

Magnetogenese in Wasser, ausgelöst durch einen chemischen Analyten

Jens Hasserodt,* Jacek Lukasz Kolanowski und Faycal Touti

Chemische Bildgebung · Eisen · Magnetische Eigenschaften · Molekulare Sonden · Wasser

Dieser Kurzaufsatz befasst sich mit einem neuen Forschungsfeld: dem Auslösen der Änderung der magnetischen Eigenschaften einer flüssigen Probe bei Zugabe eines chemischen Analyten. Die Kenntnisse über Materialproben, die ihr magnetisches Verhalten bei Modulation physikalischer Umweltparameter ändern, sind umfassend; man kennt sogar einige Beispiele, bei denen dies für flüssige Proben zutrifft. Dagegen sind Fälle von gelösten Molekülen oder Partikeln, die auf diese Weise bei konstanten Bedingungen auf einen chemischen Analyten reagieren, begrenzt. Auch wenn unsere Diskussion Beispiele in organischen Lösungsmitteln einschließt, so liegt doch der Schwerpunkt des Kurzaufsatzes auf Wasser. Dieser soll dem Leser ein Leitfaden zum Entwurf neuer magnetogener Sonden für den Nachweis des chemischen Analyten seiner Wahl sein.

1. Einführung

Für das Forschungsfeld der molekularen Bildgebung^[1] kann der magnetische Nachweis als vielversprechende Alternative gegenüber solchen physikalischen Nachweismethoden betrachtet werden, die auf elektromagnetischen Wellen (Absorbanz, Fluoreszenz, Phosphoreszenz, Interferometrie), Radioaktivität oder elektrischen Strömen (Konduktometrie) beruhen. Es gibt einige Vorteile, die ein Nachweis paramagnetischer Moleküle in gelösten Proben mit sich bringt:

- 1) Anders als bei radioaktiven Verbindungen wird das Signal nicht permanent ausgesendet, sondern nur unter Anwendung eines äußeren Magnetfeldes;
- 2) dieses äußere Magnetfeld wechselwirkt nur sehr wenig mit anderen Probenkomponenten;
- 3) weder das Signal noch das Molekül, von dem es ausgeht, zeigen eine zeitabhängige Ermüdung, wie es üblicherweise für fluoreszierende oder radioaktive Moleküle beobachtet wird;

- 4) ein magnetischer Nachweisprozess ist so sanft, dass keine kollateralen Probenschäden befürchtet werden müssen;
- 5) das vom magnetischen Molekül ausgesendete Signal erfährt keine Abschwächung beim Durchdringen der Probe;
- 6) zudem ist ein hochspezifischer Nachweis für viele Probenzusammensetzungen möglich, da diese keine (andere) paramagnetische Komponente enthalten.

Eine neu eingeführte paramagnetische Qualität kann auch andere Eigenschaften (optische und relaxatorische (NMR)) der Probe beeinflussen und daher die Gelegenheit zum multimodalen Nachweis bieten. Mögliche Schwächen sind 1) eine begrenzte Nachweisempfindlichkeit und 2) die Erfordernis komplizierter Instrumente. Zwei Typen von Instrumenten werden prinzipiell zum Test auf Paramagnetismus in der flüssigen Probe eingesetzt: das Elektronenspinresonanz(EPR)-Spektrometer zum direkten und das Kernspinresonanz(NMR)-Spektrometer zum indirekten Nachweis. Die Entwicklung von kleinen, wenig kostspieligen und tragbaren NMR-Spektrometern, die einen Permanentmagneten geringer Feldstärke enthalten, ist eine willkommene Initiative in Richtung deutlich einfacherer Instrumente.^[2] Ein umgekehrter Trend besteht in der Entwicklung von NMR-Spektrometern und Magnetresonanz(MR)-Tomographen, die supraleitende Magneten immer höherer Feldstärke verwenden. Da sich dieser Kurzaufsatz mit molekularen magnetischen Eigenschaften in der Lösung befasst, muss den Chemikern des Feldes der MRT-Kontrastagentien Tribut gezollt werden,

[*] Prof. Dr. J. Hasserodt, Dr. J. L. Kolanowski, Dr. F. Touti
Laboratoire de Chimie, UMR CNRS UCBL 5182
Université de Lyon-ENS de Lyon
46 allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07 (Frankreich)
E-Mail: jens.hasserodt@ens-lyon.fr
Homepage: <http://www.ens-lyon.fr/CHIMIE>

die eine außergewöhnliche Zahl von in Wasser operierenden, paramagnetischen Molekülen entworfen haben. Die magnetischen Eigenschaften dieser Moleküle entspringen ihrem permanenten Elektronenspin und werden durch ihren Einfluss auf die Relaxationszeiten der Kernspins von umgebenden Wassermolekülen indirekt nachgewiesen. Diese Wechselwirkung zwischen Elektronen- und Kernspin ist der Grund der konzentrationsabhängigen Verkürzung der Kernrelaxationszeiten, definiert als Relaxivität, und kann als Abwandlung des NMR-Signals gemessen werden. Bloch und Mitarbeiter waren 1946 die ersten, die die Verwendung paramagnetischer Metallionen zur Abänderung des NMR-Signals vorschlugen.^[3]

In den 1990ern wurden weltweit schätzungsweise mehr als 30 Tonnen Gadoliniumionen in Patientenvenen eingespritzt,^[4] um deren MRT-Untersuchungen aufzuwerten. Der Aufenthaltsort dieser Agentien kann in einem MR-Bild nachgewiesen werden, indem die Variierung der Relaxationszeit-Verkürzungen von den Wasserstoffkernen umgebender Wassermoleküle in verschiedene Graustufen übersetzt wird. Es ist zu betonen, dass diese MRT-Hypersignale durch das Zurückhalten von permanent paramagnetischen Agentien in einem gegebenen Gewebe verursacht werden, und zwar durch passive Diffusions- und Verteilungsprozesse oder durch gezielte Wirkstoffabgabe.

In den vergangenen 15 Jahren wurden neue Kontrastagentien vorgeschlagen, die den Vorteil aufweisen, auf die Gegenwart eines chemischen Analyten ($p(\text{O}_2)$,^[5] Enzym,^[6] Metallion,^[7] pH-Wert)^[8] reversibel oder irreversibel mit einer Änderung ihrer Signalkraft zu reagieren. Wirklich raffinierte Konzepte wurden veröffentlicht,^[7c,9] in denen sich die Relaxivität des Kontrastagens unter Einfluss des Analyten änderte. Diese Sonden beruhen ausnahmslos auf der Veränderung ihres Einflusses auf Relaxationsprozesse; die Größe ihres elektronischen Spins bleibt unberührt. Sie agieren daher durch das Abändern der Elektronen-Kernspin-Wechselwirkung und nicht etwa der Probenmagnetisierung. Unter Berücksichtigung dieser wichtigen Abgrenzung gehen wir in diesem Kurzaufsatz auf die De-novo-Erzeugung (Aus-an-Modus) eines Elektronenspins in der Probe ein, und nicht etwa auf seine Vergrößerung ausgehend von einem messbaren Basiswert; wir nennen dies „Magnetogenese“. Nachweisen lässt sich diese neue paramagnetische Qualität durch einfache Methoden, die keine örtliche Auflösung erfordern, oder durch fortschrittliche molekulare und medizinische Bildgebungsmethoden, die den Aufenthaltsort der Sonde in einer komplexen, heterogenen und örtlich strukturierten Probe abbilden. Eine solche Aus-an-Antwort der magnetogenen Sonde hat Vorteile für eine große Zahl von Anwendungen; z. B. zeichnet sie sich durch ein konkurrenzlos hohes Signal/Hintergrund-Verhältnis aus, wobei der Hintergrund als Signal in Gegenwart der Sonde, aber in Abwesenheit des chemischen Analyten definiert ist. Der Ausdruck „chemischer Analyt“ nimmt Bezug auf eine Chemikalie oder Biochemikalie von Interesse, die mit der Sonde entweder in supramolekularer Form wechselwirkt oder sie permanent umwandelt, und zwar bei konstanten Bedingungen des Milieus (Lösungsmittelidentität, pH-Wert, Temperatur, Ionenstärke, Konzentration usw.).



Jens Hasserodt promovierte an der Universität Heidelberg und verbrachte anschließend sieben Jahre am Scripps Research Institute bei R. Lerner und K. Janda, erst als Postdoktorand und ab 1998 als Assistant Professor. 2001 wurde er Professor an der ENS Lyon. Die letzten zwölf Jahre widmete er der Enzyminhibierung und -detektion, besonders für die molekulare Bildgebung. Er ist ein Laureat des Innovationspreises 2009 des CLARA.



Jacek Kolanowski studierte zugleich Biotechnologie (B.Sc. in 2007) und Chemie (M.Sc. 2009) an der A. Mickiewicz University (Polen). Er verbrachte ein Jahr als Forschungsassistent bei G.-V. Röschenthaler (Bremen). Im Oktober 2013 erhielt er seinen Doktorgrad in Chemie von der ENS Lyon (Betreuer: Prof. Hasserodt). Er interessiert sich für den Entwurf chemischer Hilfsmittel zur Lösung biologischer Probleme.



Faycal Touti studierte Chemie (M.Sc. 2008, ENS Lyon) und Pharmazie (M.Sc. 2010, UPS Toulouse). Zurzeit promoviert er auf dem Gebiet der magnetogenen Sonden in der Gruppe von J. Hasserodt. Seine Forschungsinteressen liegen auf den Gebieten der Chemobiologie, Biotechnologie und der chemischen Detektion.

In Abschnitt 2 werden wir anhand von Beispielen den gegenwärtigen Wissensstand bei Molekülen aufzeigen, die in Lösung auf eine Änderung der chemischen Zusammensetzung durch das Verändern ihrer magnetischen Eigenschaften reagieren. Sie tun dies fast ausschließlich durch ein unvollständiges, graduelles Verschieben des Spingleichgewichts, in dem sie vorliegen; wir nennen diesen Vorgang daher „Magneto-Modulation“.

2. Reversible Magneto-Modulation

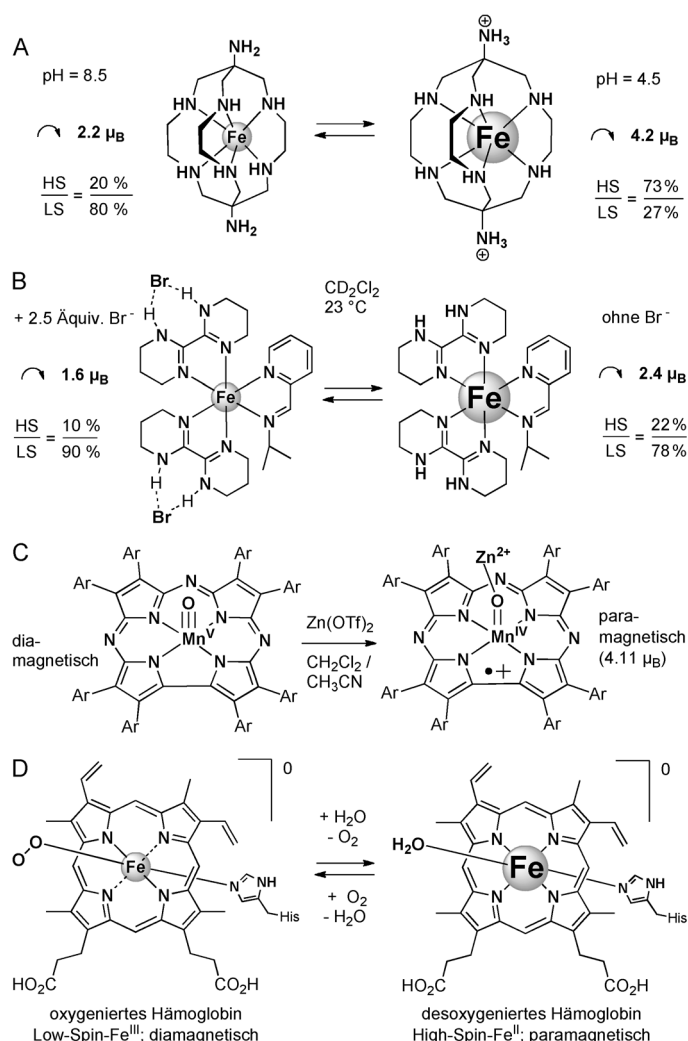
Es gibt viele Berichte über die Modulation der magnetischen Eigenschaften einer Probe durch Anwendung eines externen Stimulus, da dieses Feld gute Perspektiven für den Entwurf von molekularen Schaltern, Sonden und anderen Anwendungen hat.^[10] Die bedeutende Zahl von Berichten über Spingleichgewichte und insbesondere über magnetisch bistabile Verbindungen (spin crossover, SCO) wurde gründlich zusammengefasst.^[11] Bestimmte Teilgebiete wurden an anderer Stelle besprochen, z. B. mehrkernige Metallkomplexe,^[12] Valenztautomere (VTs)^[13] und andere Ladungstransfersysteme, wie die Cyano-verbrückten Preußischblau-Analoga,^[14] die die so genannten „molekularen Quadrate“ mit einbeziehen.^[15] Allerdings hat sich das Gebiet prinzipiell auf

die Erforschung von Festkörpern (Materialien) beschränkt, z. B. der kristallinen Polymorphe, der Koordinationspolymere^[16] oder der Metall-organischen Gerüste (MOFs), um kooperative Effekte zu nutzen. In Anbetracht des Hauptziels des Gebiets – der Entwicklung neuer Massenspeichertechnologien – wurde überwiegend die Magneto-Modulation durch physikalische Stimuli studiert. Der Einfluss von nicht-kordinierenden chemischen Komponenten auf die magnetischen Eigenschaften hat wachsende Aufmerksamkeit erfahren.^[17] Für Multisignal-Anwendungen^[11] wird die Tatsache untersucht, dass die Modulation der Magnetisierung häufig mit einer Änderung der optischen^[18] und elektrischen Eigenschaften einhergeht.^[19]

