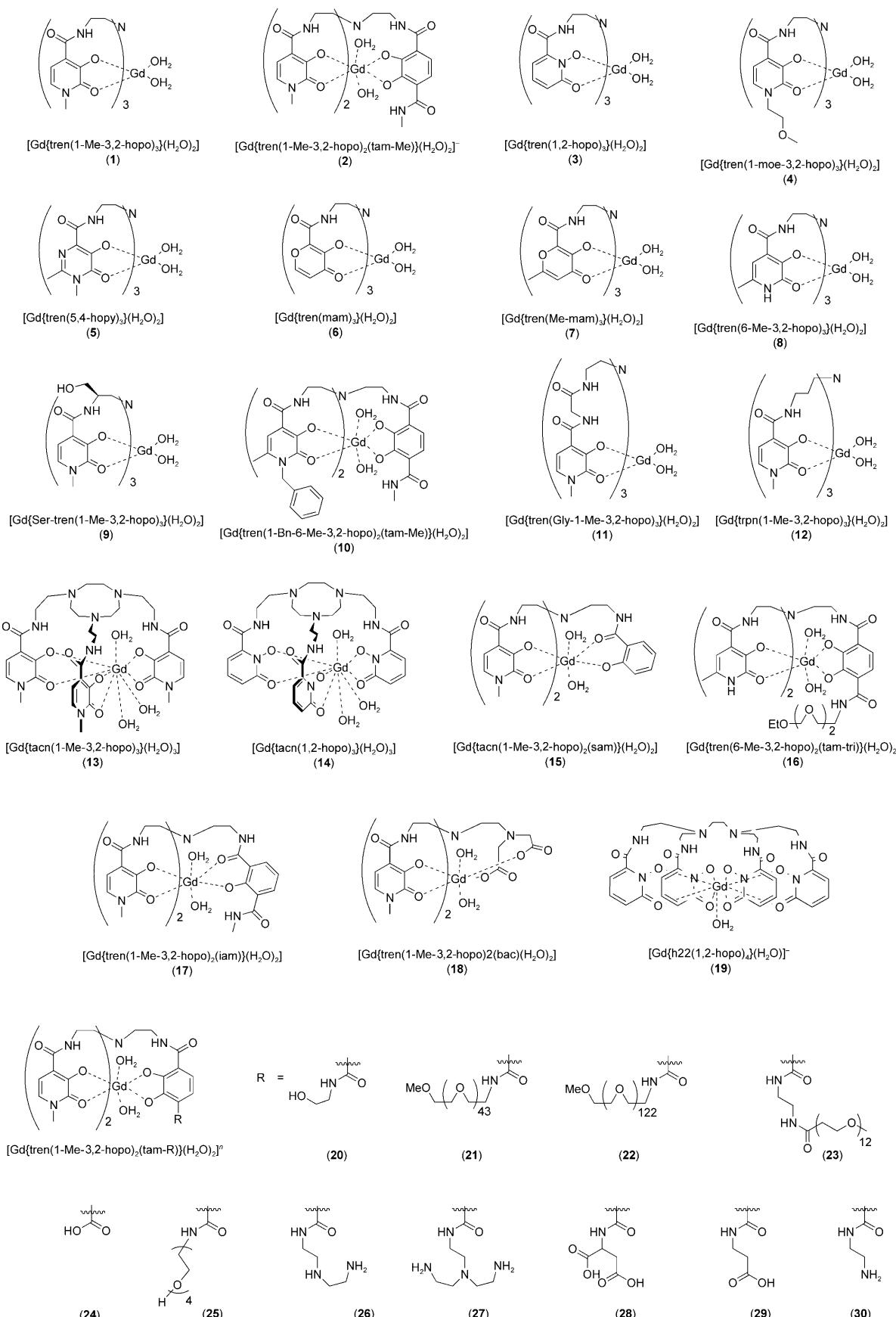
timale Kombination aller relevanten Parameter gefunden werden, während gleichzeitig Löslichkeit und Chelatstabilität unverändert bleiben.

Als Beispiel für ein Kontrastmittel ohne Aminocarboxylatligand entwickelten Wilson und Mitarbeiter Einschlussverbindungen von  $\text{Gd}^{\text{III}}$  in Fullerenkäfigen,<sup>[40–42]</sup> die lösungsvermittelnde Gruppen tragen, um die  $\text{C}_{60}$ -Verbindungen auch in wässriger Lösung einsetzen zu können. Die Relaxivitäten von 10 bis  $38.5 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (30 MHz,  $26^\circ\text{C}$ ) beruhen vollständig auf einer Relaxation der zweiten und äußeren Koordinationsphäre, denn die Wassermoleküle können nicht unmittelbar an  $\text{Gd}$  koordinieren. In Lösung lagern sich diese „Gadofullerene“ zu großen Aggregaten mit langen Rotationskorrelationszeiten und entsprechend hohen Relaxivitäten zusammen.<sup>[42]</sup> Wegen ihrer In-vivo-Toxizität und der Auflösung der Aggregate in Gegenwart verschiedener Salze (was den Effekt der hohen  $\tau_{\text{R}}$ -Werte auf die Relaxivität begrenzt)<sup>[43]</sup> kommen solche Systeme als Kontrastmittel aber nicht infrage.

### 3. Verbindungen auf Hydroxypyridinon-Basis

Im Jahr 1995 berichteten Raymond et al. über den vielversprechenden  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplex **1** (Abbildung 6).<sup>[44]</sup> Röntgenkristallographisch ließ sich nachweisen, dass der mit Tris(2-aminoethyl)amin(tren)-Gruppen abgesättigte tripolare Hydroxypyridinon(hopo)-Ligand sechszählig bindet und damit zwei der insgesamt acht Koordinationsstellen für Wassermoleküle freilässt. Der  $r_{1\text{p}}$ -Wert dieses Komplexes ist mit  $10.5 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (20 MHz,  $37^\circ\text{C}$ ) mehr als doppelt so hoch wie bei kommerziellen Verbindungen. Diese Zunahme geht im Wesentlichen auf den Wert  $q=2$  (gegenüber  $q=1$  bei den etablierten Kontrastmitteln) und auf einen schnellen Wasseraustausch zurück. Im Unterschied zu den vorher besprochenen Komplexen mit  $q=2$  ist dieser Komplex aber stabiler als die käuflichen Kontrastmittel ( $\text{pGd} = 19.2$ ), obwohl die Liganden eine niedrigere Zähligkeit aufweisen. Dies liegt zum Teil daran, dass in den hopo-Chelaten nicht Sauerstoff- und Stickstoffatome (wie bei den Aminocarboxylaten), sondern ausschließlich Sauerstoffatome als Donoren fungieren und dass Lanthanoidkationen harte, anionische Sauerstoffdonoren gegenüber Stickstoffdonoren bevorzugen.

Nach dieser Veröffentlichung wurde eine Familie von  $\text{Gd}$ -hopo-Komplexen entwickelt, um das Potenzial als MRI-Kontrastmittel auszuloten.<sup>[46]</sup> Die ersten Untersuchungen wurden durch die schlechte Löslichkeit des Komplexes **1** behindert;<sup>[47,48]</sup> daher wurde zunächst diese Eigenschaft optimiert. Zu diesem Zweck wurde in **2** ein hopo- durch ein Terephthalamid(tam)-Motiv ersetzt (Abbildung 6), um einen negativ geladenen  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplex zu erzeugen.<sup>[47]</sup> Ein entscheidendes Merkmal dieses Ligandentyps ist die zweite Amidfunktion der tam-Gruppe, denn sie ermöglicht die Derivatisierung mit löslichkeitsvermittelnden Gruppen und Substituenten zur gezielten Anreicherung der Verbindung.<sup>[49,50]</sup> Die Relaxivitäten der Komplexe mit hopo- und gemischten hopo/tam-Liganden liegen im Allgemeinen bei  $7\text{--}13 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (20 MHz); die hohe Stabilität der Komplexe in Verbindung mit dem größeren  $q$ -Wert und der optimalen



**Abbildung 6.** Chemische Strukturen der  $\text{Gd}^{III}$ -hopo-Chelatkomplexe, die in diesem Kurzaufsatz diskutiert werden. Ladungen für 20–30:  $n = +1$  (27), 0 (26),  $-1$  (20–23, 25, 30),  $-2$  (24, 29),  $-3$  (28).

