

Struktur und Dynamik von Lanthanoid-Tetraazacyclododecantetraacetat-(DOTA-)Komplexen in Lösung

Simone Hoeft und Klaus Roth*

Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin,
Takustraße 3, W-1000 Berlin 33

Eingegangen am 21. August 1992

Key Words: Lanthanoid chelates / Contrast agents / NMR Imaging / EXSY

Structure and Dynamics of Lanthanoid Tetraazacyclododecanetetraacetate DOTA Complexes in Solution

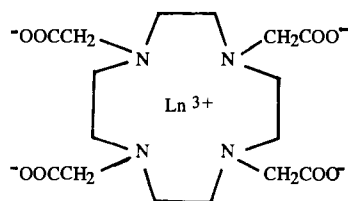
In aqueous solution lanthanoid DOTA complexes exist as a mixture of two stereoisomers, and their structures have been determined from the dipolar parts of the observed $^1\text{H-NMR}$ chemical shifts for EuDOTA and YbDOTA. The relative concentration of the $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ isomer decreases with decreasing ionic radius. For EuDOTA a 1:4 mixture is observed, and the main isomer has a $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ structure which is also found in the solid state. Two independent intramolecular isomerizations

were detected by $^1\text{H-NMR}$ Exchange Spectroscopy (EXSY). The faster process is the rotation of the four acetate substituents around the C–N bonds [$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ isomerization]. The cyclododecane ring inversion is slower [$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Delta(\delta\delta\delta\delta)$ isomerization]. The intramolecular racemization of the $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ main isomer into its $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ enantiomer includes two successive isomerizations in a $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ sequence and is the slowest process.

Chelatkomplexe von Lanthanoid-Ionen werden routinemäßig in der Kernspin-Tomographie eingesetzt^[1]. Nach oraler oder intravenöser Applikation ändern sich die gewebe-spezifischen Relaxationszeiten der intrazellulären Wasser-Protonen. Dies führt zu drastischen Änderungen der Bildintensitäten und verbessert dadurch besonders die Diagnostik im Zentralnervensystem. Neben klinisch zugelassenen Gadolinium-DTPA^[2] ($\text{H}_3\text{DTPA} = 3,6,9\text{-Tris}(\text{Carboxymethyl})\text{-}3,6,9\text{-triazundecandisäure}$) und Gadolinium-DOTA^[3] (**1a**) ($\text{H}_4\text{DOTA} = 1,4,7,10\text{-Tetraazacyclododecan-}1,4,7,10\text{-tetraessigsäure}$ ^[4]) werden derzeit mehrere chemisch modifizierte Chelate vom DTPA- und DOTA-Typ in der klinischen Phase erprobt. Da die rationale Verbesserung dieser Kontrastmittel eine gesicherte Struktur-Wirkungsbeziehung voraussetzt, wird im Rahmen der vorliegenden Studie die Struktur und intramolekulare Beweglichkeit von Lanthanoid-DOTA-Komplexen in wässriger Lösung mit Hilfe NMR-spektroskopischer Methoden untersucht.

fach koordiniert. Vier Stickstoff-Atome bilden die untere, vier Sauerstoff-Atome die obere Grundfläche eines verzerrten, quadratischen Antiprismas, das mit einem direkt am Zentral-Ion koordinierten Wasser-Molekül überdacht ist. Die Protonen in den vier untereinander äquivalenten Ethylendiamin-Brücken sind gestaffelt und die Stickstoff-Atome zueinander *gauche* angeordnet. Entsprechend der Nomenklatur von Corey^[7] entspricht dies der $(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ - bzw. der dazu enantiomeren $(\delta\delta\delta\delta)$ -Konformation. Weiterhin führt die links- oder rechtssinnige Verdrehung der beiden Vierecke im Antiprisma zu einer Λ - oder Δ -Konfiguration^[8]. Im Festkörper besitzen die Anionen der DOTA-Komplexe von Europium und Gadolinium $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ - oder die dazu enantiomere $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Struktur.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von diamagnetischem $[\text{La}(\text{DOTA})]^-$ (**1c**) in D_2O bei $+5^\circ\text{C}$ ergeben die Ringprotonen *nur ein* ABCD-Spinsystem, so daß die vier Ethylen-Gruppen