Man mag fragen, welches die dokumentierten Fälle von eigenständigen Molekülen in Lösung sind, die eine Abänderung ihres elektronischen Spins durch Wechselwirkung mit einem externen Stimulus erfahren. In der Tat gibt es nur Beispiele für reversible Spingleichgewichte, die bis zum Jahr 2008 zusammengefasst worden sind.^[20] Diese Reaktionen umfassen prinzipiell ein- und zweikernige Koordinationsverbindungen der Übergangsmetalle. Der Analyt muss im Überschuss eingesetzt werden, um eine auch nur graduelle Modulation zu beobachten (Schema 1 A,B). Einmal abgesehen von der Tatsache, dass für gelöste einkernige Chelate generell keine kooperativen Effekte vorhanden sind, tritt beim Wechsel zur gelösten Phase eine völlig neue Anforderung in den Vordergrund, nämlich die der ausreichenden Sondenstabilität – eine Aufgabe, die als prioritär beschrieben wurde.^[21] Es wurde bereits von einer größeren Zahl an Koordinationsverbindungen berichtet, die vorwiegend auf Temperaturänderungen reagieren, manche auch auf Bestrahlung, während nur wenige bekannt sind, die auf chemische Stimuli antworten; letztere wurden dieses Jahr zusammengefasst.^[21,22] Sie werden selten als schaltbare, diagnostische Sonden untersucht, da sie meist Liganden geringer Zähnigkeit enthalten und daher in kompetitiven Lösungsmitteln nicht ausreichend stabil sind. Allerdings führt das Studium dieser Fälle zu einem willkommenen Überblick über die verschiedenen Mechanismen, die die Kontrolle magnetischer Eigenschaften in Lösung ermöglichen. Wechselwirkungen zwischen Chemikalien und eigenständigen Koordinationsverbindungen, die zum Wechsel ihres Spinzustands fähig sind, beschränken sich entweder auf die Peripherie des Komplexes oder verändern gar die Zusammensetzung der ersten Koordinationssphäre.

2.1 Wechselwirkung mit der Peripherie

Die Fälle von Wechselwirkungen mit der Peripherie (Tabelle 1) beruhen prinzipiell auf elektrostatischen Wechselwirkungen (nicht spezifischen Wechselwirkungen, Ionenpaarung oder Wasserstoffbrücken). Das Ausmaß dieser Effekte bleibt gewöhnlich beschränkt (für eine Ausnahme siehe Lit. [23]). Eine Änderung der Lösungsmittel-



Schema 1. Einfluss konstitutioneller Gleichgewichte auf die Spingleichgewichte zweier Fe^{II} -Komplexe (A und B); interner Elektronentransfer, ausgelöst durch periphere Wechselwirkung mit dem Analyten (C); molekularer Mechanismus der BOLD-fMRI-Bildgebung (D).

polarität kann den Paramagnetismus einer Probe beeinflussen, ohne dass Wasserstoffbrücken daran beteiligt sein müssen.^[23,24] Lösungsmittel mit größerer Polarität neigen dazu, den Low-Spin(LS)-Zustand zu fördern, da dieser ein bedeutend geringeres Volumen einnimmt^[25] (siehe auch die Größenunterschiede der Zentralatome in den Schemata). Es wurde vorgeschlagen, dass ein Übergang zum High-

Tabelle 1: Relative Leistung reversibler Magneto-Modulierung.

Natur der Sonden-Analyt-Wechselwirkung	Komplexstärke gegenüber Lösungsmittelkompetition	Spezifität	Wirkung auf magnetische Eigenschaften	Urteil
elektrostatisch ^[a]	sehr schwach (–)	sehr niedrig (–)	sehr schwach (–)	6–
H-Bindung	schwach (–)	mittelmäßig (+)	schwach (–)	1–
koordinativer Austausch	mittelmäßig (+)	mittelmäßig (+)	mittelmäßig (+)	3+
Protonierung	stark (+ +)	hoch (+ +)	mittelmäßig (+)	5+

[a] In polaren Lösungsmitteln.

Spin(HS)-Zustand die Arbeit kompensieren muss, die beim Trennen der Lösungsmittelmoleküle geleistet wird; dies wiederum schafft den Raum, der zur Aufnahme des HS-Komplexes geeignet ist.^[24b] Positiv geladene Komplexe können mit anionischen Analyten wechselwirken, aber der Effekt wird nur in apolaren Medien und bei höheren Konzentrationen beobachtet.^[26]

Eine Magneto-Modulation durch Wasserstoffbrücken setzt normalerweise eine elektronische Kommunikation zwischen H-Bindungsdonor (oder -akzeptor) des Komplexes und seinem Metallzentrum voraus. Teilweiser Protontransfer zum Analyten von einem H-Bindungsdonor an der Komplexperipherie erhöht die Donorelektronendichte, die zum koordinierenden Atom weitergeleitet wird. Dies verringert wiederum die koordinative Bindungslänge und fördert daher den LS-Zustand. Recht früh wurde anhand von Fe^{III} -Komplexen mit Triethyltetramin(Trien)-artigen Liganden gezeigt, dass Lösungsmittel mit hoher H-Bindungsakzeptorqualität (hoher Gutmann-Donorzahl DN) den LS-Zustand fördern.^[27] Ein ähnlicher, aber sehr viel weniger ausgeprägter Effekt wurde für diese Systeme in Acetonitril beobachtet, wenn beispielsweise ein BPh_4 -Gegenion durch ein Halogenidion ersetzt wurde (Stabilisierung von 0.2–0.3 Bohr-Magnetonen μ_B in MeCN; μ_B ist die Einheit für den Paramagnetismus, und der μ_B -Wert ist ungefähr proportional zum Spinwert; siehe auch Abschnitt 3).^[27a] Kürzlich wurde gezeigt, dass ein ternärer Fe^{II} -Komplex (also ein Komplex aus drei Partnern: dem Eisenzentrum und zwei Liganden), der NH-Gruppen an seiner Peripherie trägt, bei Raumtemperatur in Wasser einen geringen Spin aufweist (1.2 μ_B), in Nitromethan aber einen höheren (3.3 μ_B).^[28] Ein extremer Fall von H-Bindungswechselwirkung ist der vollständige Protonentransfer vom Donor zum Akzeptor. In Falle des ternären Komplexes $[\text{Fe}(\text{bzimpy})_2]^{2+}$ (bzimpy = 2,6-bis-(benzimidazol-2'-yl)-pyridin) hat die völlige Deprotonierung seiner NH-Gruppe durch ein Lösungsmittel von außergewöhnlich hoher Donorzahl (HMPA, DN = 30; HMPA = Hexamethylphosphoramid) zur Folge, dass der Komplex diamagnetisch wird. Derselbe Komplex liegt schon zu 50 % im HS-Zustand in Solventien geringerer DN-Zahl vor (MeOH, DN = 19, 3.0 μ_B , 56 % HS).^[29] Für den umgekehrten Fall, die Protonierung, ist das Beispiel der binären Fe^{II} -Komplexe einer Klasse von bicyclischen und rein aliphatischen Hexaaminen, den Sarcophaginen, besonders illustrativ (Schema 1A).^[30] Während eine elektronische Kommunikation zwischen protoniertem Stickstoff und dem Metallzentrum hier ausgeschlossen werden muss, so verursacht die nun erzeugte elektrostatische Abstoßung zwischen Metallzentrum und der geladenen Ammoniumgruppe wahrscheinlich eine Aufweitung der Koordinationsbindungen und fördert daher das Einnehmen eines weitgehenden HS-Zustands (4.2 μ_B) ausgehend von einem ursprünglich intermediärem Spin (2.2 μ_B). Im Vergleich zu den meisten Beispielen von oben sind diese Komplexe insofern außergewöhnlich, als sie in Wasser stabil sind. Allerdings beschränken die bereits paramagnetische Qualität („an“) des initialen Komplexes wie auch seine Oxidationsempfindlichkeit an der Luft das Interesse an einer etwaigen Entwicklung zu einer Sonde.

Über diese Beispiele hinaus wurden auch Fälle von spezifischeren Antworten auf einen Analyten bekannt. Shores und Ni schlugen einen quaternären homoleptischen (d. h. aus identischen Liganden zusammengesetzten) Fe^{II} -Komplex als magnetisch schaltbaren Anionensensor vor, der drei zweizählige Bis(amidin)-Liganden enthält.^[31] Sein magnetisches Moment fällt von einem ursprünglichen Wert von 4.7 μ_B (entspricht schätzungsweise 92 % HS) auf 2.7 μ_B (auf 30 % HS geschätzt), wenn bei -40°C in Dichlormethan zwei Äquivalente Bromidsalz hinzugegeben werden. Um diesen Effekt auch bei Raumtemperatur zu beobachten, ersetzten die Autoren einen der drei Bis(amidin)-Liganden durch ein Pyridylimin (heteroleptischer Komplex); dies führte bei Versetzen mit 2.5 Äquivalenten Bromid zu einer Reduktion von ursprünglich 2.4 μ_B (ca. 20 % HS, Schema 1B, hypothetische Struktur für die Bromidwechselwirkung) auf 1.6 μ_B (ca. 10 % HS).^[32] Die Instabilität dieser Komplexe, besonders in kompetitiveren Lösungsmitteln, das begrenzte Ausmaß ihrer magnetischen Antwort und ihre Desaktivierung statt Aktivierung durch den Analyten hat die Autoren veranlasst, binäre Komplexe für den Anionennachweis zu untersuchen, die tren-basierte sechszählige Liganden enthalten (tren = Tris(2-aminoethyl)amin).^[33] Zwar wurde das Binden von Anionen in Acetonitril beobachtet, aber es konnte keine magneto-modulierende Antwort nachgewiesen werden.

Ein besonderer Fall von Aus-an-Magnetogenese an der Komplexperipherie ist die Lewis-Säure/Base-Wechselwirkung zwischen einem Zinkion und einem hochvalenten Mangan-Oxo-Porphyrinoid-Komplex (Schema 1C).^[34] Der magneto-modulierende Mechanismus in diesem System ist dem bereits diskutierten, auf H-Bindung basierenden vergleichbar, hat aber den umgekehrten Effekt: die Zink-Oxo-Wechselwirkung entzieht dem zunächst diamagnetischen Metallzentrum Elektronendichte und fördert dadurch das Annehmen eines niedrigeren Oxidationszustands, der mit der Einrichtung eines Radikalkationencharakters im Liganden einhergeht. In Anbetracht des hochreaktiven, hochvalenten Metallzentrums bleibt es abzuwarten, in wieweit dieses stark magneto-modulierende System an realistischere Probenmilieus angepasst werden kann. Schlussendlich muss konstatiert werden, dass eine entschiedene und selektive magnetogene Antwort auf eine schwache Sonden-Analyten-Wechselwirkung eine anspruchsvolle Aufgabe bleibt.

2.2 Änderung der ersten Koordinationssphäre

Wechselwirkungen, die die Zusammensetzung der ersten Koordinationssphäre verändern, versprechen eine viel deutlichere Änderung der paramagnetischen Eigenschaften. Eine kontrollierte Dekoordination mag als Mechanismus für das Sondendesign infrage kommen, sollte dann aber auf einen Ligandenwechsel an mehr als einem Koordinationspunkt verzichten, da dies das Risiko einer nichtselektiven Sondenaktivierung erhöht.^[35] Austausch eines Ligandenzahns durch einen anderen kann drastische Änderungen des Ligandenfelds und des damit verbundenen elektronischen Spins des Zentralatoms verursachen. Der Wechsel des Hämoglobins von einem paramagnetischen zu einem diamagnetischen

Zustand während der Sauerstoffaufnahme^[36] ist ein inspirierendes biologisches Beispiel (Schema 1D). Diese natürliche, schaltbare Sonde wird seit den frühen 1990er Jahren für die Bildgebungsmethode Blood Oxygen-Level Dependent Functional MRI (BOLD-fMRI) genutzt und hat die Neurowissenschaften revolutioniert.^[37] Von einigen synthetischen Beispielen wurde ebenfalls berichtet. Diese können in solche aufgeteilt werden, bei denen a) einzählige Liganden an ternären (oder höher) Komplexen ausgetauscht werden oder bei denen b) ein molekularer Arm eines sechszähligen Liganden dekoordiniert, was mit dem Spalten eines Chelatrings gleichzusetzen ist. Diese Strategien erinnern an so genannte Fluorogenic Indicator Displacement Assays.^[38] Zwar ist Fall (b) energetisch viel anspruchsvoller, er verspricht aber auch eine deutlich stabilere Sonde in Abwesenheit des Analyten und eine höhere Analytenselektivität. Beispiele aus der Kategorie (a)^[39] beruhen meist auf Fe^{II} und profitieren vielfach von der Coulomb-Anziehung zwischen anionischen Analyten und dem kationischen Metallzentrum, was eine $\text{LS} \rightarrow \text{HS}$ -Aktivierung zur Folge hat (oder Desaktivierung im Falle von CN^-). Manche neutralen Wechselwirkungspartner, z.B. MeCN, ersetzen ihren einzähligen Konkurrenten unter Aktivierung in entgegengesetzter Richtung ($\text{HS} \rightarrow \text{LS}$), und zwar wegen der großen Ligandenfeldstärke, die sie ausüben.