Wasseraustauschgeschwindigkeit machen sie zu vielversprechenden Kandidaten für sichere Kontrastmittel mit hoher Relaxivität bei hohen Feldstärken.

Die komplexchemischen und relaxometrischen Eigenschaften dieser Stoffklasse werden im Folgenden beschrieben. Dabei werden Publikationen berücksichtigt, die nach dem Erscheinen unserer letzten Übersicht veröffentlicht wurden.<sup>[46]</sup> Außerdem werden die Daten über die thermodynamische Stabilität in Lösung und die Selektivität dieser Klasse möglicher MRI-Kontrastmittel zusammengefasst.

### 3.1. Thermodynamik der Lösungen

Wegen der Toxizität von freiem Gd<sup>III</sup> müssen dessen Komplexe für klinische Anwendungen sehr stabil sein. Andernfalls kann es beispielsweise zur Ausfällung des Metalls im Gewebe kommen, oder die hydratisierten Lanthanoidionen können Ca<sup>2+</sup>-Bindestellen blockieren.<sup>[28]</sup> Führt man sich außerdem noch mögliche Wechselwirkungen von freiem Gd<sup>III</sup> mit Serumproteinen und die irreversible Bindung an Skelettmuskelgewebe vor Augen,<sup>[2]</sup> liegt es auf der Hand, dass die Chelatkomplexe im Körper stabil sein müssen. Die bekannte Vorliebe der Lanthanoiden für Sauerstoff führte zur Entwicklung reiner Sauerstoff-Chelatliganden mit Hydroxypyridinon- (3,2- und 1,2-hopo), Maltol- (mam) und Terephthalamid-Einheiten (tam), um stabile Gd-Komplexe zu erhalten. Die resultierenden Komplexe (mit zwei<sup>[46]</sup> oder drei<sup>[51]</sup> Wassermolekülen in der inneren Koordinationsspäre) wurden auf ihre Eignung als Kontrastmittel getestet. Die praktische Verwendbarkeit dieser Sauerstoffliganden wurde *in vivo* nachgewiesen.<sup>[52]</sup> Durch Variationen am Gerüst und an den Donorgruppen wurde auch aufgeklärt, auf welchen Prinzipien die Stabilität beruht. Die Ergebnisse dieser thermodynamischen Untersuchungen zu den gelösten Substanzen sind im Folgenden zusammengefasst.

#### Stabilitätskonstanten

Thermodynamische Daten über die Stabilität von hopo-Chelaten wurden bereits veröffentlicht. Die Stabilität von MRI-Kontrastmitteln wird im Allgemeinen mithilfe der pGd-Werte ausgedrückt, die einen Vergleich von Chelatkomplexen mit unterschiedlichem Protonierungsverhalten zulassen.<sup>[2,53]</sup> Sechsähnige Liganden führen zu pGd-Werten von 13.7 bis 20.6 (Tabelle 1), und ein achtzähniger Ligand erreicht sogar 21.2. Die Liganden dtpa und dota kommen auf 19.1<sup>[2,28]</sup> bzw. 20.4,<sup>[54]</sup> dtpa-bma hat mit 15.8 den niedrigsten Wert aller zugelassenen Kontrastmittel.

Die günstigen thermodynamischen Eigenschaften der hopo-Liganden beruhen auf mehreren Effekten: Erstens ist das Gd<sup>III</sup>-Ion oxophil und bindet stärker an die sechs Sauerstoffdonoren der hopo-Liganden als an die Mischung von Stickstoff- und Sauerstoffdonoren der sechsähnigen Aminocarboxylatliganden. Zweitens können die beiden Donoratome an jedem hopo-Rest mit Gd<sup>III</sup> einen fünfgliedrigen Chelatring bilden, der für Ca<sup>II</sup> oder Gd<sup>III</sup> günstiger sein sollte als für kleinere Kationen wie Zn<sup>II</sup> und Cu<sup>II</sup>.<sup>[55-57]</sup> Schließlich ist

**Tabelle 1:** Acidität der Liganden, Gd<sup>III</sup>-Bindungskonstanten  $\log\beta_{110}$  (in 0.1 M KCl bei 298 K) und pGd-Werte verschiedener hopo-Chelatsysteme (siehe Abbildung 6).

$\Sigma pK_a$	$\log\beta_{110}$	pGd <sup>[b]</sup>	Verbindung	Lit.
20.70	18.5	19.3	<b>3</b>	[69]
21.90 <sup>[a]</sup>	18.5 <sup>[a]</sup>	19.3 <sup>[a]</sup>	<b>6</b>	[63]
24.15 <sup>[a]</sup>	18.7 <sup>[a]</sup>	19.0 <sup>[a]</sup>	<b>7</b>	[63]
25.69	19.7	19.8	<b>4</b>	[48]
25.96	19.2	19.2	<b>1</b>	[45]
27.57	18.2	18.0	<b>5</b>	[67]
27.61	20.3	19.5	<b>8</b>	[45]
37.34	24.1	20.1	<b>2</b>	[47]
38.05	24.3	20.3	<b>20</b>	[66]
38.64	24.9	20.6	<b>16</b>	[62]
24.52	15.9	16.7	<b>11</b>	[58]
24.77	17.2	17.7	<b>9</b>	[59]
26.59	16.5	16.2	<b>17</b>	[47]
26.59	14.8	13.7	<b>18</b>	[47]
27.53	16.5	15.6	<b>12</b>	[58]
28.13	17.3	16.1	<b>15</b>	[47]
37.11	21.5	21.2	<b>19</b>	[65]

[a] 0.1 M NaCl. [b] pH 7.4. Gesamtkonzentration an Metall: 1  $\mu$ M; Gesamtkonzentration an Ligand: 10  $\mu$ M.

die Lewis-Basenstärke der hopo-Sauerstoffatome optimal auf Gd<sup>III</sup> abgestimmt, sodass eine starke Bindung vorliegt.<sup>[45,55,56]</sup>

#### Ligandengerüst

Ein wichtiger Faktor für die Stabilität des Chelats ist das Ligandengerüst. Mit dem tren-Rückgrat wurde bislang die höchste Chelatstabilität für sechsähnige hopo-Liganden erreicht. Weitere Liganden mit 1-Me-3,2-hopo-Gruppen wurden getestet: Etwa in Verbindung **12**, in der das tren-Gerüst<sup>[45]</sup> durch das Derivat trpn mit Propylenbrücken ersetzt ist,<sup>[58]</sup> oder im Komplex **11**, in dem die tren-Gruppe durch drei Glycin-Abstandshalter in den Ligandenarmen vergrößert wurde.<sup>[58]</sup> In **9** mit einer tren-Gruppe mit Seitenarmen auf Serinbasis trifft man auf eine größere sterische Befrachtung.<sup>[59]</sup> In der obigen Reihe nimmt pGd von 19.2 auf 16.7, 15.6 bzw. 17.7 ab. Am Beispiel von **12** lässt sich zeigen, wie wichtig ein intramolekulares Wasserstoffbrückennetzwerk ist, das die tren-Liganden für die Aufnahme des Metallions in Komplexen wie **1** ausrichtet.<sup>[44,60,61]</sup> Die Verlängerung des Abstandshalters in trpn unterbricht diese Wechselwirkungen, sodass pGd abnimmt. Fast alle Abweichungen vom tren-Rückgrat verringerten die Stabilität spürbar, nur mit einem Triazacyclonanon(tacn)-Gerüst wurde eine vergleichbare Stabilität erreicht (pGd = 18.7).<sup>[51]</sup>

#### Acidität

Variationen in den chelatisierenden Gruppen beeinflussen die pGd-Werte in den untersuchten Komplexen von sechsähnigen Liganden mit tren-Gerüst nur wenig. **1**, **6**, **3**, **4** und **8** haben ähnliche pGd-Werte von 19.2–19.8, die alle etwas oberhalb des Werts von 19.1 für die Standardsubstanz  $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  liegen. Die einzige erwähnenswerte Ausnahme ist **5** mit einem niedrigeren pGd-Wert von 18.0. Größere Unterschiede zwischen verschiedenen Derivaten werden

erkennbar, wenn man die  $\log\beta$ -Werte und die Säurekonstanten einer Reihe von tren-hopo-Komplexen vergleicht (Tabelle 1 und Abbildung 7). Die  $\log\beta$ -Werte für die Bindung von  $\text{Gd}^{\text{III}}$  nehmen mit steigender Basizität der Verbindungen zu.