- 1 a : Ln = Gd
 b : Ln = Eu
 c : Ln = La
 d : Ln = Pr
 e : Ln = Yb

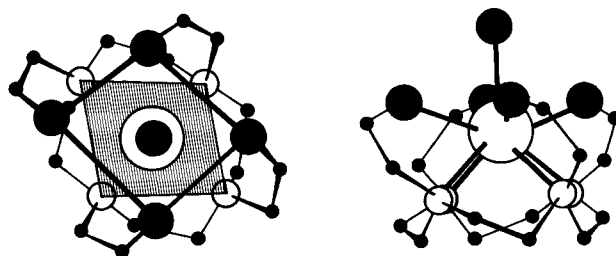


Abb. 1. Schematisierte Struktur des Anions $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ (**1b**) in $\text{Na}[\text{EuDOTA} \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$; links: in Richtung der Molekül-pseudosymmetrieachse; rechts: senkrecht dazu; die vier Stickstoff-Atome (offene Kreise) bilden das untere, vier Carboxylat-Sauerstoff-Atome (gefüllte große Kreise) das obere Viereck eines quadratischen Antiprismas; ein am Lanthanoid-Ion (großer, offener Kreis) koordiniertes Wasser-Molekül überdacht das obere Viereck; im Festkörper liegt die $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Struktur vor; nach Kristallstrukturdaten von Desreux et al.^[6]

In den vorliegenden Kristallstrukturen von $\text{Na}[\text{Gd}(\text{DOTA}) \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (**Na 1a** $\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$)^[5] und $\text{Na}[\text{EuDOTA} \cdot \text{H}_2\text{O}] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (**Na 1b** $\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$)^[6] ist das Zentral-Ion neun-

des Tetraazacyclododecan-Rings untereinander äquivalent sein müssen. Die vier Protonen *innerhalb* dieser Ethylen-Gruppe sind jedoch chemisch inäquivalent. Bei +90°C führt ein schneller Austauschprozeß zur paarweisen chemischen Äquivalenz, und ein AA'XX'-Spektrum resultiert^[8]. Aus den ¹³C-NMR-Spektren von [La(DOTA)]⁻ (**1c**) und den ¹H-NMR-Spektren von [Eu(DOTA)]⁻ (**1b**) und [Pr(DOTA)]⁻ (**1d**) konnte die Aktivierungsenergie des intramolekularen Umlagerungsprozesses zu 60.7 bzw. 61.9 kJ/mol bestimmt werden^[9].

Das stereochemische Schicksal eines Protons während der Umlagerung kann mit der zweidimensionalen Austauschspektroskopie [EXchange SpectroscopY (EXSY)] direkt verfolgt werden. Mit einer 90°-t₁-90°-τ_m-90°-t₂-EXSY-Pulssequenz kann ein zweidimensionales NMR-Spektrum erhalten werden, in dem jedes Kreuzsignal einen entsprechenden Kernaustausch anzeigt. Die Intensität der Kreuzsignale und damit die Empfindlichkeit der Methode wird durch die Mischzeit τ_m und die Relaxationszeit T₁ bestimmt. Während der Mischzeit τ_m wird Magnetisierung durch Austausch auf den anderen Kern transferiert. Einerseits muß τ_m lang genug sein, damit möglichst viele Kerne austauschen können und der Magnetisierungstransfer möglichst groß ist, andererseits muß τ_m kurz gegenüber der Relaxationszeit T₁ sein, da die übertragene Magnetisierung mit dieser Zeitkonstante abnimmt. Wegen der kurzen T₁-Relaxationszeiten in paramagnetischen Verbindungen lassen sich nur in seltenen Fällen auswertbare 2D-EXSY-Spektren erhalten^[10]. Durch Optimierung der Mischzeit τ_m und der mit der Austauschgeschwindigkeit zusammenhängenden Meßtemperatur konnten wir ¹H-NMR-EXSY-Spektren von [Eu(DOTA)]⁻ (**1b**) (Abb. 2) und [Yb(DOTA)]⁻ (**1e**) mit guter Qualität erhalten^[11].