In der Kategorie (b) war es unsere Gruppe, die vom ersten kontrollierten Beispiel berichtete.^[40] Der entsprechende Fe^{II} -Komplex (**12/12'**; Schema 6A) zeigte eine große Magneto-Modulierung durch Dekoordination eines molekularen Arms; dieser Fall wird in Abschnitt 4 diskutiert, da er Teil eines umfassenderen Konzepts ist, das irreversible Magnetogenese zeigt. Im Falle eines anderen HS-Fe^{II} -Komplexes hat der Ersatz eines koordinierenden Arms durch ein Anion keinerlei Magneto-Modulierung zur Folge.^[41] Ein Beispiel aus der jüngsten Vergangenheit betrifft einen binären Fe^{II} -Komplex, dessen einer Arm ein relativ geringes Ligandenfeld bewirkt, daher eine geringe Affinität zum Eisenzentrum zeigt und folglich in MeCN zum Teil durch Chlorid ersetzt wird.^[42] Das Potenzial dieses Systems für das Design einer magneto-modulierenden Sonde wurde allerdings nicht diskutiert.

Eine Variante dieses die Koordinationssphäre ändernden Mechanismus besteht in der zusätzlichen Koordination eines Liganden/Analyten;^[20a,22] dies verändert natürlich die Koordinationszahl. Die wahrscheinlich am meisten untersuchten Beispiele umfassen diamagnetische, quadratisch-planare Ni^{II} -Komplexe, die nukleophile Liganden in axialer Position enthalten und damit zu oktaedrischen, paramagnetischen Komplexen führen. Zahlreiche Versuche wurden unternommen, um diesen Prozess und die damit verbundene Magnetogenese zu kontrollieren.^[43] Allerdings sind quadratisch-planare Ni^{II} -Komplexe grundsätzlich empfindlich für die kompetitive Addition anderer Nukleophile wie Wasser oder N-Donoren (siehe auch Abschnitt 3).^[44] Die Erkennungsspezifität im komplexen Milieu und die Stabilität der quadratisch-planaren, diamagnetischen Form in wässrigen Proben ist daher ernsthaft infrage gestellt.

Alle obigen Beispiele teilen das Merkmal der Reversibilität der Wechselwirkung mit dem Analyten.^[21] Wie wir in Abschnitt 4 sehen werden, verspricht eine Sonde, die durch den Analyten irreversibel verändert wird, eine viel höhere

Spezifität und höhere Sondenstabilität. Zum Nachweise chemischer Reaktanten, die entweder stöchiometrisch oder katalytisch agieren, sollte eine Sonde eine Auslöseereinheit enthalten, die vom magnetogenen Zentrum durch einen „intelligenten“ Spacer getrennt ist; ein solches System hat eine Drei-Komponenten-Form und verspricht hohe Modularität.^[45]

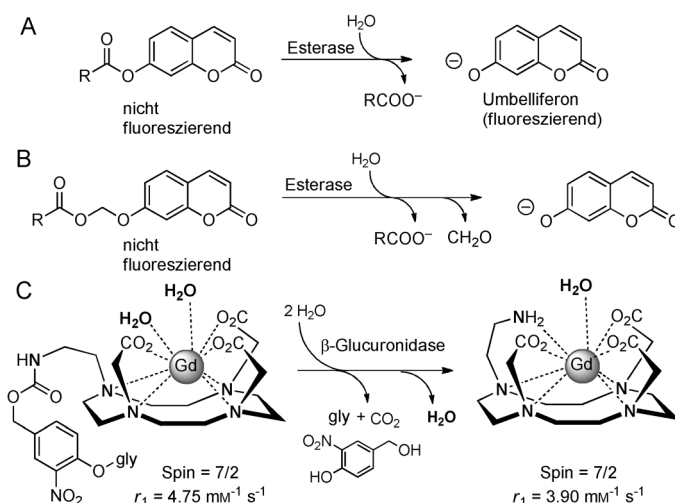
3. Die Wahl einer optimalen molekularen Plattform für den Entwurf einer magnetogenen Sonde

3.1. Gütezeichen

Am Anfang des Entwurfs eines jedweden Hilfsmittels müssen die Spezifikationen festgelegt werden, denen es entsprechen muss. Wir schlagen sechs prinzipielle Gütezeichen vor, die eine schaltbare Sonde für einen effizienten Analytnachweis aufweisen sollte:

- 1) Stabilität,
- 2) schnelle Sondenantwort,
- 3) maximaler Signalunterschied,
- 4) eine anfänglich „unsichtbare“ Sonde (aus-an),
- 5) eine strikt binäre Antwort,
- 6) niedrige Toxizität (für In-vivo-Anwendungen).

Eine schaltbare Sonde muss eine intrinsische Reaktivität aufweisen, um für einen Zielanalyten empfindlich zu sein. Diese Voraussetzung kann während ihres Entwurfs zu einer ernsthaften Hürde werden, da das Molekül auch in Abwesenheit des Analyten eine Resttendenz zum spontanen Zerfall zeigen kann. Dies hat sehr wahrscheinlich die Bildung des signalgebenden Moleküls – und damit die eines falschen Signals – zur Folge, ein wohl bekanntes Problem beim Entwurf einer schaltbaren Sonde (zwei Beispiele siehe Schema 2A,B).^[46] Es ist vielfach schwierig für den Leser einer wissenschaftlichen Zuschrift, anhand der zur Verfügung ste-



Schema 2. Beispiele für nicht-magnetogene Sonden, die vor dem Hintergrund der Gütezeichen-Befriedigung diskutiert werden (gly = Glucuronyl). r_1 = Relaxivität.

henden Antwortdaten die Stabilität einer etwaigen Sonde einzuschätzen. Wenn diese Daten nur für den günstigen Fall von hoher Analytenaktivität oder großem Analyten/Sonden-Verhältnis vorliegen, dann mag die aktive Umwandlungsreaktion so viel schneller sein als der spontane Sondenzerfall, dass während der Beobachtungszeit kein Anstieg des Hintergrundsignals befürchtet werden muss. In einer realistischen Situation einer heterogenen Probe mit einer räumlich komplexen Struktur braucht die Sonde Zeit, um alle Orte zu erreichen (Diffusion), und sie mag genau in dieser Zeitspanne anfangen, ein falsches Signal zu erzeugen, was die Nützlichkeit der aktiven Antwort auf den Analyten ernsthaft infrage stellt.

Eine rasche Sondenantwort ist eine offensichtliche Anforderung. Eine schaltbare Sonde mag hohe, mittelmäßige oder geringe Reaktivität gegenüber dem Zielanalyten zeigen. Ihr Signal mag im Zuge einer einzigen chemischen Umwandlungsstufe entstehen oder nach mehreren. Die Konsequenzen langsamer Antwort sind mehr als unerfreulich: Höhere Konzentrationen der intakten Sonde und/oder des Zielanalyten müssen am Zielort geschaffen werden, um dieselbe Signalintensität zu beobachten wie für den Fall einer schnellen Antwort bei gleicher Reaktionszeit. Die einfache Verlängerung der Reaktionszeit lindert das Problem auch nicht: Die Diffusionsgeschwindigkeit der aktivierten Sonde bleibt weitgehend dieselbe, und das Signal am Ort des Geschehens wird auch nicht größer, da Verluste an andere Orte auftreten. Eine langsame Antwort ist auch bei Sonden, die über mehrere chemische Stufen antworten, nicht förderlich: In strukturell komplexen Proben mag der an einem bestimmten Ort vorhandene Analyt seine Pflicht tun und die Sonde wie geplant chemisch umwandeln. Allerdings kann eine langsame Umwandlung dieses Ereignisses in ein lesbares Signal im zweiten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (ein Beispiel findet sich in Schema 2 B)^[46a] dazu führen, dass das Zwischenprodukt wegdiffundiert, bevor es zum signalgebenden Molekül zerfällt. All diese Überlegungen mögen unter dem Phänomen der Signalverdünnung und der Herabsetzung der Nachweisempfindlichkeit zusammengefasst werden.

Ganz egal, welches physikalische Signal zum Analytennachweis (die Nachweismodalität) verwendet wird, es ist klar, dass eine maximale Emissionsintensität immer wünschenswert ist. Dies stellt den größtmöglichen Unterschied zwischen dem „Vorher“- und „Nachher“-Zustand der Sonde sicher (ein Gegenbeispiel ist in Schema 1 C aufgeführt).^[47] Im speziellen Fall einer magnetogenen Sonde würde dies das Bilden einer großen Zahl von ungepaarten Elektronen am Metallzentrum bedeuten.

Es ist sehr erstrebenswert, eine anfänglich „unsichtbare“ Sonde zu entwerfen (Schema 2 A,B).^[48] Das Fehlen jedweden Signals in Abwesenheit des Analyten vereinfacht den Nachweis oder die Bildinterpretation enorm. Es macht auch den Traum von einer Analytenquantifizierung viel realistischer. Für den Fall einer schaltbaren MRT-Sonde, die schon vor Begegnung mit dem Zielanalyten ein relativ starkes Signal abgibt, wurde wiederholt betont, dass eine eindeutige Bildinterpretation voraussetzt, dass die Konzentration an umgesetzter und nicht umgesetzter Sonde am Ort des Interesses

bekannt ist.^[8a,49] Ohne diese Kenntnis kann nicht ausgeschlossen werden, dass das beobachtete Signal einfach nur das Resultat der Anreicherung an unveränderter Sonde ist, und zwar aus physikochemischen Gründen (Bioverteilung, Diffusion, Lipophilie, Ladung usw.), ohne Vorhandensein von jedweden Analyten. Aus den oben beschriebenen Gründen heraus ist auch das umgekehrte Szenario einer An-aus-Sonde^[31,50] weniger interessant (für ein Beispiel, das diese Tendenz zeigt,^[47] ohne dass der Prozess den „Aus“-Zustand wirklich erreicht, siehe Schema 2 C).

Abhängig von der Natur der Aktivierungsreaktion (reversibel oder irreversibel) mag das chemische Gleichgewicht mehr oder weniger entschieden nach einer oder der anderen Seite tendieren. Mit anderen Worten: Es sollte vermieden werden, dass nur ein Teil der intakten Sondenpopulation durch den Analyten aktiviert wird oder dass nur ein Teil der aktivierten Sonden in der Tat ein Signal aussendet (zum Vergleich siehe Schema 1 A,B). Die Mehrheit der Nachweismechanismen, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind, fallen aber in diese Kategorie. Ganz im Gegenteil: ein Wechsel der gesamten Sondenpopulation von 0 zu 100% (strikt binäre Antwort) sollte das Ziel sein (zutreffend für alle Beispiele in Schema 2). Andernfalls würden dieselben Komplikationen eintreten, die schon für das vorherige Gütezeichen des Sondenentwurfs angeführt wurden.

3.2. Die Wahl des magnetogenen Zentrums

Magnetisierung ist die Dichte magnetischer Dipolmomente, die durch die Gegenwart eines äußeren Magnetfelds induziert wurden, das wiederum durch einen Magneten erzeugt wird, der die Probe umgibt. Solche magnetischen Momente sind das Resultat des Spins, der sich aus der Gegenwart von Elektronen, Atomkernen und Orbitalbewegungen der Elektronen ergibt. Man spricht von einem elektronischen und einem Kerndrehimpuls, wobei sich der erstere aus einem Spindrehimpuls und einem Bahndrehimpuls zusammensetzt. Der Kerndrehimpuls kann vernachlässigt werden, da er ungefähr tausendmal kleiner ist als der elektronische. Ein magnetisches Moment kann dann gemessen werden, wenn ungepaarte Elektronen im Atom vorliegen. Verbindungen, die solche ungepaarten Elektronen aufweisen, werden als paramagnetisch bezeichnet und werden von einem äußeren Magnetfeld angezogen, während solche, die diamagnetisch sind, abgestoßen werden. Der Gesamtspin S , der durch diese Elektronen generiert wird, ist der hauptsächliche Beitrag zum magnetischen Moment für Elemente niedriger Atomzahl Z . Für Elemente höherer Atomzahl wird der Beitrag des elektronischen Bahndrehimpulses immer bedeutender. Schließlich können der elektronische und der Bahndrehimpuls auch wechselwirken (Spin-Bahn-Kopplung), was auch zum magnetischen Moment beiträgt; sein Niveau hängt vom Element und dem äußeren Magnetfeld ab. Die Spin-Bahn-Kopplung kann zu unterschiedlichem Grad aufgehoben werden, indem die Elektronenkonfiguration und -symmetrie durch die Wahl des umgebenden Molekülgerüsts beeinflusst wird. Während sie für Komplexe der ersten Übergangsmetallreihe sehr gering ist, trägt sie schon deutlicher bei für schwerere d-Metalle

und seltene Erden und kann in Actinoidenkomplexen den Beitrag des Spins sogar übertreffen.