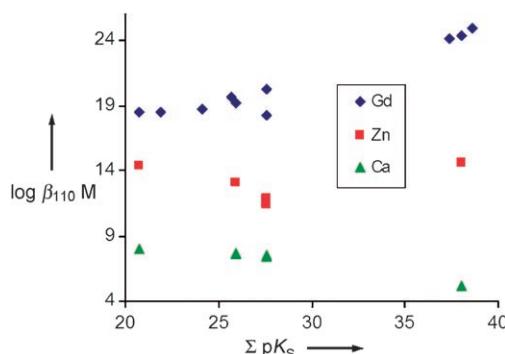


Abbildung 7. Metallbindungskonstanten von  $\text{Gd}^{\text{III}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$  und  $\text{Ca}^{\text{II}}$  in Abhängigkeit von der Acidität einer Reihe von tren-Liganden (Tabelle 1, Nr. 1–10 für  $\text{Gd}^{\text{III}}$ ).

Der pGd-Wert ändert sich mit dem pH-Wert. Aus dem pGd-pH-Diagramm in Abbildung 8 lässt sich die Säurebeständigkeit von  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplexen ablesen. Der Komplex des

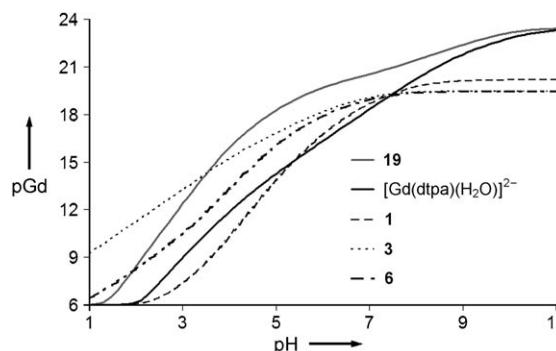


Abbildung 8. Die Acidität der Liganden beeinflusst die Säurebeständigkeit des Komplexes. Die basischen 1-Me-3,2-hopo-Chelate (in 1) sind etwas säureempfindlicher als der dtpa-Ligand, während die sauren 1,2-hopo- (in 3) und mam-Liganden (in 6) im Sauren stabilere  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplexe als dtpa bilden.

saureren  $\{\text{tren}(1,2\text{-hopo})_3\}$ -Liganden ist gegen Säurehydrolyse beständiger als der dtpa-Komplex, dagegen bildet der basischere  $\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_3\}$ -Ligand einen säureabileren Komplex. Die Änderung des pGd-Werts mit dem pH-Wert liefert Informationen über die Stabilität eines  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplexes *in vivo*. Will man bestimmte Gewebe gezielt darstellen, kann eine solche Information als Leitlinie dienen, um Verbindungen zu entwerfen, die sich in Regionen mit bestimmten pH-Werten anreichern.

## Ladung

Der Einfluss der Gesamtladung des  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Komplexes auf die Stabilitätskonstante pGd lässt sich anhand einer Reihe von acht  $\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_2(\text{tam})\}$ -Komplexen zeigen (23–30). Verändert man den Substituenten am tam-Rest, und damit die Ladung des Komplexes, so nimmt pGd Werte von 17.1 (Ladung –3) bis 19.9 (neutral) an.<sup>[64]</sup> Die drei einfach negativ geladenen Komplexe 23, 25 und 30 haben den gleichen pGd-Wert. Aus dieser Untersuchung folgt, dass die Ladung des Komplexes so gering wie möglich sein sollte, um die Stabilität zu maximieren: Der Neutralkomplex 26 mit einem Aminosubstituenten hat den höchsten pGd-Wert.

## Selektivität

Für die Bindung von  $\text{Ca}^{\text{II}}$  und  $\text{Zn}^{\text{II}}$  lässt sich aus den Daten in Abbildung 7 kein klarer Zusammenhang zwischen der Acidität des Liganden und der Bindungsstärke ableiten. Die basischeren Liganden haben eine höhere Selektivität für  $\text{M} = \text{Gd}^{\text{III}}$  gegenüber  $\text{Zn}^{\text{II}}$  und  $\text{Ca}^{\text{II}}$ , was sich an den Differenzen zwischen den pM-Werten in den folgenden Beispielen ableiten lässt. Die beiden basischeren  $\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_2(\text{tam})\}$ -Derivate (siehe 20 und 25) bevorzugen  $\text{Gd}^{\text{III}}$  um  $\Delta p(\text{Gd-Zn}) = 8.1$  und  $7.0$ ,<sup>[64,66,68]</sup> während der etwas weniger basische  $\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_3\}$ -Ligand aus 1 eine Selektivität von  $\Delta p(\text{Gd-Zn}) = 6.1$  erreicht;<sup>[44,45]</sup> damit übertreffen alle Derivate die Selektivität von dtpa ( $\Delta p(\text{Gd-Zn}) = 4.2$ ). Die  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -Selektivität des sauersten Liganden,  $\{\text{tren}(1,2\text{-hopo})_3\}$  aus 3, ist mit  $\Delta p(\text{Gd-Zn}) = 4.1$  die niedrigste unter allen untersuchten Verbindungen.<sup>[69]</sup> Mit dem Wechsel von einem sechs- zu dem achtzähnigen Liganden  $\{\text{h22}(1,2\text{-hopo})_4\}$  aus 19 ließ sich die Differenzierung auf  $\Delta p(\text{Gd-Zn}) = 6.7$  steigern.<sup>[65]</sup>

## Affinität für gelöste Anionen

Die Affinitäten eines anionischen (25) und eines kationischen  $\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_2(\text{tam})\}$ -Komplexes (27) mit  $q = 2$  für Serumanionen sind mit denjenigen käuflicher Kontrastmittel mit  $q = 1$  vergleichbar.<sup>[64]</sup> Phosphat bindet schwach mit  $\log K_A = 1.4$  und 2.4. Oxalat ist das einzige andere physiologisch relevante Anion, das mit diesen Komplexen wechselwirkt ( $\log K_A = 1.0$  und 2.9). Die Affinitäten sind mit den Bindungsstärken von Phosphat an die käuflichen Kontrastmittel mit dtpa- ( $\log K_A = 2.0$ ) und dota-Liganden ( $\log K_A = 2.2$ ) vergleichbar, während Aminocarboxylatliganden wie do3a mit  $q = 2$  eine höhere Anionenaffinität haben ( $\log K_A = 4.8$ ).<sup>[6]</sup> Der Vergleich der hopo-Komplexe mit do3a – beide Verbindungsklassen haben jeweils zwei Wasserbindungsstellen – weist auf die Bedeutung der Koordinationsgeometrie hin. In 25 und 27 befinden sich die beiden Wassermoleküle wahrscheinlich in *anti*-Stellung zueinander, wodurch es schwierig ist, beide Moleküle zu ersetzen. Durch die Bindung von Oxalat an den kationischen Chelatkomplex 27 wird die Koordinationszahl von acht auf neun erhöht; dagegen ändert sich die Koordinationszahl bei dem anionischen Chelatkomplex 25 nicht, weil das Oxalat hier beide Wassermoleküle verdrängt.<sup>[64]</sup> Der Neutralkomplex 3 mit der

saureren Chelatgruppe 1,2-hopo hat nur eine geringe Affinität zu Oxalat ( $\log K_A = 1.5$ ); außerdem konnte eine Wechselwirkung mit einem zweizähnigen 3,2-hopoo-Anion ( $\log K_A = 3.5$ ) nachgewiesen werden. Bei beiden Anionen, Oxalat und 3,2-hopoo, wurde eine Zunahme der Koordinationszahl über die Relaxivität und – im Fall von Oxalat – durch Lumineszenzmessungen des Eu<sup>III</sup>-Analogs bestimmt. Mit diesen Liganden konnte jedoch keine Phosphatbindung nachgewiesen werden.<sup>[69]</sup> Der achtzählige Ligand {h22(1,2-hopoo)<sub>4</sub>} aus **19** bindet unter neutralen Bedingungen, wenn vor allem der einfach protonierte Neutralkomplex vorliegt, keine Anionen.<sup>[65]</sup> Die untersuchten hopo-Derivate zeigen keine nennenswerte Bindung physiologisch relevanter Anionen, die die In-vivo-Wirksamkeit der Komplexe beeinträchtigen könnte.