Mit den aus [La(DOTA)]⁻ (**1c**) ermittelten Kopplungskonstanten können die Signale in [Eu(DOTA)]⁻ (**1d**) mit Hilfe von ¹H¹H-COSY-Spektren zugeordnet werden. Das 2D-EXSY-Spektrum von [Eu(DOTA)]⁻ zeigt, daß sich die axialen Protonen H_{ax1} und H_{ax2} jeweils in die äquatorialen Protonen H_{eq2} und H_{eq1} umlagern. Da sich auch die beiden chemisch inäquivalenten Acetat-Protonen mit der gleichen Aktivierungsenergie von 60.5 kJ/mol ineinander umlagern, muß zunächst von einem synchronen Umlagerungsprozeß ausgegangen werden, in dessen Verlauf ein C_{4v}-Übergangszustand durchlaufen wird.

In den Lanthanoid-DOTA-Komplexen, die bei tiefen Temperaturen ein gut aufgelöstes Spektrum im Bereich des langsamen Austauschs ergeben, können 6 Signale geringer Intensität beobachtet werden, die einem zweiten Isomeren zugeordnet werden müssen. Das Vorliegen zweier Isomere in Lösung wurde bereits indirekt aus Lumineszenzuntersuchungen geschlossen^[12], und entsprechende NMR-Signale finden sich bereits in publizierten NMR-Spektren, sind aber dort entweder nicht erwähnt^[13] oder in Hinblick auf eine Strukturklärung nicht weitergehend untersucht worden^[14]. Die in diesem Zusammenhang von Desreux^[15] geäußerte Vermutung, daß im Nebenisomer eine Carboxy-Gruppe nicht an das Zentral-Ion gebunden ist, kann aufgrund der Signalanzahl mit Sicherheit ausgeschlossen wer-

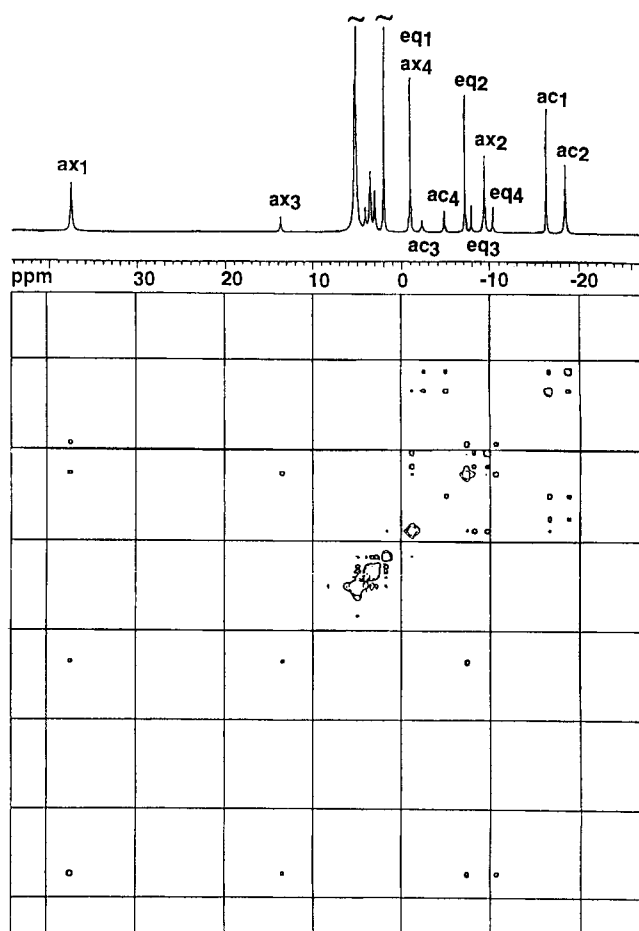


Abb. 2. 2D-¹H-EXSY-NMR-Spektrum von [Eu(DOTA)]⁻ (**1b**) in D₂O bei 250 MHz; im oberen Randspektrum sind alle Protonen des Δ(λλλλ)-Haupt- (1 und 2) und des Λ(λλλλ)-Nebenisomers (3 und 4) zugeordnet; beide Isomere liegen jeweils als Racemate vor, wobei die entsprechenden Enantiomere identische NMR-Signale ergeben; die Signale zwischen δ = 2 und 5 stammen von freien Acetat-Ionen, freiem DOTA-Liganden und dem Restprotonensignal von D₂O; Aufnahmebedingungen: 512 × 1024-Datenmatrix, jeweils 4 Dummy-Scans und 32 akkumulierte Scans, 17857 Hz spektrale Weite, Mischzeit τ_m = 42 ms, Relaxationsdelay 200 ms, Aufnahmetemperatur 278 K

den: Beide Isomere zeigen gleiche Signalanzahl, und die Protonen sind aufgrund des COSY-Spektrums stereochemisch gleichartig miteinander verknüpft, so daß beide Isomere C₄-Symmetrie besitzen.