Eine Sonde muss eine Komponente enthalten, die imstande ist, ein nachweisbares Signal auszusenden. Für eine magnetisch schaltbare Sonde kann diese Komponente nicht nur ungepaarte Elektronen aufweisen und daher einen Spin und ein magnetisches Moment, sondern sie muss auch fähig sein, zwei verschiedene magnetische Zustände einzunehmen, abhängig von ihrer Wechselwirkung mit dem Analyten (oder Stimulus). Dies ist bei drei Typen von strukturell verwandten Molekülpaaren möglich: a) einem Duo, bei dem eine Verbindung ein organisches Radikal ist, b) einem internen Redoxduo, das internen Elektronentransfer erfährt, oder c) einem Duo, bei dem beide Moleküle jeweils einen anderen Spinzustand einnehmen (generell einen Low-Spin- und einen High-Spin-Zustand).

a) Radikale: Auch wenn paramagnetische organische Radikale aus einer diamagnetischen Vorstufe erhalten werden können und daher die Anforderung erfüllen, sind sie doch meist instabil. Einige wenige Ausnahmen sind recht stabil in Lösung (z. B. so genannte „Spin Labels“) und wurden daher sporadisch für den Entwurf von schaltbaren organischen Verbindungen in Betracht gezogen, die zu paramagnetischen Radikalen werden oder diese Qualität einbüßen.^[51] Beispiele von organischen Radikalen, die das Niveau ihres Paramagnetismus verändern, sind auch verbreitet bei Festkörperschaltern, die auf physikalische Stimuli antworten.^[10,52] Aufheizen oder Bestrahlung verursacht hier das Löschen des Paramagnetismus, und zwar wegen einer Änderung in der relativen Position im Kristallgerüst. Solche Schalter profitieren von einem ausgeprägt kooperativen Effekt, und ihr Aktionsmodus ist daher nicht auf die lösliche Phase übertragbar, es sei denn eine Art Selbstorganisation kann erreicht werden.^[53] Auf der anderen Seite hat man in einer ganzen Reihe von Fällen von einem Lösungsphänomen zweier Radikale innerhalb eines echten Moleküls in löslicher Phase berichtet, allerdings nur ausgelöst durch physikalische Stimuli (zusammengefasst in Lit. [10]) oder eine pH-Änderung,^[51a] nicht so für andere chemische Stimuli. Es gibt einige Beispiele, bei denen eine photoschaltbare Einheit eine Änderung in der intramolekularen Kommunikation zwischen zwei Radikalen und dadurch eine Magneto-Modulierung bewirkt.^[54]

b) Interne Redoxreaktion: Ein redoxaktiver Analyt mag die magnetischen Eigenschaften einer Koordinationsverbindung ändern, indem er in einer intermolekularen Redoxreaktion Elektronen direkt mit dem magnetogenen Zentrum austauscht. Solch ein Prozess ermöglicht es aber schwerlich, der Probe eine gewisse Nachweisspezifität zu verleihen, sondern sollte eher dazu dienen, ein generelles Redoxpotential zu charakterisieren, wie es von großem Interesse für biologische Forschung ist. Ein intermolekularer Elektronenfluss mag auch unerwünschte Nebenreaktionen verursachen. Eine andere Art, wie man die magnetischen Qualitäten eines Moleküls verändern kann, wäre ein intramolekularer Elektronentransfer, d. h. eine Redoxreaktion, die durch einen externen Stimulus ausgelöst wird, der nicht redoxaktiv ist. Die meisten Übergangsmetallionen, die wenigstens zwei stabile Oxidationszustände einnehmen können, sind geeignete

Kandidaten, und sogar Radikale kommen infrage. Von einer intramolekularen redoxausgelösten Änderung des Magnetismus wurde vielfach berichtet, und zwar sowohl für die lösliche Phase als auch für Festkörper, aber fast ausschließlich als Resultat eines physikalischen Stimulus wie Licht, Temperatur und Druck.^[10,13,14a] Viele Beispiele für zwei Kategorien von Elektronentransfer wurden veröffentlicht: 1) Liganden-Metall-Transfer, auch als Valenztautomerie (VT) bezeichnet, einschließlich der klassischen Semichinon-Catechol-Cobaltkomplexe, bei denen ein Co^{III} -LS-Zentrum in ein Co^{II} -HS-Zentrum umgewandelt wird ($\Delta e_{\text{ungepaart}} = 3$); und 2) Metall-Metall-Transfer in mehrkernigen Komplexen, in denen Fe-Co-, Fe-Fe- und Fe-Ni-Paare sowie andere durch Liganden wie Cyanid überbrückt werden, einschließlich des klassischen Beispiels Preussischblau, $[\text{Fe}_4(\text{CN})_6]_3$. Moleküle, die in dieser Form agieren, müssen die Möglichkeit zum Elektronentransfer zwischen den beiden redoxaktiven Teilen des Moleküls sicherstellen, d. h. zwischen dem höchsten besetzten Molekülorbital (HOMO) der Donoreinheit und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO) der Akzeptoreinheit. Hier liegt die Chance, solche Verbindungen für das Vorhandensein eines chemischen Analyten empfindlich zu machen, vorausgesetzt, sie wechselwirken durch das Invertieren der HOMO-LUMO-Beziehung, was zum Elektronentransfer und damit zu einem Wandel des Redoxzustands des Metallzentrums führt. Wenn dies mit einem Wechsel des Spinzustands des zentralen Metallions einhergeht, kann die Änderung in der Magnetisierung sehr stark sein. Man kennt nur wenige Beispiele, bei denen der intramolekulare Elektronentransfer durch einen rein nicht redoxaktiven Stimulus verursacht wird.^[34,51a,55]

c) Low-Spin/High-Spin-Umwandlung: Bedeutende Magnetisierungsänderungen können von einer Sonde erhalten werden, die als Antwort auf eine Ligandenmodifizierung von einem Low-Spin- zu einem High-Spin-Zustand wechselt. Die Ligandenfeldtheorie schreibt vor, dass zunächst entartete d-Orbitale der Übergangsmetalle wegen der Ligandenannäherung eine Aufspaltung in unterschiedliche Energieniveaus erfahren (Abbildung 1 A). Manche d-Orbitale werden dabei mehr beeinflusst als andere, da die Ligandenannäherung direktional ist, d. h., Metall- und Ligandenorbitale derselben Symmetrie wechselwirken stärker. Man kann den Komplex dazu bringen, entweder einen LS- oder einen HS-Zustand einzunehmen, indem man das Feld der Liganden ändert. Die Feldaufspaltung ist sowohl von der σ -Donor- als auch von der π -Akzeptorkapazität des (der) Liganden abhängig. Eine gute π -Akzeptoreigenschaft eines gegebenen Liganden hängt von der Gegenwart eines energiearmen, antibindenden π -Orbitals ab; die damit verbundene Steigerung des Ligandenfelds wird auch mit dem Begriff π -Rückbindung umschrieben. Wie wir in Abschnitt 3.3 (Tabelle 2) sehen werden, verursachen iminartige Liganden (die sp^2 -konfigurierte Stickstoffatome enthalten) wegen ihrer starken σ -Donor- und π -Akzeptorfähigkeiten eine besonders starke Ligandenfeldaufspaltung.

Die Natur des Metallions spielt ebenfalls eine Rolle bei der Feldaufspaltung: je höher die Oxidationsstufe, desto höher die Energieaufspaltung, was den LS-Zustand fördert. Nur oktaedrische (oder pseudo-oktaedrische) Komplexe mit d^4 - bis d^7 -Konfiguration können tatsächlich einen LS- oder HS-

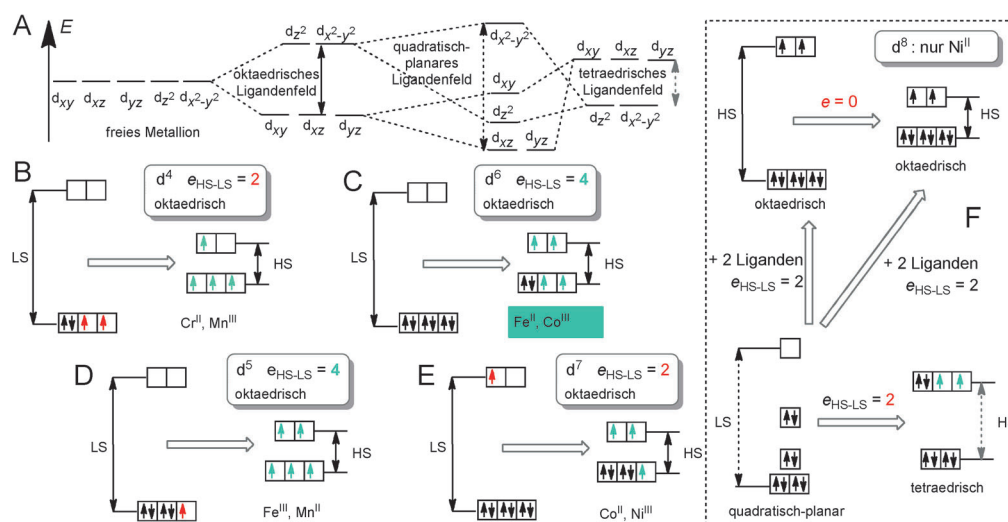


Abbildung 1. Feldaufspaltung (ΔE , Doppelpfeillänge), verursacht durch Liganden unterschiedlicher Stärke und ihre daraus resultierenden d-Elektronenkonfigurationen für Low-Spin- und High-Spin-Komplexe der Metalle der ersten Übergangsreihe in Gegenwart oder Abwesenheit einer Aus-an-Beziehung und das Ausmaß des Signalunterschieds ($e_{\text{HS-LS}}$); gestrichelter Pfeil: 1.23 von $\Delta E(\text{oktaedrisch})$; grauer gestrichelter Pfeil: 4/9 von $\Delta E(\text{oktaedrisch})$.

Zustand einnehmen (Abbildung 1 B–E), aber auch solche der d⁸-Konfiguration, vorausgesetzt der entsprechende Komplex ändert dabei seine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie (LS und diamagnetisch) hin zu einer tetraedrischen oder oktaedrischen (beide HS und paramagnetisch).^[11a,22] Eine tetraedrische Geometrie fördert normalerweise den HS-Zustand für Metalle der ersten Übergangsreihe, da die ligandeninduzierte Aufspaltungsenergie nur 4/9 derjenigen beträgt, die für die oktaedrische Geometrie beobachtet wird, und daher zu gering ist, um die Spinpaarungsenergie zu übertreffen. Auf der anderen Seite befinden sich Metalle der zweiten und dritten Übergangsreihe wegen starker Feldaufspaltung meist im LS-Zustand. Lanthanoide kommen auch nicht infrage, da sie immer in nur einem Spinzustand vorliegen. Ihr Paramagnetismus ist zudem genauso abhängig von der Spin-Bahn-Kopplung wie von der Zahl ihrer ungepaarten Elektronen. Ganz egal, ob nun die Strategie des internen Elektronentransfers (b) oder die der LS-HS-Umwandlung (c) verfolgt wird, die Wahl des richtigen Metalls ist von entscheidender Bedeutung.

Die d⁴- bis d⁸-Metallionen haben im Zusammenhang mit den oben genannten Gütezeichen Vor- und Nachteile. In der Tat hat die Elektronenkonfiguration nicht nur einen entscheidenden Einfluss auf den erreichbaren maximalen Signalunterschied ($e_{\text{HS-LS}}$, Differenz in ungepaarten Elektronen vor und nach der Aktivierung), sie bestimmt auch, ob ein echter Aus-an-Aktivierungsmodus möglich ist. Im besten Fall sollte daher der LS-Zustand gar keine ungepaarten Elektronen enthalten (diamagnetisch, aus, Spin = 0), was nur für eine oktaedrische d⁶- und eine quadratisch-planare d⁸-Konfiguration möglich ist. Auf der anderen Seite kann ein maximaler Signalunterschied nur für d⁵- und d⁶-Konfigurationen sichergestellt werden ($e_{\text{HS-LS}} = 4 e$); andere ermöglichen nur die Hälfte dieser Differenz (2 e). Theoretisch können die d⁶-Ionen Fe^{II} und Co^{III} als optimal betrachtet werden und die d⁵-Ionen Fe^{III}, Mn^{II} sowie das quadratisch-planare d⁸-Ni^{II} als

mögliche Alternativen. In der Praxis allerdings weist Mn^{II} eine solche hohe Paarungsenergie auf, dass es sehr schwierig ist, seinen LS-Zustand zu erreichen,^[56] und Co^{III} liegt in der weit überwiegenden Zahl der Fälle im LS-Zustand vor; Liganden, die ein besonders schwaches Feld bewirken, sind vonnöten, um es in den HS-Zustand zu überführen (siehe CoF₆³⁻). In der Praxis kann daher kein Ligandensystem ausgemacht werden, bei dem zwei strukturell analoge Versionen das Co^{III} zum Einnehmen des jeweils anderen Spinzustands bewegen.

Eine weiteres Gütezeichen des Sondenentwurfs ist die Stabilität, und die verbleibenden Kandidaten (Fe^{III}, Fe^{II} und Ni^{II}) zeigen unterschiedliche Leistung in dieser Beziehung. Fe^{III}-Komplexe beider Spinzustände können sich als recht stabil erweisen. Zwar ist eine Reihe von Ligandensystemen bekannt, die entweder zu LS- oder zu HS-Komplexen führen, jedoch ist diese Auswahl begrenzter als die für Fe^{II}-Komplexe.^[11a] Dies führt zu der Schwierigkeit, ein Duo von strukturell verwandten Liganden auszumachen, von denen einer den entsprechenden Fe^{III}-Komplex zum Einnehmen eines eindeutigen LS-Zustands veranlasst, während der andere zu einem kompletten HS-Zustand führt. Die Hoffnung, eine maximale Signaldifferenz (Gütezeichen) zu beobachten, wie es ein Fe^{III}-System zunächst verspricht, ist daher vermindert. Auf der anderen Seite mögen Fe^{II}-Komplexe eine gewisse Tendenz zur Oxidation zeigen, und das Ligandensystem muss daher so ausgewählt werden, dies zu minimieren. Viel wichtiger aber ist die große Zahl verfügbarer Liganden, die Fe^{II} zum Einnehmen eines LS- oder eines HS-Zustands veranlassen.^[11a,57] Wir haben damit die Chance auf eine intensive magnetogene Antwort, die durch eine Ligandenmodifizierung unter dem Einfluss eines chemischen Analyten ausgelöst wird. Außerdem sind LS-Fe^{II}-Komplexe sehr stabil und zeigen einen gewissen Grad kinetischer Inertheit.^[58]

Abschließend muss gesagt werden, dass Ni^{II}-Komplexe zwar von einem wirklichen Aus-Status für die nicht umge-

setzte Sonde profitieren, dass sie aber auch nur einen mittelmäßigen Signalunterschied zeigen ($e_{\text{LS-HS}}=2$), vor allen Dingen aber in ihrer quadratisch-planaren Form nicht nur in Wasser labil sind, sondern auch in organischen Lösungsmitteln, wenn diese eine komplexe Mischung von Nukleophilen enthalten.^[44a,c] Bisher wurde kein überzeugender Probenentwurf vorgelegt, bei dem der LS/Aus-Zustand von Ni^{II} -Chelaten für die Analyse in wässrigen oder komplexen Proben untersucht wurde. Außerdem liegt nur eine begrenzte Auswahl von Ligandensystemen vor, die es ermöglichen, den Spinzustand von Ni^{II} -Komplexen zu modulieren. Wir konzentrieren uns daher in der Folge auf die Diskussion von Fe^{II} -Systemen.