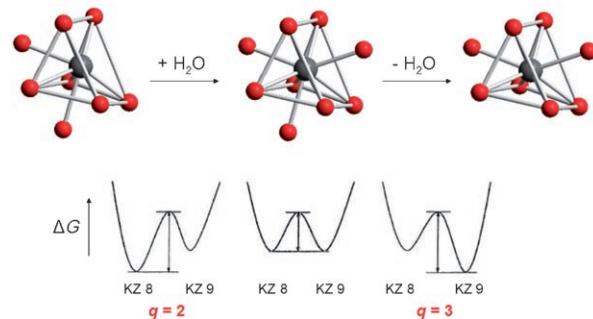
### In-vivo-Untersuchungen

Die Verteilung verschiedener hopo-Chelate in Mäusen wurde untersucht.<sup>[52]</sup> Abhängig von den funktionellen Gruppen am Chelatliganden konnte man unterschiedliche Anreicherungsorte und fein abgestufte Verweilzeiten beobachten. So nimmt die Aufnahme in die Leber bei Ankupplung einer kurzen Polyethylenglykolkette (PEG) zu, während eine längere Kette die Anreicherung im Blut begünstigt. Komplex **22**, der eine relativ lange Kette mit 123 Ethereinheiten trägt, ergab trotz der bekannten Abnahme der Affinität für humanes Serumalbumin (HSA) mit steigender PEG-Kettenlänge die besten Ergebnisse bei der MR-Angiographie.<sup>[50]</sup> In diesem Fall kann die niedrige Albuminaffinität die Qualität des MR-Angiogramms verbessern, weil die Verdrängung von Wasserliganden vom Gadoliniumzentrum durch das Protein eingeschränkt ist.

### 3.2. Anpassung von $q$ und Wasseraustausch

Da die meisten Gd<sup>III</sup>-hopo-Komplexe achtfach koordiniert sind, kann man einen assoziativen Wasseraustauschmechanismus über eine neunfach koordinierte Zwischenstufe vorhersagen. Der Energieunterschied zwischen dem achtfach koordinierten Grundzustand und einer neunfach koordinierten Zwischenstufe ist gering, sodass es zu einem schnellen Wasseraustausch und entsprechend zu einer hohen Relaxivität kommt (Abbildung 9).<sup>[62,70]</sup> Dieser schnelle Austausch wurde anfangs durch temperaturabhängige Relaxivitätsuntersuchungen und eine Röntgenkristallstrukturanalyse des Lanthankomplexes von {tren(1-Me-3,2-hopoo)<sub>3</sub>} gestützt, in der ein achtfach und ein neunfach koordiniertes Metallzentrum zu sehen waren.<sup>[47]</sup> Das Vorliegen beider Koordinationszahlen deutet darauf hin, dass die Umgebungen der beiden Lanthanionen energetisch ähnlich sein müssen und dass das Ligandenmotiv beide Komplexarten ausbilden kann. Und so ergaben auch NMR-spektroskopische Untersuchungen an **16** mit verschiedenen <sup>17</sup>O-Drücken einen kleinen negativen Wert für das Aktivierungsvolumen; dieses Ergebnis weist auf einen assoziativen Austausch hin.<sup>[62]</sup>

Da die Energien der achtfach und neunfach koordinierten Zustände der Gd-hopoo-Komplexe nahe beieinander liegen,



**Abbildung 9.** Oben: Koordinationspolyeder des Gadoliniumions, die den assoziativen Wasseraustausch bei hopo-Komplexen verdeutlichen. Unten: Freie Energien für den Wasseraustausch.<sup>[47]</sup> Die meisten hopo-Komplexe haben einen achtfach koordinierten Grundzustand und eine neunfach koordinierte Zwischenstufe (links), doch die Untersuchungen zeigen, dass die beiden Zustände energetisch nahe beieinander liegen.

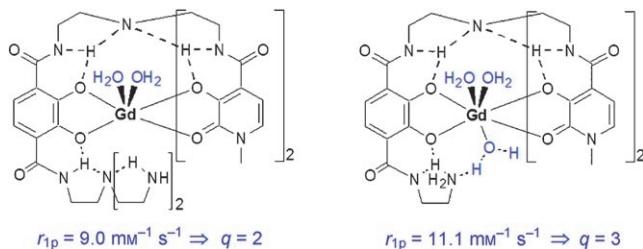
können kleine Änderungen der Ligandenstruktur die Zahl der gebundenen Wassermoleküle ( $q$ ) und die Geschwindigkeit des Wasseraustauschs beeinflussen. Wichtig ist, dass eine Zunahme von  $q$  bei gleicher Zähligkeit des Liganden erzielt wurde. Dadurch erhält man Komplexe, die Wasser schnell austauschen und dennoch eine große thermodynamische Stabilität behalten. Der folgende Abschnitt zeigt anhand einiger Beispiele den Einfluss von Ligandengrundgerüst und -substituenten auf die Wasserkoordination von Gd<sup>III</sup>-hopo-Komplexen.

### Der Effekt von PEG-Substituenten

Führt man ein {tren(hopo)<sub>2</sub>(tam)}-Motiv wie in Komplex **2** ein, erhält man negativ geladene Gadoliniumkomplexe, die etwas besser wasserlöslich sind als **1**. Um die Löslichkeit dieser Komplexe weiter zu erhöhen, wurden PEG-Ketten an die tam-Struktur gekuppelt. Außerdem erwartete man, dass der PEG-Rest nichtkovalente Wechselwirkungen mit dem in großen Mengen vorkommenden Serumalbumin HSA eingehet. Dadurch würde die Taumelbewegung verlangsamt (höheres  $\tau_R$ ) und die Relaxivität erhöht.<sup>[49]</sup> Zunächst wurden PEG-Ketten aus 44 (**21**) und 123 Ethereinheiten (**22**) angekuppelt. Die Analyse der NMRD-Profile der Komplexe **21** und **22** deutet auf einen geringeren  $q$ -Wert hin als für den Ausgangskomplex **2** ( $q=2$ ); die besten Ergebnisse erhielt man für  $q=1$ . Eine mögliche Erklärung ist, dass Sauerstoffatome der Ethergruppen an das Gd-Zentrum koordinieren und dadurch gebundene Wassermoleküle verdrängen. Die Wasseraustauschgeschwindigkeiten der Komplexe wurden mit <sup>17</sup>O-NMR-Messungen bei verschiedenen Temperaturen bestimmt. Mit zunehmender PEG-Kettenlänge wächst auch  $\tau_M$ , dessen Wert sich auf diese Weise einstellen lässt. Eine Verringerung der Hydratationszahl bei PEG-substituierten Komplexen wurde auch in nachfolgenden Untersuchungen beobachtet.<sup>[50]</sup> Während man bei Komplexen mit 11 oder 12 Ethereinheiten (**23**) relaxometrisch auf  $q=1$  schließen kann,<sup>[50,64]</sup> bleibt  $q=2$  bei kürzeren Ketten mit 4 Ethereinheiten (**25**) wie im Ausgangskomplex. Die Wasserlöslichkeit muss also mit einer relativ kurzen PEG-Kette eingestellt werden, um nicht den  $q$ -Wert zu senken.