Weitere Strukturhinweise über das Nebenisomer liefern die chemischen Verschiebungen δ_{exp} der Protonen-Signale. Für paramagnetische Verbindungen gilt

$$\delta_{\text{exp}} = \delta_{\text{dia}} + \delta_{\text{para}} \quad (1)$$

wobei die diamagnetischen Beiträge δ_{dia} aus dem Spektrum von [La(DOTA)]⁻ (**1c**) ermittelt werden können. Die paramagnetischen Beiträge δ_{para} setzen sich aus einem dipolaren δ_{dip} und einem Kontaktterm δ_{kon} zusammen:

$$\delta_{\text{para}} = \delta_{\text{dip}} + \delta_{\text{kon}}$$

Die Schwierigkeit liegt in der Separierung des dipolaren Beitrages δ_{dip}, der allein direkte Strukturinformationen lie-

fert. Für eine Klasse chemisch gleichartig aufgebauter Komplexe mit verschiedenen Zentral-Ionen kann der folgende Zusammenhang abgeleitet werden^[16].

$$\delta_{\text{para}} = \delta_{\text{dip}} + \delta_{\text{kon}} = G_i C_j + F_i S_j, \quad (2)$$

wobei F_i , G_i , S_j und C_j Konstanten sind. S_j und C_j beschreiben jeweils den Einfluß des Zentral-Ions auf den Dipolar- und Kontaktterm des Lanthanoid-Ions. Diese Werte können theoretisch abgeschätzt werden und liegen tabelliert vor^[17]. G_i und F_i sind vom Zentral-Ion unabhängig und beschreiben den Einfluß der Komplexgeometrie auf den Dipol- und Kontaktterm der chemischen Verschiebung. Da nur $[\text{Yb}(\text{DOTA})]^-$ (**1e**) und $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ (**1d**) im Bereich des langsamen Austauschs zweidimensionale NMR-Spektren guter Qualität ergeben, kann mit Hilfe von Gl. (1) und (2) und den tabellierten Daten der dipolare Beitrag zur chemischen Verschiebung von $[\text{Yb}(\text{DOTA})]^-$ (**1e**) berechnet werden. Es gilt:

$$\delta_{\text{dip}}(\text{Yb}) = [\delta(\text{Yb}) - \delta(\text{La})] - 0.242[\delta(\text{Eu}) - \delta(\text{La})]. \quad (3)$$

Da die DOTA-Komplexe als einfach überdachte, quadratische Antiprismen axialsymmetrisch sind, gilt für die Geometriefaktoren.

$$G_i = (a/T^2)[(3 \cos^2 \Theta - 1)/R^3], \quad (4)$$

wobei a eine von der Anisotropie des Ligandenfelds bestimmte Konstante, T die Meßtemperatur ist, und Θ und R die Polarkoordinaten des betrachteten Kerns bezüglich der magnetischen Hauptachse sind.

Insgesamt folgt aus Gl. (3) und (4):

$$\delta_{\text{dip}}(\text{Yb}) \propto (3 \cos^2 \Theta - 1)/R^3. \quad (5)$$

Die Korrelation nach Gl. (5) zwischen den gemessenen chemischen Verschiebungen und den aus der Röntgenstruktur berechneten Geometriefaktoren ist in Abb. 3 dargestellt.