3.3. Fe^{II} -LS/HS-Duos

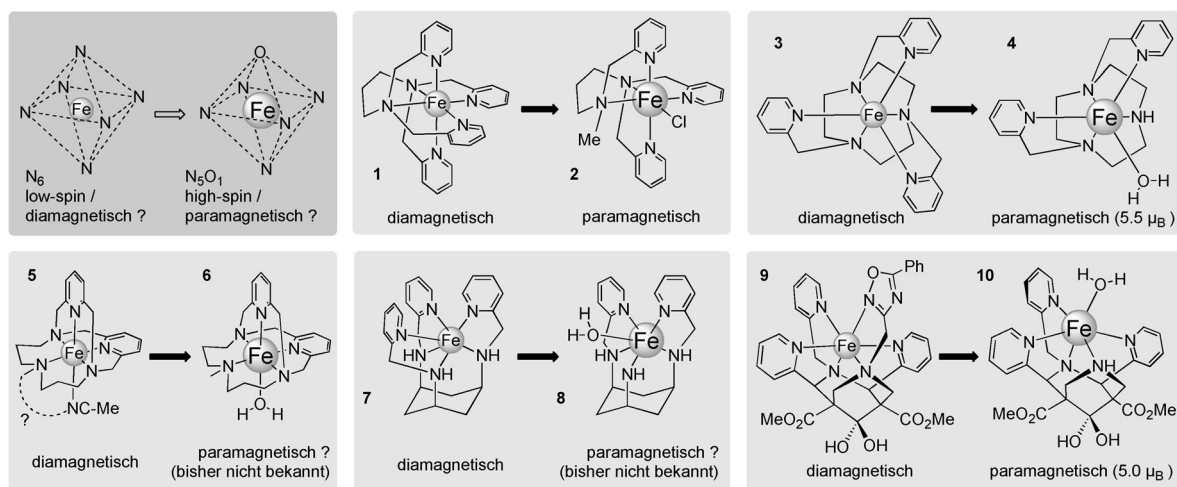
Weitverbreitete Methoden zur Abstimmung des Magnetzustands von Fe^{II} -Komplexen sind:

- 1) das Wechseln des koordinierenden Atoms (insbesondere N, O, S);
- 2) das Ändern ihrer Nukleophilie/Basizität/ σ -Donorkapazität, z.B. durch das Dekorieren mit elektronenziehenden oder -schiebenden Gruppen;
- 3) das Variieren der Stickstoff-Hybridisierung (Imine kontra Amine = aromatisch kontra aliphatisch = π -Rückbindung oder nicht);
- 4) Unterbindung einer optimalen Orbitalüberlappung durch das Einführen von sterischer Hinderung;
- 5) die An- oder Abwesenheit des makrocyclischen Effekts;
- 6) das Wechseln zwischen fünf- und sechsgliedrigen Chelatringen.

Bei der Anwendung dieser Strategien werden wir aber nicht die überaus wichtige Voraussetzung ausreichender Stabilität in Lösung übersehen. Tatsächlich sind „ Fe^{II} -Komplexe sechszähliger Liganden für Stabilitätskonstanten um 10^{25} bekannt“,^[20b] und „die meisten Fe^{II} -SCO-Systeme, die vielzählige Liganden enthalten, sind so stabil, dass keine et-

waige Ligandendissoziation das Spingleichgewicht selbst in polaren Lösungsmitteln stört“.^[20d] Obwohl „Ligandendissoziation und Austauschreaktionen eher für Komplexe einzähliger und zweizähliger Liganden beobachtet werden, so wurde allerdings auch bei vielzähligen Liganden schon der Austausch eines einzigen koordinierenden molekularen Arms beobachtet.“^[20e] Diese thermodynamischen Überlegungen sollten nicht darüber hinwegtäuschen, dass für Anwendungen in Lösung in komplexen Proben kinetische Betrachtungen fast immer Priorität haben.^[68] In der Tat sind es die Austauschgleichgewichte mit anderen, häufigen Metallionen und die Geschwindigkeiten, mit denen sie sich einstellen, die über die langsame oder schnelle Sondenzerstörung entscheiden.^[69] Was letztlich in wässriger Lösung funktionieren sollte, ist ein Ligandensystem, für das eine sechs und eine fünf Stickstoffatome umfassende Version bekannt sind, weil das einfache Ändern des Koordinationsmotivs von N_6 nach N_5O_1 (Schema 3) einen Wechsel zu einem HS-System sehr wahrscheinlich macht, vorausgesetzt der Sauerstoff ist weder sp^2 -konfiguriert (Teil einer Carbonylgruppe) noch Teil von Triplett-Sauerstoff (O_2 , siehe BOLD fMRI). Sollte daher ein Fe^{II} -Komplex eines sechszähligen Liganden ermittelt werden können, der bei Raumtemperatur und in wässriger Lösung völlig im Low-Spin-Zustand vorliegt, ist es fast garantiert, dass davon eine High-Spin-Version bei denselben Bedingungen erhalten werden kann, wenn ein Arm sich dekoordinieren sollte oder ganz abgespalten würde.

Diese Überlegungen haben uns veranlasst, die Literatur nach Fällen von binären Fe^{II} -Komplexen abzusuchen, die in Lösung völlig im LS-Zustand vorliegen, insbesondere in Wasser (Tabelle 2). Unter anderem mag ein breiter Übersichtsartikel über Fe^{II} -Komplexe mit vielzähligen Liganden dazu dienen, solche LS-HS-Duos zu entdecken, wobei für die einen schon beide Partner magnetisch charakterisiert worden sind, für andere aber erst einer von beiden.^[57] Dieser Artikel zeigt aber auch auf, dass nur wenige sechs-/fünfzählige Systeme tatsächlich einen robusten LS-Zustand sicherstellen, der sie für die gegenwärtige Aufgabe interessant machen würde. Vielzählige Liganden, die zu binären LS-Komplexen führen,



Schema 3. Literaturbekannte Duos strukturell verwandter Fe^{II} -Komplexe, die klare LS- und HS-Zustände einnehmen.

Tabelle 2: Sechszählige Liganden, die zu binären Fe^{II}-Komplexen führen.

Podand	Basissystem	N-Hybridisierung	Spinzustand
verzweigt	Py3tame (C-verzweigt)	6 N-sp ²	LS ^[59]
	tptMetame (C-verzweigt)	3 N-sp ² , 3 N-sp ³	SCO ^[60]
	Py3tren (N-verzweigt)	6 N-sp ²	LS ^[61]
	Trimethylendiamin	4 N-sp ² , 2 N-sp ³	LS ^[62]
	2,5,8-Triazanon-1-en	4 N-sp ² , 2 N-sp ³	LS ^[63]
makrocyclisch	cis,cis-1,3,5-Cyclohexan	3 N-sp ² , 3 N-sp ³	LS ^[64,41]
	Triazacyclononan	3 N-sp ² , 3 N-sp ³	LS ^[65]
bicyclisch	Bicyclo[7.5.5]nonadecan	3 N-sp ² , 3 N-sp ³	LS ^[66]
	Bispidin	4 N-sp ² , 2 N-sp ³	LS ^[67]

umfassen 1) verzweigte Podanden, 2) makrocyclische Podanden und 3) polycyclische, starre Podanden (Tabelle 2). N₆-Fe^{II}-Komplexe verzweigter Podanden können unterteilt werden in a) tripodale Liganden, die durch ein einziges Atom verzweigt sind, b) Alkyldiamin-basierte Podanden und c) zwei besondere Fälle von speziellen verzweigenden Einheiten. Die Untersuchung von Beispielen der Kategorie 1a lehrt uns, dass einfache, verzweigte N₆-Liganden (tptMetame) das Eisenzentrum nicht dazu bringen, einen LS-Zustand einzunehmen, wenn „nur“ drei Stickstoffatome sp²-konfiguriert sind.^[60] Nur Liganden, die ganze sechs iminartige Stickstoffatome enthalten, haben bisher LS-Komplexe ergeben: Während der Py3tame-Komplex^[59] gespannt ist (sein LS-Zustand muss daher als schwach eingeschätzt werden), zeigt derjenige von Py3tren^[61] die Tendenz zur Dekoordination eines Arms;^[70] obwohl sechs Zähne vorliegen, die eine hohe Ligandenfeldaufspaltung bewirken, eignen sie sich daher nur bedingt für den Entwurf einer magnetogenen Einheit.

Alkyl-1,2-diamine (Kategorie 1b) führen zu verhaltenem Paramagnetismus in ihren Fe^{II}-Komplexen und das, obwohl sie generell mit vier sp²-konfigurierten Stickstoffatomen ausgestattet sind;^[71] bei ihnen wurde auch Armdekoordination beobachtet.^[62] Eine Erweiterung der Ethylenbrücke durch eine weitere Methylengruppe führt verlässlich zu LS-Komplexen (siehe Schema 3, **1**)^[62] und sein HS-Analogon **2**).^[72] Drei Liganden konnten ausgemacht werden, die zur Kategorie 1c zählen. Nur zwei von diesen (2,5,8-Triazanonen und r-1,c-3,c-5-Triaminocyclohexan (tach); **7**) induzierten in den entsprechenden Fe^{II}-Komplexen einen LS-Zustand, haben aber den Vorteil, dies nicht nur im Festkörper zu vollbringen, sondern auch in Lösung, inklusive Wasser.^[41,63,64] Sie weisen vier bzw. drei sp²-konfigurierte Stickstoffatome von insgesamt sechsen auf. Was Kategorie 2 (makrocyclische Podanden) angeht, sind viele Phthalocyanin-Fe^{II}-Komplexe im LS-Zustand erhalten worden. Als Komplexe, die vierzählige Liganden enthalten, können sie allerdings in einer oktaedrischen Geometrie nicht binär sein; die starre, planare Natur dieser makrocyclischen N₄-Liganden schließt den Entwurf von N₆-Derivaten, die zu sechsfach koordinierten, binären Fe^{II}-Komplexen führen, aus. Es wurde gezeigt, dass die dafür notwendigen Chelatringe einfach zu groß sind, um sich zu bilden. Daher ist es nicht offensichtlich, wie diese Ligandensorte zum Entwurf robuster magnetogener Sonden in der Lösung verwendet werden könnte, einmal abgesehen

von der präparativ schwierigen Einbindung in ein Mehrringsystem. Auf der anderen Seite ergibt das Tripyridylmethylderivat des makrocyclischen N₃-Triazanonans (tacn) einen LS-Fe^{II}-Komplex (drei Imine/drei Amine, Schema 3, **3**) im Festkörper.^[65] Dieser LS-Zustand bleibt in verschiedenen wässrigen Milieus rigoros erhalten,^[73] während der entsprechende Komplex, der einen Pyridylmethylarm verloren hat,^[74] natürlich von HS-Natur ist (**4**).^[73] Die HS- und die LS-Version sind sichtbar bzw. unsichtbar in MRT-Bildern der lebenden Maus.^[75] Wie wir in Abschnitt 4.3 sehen werden, kann dieses System zum Entwurf zweier Sorten von magnetogenen Sonden genutzt werden, die auf verschiedene chemische Stimuli reagieren. Ein literaturbekannter bicyclischer N₅-Ligand kann Kategorie c zugeordnet werden. Sein tieferer ternärer Fe^{II}-Komplex (**5**) wurde aus Acetonitril umkristallisiert und wurde als Low-Spin im Festzustand bestimmt.^[66] Die sechste Koordinationsstelle wurde dabei von einem Acetonitrilmolekül eingenommen. Bisher wurde noch keine sechszählige Version dieses Liganden oder ein entsprechender Komplex veröffentlicht, aber es gibt keinen Grund, warum dieses System nicht auch vielversprechend zum Entwurf einer robusten magnetogenen Sonde sein könnte, indem ein weiterer koordinierender Arm eingeführt wird (**5**). Wir berichteten kürzlich von neuen N₆-Liganden für Kategorie c, und zwar von zwei bicyclischen, starren und sechszähligen Liganden der einzigartigen Klasse der Bispidine (Schema 3).^[67b] Es wurde bereits betont, dass mehrzählige Bispidine hochstabile Komplexe bilden können.^[76] Wir synthetisierten neue Bispidinliganden, die zur Entdeckung der ersten beiden binären LS-Fe^{II}-Komplexe (**9**) dieser großen Klasse von bicyclischen Strukturen führten. Ihre LS-Natur und hohe Stabilität wurden in Wasser und organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur bestätigt, und ihr Magnetismus wurde eingehend studiert.^[67b] Die Entfernung eines koordinierenden Arms führt zu einem eindeutigen HS-System in Wasser (**10**; 5.0 μB).^[67] Damit steht ein neues, robustes Aus-an-Duo von Fe^{II}-Komplexen in wässriger Lösung und bei Raumtemperatur zur Verfügung. Da makrocyclische Ligandenplattformen (Kategorien 2 und 3) generell deutlich höheren Synthesaufwand erfordern, ist es wichtig, dass die beschriebenen Liganden effizient im 10-g-Maßstab hergestellt werden können.^[67b]

Diese Literaturübersicht zeigt auf, dass binäre LS-Fe^{II}-Komplexe am Ende doch nicht sehr zahlreich sind. Sie lehrt uns auch, dass einfach verzweigte N₆-Liganden offenbar nicht den LS-Zustand erzwingen, wenn sie nicht mehr als drei iminartige Koordinationsstellen aufweisen. Aus diesem Grund sowie aus Gründen der Stabilität in der löslichen Phase sollten makrocyclische oder bicyclische N₆-Liganden bevorzugt werden. Einige der vielversprechenden LS-HS-Duos zum Entwurf möglicher magnetogener Sonden sind in Schema 3 zusammengefasst.