## Andere lösungsvermittelnde Substituenten

Zusätzlich zu den Komplexen mit PEG-substituierten Liganden wurden auch solche mit Alkohol-, Säure- und Aminofunktionen untersucht. In einer aktuellen Studie wurde die Koordinationszahl durch die Ankupplung von Aminogruppen eingestellt. Bei physiologischen pH-Werten bilden solche Substituenten eine Wasserstoffbrücke zu einem Wassermolekül und begünstigen dessen Koordination (Abbildung 10). Dadurch wird ein neunfach koordinierter Zustand



**Abbildung 10.** Die  $\{ \text{tren}(\text{hopo})_2(\text{tam}) \}$ -Komplexe **27** und **30** mit Aminosubstituenten. Komplex **30** trägt einen Substituenten, der eine Wasserstoffbrücke zu einem zusätzlichen Wassermolekül bildet und dessen Koordination an das  $\text{Gd}^{3+}$ -Zentrum unterstützt.

mit  $q=3$  und entsprechend höherer Relaxivität stabilisiert ( $11.1 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ; 20 MHz, 298 K, pH 7).<sup>[70]</sup> Der Komplex **30** behält bei relevanten magnetischen Feldstärken oberhalb von 0.5 T sowohl eine hohe Stabilität ( $\text{pGd}=19.4$ , vergleichbar mit  $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ ) als auch eine hohe Relaxivität.

Untersuchungen mit anderen lösungsvermittelnden Substituenten ergaben weitere Strukturen, die mit ähnlichen Wasserstoffbrücken die Bindung von Wassermolekülen am Metallzentrum unterstützen. Komplexe, deren Liganden einen Ethanolaminrest (**20**) und verschiedene Carbonsäuregruppen (**28** und **29**) tragen, binden ebenfalls drei Wassermoleküle, wie aus ihren relaxometrischen Eigenschaften und NMRD-Profilen hervorgeht.<sup>[64]</sup> In allen Fällen reicht die thermodynamische Stabilität für eine klinische Anwendung aus. Von Interesse ist auch, dass die Wassermoleküle in allen vorgestellten Komplexen vergleichbar schnell ausgetauscht werden, und zwar unabhängig von der Ladung oder der Koordinationszahl des Grundzustands. Auch dies bestätigt, wie nahe die Energieniveaus der acht- und neunfach koordinierten Zustände der hopo-Komplexe beieinanderliegen und dass schon kleine Modifizierungen der Ligandenstruktur den Grundzustand verändern können (Abbildung 9).

## Komplexe mit tacn-Gerüst

Der Effekt einer die Liganden überbrückenden Struktur auf die Wasserkoordination wurde ebenfalls untersucht. Kürzlich wurde Triazacyclonanon (tacn) als Rückgrat für die Komplexe **13** und **14** mit drei 3,2- bzw. 1,2-hopo-Liganden genutzt.<sup>[51]</sup> Auf der Grundlage von Molecular-Modeling-Studien wurde vorhergesagt, dass ein Komplex mit einer größeren Gerüstgruppe als tren drei Wassermoleküle in der inneren Koordinationssphäre einschließen könnte – eine Strategie, die durch nachfolgende relaxometrische und Lumineszenz-

messungen bestätigt wurde. Die Relaxivitäten lagen bei 13.1 und  $12.5 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (20 MHz, 298 K, pH 7) und blieben auch bei Feldstärken oberhalb 0.5 T so hoch. Die Stabilisierung des Komplexes mit  $q=3$  gelingt ohne das asymmetrische (hopo)<sub>2</sub>(tam)-Motiv. Die Einführung des tacn-Gerüsts steigert auch drastisch die Wasserlöslichkeit; wahrscheinlich entsteht durch Protonierung der tacn-Stickstoffatome schon unter fast neutralen Bedingungen ein geladener Komplex. Die Stabilität wird durch die höhere Hydratationszahl  $q=3$  nur unwesentlich beeinträchtigt ( $\text{pGd}=18.7$ ).

## 3.3. Die Vergrößerung der Rotationskorrelationszeiten durch Bindung an Makromoleküle

Nachdem die Hydratationszahl und die Wasseraustauscheigenschaften optimiert waren, ließ sich die Relaxivität weiter steigern, indem man den Komplex an Makromoleküle bindet, um die Taumelbewegung zu verlangsamen und damit  $\tau_R$  zu erhöhen. Die Kupplung gängiger Kontrastmittel wie  $\text{Gd}(\text{dota})$ - und  $\text{Gd}(\text{dtpa})$ -Fragmenten an makromolekulare Verbindungen ist intensiv untersucht worden, und in einigen Fällen ließ sich die Relaxivität tatsächlich durch Verlangsamung der Molekülrotation erhöhen.<sup>[71–79]</sup> Diese Kontrastmittel sind allerdings nicht so breit einsetzbar, da ihre Wasseraustauschgeschwindigkeiten nicht für eine starke Vergrößerung der Relaxivität ausreichen. Der Hauptvorteil solcher Kontrastmittel mit Aminocarboxylatliganden ist ihre gute Wasserlöslichkeit. Würde man zum Beispiel viele Moleküle eines schlecht löslichen Kontrastmittels an ein Dendrimermolekül kuppeln, würde die Löslichkeit des entstehenden Makromoleküls abnehmen. Wie schon vorher erwähnt, wurde die schlechte Löslichkeit generell als Hauptnachteil von hopo-Kontrastmitteln angesehen.<sup>[64]</sup> Die Löslichkeit kann jedoch durch Auswahl des Ligandengerüsts (siehe Abschnitt 3.2) sowie durch den Einsatz eines besser löslichen Makromoleküls oder durch den Einschluss des Kontrastmittels im Inneren eines löslichen Makromoleküls erhöht werden.

Die kovalente Kupplung an Makromoleküle wie Dendrimer, Proteine, Viruskapside oder anorganische Nanopartikel, der Einschluss in Fullerene, Viruskapside oder Liposomen, die nichtkovalente Wechselwirkung mit Proteinen oder die supramolekulare Selbstorganisation zu größeren Komplexen sind Ideen, die bei der Entwicklung von Kontrastmitteln mit hohem Molekulargewicht verfolgt wurden.<sup>[5, 80, 81]</sup> Makromolekulare Einheiten mit vielen Kontrastmittelmolekülen haben den Vorteil einer verstärkten ionişchen (pro mm Gd) und molekularen Relaxivität (pro Partikel). Der Anstieg der ionişchen Relaxivität kommt durch die langsamere Taumelbewegung zustande, die Besetzung zahlreicher Kupplungsstellen ergibt hohe molekulare Relaxivitäten. Makromolekulare Verbindungen mit Größen über 10 nm sind auch mögliche Reagenzien für die MR-Angiographie. Solche Nanopartikel konzentrieren sich bevorzugt in der Nähe von Gefäßverletzungen, ohne aber die gesunde Endothelschicht zu passieren.<sup>[82]</sup> Die Erzeugung von Makromolekülen mit unterschiedlichen Kupplungspositionen für Kontrastmittel und zielspezifische Verbindungen ist wichtig für die Bildgebung biologischer Strukturen, die *in vivo* in

niedrigen Konzentrationen vorliegen und einer größeren Kontrastverstärkung bedürfen. Der SBM-Theorie zufolge können hopo-Kontrastmittel Relaxivitäten bis  $100 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  erreichen, die für eine gezielte Bildgebung nützlich sind, und sie sind daher vielversprechende Kandidaten für eine Kupplung an Makromoleküle. Im Folgenden stellen wir einige Studien vor, in denen makromolekulare hopo-Kontrastmittel konstruiert und mit kommerziell erhältlichen Verbindungen verglichen wurden.

### Die HSA-Bindung

Die nichtkovalente Bindung von Kontrastmitteln an Serumalbumin *in vivo* wurde bereits zur Kontrastverstärkung genutzt. Die käufliche Substanz Vasovist (MS-325) setzt auf diese Strategie.<sup>[71,76,79]</sup> Durch die Bindung des Kontrastmittels an HSA steigt die Verweilzeit im Blut, und die Taumelbewegung verlangsamt sich, sodass der Kontrast verstärkt wird; beides ist nützlich für die Darstellung der Blutgefäße. Der Vorteil für den Patienten besteht darin, dass weniger Substanz injiziert werden muss; allerdings ist die thermodynamische Stabilität des Komplexes zu beachten, weil eine starke Bindung zwischen Kontrastmittel und HSA die Verweilzeit im Körper verlängert.