Die hohe Güte der Korrelation beweist, daß das Hauptisomer in Lösung die Festkörperstruktur $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ bzw. die enantiomere $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Struktur besitzt. Da für das Nebenisomer keine Atomkoordinaten vorliegen, wurden die dipolaren Anteile der chemischen Verschiebungen $\delta_{\text{dip}}(\text{Yb})$ zunächst mit den berechneten Geometriefaktoren des $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomeren verglichen. Überraschenderweise korrelieren die $\delta_{\text{dip}}(\text{Yb})$ -Werte der axialen und äquatorialen Ring-Protonen des Nebenisomers hervorragend mit den Geometriefaktoren des $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomeren. Die Konformation des Tetraazacyclododecan-Ringes und damit die Lage der vier Stickstoff-Atome müssen daher in beiden Isomeren identisch sein. Die veränderte Steigung der Regressionsgerade drückt die Änderung der magnetischen Anisotropie α [Gl. (4)] des Ligandenfelds aus, die durch unterschiedliche Anordnung der vier Carboxylat-Gruppen relativ zum Zentral-Ion hervorgerufen wird. Die Abweichungen der Geometriefaktoren beider Acetat-Protonen im Nebenisomer müssen aufgrund von Modellrechnungen durch eine Rotation um die Acetat-N-Bindung verursacht worden sein^[18]. Die Nebenisomere in

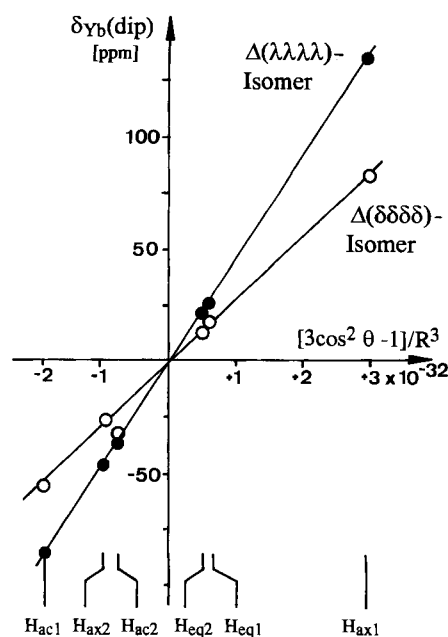


Abb. 3. Korrelation zwischen den berechneten Geometriefaktoren des $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomers $[\text{m}^{-3}]$ und den dipolaren Anteilen der ^1H -NMR-chemischen Verschiebungen δ beider Isomeren von $[\text{Yb}(\text{DOTA})]^-$ (**1e**); $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Hauptisomer (volle Kreise), $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Nebenisomer (offene Kreise)

$[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ (**1b**) und $[\text{Yb}(\text{DOTA})]^-$ (**1e**) besitzen somit eine $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ - bzw. die enantiomere $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Struktur.

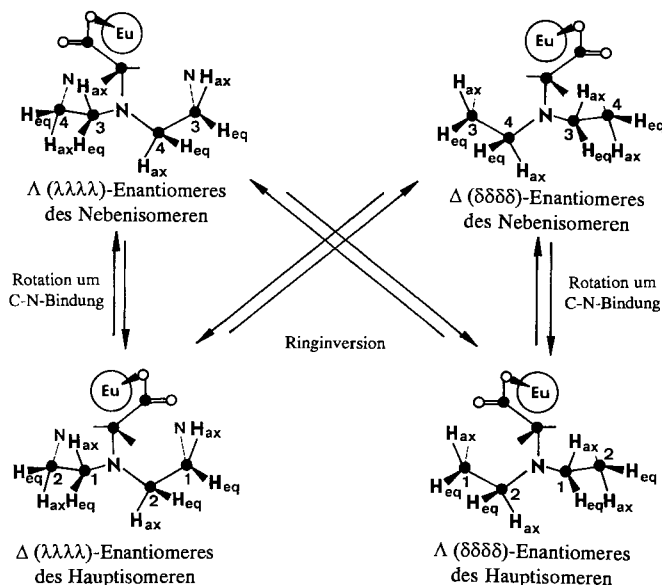
Die starke sterische Hinderung zwischen einem der Acetat-Protonen und dem benachbarten axialen Ring-Proton im $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Isomer führt zu einer Verkleinerung des Acetat-N-CH₂-Torsionswinkels, woraus eine Vergrößerung des inneren Hohlraums resultiert. Tatsächlich ist das Konzentrationsverhältnis beider Isomere vom Radius des Zentral-Ions abhängig. In einigen Fällen {z. B. $[\text{Nd}(\text{DOTA})]^-$ und $[\text{Sm}(\text{DOTA})]^-$ } liegen beide Isomere in vergleichbaren Mengen im Gleichgewicht vor, so daß zur Quantifizierung zunächst die Isomere unterschieden werden müssen. Dies gelingt durch LiCl-Zugabe, da Lithium-Ionen das Isomerenverhältnis immer zugunsten des $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Isomers verschieben. Wir führen dies auf eine verstärkte Bindungstendenz der Lithium-Ionen an den Carboxyl-Gruppen zurück, da im $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Isomer die Zunahme des Sauerstoff-Metall-Abstandes zu einer Erhöhung der Elektronendichte an den Sauerstoff-Atomen führt. Insgesamt ergibt sich folgende Abhängigkeit des Konzentrationsverhältnis von der Ordnungszahl: La = 50:1; Nd = 1.2:1; Sm = 1:2; Eu = 1:4; Tb = 1:11; Ho = 1:14; Yb = 1:12. Während in $[\text{La}(\text{DOTA})]^-$ (**1c**) überwiegend als $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Struktur vorliegt, nimmt der Anteil dieses Isomers mit abnehmendem Ionenradius (zunehmender Ordnungszahl) ab, und bereits ab Samarium hat das Hauptisomer eine $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Struktur. Dieser Trend wird durch die hochaufgelösten ^1H -NMR-Spektren der diamagnetischen Komplexe $[\text{La}(\text{DOTA})]^-$ (**1c**) und $[\text{Lu}(\text{DOTA})]^-$ bestätigt, in denen die Struktur des Hauptisomers jeweils dem anderen Nebenisomer entspricht^[19].