4. Irreversible magnetogene Antwort

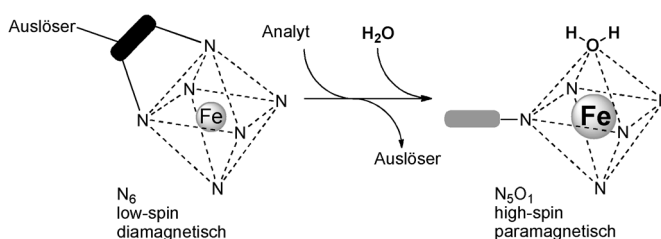
4.1. Irreversibilität

Duos konstitutionell verwandter Fe^{II} -Komplexe können entweder durch eine reversible oder durch eine irreversible Wechselwirkung mit dem Analyten ineinander überführt werden. Ein reversibler Modus ist durch eine geringere Energiedifferenz zwischen Ausgangsverbindung und Produkt und daher durch eine schwache Triebkraft sowie ein weniger entschiedenes thermodynamisches Gleichgewicht gekennzeichnet. Dies kann schwerwiegende Konsequenzen für den Fall haben, dass kompetitive Milieus (Wasser) oder komplexere Proben, die eine Reihe von Nukleophilen^[21] enthalten, angestrebt werden; in diesem Fall verursachen nichtspezifische Wechselwirkungen in unterschiedlichem Grade ein falsches Signal (Gütezeichen: Stabilität). Während ein reversibler Aktionsmodus den Vorteil hat, wahrscheinlich augenblicklich zu erfolgen (Gütezeichen: schnelle Antwort), ist es jedoch nicht offensichtlich, wie völlige Stabilität für beide Zustände erreicht werden kann. Selbst wenn das Analyten/Sonden-Verhältnis deutlich 1:1 überschreitet, reicht dies meist nicht aus, um die Sondenpopulation vollständig in den anderen Zustand zu überführen, und man bleibt mit der Gegenwart von subtilen Spingleichgewichten konfrontiert (Gütezeichen: binäre Antwort; Schema 1 A,B). Ein irreversibler Aktivierungsprozess hingegen, bei dem die Sonde eine permanente kovalente Veränderung durch ihren Zielanalyten erfährt, verspricht (zumindest theoretisch) eine vollständige Umwandlung, ein ausgeprägtes Verschieben des Reaktionsgleichgewichts und daher eine perfekt binäre Antwort (Gütezeichen). Dies eröffnet auch die Gelegenheit, die intakte Sondenstruktur gegenüber den Bedingungen des Milieus viel stabiler zu machen (Gütezeichen; Schema 2 C).

Es ist allerdings alles andere als offensichtlich, wie dies in der Praxis gelingen kann. Die intakte Sonde müsste eine beträchtliche Energie speichern, die nur freigesetzt wird, wenn die beiden Reaktionspartner sich begegnen; dies stellt eine ausreichende Triebkraft für vollständige Umsetzung sicher. Selbst wenn eine unmittelbare Antwort für irreversibel antwortende Sonden häufig nicht realisierbar ist, kann der Chemiker doch wenigstens auf Umwandlungsgeschwindigkeiten hinarbeiten, die gut mit dem physikalischen Nachweisprozess übereinstimmen und selbst einen gewissen Grad von zeitlicher Auflösung ermöglichen. Was den Nachweis chemischer Reaktivität ebenfalls gegenüber demjenigen der schlichten Gegenwart eines Analyten auszeichnet, ist die Charakterisierung von molekularer Funktion in einer Probe, gleich ob es sich nun um eine biologische oder eine rein technische handelt. Sollte diese Reaktivität katalytischer Natur sein, würde der Nachweisprozess angesichts der geringen bis sehr geringen Analyten/Sonden-Verhältnisse, die damit erreicht werden können, sehr empfindlich werden (katalytische Signalverstärkung).

4.2. Drei-Komponenten-Entwurf

Eine irreversible Antwort kann möglicherweise nur durch Nutzung der dem Analyten eigenen chemischen Reaktivität erreicht werden und nicht etwa durch seine einfache Gegenwart, wie es für die magneto-modulierenden Beispiele in Abschnitt 2 der Fall war. Wenn der Analyt eine chemische Reaktivität zeigt, dann muss eine (auslösende) molekulare Einheit gefunden werden, die mit ihm reagieren kann. Wenn diese erst einmal vom Analyten umgewandelt wurde, muss dieses chemische Ereignis zum Koordinationskomplex der Sonde weitergeleitet werden, mit anderen Worten zu seiner „signalemittierenden Einheit“. In der Tat werden irreversibel antwortende Sonden, die chemisch reaktive Analyten nachweisen, vielfach für optische Detektionsmethoden (Fluoreszenz) untersucht. Diese setzen sich häufig aus drei Komponenten zusammen (Schemata 2 B und 4), wobei als zentrale



Schema 4. Irreversible magnetogene Antwort einer Drei-Komponenten-Sonde auf einen Analyten.

Einheit ein selbstzerfallender Spacer fungiert; dieses Konzept stellt maximale Anpassungsfähigkeit für die chemische Reaktivität des Zielanalyten und ein generell modulares Design sicher, was bei der Anpassung an spezifische Bedürfnisse (Löslichkeit, Pharmakokinetik, Biokompatibilität, Biokonjugierung) hilft, erleichtert aber auch das Erreichen maximaler thermodynamischer und kinetischer Stabilität des intakten Koordinationskomplexes. Allerdings bringt das Einführen eines Spacers auch eine Verkomplizierung des molekularen Konstrukts mit sich, und sein Selbstzerfall während des Antwortereignisses ist eine weitere chemische Stufe mit eigener Kinetik; diese sollte nicht langsamer sein als jene der Sondenreaktion mit dem Analyten.

4.3 Irreversible Aktivierungsstrategien

Wir haben das derzeit verfügbare Material gesichtet, das zum Aufbau eines Fe^{II} -basierten magnetogenen Zentrums verfügbar ist. Die verbleibende Aufgabe besteht in der Auswahl einer irreversiblen Reaktion, die die erste Koordinationsphäre so deutlich verändert, dass die Gütezeichen aus Abschnitt 3 verliehen werden können. Entweder kann dies durch Dekoordination eines hängenden Arms oder durch seinen vollständigen Verlust über Fragmentierung erreicht werden. Das Auslösen der Dekoordination eines hängenden Arms setzt die Demaskierung einer Eigenschaft voraus, die die Dekoordination fördert, z.B. die Konkurrenz zwischen Koordination und Protonierung eines Zahns. Das Auslösen

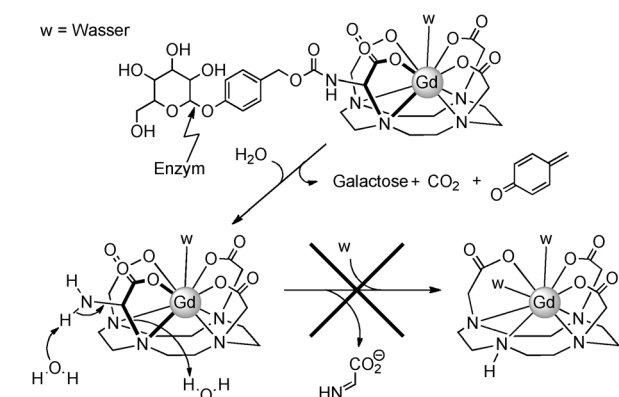
des Totalverlusts des hängenden Arms erfordert hingegen die Spaltung einer kovalenten Bindung innerhalb des Chelatrings, der den vielzähligen Liganden enthält. Generell ist das Öffnen eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings eine energetisch schwierige Aufgabe. Zwei nicht erfolgreiche Fälle von Selbstzerfallstrategien unter Beteiligung einer Koordinationsverbindung mögen als Beispiele dienen:

- 1) Ein hängender Arm, der einen *para*-Hydroxybenzyl-artigen Spacer enthielt, zerfiel nicht, da er ein konstitutiver Teil eines fünfgliedrigen Chelatrings war;^[77] er zerfiel allerdings bereitwillig, wenn derselbe sechszählige Ligand nicht durch ein zentrales Eisenatom komplexiert war;
- 2) ein Aminoal (N,N-Acetal) zerfiel nicht unter Verlust eines koordinierenden Arms, da es ein integraler Teil eines Chelatrings war, der ein Gadoliniumatom enthielt^[50,78] (siehe fettgedruckten Ring in Schema 5), wenngleich es wohl bekannt ist, dass einfache Aminoale mit N-H-Bin-

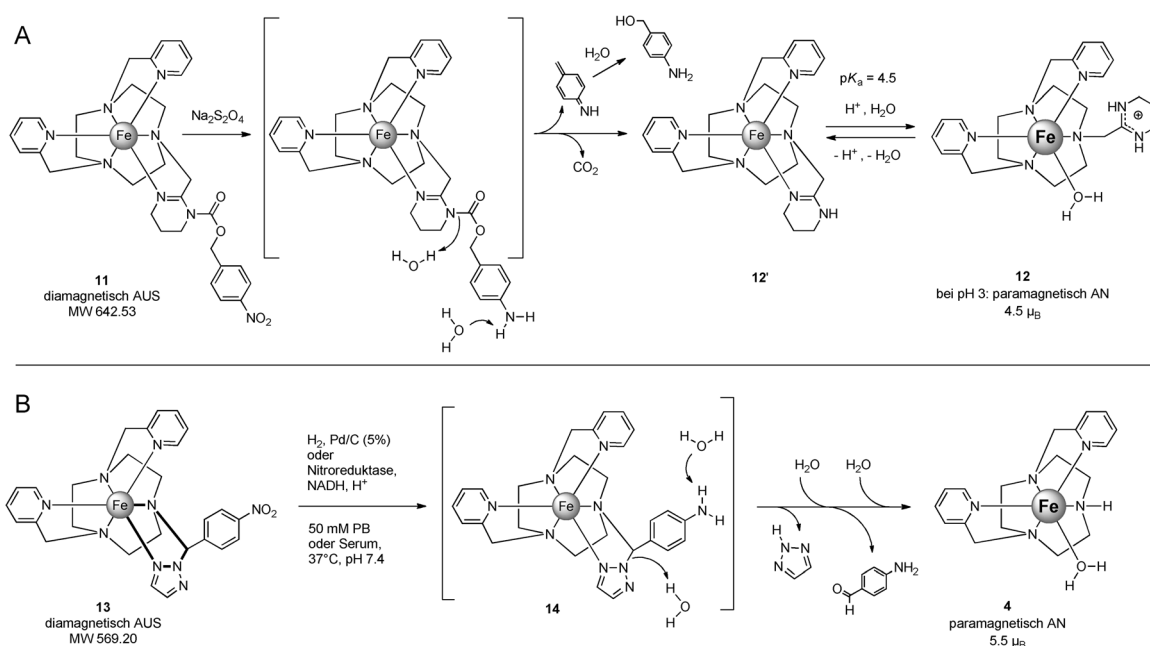
dungen in wässrigem Milieu leicht durch Eliminierung in ihre Komponenten zerfallen.

Diese Einsichten ermöglichten es uns, zwei neue Strategien^[40,79] zu entwickeln, um die beeindruckende Stärke des Chelateffekts zu überwinden (eine thermodynamische Hürde) und trotz der starren, polycyclischen Struktur eine ausreichend schnelle Antwortgeschwindigkeit zu erzielen (eine Aktivierungsbarriere).

Bei der ersten Strategie (Schema 6A)^[40] besteht die Aktivierungskaskade aus drei aufeinanderfolgenden Stufen: 1) Umwandlung der auslösenden Gruppe durch den Analyten, 2) Spacerzerfall und 3) Dekoordination des hängenden Arms, ausgelöst durch Protonierung. Tatsächlich verursacht die Aktion des Analyten die Desacylierung (oder präziser: Decarbamylierung) einer koordinierenden Amidineinheit, und damit das Demaskieren seiner besonders hohen Basizität. Während unkoordinierte Amidiniumionen einen pK_a -Wert von 12.6 aufweisen, zeigen ihre aminoacylierten Derivate einen Wert von nur 7.6, mit anderen Worten: eine Basizität, die um fünf Größenordnungen herabgesetzt ist. Es überrascht nicht, dass diese pK_a -Werte weitgehend gestört werden, wenn das Amidin in eine Metallkoordinationsbindung einbezogen ist. Der Wert der Amidinogruppe im bereits aktivierten Eisenkomplex (**12/12'**) wurde mit 4.5 bestimmt und liegt damit um acht Größenordnungen unter dem für ein unkoordiniertes Amidin. Extrapoliert man diesen Unterschied zu der acylierten Version, sollte für die intakte Sonde **11** ein eher noch geringerer pK_a -Wert erhalten werden. Dies würde **11** gegenüber der Dekoordination durch Protonierung weitgehend immun machen und würde daher zu seiner Stabilität beitragen. Die bekannte hohe hydrolytische Beständigkeit der aliphatischen Carbamatgruppe und die Low-Spin-Natur des Koordinationsmotivs tragen ebenfalls zur beobachteten hohen Sondenrobustheit bei. Sonde **11** ist daher



Schema 5. Stabilisierung eines Aminoals durch Einfügen in einen Chelatring.