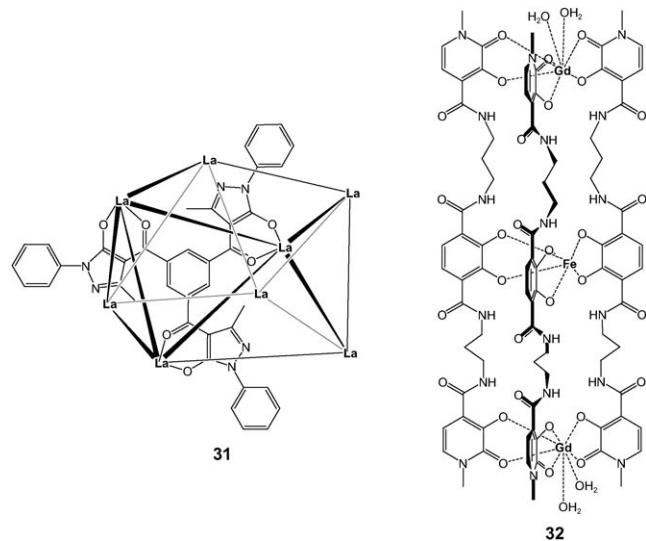
Wie bereits beschrieben, kann man die unsymmetrischen (hopo)<sub>2</sub>(tam)-Liganden über die endständige Carboxygruppe des tam-Rests mit verschiedenen funktionellen Gruppen modifizieren (Abbildung 6). Die Zunahme der Relaxivität, die bei **22** durch die Kupplung mit einer PEG-Gruppe erzielt wurde ( $9.1 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  nach  $8.8 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  bei 20 MHz), ist in Anbetracht der großen Zunahme des Molekulargewichts nur mäßig; die Gründe dafür sind die Abnahme von *q* und schnelle Bewegungen innerhalb der PEG-Kette. Das HSA-Addukt von **22** ergab eine Relaxivität von  $(74 \pm 14) \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  bei 20 MHz mit einer Assoziationskonstante von  $(186 \pm 50) \text{ M}^{-1}$ ; dies deutet auf eine schwache Bindung und damit auf ein Gemisch von HSA-gebundenen und freien Molekülen hin.<sup>[49]</sup> Durch Kupplung einer Benzylgruppe über das hopo-Stickstoffatom (in **10**) steigt die Bindungsaffinität für HSA auf  $(8640 \pm 2000) \text{ M}^{-1}$ .<sup>[50]</sup> Die Zahl der Wassermoleküle in der inneren Koordinationssphäre sinkt aufgrund der engeren Wechselwirkung mit dem Protein gegen Null; daraus ergeben sich Relaxivitäten von  $15\text{--}19 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$ . Im Vergleich dazu beträgt die Assoziationskonstante von MS-325 an HSA  $(6100 \pm 2130) \text{ M}^{-1}$ , und die Relaxivität beträgt  $50 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  bei 25 MHz.<sup>[76]</sup> Die Wechselwirkungen zwischen HSA und den Hydroxypyridonat-Komplexen müssen noch verfeinert werden, um einen hohen *q*-Wert zu erzielen und die schnellen lokalen Bewegungen einzuschränken.

### Supramolekulare Fe-Gd-Komplexe

Die Selbstorganisation zu supramolekularen Komplexen mit mehr als einem Gadoliniumzentrum kann aufgrund der langsameren Taumelbewegung der großen Konstrukte zu Verbindungen mit hoher Relaxivität führen. Dieses Konzept hat jedoch noch kein vermarktungsfähiges MRI-Kontrastmittel hervorgebracht, weil solche Verbindungen schwer zu synthetisieren und zu charakterisieren sind und sich die

physiologischen Eigenschaften definierter supramolekularer Gadoliniumverbindungen schwer einstellen lassen. Viele Vertreter dieser Klasse weisen auch nicht die erforderliche Stabilität auf, weil sie modifizierte Chelateinheiten enthalten.

Supramolekulare Lanthanoidkomplexe wurden von Bünzli und Piquet in einem Aufsatz beschrieben.<sup>[83]</sup> Für supramolekulare Übergangsmetallkomplexe wurde das Konzept der „inkommensurablen Koordinationszahl“ entwickelt.<sup>[84-88]</sup> Der Begriff röhrt von den bevorzugten Koordinationsgeometrien von Metallzentren und starren Liganden mit einem definierten Winkel zwischen den chelatisierenden Gruppen her. Bezuglich ihrer Koordinationsgeometrien sind Lanthanoide flexibler als Übergangsmetalle. Dies ist besonders wichtig für MRI-Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis, die eine acht- oder neunfache Koordination bevorzugen können, sodass das Konzept der incommensurablen Koordinationszahl nicht direkt auf die Lanthanoide übertragbar ist. Dennoch konnten mit Liganden, die nach diesem Konzept entworfen wurden, supramolekulare Lanthanoidkomplexe erhalten werden. In den meisten Fällen lassen sich die Strukturen dieser supramolekularen Komplexe nicht vorhersagen. Ein Beispiel ist der  $\text{La}_8\text{L}_8$ -Komplex **31**,<sup>[89]</sup> der gegenüber einem analogen Tetraeder wie in  $\text{In}_6\text{L}_6$  bevorzugt ist (Abbildung 11). Die Lanthanatome besetzen die acht Ecken des Polyeders, und jeder Ligand besetzt eine der acht Dreiecksflächen. Jedes Lanthanatom koordiniert drei Liganden, und jeder Ligand bindet an drei Lanthanatome.



**Abbildung 11.** Supramolekulare Konstrukte auf Lanthanbasis (**31**;  $[\text{La}(\text{acac})_3]/\text{DMSO}$ ; koordinierte DMSO-Moleküle sind nicht gezeigt) und eine  $\{\text{FeGd}_2\}$ -Spezies.

Die meisten supramolekularen Konstrukte, die als potenzielle MRI-Kontrastmittel entwickelt wurden, beruhen auf der Assoziation von zuvor gebildeten  $\text{Gd}^{III}$ -Chelaten an dreifach zweizähnige  $\text{Fe}^{III}$ -Komplexe. In diesen Komplexen kann die Relaxivität aufgrund der Zunahme des Molekulargewichts stark erhöht sein. So hat beispielsweise ein Komplex mit *N,N*-Bis(2-aminoethyl)amin-*N,N,N',N'*-tetraacetat (ttaha) als Ligand eine Relaxivität von  $32 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$  bei

20 MHz.<sup>[90]</sup> Um das Konzept einer echten Selbstorganisation zu testen, wurden gemischte hopo-tam-Liganden untersucht. Zwischen die tam-Gruppe und die hopo-Einheiten wurde ein C<sub>3</sub>-Abstandhalter eingefügt (32, Abbildung 11).<sup>[68]</sup> Die Assoziation verringert die Taumelbewegung des Gadoliniumkomplexes und die resultierende längere Rotationskorrelationszeit führt zu höheren Relaxivitäten von 18.7 und 23 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 20 bzw. 60 MHz.