Beide Isomere lagern sich leicht ineinander um, denn im Bereich des schnellen Austauschs lassen sich nur noch die

gemittelten Signale für beide chemisch unterschiedlichen Ring-Protonen und Acetat-Protonen beobachten. Aufgrund der Vielzahl der Signale mit unterschiedlichen Intensitäten, Linienbreiten und stark temperaturabhängigen chemischen Verschiebungen mißlang die Ermittlung kinetischer Daten aus einer quantitativen Linienformanalyse. Details der strukturchemischen Relation beider Isomere liefert die Analyse der Kreuzsignale zwischen den Signalen von Haupt- und Nebenisomer im 2D-EXSY-Spektrum von $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ (**1b**) (Abb. 2). So zeigen die sich vom Signal bei $\delta = 38$ ableitenden Kreuzsignale, daß das axiale Proton an C-1 im $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Hauptisomer nicht nur – wie erwartet – in das äquatoriale Proton an C-2 des $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Enantiomers, sondern auch in das axiale Proton an C-3 und das äquatoriale Proton an C-4 des $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ - bzw. des enantiomeren $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Nebenisomers übergeht. Dies bedeutet, daß die Ringinversion im Tetraazacyclododecan-Ring und die Rotation um die Acetat–N-Bindung *nicht* synchron verlaufen. Zur Messung der Umlagerungsgeschwindigkeiten haben wir die Abhängigkeit der Kreuzsignalintensität von der Dauer der Mischzeit τ_m untersucht. Für den einfachen Austausch gilt^[20]:

$$I \propto [1 - \exp(-2k_{\text{ex}}\tau_m)] [\exp(-\tau_m/T_1)], \quad (6)$$

wobei k_{ex} die Austauschgeschwindigkeitskonstante, τ_m die Mischzeit und T_1 die longitudinale Relaxationszeit ist. Abb. 4 zeigt die Intensitäten (Volumen) der mit dem axialen Proton an C-1 im $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Hauptisomer verknüpften Kreuzsignale.



Aus der Abhängigkeit der Kreuzsignalintensität von der Mischzeit kann zumindest eine qualitative Abstufung der verschiedenen Umlagerungsgeschwindigkeiten vorgenommen werden^[21]. Die Umlagerung des axialen Protons von C-1 im $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomer in das axiale Proton an C-3 im $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomer entspricht einer Rotation um die Acetat–N-Bindung mit einer Δ - Λ -Konfigurationsumkehr und ist eindeutig der schnellste Prozeß. Eine nichtlineare Regression nach Gl. (6) ergibt eine Geschwindigkeitskonstante von 78 s^{-1} (5°C). Die Umlagerung des axialen Protons an