Schema 6. Zwei unabhängige Konzepte (A und B) magnetogener Sonden.^[40,79] Zu spaltender fünfgliedriger Chelatring ist fett gedruckt (B).

in wässrigem Milieu (pH 3.5) bemerkenswert stabil: Sie zeigt keine Anzeichen für Zerfall über zwei Tage bei Raumtemperatur oder binnen anderthalb Stunden bei 100°C. Der Chelateffekt wurde hier bezwungen und der Ring geöffnet durch die hohe Basizität eines hängenden, koordinierenden Arms, aber nur bei einem pH-Wert unter 4.5. Zwar wurde dieser Effekt bereits für andere basische Gruppen beim Öffnen von Chelatringen genutzt,^[80] jedoch sind sein Maskieren beim Entwurf einer reaktiven Sonde und die Verwendung eines Amidins, das eine Imingruppe von hoher Ligandenfeldstärke enthält, neu auf diesem Forschungsgebiet. Die Trennung der auslösenden Gruppe vom Koordinationsmotiv (modulares Design) wird es in der Zukunft ermöglichen, eine Anpassung an eine ganze Reihe von anderen chemischen Analyten vorzunehmen. Es bleibt abzuwarten, ob diese vielversprechende, irreversible Sondentechnik auch für Proben von neutralem pH-Wert und in physiologischen Medien zugänglich gemacht werden kann.

Die zweite Strategie (Schema 6B)^[79] führte zu einer magnetogenen Sonde (**13**), die tatsächlich bei neutralem pH-Wert in physiologischem Milieu funktioniert, und zwar inklusive Blutserum. Die Sondenaktivierung enthält diesmal keinen getrennten Spacerzerfall, vielmehr mündet die Umwandlung der auslösenden Gruppe durch den chemischen Analyten direkt in der Öffnung des Chelatrings (fett gedruckt in Schema 6B). Dies wurde nur möglich, indem der Strukturraum für die optimale Kombination von Eisenchelatisierung und richtigem gemischtem Aminoaldehyd abgesucht wurde, das aus einer 1,2,3-Triazoleinheit und einem makrocyclischen, sekundären Amin besteht. Dieses gemischte Aminoaldehyd ist nur stabil, wenn es in einen fünfgliedrigen Chelatring einbezogen ist und einen Phenylsubstituenten trägt. Ohne Eisenchelatisierung zerfällt es augenblicklich, wenn es auch nur Spuren von Wasser ausgesetzt wird. Sonde **13** antwortet, wenn die elektronische Kommunikation zwischen der Analyten-empfindlichen Auslösergruppe (einer Nitrogruppe) und dem Triazol des Aminoaldehyds umgekehrt wird, indem die Nitrogruppe zu einer elektronenschiebenden Gruppe reduziert wird. Das dabei entstehende Zwischenprodukt **14** kann als phenyloges Orthoamid aufgefasst werden, das sowohl eine freie N-H-Einheit als auch eine mittelmäßige Abgangsgruppe (Triazol) aufweist. Die Öffnung des Chelatrings kann daher durch einfache Eliminierung erfolgen, und nicht etwa durch einen wie auch immer gearteten nukleophilen Angriff; dies mag die guten Antwortgeschwindigkeiten erklären, die mit einer Halbwertszeit von ungefähr 20 min in 50 mM Phosphatpuffer bei 37°C beziffert werden können (Abbildung 2, oben). Als chemischer Analyt kommt molekularer Wasserstoff in der Gegenwart eines Katalysators (Palladium auf Kohlenstoff) oder sogar das Enzym Nitroreduktase, das mit dem Cofaktor NADH funktioniert, infrage. Der sechszählige Ligand, auf dem die Sonde **13** basiert, kann durch eine konvergente Dreikomponenten-Kondensation aus dem entsprechenden fünfzähligen Liganden, *p*-Nitrobenzaldehyd und 1,2,3-Triazol in Benzol synthetisiert werden. Das generelle Verfahren, auf dem diese Reaktion beruht, wurde bereits in den 1990ern von Katritzky et al. untersucht.^[81] Es handelt sich um eine Kondensationsreaktion, die große Mengen Energie in dem sich bildenden Aminoaldehyd speichert. Wir zeigten, dass diese äußerst

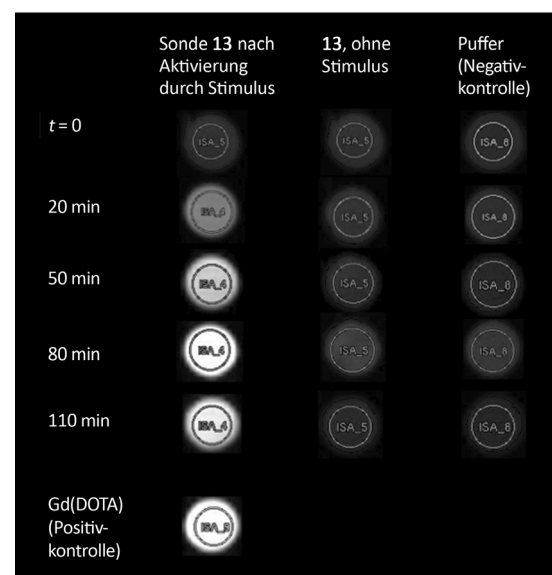
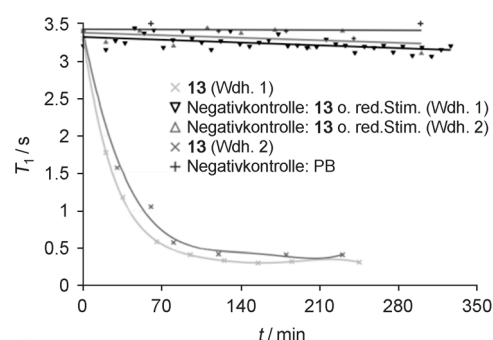


Abbildung 2. Wasser- T_1 (NMR)-Verfolgung (oben) und T_1 -gewichtete MRT-Verfolgung (unten) der magnetogenen Antwort von Sonde **13**; o. red. Stim. = ohne reduktiven Stimulus, PB = Phosphatpuffer.

instabile Spezies durch Titration mit einem Eisensalz abgefangen werden kann. Die Substitution mit einer Nitrogruppe verleiht der resultierenden Sonde dann völlige Stabilität in physiologischem Milieu. Der Komplex kann daher als „federgespannt“ betrachtet werden, ein entscheidender Aspekt bei der Überwindung des Chelateffekts, sobald die Nitrogruppe reduziert wurde. Die Magnetogenese durch Sonde **13** in einer wässrigen Probe kann nicht nur einfach durch NMR-Spektroskopie verfolgt werden (Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 der Wasserstoffresonanz in umgebenden Wassermolekülen; Abbildung 2, oben), die T_1 -Werte können auch durch einen MR-Tomographen gemessen und in Graustufenbilder („Phantombilder“) übersetzt werden (Abbildung 2, unten). Beide Beobachtungsmethoden illustrieren auch die völlige Stabilität der Sonde in der Abwesenheit des Analyten (Gütezeichen: Stabilität).

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Das Feld der chemischen Bildgebung bedarf dringend neuer, leistungsstarker molekularer Techniken.^[1] Beim Nachweis reaktiver Sonden könnte sich ein magnetischer

Modus als willkommene Alternative zu optischen Methoden herausstellen, egal ob es sich nun um Proben von technischem Interesse oder von biologischer Herkunft oder auch um einen lebenden Organismus handelt. Eine ganze Reihe von Mechanismen wurde vorgestellt, die die magnetischen Eigenschaften von eigenständigen Molekülen in der Lösung und als Antwort auf einen Analyten modulieren können. Die Schwäche dieser Antwort, ihr Mangel an Nachweispezifität und die Instabilität dieser Systeme in kompetitiven Lösungsmitteln erfordern neue Designinitiativen. Im Unterschied zu Sonden mit reversiblen Antwortmodus verspricht eine Sonde, die irreversibel reagiert, hohe Spezifität und Stabilität sowie eine eindeutige, intensive Antwort. Im biomedizinischen Fachbereich suchen die Anwender der anatomischen Bildgebungsmethode MRT immer noch nach Sonden, die den Traum von einer routinemäßig angewendeten molekularen MRT Realität werden lassen. Es wurde bereits von Strategien berichtet, die bei Aktivierung bedeutende Signalunterschiede liefern; sie beruhen aber nicht auf einer Magneto-Modulierung.

Aktivierbare Sonden, die schon vor ihrem Zusammenreffen mit dem Analyten ein nicht vernachlässigbares Signal abgeben oder die keine vollständige Umwandlung erfahren, mögen durchaus praktische Verwendung finden, vorausgesetzt, sie wurden auch durch eine weitere, orthogonale Nachweismethode quantifiziert, gefolgt von sorgfältiger Analyse. MRT-Sonden, die auf einen (bio)chemischen Analyten in einem Aus-an-Modus antworten, versprechen hingegen einen einfachen und robusten Nachweis, und der Wunsch nach ihrer Verfügbarkeit wurde daher schon vielfach geäußert.^[48,49b,82] Ein magnetogenes Konzept,^[73,83] wie es hier beschrieben wurde, ist eine tragfähige Lösung. Es beruht auf Eisen in seiner Oxidationsstufe II und profitiert daher von dessen Umweltverträglichkeit (Stichwort „grüne Chemie“), aber besonders auch von der prinzipiellen Möglichkeit, den Elektronenspin des Eisens völlig zu beseitigen ($S=0$, aus) sowie der Erkennung und Verwendung von Eisen durch den Stoffwechsel aller lebenden Organismen.

Zukünftige Aufgaben hängen von der jeweiligen Anwendung ab. Für die Analyse komplexer biologischer Proben sollte die Emission des vollen Signals der bereits aktivierten Sonde nicht durch andere Probenkomponenten beeinträchtigt werden. Die Antwort sollte so weit wie möglich verzögerungsfrei sein, besonders für In-vivo-Anwendungen. Die Toxizität, die aus der High-Spin-Natur der aktivierten Sonde resultiert, sollte minimiert werden. Um die Sonde für nur einen bestimmten chemischen Analyten empfindlich zu machen, bedarf es einer ganzen Reihe von Forschungsarbeiten zur Anpassung, die den Rahmen dieses Kurzaufsatzes sprengen. Biologen wünschen reversibel antwortende Sonden, die die Verfolgung dynamisch exprimierter Proteine ermöglichen. In Anbetracht der Tatsache, dass diese nur in kleinsten Konzentrationen vorliegen, ist der Entwurf solcher Sonden eine schwierige Aufgabe. Mit diesem Kurzaufsatz hoffen wir, dem Leser für seine eigenen Designprojekte eine Quelle der Inspiration geboten zu haben.

J.L.K. und F.T. danken der Ligue Contre le Cancer bzw. dem Ministère de la Recherche (beide Frankreich) für ein Doktorandenstipendium.

Eingegangen am 1. Juli 2013

Online veröffentlicht am 26. November 2013

- [1] Nat. Res. Council USA, *Visualizing Chemistry: the Progress and Promise of Advanced Chemical Imaging*, National Academies Press, Washington (DC), **2006**.
- [2] a) H. J. Chung, T. Reiner, G. Budin, C. Min, M. Liong, D. Issadore, H. Lee, R. Weissleder, *ACS Nano* **2011**, 5, 8834–8841; b) M. Liong, M. Fernandez-Suarez, D. Issadore, C. Min, C. Tassa, T. Reiner, S. M. Fortune, M. Toner, H. Lee, R. Weissleder, *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 2390–2394.
- [3] F. Bloch, W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.* **1946**, 69, 127–127.
- [4] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurphy, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293–2352.
- [5] S. Aime, M. Botta, E. Gianolio, E. Terreno, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 763–766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 747–750.
- [6] a) J. W. Chen, M. Q. Sans, A. Bogdanov, R. Weissleder, *Radio-logy* **2006**, 240, 473–481; b) Y. Li, V. R. Sheth, G. Liu, M. D. Pagel, *Contrast Media Mol. Imaging* **2010**, 219–228.
- [7] a) A. Jasanoff, *Curr. Opin. Neurobiol.* **2007**, 17, 593–600; b) J. L. Major, G. Parigi, C. Luchinat, T. J. Meade, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 13881–13886; c) E. L. Que, C. J. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 51–60.
- [8] a) S. Aime, F. Fedeli, A. Sanino, E. Terreno, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11326–11327; b) Y. Wu, T. C. Soesbe, G. E. Kiefer, P. Zhao, A. D. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14002–14003.
- [9] a) B. Yoo, M. D. Pagel, *Front. Biosci.* **2008**, 13, 1733–1752; b) C. Shen, E. J. New, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, 17, 158–166.
- [10] O. Sato, J. Tao, Y.-Z. Zhang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2200–2236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2152–2187.
- [11] a) *Spin Crossover in Transition Metal Compounds I*: Bd. 1 von *Topics in Current Chemistry* (Hrsg.: P. Güttlich, H. A. Goodwin), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **2004**; b) *Spin-Crossover Materials* (Hrsg.: M. A. Halcrow), Wiley, Oxford, **2013**.
- [12] O. Kahn, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 837–853; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 834–850.
- [13] C. G. Pierpont, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216–217, 99–125.
- [14] a) C. G. Pierpont, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219, 415–433; b) N. Shimamoto, S.-I. Ohkoshi, O. Sato, K. Hashimoto, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 678–684.
- [15] G. N. Newton, M. Nihei, H. Oshio, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3031–3042.
- [16] O. Kahn, C. J. Martinez, *Science* **1998**, 279, 44–48.
- [17] a) G. J. Halder, C. J. Kepert, B. Moubarak, K. S. Murray, J. D. Cashion, *Science* **2002**, 298, 1762–1765; b) O. Cador, A. Dei, C. Sangregorio, *Chem. Commun.* **2004**, 652–653; c) D. Pinkowicz, R. Podgajny, B. Gaweł, W. Nitek, W. Łasocha, M. Oszejka, M. Czapla, M. Makarewicz, M. Bałanda, B. Sieklucka, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4059–4063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3973–3977.
- [18] a) M. Engeser, L. Fabbri, M. Licchelli, D. Sacchi, *Chem. Commun.* **1999**, 1191–1192; b) C. Edder, C. Piguet, J.-C. G. Bünzli, G. Hopfgartner, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3014–3024.
- [19] a) M. E. Itkis, X. Chi, A. W. Cordes, R. C. Haddon, *Science* **2002**, 296, 1443–1445; b) N. Hoshino, F. Iijima, G. N. Newton, N. Yoshida, T. Shiga, H. Nojiri, A. Nakao, R. Kumai, Y. Murakami, H. Oshio, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 921–926.
- [20] a) J. K. Beattie, *Adv. Inorg. Chem.* **1988**, 32, 1–53; b) H. Toftlund, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 94, 67–108; c) H. Toftlund, *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 1269–1277; d) H. Toftlund, J. J. McGarvey, *Spin Crossover in Transition Metal Compounds I*: Bd. 1 von *Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin/Hei-