#### Kupplung mit Dendrimeren und Viruskapsiden

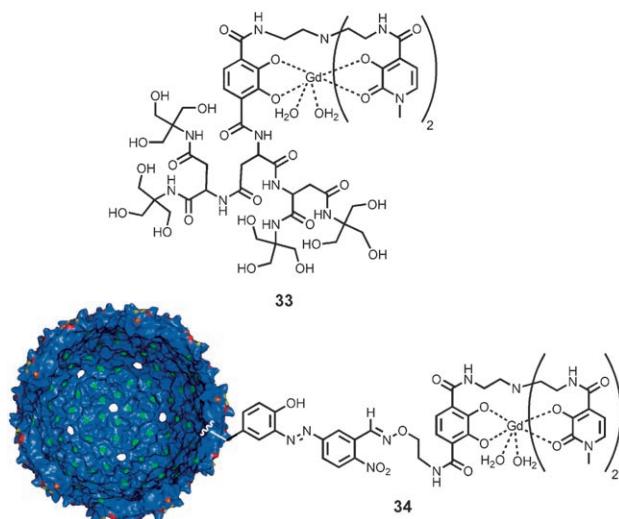
Die kovalente Kupplung von Kontrastmitteln an Dendrimeren wurde bereits eingehend untersucht, denn sie hat den Vorteil, dass zahlreiche Komplexfragmente angebunden werden können; außerdem nimmt die Taumelbewegung wegen des höheren Molekulargewichts ab. Hierfür muss das Molekül aber starr genug sein, um Schwingungen zu verhindern, bei denen es zu schnellen Taumelbewegungen der gadoliniumhaltigen Regionen kommt.<sup>[91]</sup> In Gadomer-17, einem Kontrastmittel auf Dendrimerbasis, das von Schering entwickelt wurde, ist die Relaxivität im Vergleich zum Ausgangskomplex [Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> um das 3.5-fache erhöht (16.5 bzw. 4.7 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 20 MHz).<sup>[91]</sup> Die Relaxivitätszunahme ist jedoch geringer als für die große Zunahme des Molekulargewichts (40 000 Da) erwartet. Verursacht wird dies durch den langsamen Wasseraustausch. Ein einzelnes Molekül eines [Gd{tren(hopo)<sub>2</sub>(tam)}]-Komplexes auf einem Aspartat-Dendrimer (33, Abbildung 12, Molekulargewicht 1576 g mol<sup>-1</sup>) hatte eine um den Faktor 1.6 höhere Relaxivität als der entsprechende freie Komplex 2 (14.3 bzw. 8.8 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 20 MHz). Die Kompaktheit des Systems und eine optimale Wasseraustauschgeschwindigkeit ziehen einen verwertbaren Anstieg der Relaxivitäten nach sich, obwohl das Molekulargewicht nur vergleichsweise wenig zunimmt.<sup>[92]</sup>

Auch Viruskapside wurden als potenzielle Träger für Gadoliniumkomplexe untersucht.<sup>[73,77,81,93]</sup> Die kovalente Kupplung von {tren(hopo)<sub>2</sub>(tam)}-Chelatkomplexen an Kapside des Bakteriophagen MS2 (90 Gadoliniumeinheiten je Kapsid) lieferte ein Konstrukt mit einer der höchsten Relaxivitäten, die bislang für diese Systeme gefunden wurden (Abbildung 12).<sup>[94]</sup> Die Kapsidschale besteht aus 180 Kopien des Hüllproteins ( $M_r = 13\,700$ ) in einer ikosaedrischen Anordnung (Abbildung 12). Der Durchmesser dieses Nanopartikels beträgt 27.4 nm, und seine Oberfläche kann mit Lysin-, Cystein- oder Tyrosinmolekülen (eines pro Monomer an der inneren Oberfläche) modifiziert werden. Die innere und die äußere Oberfläche der Kapsidhüllen (ohne RNA) wurden getrennt modifiziert; die Verstärkung der Relaxivität hängt von der lokalen Beweglichkeit der Chelatgruppen ab. Die innere Oberfläche wurde mit Tyrosinresten modifiziert (34, Relaxivität pro Gd 41.6 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> und Relaxivität pro Partikel 3900 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 30 MHz und 25 °C), die äußere Oberfläche mit Lysinresten (Relaxivität pro Gd 30.7 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> und Relaxivität pro Partikel 2500 mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 30 MHz und 25 °C). Je steifer in diesen Konstrukten die Verbindung zwischen Chelatgruppe und Makromolekül gewählt wird, desto höher ist die Relaxivität des Komplexes.<sup>[95]</sup> Außerdem hat die Strategie der Kupplung von innen mehrere Vorteile, darunter die Verbesserung der Löslichkeit und die Möglichkeit, durch die Modifizierung der äußeren Oberfläche spezifische Gruppen für bestimmte Zielstrukturen zu verankern.

#### 4. Schlussfolgerungen

Detaillierte Untersuchungen zur Koordinationschemie von Lanthanoiden haben Möglichkeiten zur Entwicklung von neuartigen MRI-Kontrastmitteln eröffnet. Die gegenwärtig verwendeten Aminocarboxylatkomplexe erzielen eine gewisse Kontrastverstärkung, doch es bleibt durchaus noch Raum für Verbesserungen. Neue Liganden werden benötigt, um hohe Relaxivitäten bei hohen magnetischen Feldstärken zu erzielen und die Vorteile der verbesserten Auflösung neuer Instrumente, die bei hohen Feldstärken messen, voll auszuschöpfen. Die Untersuchung von Gd<sup>III</sup>-hopo-Chelatkomplexen hat vielversprechende Ausgangspunkte für die Entwicklung von einsatzfähigen Reagentien geliefert. Diese Komplexe vereinen hohe Hydratationszahlen, einen schnellen Wasseraustausch, hohe Stabilität und hohe Relaxivitätswerte für die interessierenden Anwendungen. Aktuelle Arbeiten zur Anbindung von hopo-Derivaten an Makromoleküle sind vielversprechend, und diese Strategien werden zurzeit optimiert. Klar ist, dass die Entwicklung von sicheren MRI-Kontrastmitteln hoher Relaxivität unabhängig vom verwendeten System eine Herausforderung bleibt. Bei einer Vielzahl wichtiger Faktoren stellt der Entwurf neuer Verbindungen hohe Anforderungen an Kreativität und interdisziplinäre Zusammenarbeit, die Entwicklung besserer Kontrastmittel könnte aber die Anwendungsmöglichkeiten der kernspintomographischen Bildgebung deutlich erweitern.

*Wir danken unseren Kollaborationspartnern sowie unseren Mitarbeitern, deren Namen den Literaturzitaten zu entnehmen*



**Abbildung 12.** Kupplung eines Kontrastmittels auf hopo-Basis an ein aus Aspartat aufgebautes Dendrimer (33) und das auf der Innenseite modifizierte MS2-Viruskapsid (34). Die modifizierten Tyrosinreste im Inneren in der Kapsidstruktur sind grün markiert.<sup>[96]</sup> Die Verbindungsgruppe zur Ankupplung der Gadoliniumkomplexe ist detailliert an einem der modifizierten Tyrosinreste dargestellt.

sind. Unsere Arbeiten wurden durch die NIH (grant HL69832), vom Director, Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, and the Division of Chemical Sciences, Geosciences, and Biosciences of the U.S. Department of Energy beim LBNL (Projektnummer DE-AC02-05CH11231) und durch eine NATO-Reisemittelzuwendung unterstützt (PST.CLG.980380). C.J.J. erhielt ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Ein eingegangen am 16. Januar 2008

Online veröffentlicht am 29. September 2008

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

[1] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901.

[2] P. Caravan, J. Ellison, T. McMurry, R. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.

[3] É. Tóth, L. Helm, A. E. Merbach, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *221*, 61.

[4] R. Ranganathan, N. Raju, H. Fan, X. Zhang, M. Tweedle, J. Desreux, V. Jacques, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6856.

[5] P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 512.

[6] *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* (Hrsg.: A. E. Merbach, É. Tóth), Wiley, Chichester, **2001**.

[7] M. R. Goldman, T. J. Brady, I. L. Pykett, C. T. Burt, F. S. Buonanno, J. P. Kistler, J. H. Newhouse, W. S. Hinshaw, G. M. Pohost, *Circulation* **1982**, *66*, 1012.

[8] P. C. Lauterbur, M. H. Mendoca-Dias, A. M. Rudin, *Frontiers of Biological Energetics*, Academic Press, New York, **1978**.

[9] E. Brücher, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *221*, 103.

[10] H. Gries, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *221*, 1.

[11] M. A. Kirchin, G. P. Pirovano, A. Spinazzi, *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 798.

[12] V. M. Runge, *Crit. Rev. Diagn. Imaging* **1997**, *38*, 207.

[13] P. Caravan, N. Cloutier, M. Greenfield, S. McDermid, S. Dunham, J. Bulte, J. Amedio, R. Looby, R. Supkowski, W. Horrocks, T. McMurry, R. Lauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3152.

[14] R. B. Lauffer, D. J. Parmelee, S. U. Dunham, H. S. Ouellet, R. P. Dolan, S. Witte, T. J. McMurry, R. C. Walovitch, *Radiology* **1998**, *207*, 529.

[15] D. J. Parmelee, R. C. Walovitch, H. S. Ouellet, R. B. Lauffer, *Invest. Radiol.* **1997**, *32*, 741.

[16] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 572.

[17] N. Bloembergen, *Phys. Rev.* **1956**, *104*, 1542.