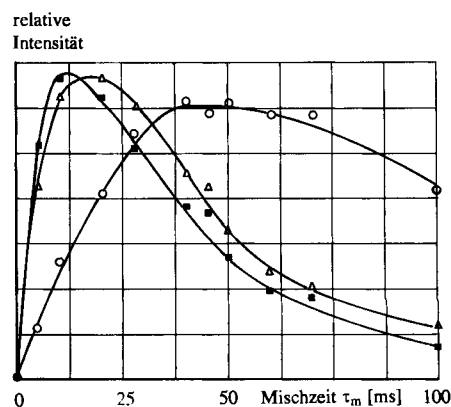


Abb. 4. Zusammenhang zwischen den ^1H -NMR-EXSY-Kreuzsignalintensitäten von $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ (**1b**) und der Mischzeit τ_m ; es wurde die unterste Signalreihe des 2D-Spektrums (Abb. 2) ausgewählt; der Austausch zwischen $\text{H}_{\text{ax}1}$ und $\text{H}_{\text{ax}3}$ (gefüllte Quadrate) ist am schnellsten und entspricht einer $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomerisierung, der zweitschnellste Prozeß (offene Dreiecke) entspricht einem Austausch $\text{H}_{\text{ax}1} - \text{H}_{\text{eq}4}$ innerhalb einer $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Isomerisierung, und der Austausch zwischen $\text{H}_{\text{ax}1}$ und $\text{H}_{\text{eq}2}$ (offene Kreise) ist der langsamste Prozeß und entspricht einer $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightarrow \Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Racemisierung

C-1 im $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Isomer in das äquatoriale Proton an C4 im $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ -Nebenisomer entspricht einer Inversion des Cyclododecan-Ringes unter Konfigurationserhaltung und verläuft mit $k = 35 \text{ s}^{-1}$ (5°C). Der Übergang des axialen Protons an C-1 des $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ -Hauptisomers in ein äquatoriales Proton an C-2 seines $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Enantiomers entspricht einer $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ - $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ -Umlagerung und schließt eine Rotation um die C–N-Bindungen (Δ - Λ -Isomerisierung) und eine Ringinversion ($\delta\delta\delta\delta$ - $\lambda\lambda\lambda\lambda$ -Isomerisierung) ein. Diese intramolekulare Racemisierung ist eindeutig der langsamste Prozeß. Eine nichtlineare Regression nach Gl. (6) konvergiert nicht, jedoch kann die Geschwindigkeitskonstante mit $J = 23 \text{ s}^{-1}$ (5°C) aus den NMR-Studien von Desreux^[9] berechnet werden.

Die starke Abweichung der Abhängigkeit der Kreuzsignalintensität von der Mischzeit ist nicht überraschend, da Gl. (6) nur den einfachen A \rightarrow B-Austausch quantitativ beschreibt. Im vorliegenden Fall sind mehrere Parallelreaktionen in einem Netzwerk verknüpft, was zu einer erheblichen Komplizierung des mathematischen Zusammenhangs führt^[22]. Die vorgenommene Auswertung ist daher streng genommen nicht zulässig, so daß die angegebenen Geschwindigkeitskonstanten nur qualitativen Charakter besitzen. Eine quantitative Analyse der Intensitäten ist trotz der zusätzlichen Komplikation durch die unterschiedlichen und stark temperaturabhängigen Relaxationszeiten möglich^[23], und eine entsprechende Studie zur Aufdeckung des gesamten Austauschnetzwerks ist in Vorbereitung^[24].

Wir danken Dr. B. Radüchel, Schering AG Berlin, für die Überlassung des H_4DOTA -Liganden und der Fa. Schering AG für die Unterstützung unserer Arbeit. Dr. S. Aime, Turin stellte uns freundlicherweise einen Vorabdruck zur Verfügung^[25].

Experimenteller Teil

Alle Komplexe wurden durch Lösen von äquimolaren Mengen des Lanthanoacetats und H_4DOTA -Liganden in 0.5 ml D_2O her-

gestellt (Gesamtkonzentration 10 mM). Der pH-Wert wurde mit NaOD auf 6.0 eingestellt und die Lösung 2 h auf 80°C erwärmt. Alle NMR-Spektren wurden mit BRUKER-Spektrometern gemessen (AC 250 und AMX-500). Das Thermoelement zur Messung der Probenkopftemperatur wurde mit einer Methanol- bzw. Ethylenglycol-Probe kalibriert. Die nichtlineare Regressionsanalyse wurde mit dem Programm PEAKFIT der Fa. Jandel durchgeführt.