- delberg, **2004**, S. 151–166; e) N. Hassan, A. B. Koudriavtsev, W. Linert, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1281–1292.
- [21] M. P. Shores, C. M. Klug, S. R. Fiedler, *Spin-Crossover Materials* (Hrsg.: M. A. Halcrow), Wiley, Oxford, **2013**, S. 281–301.
- [22] B. Weber in *Spin-Crossover Materials* (Hrsg.: M. A. Halcrow), Wiley, Oxford, **2013**, S. 55–76.
- [23] D. Siretanu, D. Li, L. Buisson, D. M. Bassani, S. M. Holmes, C. Mathonière, R. Clérac, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11704–11708.
- [24] a) J. Rall, M. Wanner, M. Albrecht, F. M. Hornung, W. Kaim, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2802–2809; b) E. Evangelio, C. Rodriguez-Blanco, Y. Coppel, D. N. Hendrickson, J. P. Sutter, J. Campo, D. Ruiz-Molina, *Solid State Sci.* **2009**, *11*, 793–800.
- [25] a) R. A. Binstead, J. K. Beattie, T. G. Dewey, D. H. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6442–6451; b) P. Gutlich, H. A. Goodwin, *Spin Crossover in Transition Metal Compounds I, Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin, **2004**, S. 1–47.
- [26] A. J. Conti, C. L. Xie, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1171–1180.
- [27] a) M. F. Tweedle, L. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4824–4834; b) R. H. Petty, E. V. Dose, M. F. Tweedle, L. J. Wilson, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1064–1071.
- [28] S. A. Barrett, C. A. Kilner, M. A. Halcrow, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12021–12024.
- [29] a) W. Linert, M. Enamullah, V. Gutmann, R. Jameson, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 661–670; b) M. Enamullah, W. Linert, *J. Coord. Chem.* **1996**, *38*, 337–346.
- [30] a) L. L. Martin, K. S. Hagen, A. Hauser, R. L. Martin, A. M. Sargeson, *Chem. Commun.* **1988**, 1313–1315; b) L. L. Martin, R. L. Martin, A. M. Sargeson, *Polyhedron* **1994**, *13*, 1969–1980.
- [31] Z. Ni, M. P. Shores, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 32–33.
- [32] Z. Ni, A. M. McDaniel, M. P. Shores, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 615–621.
- [33] A. M. McDaniel, C. M. Klug, M. P. Shores, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 943–950.
- [34] P. Leeladee, R. A. Baglia, K. A. Prokop, R. Latifi, S. P. de Visser, D. P. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10397–10400.
- [35] a) L. Fabbri, M. Licchelli, G. Rabaioli, A. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 85–108; b) D. W. Blakesley, S. C. Payne, K. S. Hagen, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1979–1989; c) K. P. Bryliakov, E. A. Duban, E. P. Talsi, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 72–76; d) J. England, G. J. P. Britovsek, N. Rabadia, A. J. P. White, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3752–3767.
- [36] L. Pauling, C. D. Coryell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1936**, *22*, 210–216.
- [37] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W. Tank, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 9868–9872.
- [38] a) L. Fabbri, A. Leone, A. Taglietti, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3156–3159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3066–3069; b) B. T. Nguyen, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3118–3127.
- [39] a) C. A. Reed, F. Guiset, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3281–3282; b) C. R. Goldsmith, R. T. Jonas, A. P. Cole, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4642–4652; c) J. P. López, F. W. Heinemann, R. Prakash, B. A. Hess, O. Horner, C. Jeandey, J.-L. Odou, J.-M. Latour, A. Grohmann, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5709–5722; d) N. Ortega-Villar, V. M. Ugalde-Saldivar, M. C. Muñoz, L. A. Ortiz-Frade, J. G. Alvarado-Rodríguez, J. A. Real, R. Moreno-Esparza, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7285–7293; e) A. Draksharapu, Q. Li, H. Logtenberg, T. A. van den Berg, A. Meetsma, J. S. Killeen, B. L. Feringa, R. Hage, G. Roelfes, W. R. Browne, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 900–913.
- [40] F. Touti, P. Maurin, L. Canaple, O. Beuf, J. Hasserodt, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 31–33.
- [41] M. L. Childers, J. Cho, C. A. S. Regino, M. W. Brechbiel, A. G. DiPasquale, A. L. Rheingold, S. V. Torti, F. M. Torti, R. P. Planalp, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 150–156.
- [42] N. Ségaud, J. N. Rebilly, K. Sénéchal-David, R. Guillot, L. Billon, J.-P. Baltaze, J. Farjon, O. Reinaud, F. Banse, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 691–700.
- [43] a) L. Sacconi, P. Nannelli, U. Campigli, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 818–822; b) M. Boiocchi, L. Fabbri, F. Foti, M. Vazquez, *Dalton Trans.* **2004**, 2616–2620; c) H. Ohtsu, K. Tanaka, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3024–3030; d) S. Thies, C. Bornholdt, F. Köhler, F. D. Sönnichsen, C. Näther, F. Tuczek, R. Herges, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10074–10083.
- [44] a) R. F. Pasternack, E. G. Spiro, M. Teach, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1974**, *36*, 599–606; b) J. K. Beattie, M. T. Kelso, W. E. Moody, P. A. Tregloan, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 415–418; c) T. La, R. A. Richards, R. S. Lu, R. Bau, G. M. Miskelly, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5632–5640.
- [45] F. Kratz, I. A. Muller, C. Rypa, A. Warnecke, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 20–53.
- [46] a) E. Leroy, N. Bense, J. L. Reymond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2105–2108; b) J. A. Richard, M. Massonneau, P. Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4175–4178; c) L. D. Lavis, T.-Y. Chao, R. T. Raines, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 521–530.
- [47] J. A. Duimstra, F. J. Femia, T. J. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12847–12855.
- [48] M. Baker, *Nature* **2010**, *463*, 977–980.
- [49] a) M. L. Garcia-Martin, G. V. Martinez, N. Raghunand, A. D. Sherry, S. Zhang, R. J. Gillies, *Magn. Reson. Med.* **2006**, *55*, 309–315; b) E. Terreno, D. D. Castelli, A. Viale, S. Aime, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3019–3042; c) V. Catanzaro, C. V. Gringeri, V. Menchise, S. Padovan, C. Boffa, W. Dastri, L. Chaabane, G. Digilio, S. Aime, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4018–4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3926–3930.
- [50] T. Chauvin, P. Durand, M. Bernier, H. Meudal, B. T. Doan, F. Noury, B. Badet, J. C. Beloeil, E. Toth, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4442–4444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4370–4372.
- [51] a) A. Dei, L. Sorace, *Dalton Trans.* **2003**, 3382–3386; b) F. Hyodo, K. I. Matsumoto, A. Matsumoto, J. B. Mitchell, M. C. Krishna, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 9921–9928.
- [52] a) J. L. Brusso, O. P. Clements, R. C. Haddon, M. E. Itkis, A. A. Leitch, R. T. Oakley, R. W. Reed, J. F. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14692–14693; b) C. S. Clarke, J. Jornet-Somoza, F. Mota, J. J. Novoa, M. Deumal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17817–17830.
- [53] I. Ratera, D. Ruiz-Molina, J. V. Gancedo, K. Wurst, N. Daro, J. F. Létard, C. Rovira, J. Veciana, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 933–936; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 919–922.
- [54] a) K. Hamachi, K. Matsuda, T. Itoh, H. Iwamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2937–2943; b) K. Matsuda, M. Matsuo, M. Irie, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8799–8803.
- [55] a) D. W. Low, J. R. Winkler, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 117–120; b) T. Kurahashi, A. Kikuchi, T. Tosha, Y. Shiro, T. Kitagawa, H. Fujii, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1674–1686; c) M. Nihei, Y. Sekine, N. Suganami, K. Nakazawa, A. Nakao, H. Nakao, Y. Murakami, H. Oshio, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3592–3600.
- [56] B. Trzaskowski, A. Les, L. Adamowicz, *Int. J. Mol. Sci.* **2003**, *4*, 503–511.
- [57] M. A. Halcrow, *Polyhedron* **2007**, *26*, 3523–3576.
- [58] A. E. Martell, R. D. Hancock, *Metal Complexes in Aqueous Solutions*, Plenum, New York, **1996**.
- [59] F. L. Urbach, S. O. Wandiga, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1572a.
- [60] A. H. Al-Obaidi, K. B. Jensen, J. J. McGarvey, H. Toftlund, B. Jensen, S. E. Bell, J. G. Carroll, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5055–5060.
- [61] M. A. Hoselton, L. J. Wilson, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1722–1729.
- [62] M. Tamura, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, M. Hirobe, T. Nagano, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 586–592.

- [63] V. M. Ugalde-Saldívar, M. E. Sosa-Torres, L. Ortiz-Frade, S. Bernés, H. Höpfl, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 3099–3107.
- [64] M. L. Childers, F. Su, A. M. Przyborska, B. Bishwokarma, G. Park, M. W. Brechbiel, S. V. Torti, F. M. Torti, G. Broker, J. S. Alexander, R. D. Rogers, K. Ruhlandt-Senge, R. P. Planalp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3971–3982.
- [65] a) L. Christiansen, D. N. Hendrickson, H. Toftlund, S. R. Wilson, C. L. Xie, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2813–2818; b) K. Wieghardt, E. Schoffmann, B. Nuber, J. Weiss, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 4877–4883.
- [66] a) T. J. Hubin, J. M. McCormick, S. R. Collinson, M. Buchalova, C. M. Perkins, N. W. Alcock, P. K. Kahol, A. Raghunathan, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2512–2522; b) S. Collinson, N. W. Alcock, A. Raghunathan, P. K. Kahol, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 757–764.
- [67] a) H. Börzel, P. Comba, K. Hagen, Y. Lampeka, A. Lienke, G. Linti, M. Merz, H. Pritzkow, L. Tsymbal, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 337, 407–419; b) J. L. Kolanowski, E. Jeanneau, R. Steinhoff, J. Hasserodt, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8839–8849.
- [68] A. D. Sherry, P. Caravan, R. E. Lenkinski, *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, 30, 1240–1248.
- [69] a) P. Wedeking, K. Kumar, M. F. Tweedle, *Magn. Reson. Imaging* **1992**, 10, 641–648; b) M. Port, J.-M. Idee, C. Medina, C. Robic, M. Sabatou, C. Corot, *Biometals* **2008**, 21, 469–490.
- [70] C. M. Klug, A. M. McDaniel, S. R. Fiedler, K. A. Schulte, B. S. Newell, M. P. Shores, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 12577–12585.
- [71] a) J. J. McGarvey, I. Lawthers, K. Heremans, H. Toftlund, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 252–256; b) J. K. McCusker, H. Toftlund, A. L. Rheingold, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1797–1804.
- [72] V. Bolland, F. Banse, E. Anxolabehere-Mallart, M. Ghiladi, T. A. Mattioli, C. Philouze, G. Blondin, J. J. Girerd, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 2470–2477.
- [73] V. Stavila, M. Allali, L. Canaple, Y. Stortz, C. Franc, P. Maurin, O. Beuf, O. Dufay, J. Samarut, M. Janier, J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2008**, 32, 428–435.
- [74] A. H. R. Al-Obaidi, J. J. McGarvey, K. P. Taylor, S. E. J. Bell, K. B. Jensen, H. Toftlund, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 536–538.
- [75] F. Touti, A. K. Singh, P. Maurin, L. Canaple, O. Beuf, J. Samarut, J. Hasserodt, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4274–4278.
- [76] a) G. D. Hosken, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1363–1364; b) G. D. Hosken, C. C. Allan, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3705–3708.
- [77] V. Stavila, Y. Stortz, C. Franc, D. Pitrat, P. Maurin, J. Hasserodt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3943–3947.
- [78] T. Chauvin, S. Torres, R. Rosseto, J. Kotek, B. Badet, P. Durand, E. Toth, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1408–1418.
- [79] F. Touti, P. Maurin, J. Hasserodt, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4752–4756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4654–4658.
- [80] M. P. Lowe, D. Parker, O. Reany, S. Aime, M. Botta, G. Castellano, E. Gianolio, R. Pagliarin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7601–7609.
- [81] A. R. Katritzky, X. F. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 409–548.
- [82] *Molecular Imaging: Principles and Practice* (Hrsg.: R. Weissleder, B. D. Ross, A. Rehemtulla, S. S. Gambhir), Pmpha USA Ltd, **2010**.
- [83] a) J. Hasserodt, WO2005094903; b) J. Hasserodt, P. Maurin, F. Touti, FR201257413; c) J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2012**, 36, 1707–1712.