[18] N. Bloembergen, L. O. Morgan, *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 842.

[19] I. Solomon, *Phys. Rev.* **1955**, *99*, 559.

[20] I. Solomon, N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 261.

[21] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. G. Crich, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 321.

[22] U. Baisch, D. B. Dell'Amico, F. Calderazzo, L. Labella, F. Marchetti, A. Merigo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *1219*.

[23] V. M. Goldschmidt, T. Barth, G. Lunde, *Skrifter Norske Videnskaps-Akademii i Oslo, I. Mater.-NaturV. Klasse* **1925**, 59.

[24] M. Seitz, A. G. Oliver, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11153.

[25] J. Y. Yao, B. Deng, L. J. Sherry, A. D. McFarland, D. E. Ellis, R. P. Van Duyne, J. A. Ibers, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7735.

[26] K. Hallenga, S. H. Koenig, *Biochemistry* **1976**, *15*, 4255.

[27] S. H. Koenig, W. S. Schillinger, *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 3283.

[28] W. P. Cacheris, S. C. Quay, S. M. Rocklage, *Magn. Reson. Imaging* **1990**, *8*, 467.

[29] J. F. Desreux, P. P. Barthelemy, *Nucl. Med. Biol.* **1988**, *15*, 9.

[30] L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1923.

[31] Z. Jászberényi, A. Sour, É. Tóth, M. Benmelouka, A. E. Merbach, *Dalton Trans.* **2005**, *2713*.

[32] S. Laus, R. Ruloff, É. Tóth, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3555.

[33] D. H. Powell, O. M. N. Dhubhghaill, D. Pubanz, L. Helm, Y. S. Lebedev, W. Schlaepfer, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9333.

[34] É. Tóth, L. Burai, E. Brücher, A. E. Merbach, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, *1587*.

[35]  $pGd = -\log[Gd]_{\text{frei}}; [Gd]_{\text{gesamt}} = 1 \mu\text{M}, [L]_{\text{gesamt}} = 10 \mu\text{M}$  (pH 7.4, 25°C, 0.1 M KCl).

[36] M. Polášek, J. Rudovský, P. Hermann, I. Lukeš, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Commun.* **2004**, *2602*.

[37] J. Rudovský, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, V. Mainerob, S. Aime, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 112.

[38] J. Costa, É. Tóth, L. Helm, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4747.

[39] J. Costa, R. Ruloff, L. Burai, L. Helm, A. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5147.

[40] R. D. Bolksar, A. F. Benedetto, L. O. Husebo, R. E. Price, E. F. Jackson, S. Wallace, L. J. Wilson, J. M. Alford, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5471.

[41] B. Sitharaman, R. D. Bolksar, I. Rusakova, L. J. Wilson, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 2373.

[42] É. Tóth, R. D. Bolksar, A. Borel, G. Gonzalez, L. Helm, A. E. Merbach, B. Sitharaman, L. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 799.

[43] S. Laus, B. Sitharaman, É. Tóth, R. D. Bolksar, L. Helm, S. Asokan, M. S. Wong, L. J. Wilson, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9368.

[44] J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7245.

[45] D. M. J. Doble, M. Melchior, B. O'Sullivan, C. Siering, J. Xu, V. C. Pierre, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4930.

[46] K. N. Raymond, V. C. Pierre, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 3.

[47] S. M. Cohen, J. D. Xu, E. Radkov, K. N. Raymond, M. Botta, A. Barge, S. Aime, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5747.

[48] A. R. Johnson, B. O'Sullivan, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2652.

[49] D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10758.

[50] M. K. Thompson, D. M. J. Doble, L. S. Tso, S. Barra, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 8577.

[51] E. J. Werner, S. Avedano, M. Botta, B. P. Hay, E. G. Moore, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1870.

[52] M. K. Thompson, B. Misselwitz, L. S. Tso, D. M. J. Doble, H. Schmitt-Willich, K. N. Raymond, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3874.

[53] W. R. Harris, K. N. Raymond, F. L. Weitl, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2667.

[54] K. Kumar, C. A. Chang, L. C. Francesconi, D. D. Dischino, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3567.

[55] R. D. Hancock, *Analyst* **1997**, *122*, 51R.

[56] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1875.

[57] A. E. Martell, R. D. Hancock, R. J. Motekaitis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 39.

[58] B. O'sullivan, D. M. J. Doble, M. K. Thompson, C. Siering, J. D. Xu, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2577.

[59] S. P. Hajela, A. R. Johnson, J. D. Xu, C. J. Sunderland, S. M. Cohen, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3208.

[60] T. M. Garrett, M. E. Cass, K. N. Raymond, *J. Coord. Chem.* **1992**, *25*, 241.

[61] T. B. Karpishin, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 466.

[62] M. K. Thompson, M. Botta, G. Nicolle, L. Helm, S. Aime, A. E. Merbach, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14274.

[63] D. T. Puerta, M. Botta, C. J. Jocher, E. J. Werner, S. Avedano, K. N. Raymond, S. M. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2222.

[64] V. C. Pierre, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8355.

[65] C. J. Jocher, M. Botta, S. Avedano, E. G. Moore, J. D. Xu, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4796.

[66] V. C. Pierre, M. Melchior, D. M. J. Doble, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 8520.

[67] C. J. Sunderland, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6746.

[68] V. C. Pierre, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9272.

[69] C. J. Jocher, E. G. Moore, J. Xu, S. Avedano, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9182.

[70] V. C. Pierre, M. Botta, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5344.

[71] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. G. Crich, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 312.

[72] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Part A* **1993**, *49*, 1315.

[73] E. A. Anderson, S. Isaacman, D. S. Peabody, E. Y. Wang, J. W. Canary, K. Kirshenbaum, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 1160.

[74] V. Comblin, D. Gilsoul, M. Hermann, V. Humblet, V. Jacques, M. Mesbahi, C. Sauvage, J. F. Desreux, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 451.

[75] J. B. Livramento, A. Sour, A. Borel, A. E. Merbach, V. Toth, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 989.

[76] R. N. Muller, B. Raduchel, S. Laurent, J. Platzek, C. Pierart, P. Mareski, L. Vander Elst, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1949.

[77] D. E. Prasuhn, Jr., R. M. Yeh, A. Obenaus, M. Manchester, M. G. Finn, *Chem. Commun.* **2007**, 1269.

[78] J. Rudovsky, M. Botta, P. Hermann, K. I. Hardcastle, I. Lukes, S. Aime, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 975.

[79] S. G. Zech, H. B. Eldredge, M. P. Lowe, P. Caravan, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3576.

[80] M. Bottrell, L. Kwok, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 557.

[81] G. M. Nicolle, É. Tóth, K. P. Eisenwiener, H. R. Macke, A. E. Merbach, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 757.

[82] H. E. Daldrup-Link, R. C. Brasch, *Eur. Radiol.* **2003**, *13*, 354.

[83] J. C. G. Bünzli, C. Piguet, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1897.

[84] M. Albrecht, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3671; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3463.

[85] M. Albrecht, M. Schneider, H. Rottele, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 557.

[86] D. L. Caulder, C. Bruckner, R. E. Powers, S. Konig, T. N. Parac, J. A. Leary, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8923.

[87] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, *1185*.

[88] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975.

[89] J. Xu, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2745.

[90] J. B. Livramento, É. Tóth, A. Sour, A. Borel, A. E. Merbach, R. Ruloff, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1480.

[91] G. M. Nicolle, É. Tóth, H. Schmitt-Willich, B. Raduchel, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1040.

[92] V. C. Pierre, M. Botta, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 504.

[93] M. Allen, J. W. M. Bulte, L. Liepold, G. Basu, H. A. Zywicki, J. A. Frank, M. Young, T. Douglas, *Magn. Reson. Med.* **2005**, *54*, 807.

[94] J. M. Hooker, A. Datta, M. Botta, K. N. Raymond, M. B. Francis, *Nano Lett.* **2007**, *7*, 2207.

[95] A. Datta, J. M. Hooker, M. Botta, M. B. Francis, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2546.

[96] K. Valegard, L. Liljas, K. Fridborg, T. Unge, *Nature* **1990**, *345*, 36.