- ^[1] M. A. Brown, G. A. Johnson, *Med. Phys.* **1984**, *11*, 67; R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901.
- ^[2] MAGNEVIST[®], Schering AG, Berlin.
- ^[3] DOTAREM[®], GADOTERAT[®], Guerbet, Paris.
- ^[4] Neben DOTA wird für diesen Liganden auch die Abkürzung TADTA verwendet.
- ^[5] J. P. Dubost, J. M. Leger, M. H. Langlois, D. Meyer, M. Schaefer, *C. R. Acad. Sci., Ser. 2* **1991**, *312*, 349.
- ^[6] M. R. Spirlet, J. Rebizant, J. F. Desreux, M. F. Loncin, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 359.
- ^[7] E. J. Corey, J. C. Bailar, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2620; J. K. Beattie, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 253.
- ^[8] Zur Übertragung der Λ - Δ -Nomenklatur auf 9fach koordinierte Komplexe vgl.: D. H. Metcalf, J. M. M. Stewart, S. W. Snyder, C. M. Grisham, F. S. Richardson, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2445.
- ^[9] J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1319; C. F. G. C. Geraldes, M. C. Alpoim, M. P. M. Marques, A. D. Sherry, M. Singh, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3876.
- ^[10] B. G. Jenkins, R. B. Lauffer, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4730; B. G. Jenkins, R. B. Lauffer, *J. Magn. Reson.* **1988**, *80*, 328.
- ^[11] Da die EXSY- und NOESY-Pulssequenzen identisch sind, könnten Kreuzsignale auf NOEs zwischen räumlich benachbarten Protonen beruhen. Dies ist wegen der kurzen T_1 -Werte unwahrscheinlich, kann jedoch auch experimentell ausgeschlossen werden, da zwischen geminalen Protonen-Paaren eines Isomers keine Kreuzsignale beobachtet werden.
- ^[12] M. Albin, W. Horrocks, F. Liotta, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *85*, 61; V. Balzani, N. Sabbatini, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 319; P. L. Anelli, V. Balzani, L. Prodi, F. Uggeri, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 359.
- ^[13] X. Wang, T. Jin, V. Gomblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1095.
- ^[14] S. Aime, M. Botta, C. Musu, F. Uggeri, *8th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Amsterdam, **1989**, Book of Abstracts, Abstract 1057; S. Aime, L. Barbera, M. Botta, G. Ermondi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 225.
- ^[15] H. G. Brittain, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4459.
- ^[16] R. M. Golding, P. Pyykkö, *Mol. Phys.* **1973**, *26*, 1399; B. Bleaney, C. M. Dobson, B. A. Levine, R. B. Martin, R. J. P. Williams, A. V. Xavier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 791.
- ^[17] C. R. Reilley, B. W. Good, J. F. Desreux, *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2110.
- ^[18] S. Aime, M. Botta, G. Ermondi, E. Terreno, F. Uggeri, F. Fedeli, *11th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Berlin, **1992**, Book of Abstracts, Abstract 1436.
- ^[19] S. Aime, Privatmitteilung.
- ^[20] W. E. Hull in *Two-Dimensional NMR Spectroscopy* (Ed.: W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson) VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1987**; C. L. Perrin, T. J. Dwyer, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935; K. G. Orrell, V. Sik, D. Stephenson, *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1990**, *22*, 141.
- ^[21] Da Kreuzsignale zwischen den mit einer großen Kopplungskonstante verbundenen geminalen Protonen des Ringes nicht nachweisbar sind, können Zero-Quanten-COSY-Signalbeiträge ausgeschlossen werden. Damit ist eine quantitative Auswertung der Kreuzsignalvolumina im vorliegenden Fall zulässig.
- ^[22] E. W. Abel, T. P. J. Coston, K. G. Orrell, V. Sik, D. Stephenson, *J. Magn. Reson.* **1986**, *70*, 34.
- ^[23] E. W. Abel, I. Moss, K. G. Orrell, V. Sik, D. Stephenson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 2695.
- ^[24] S. Hoefl, K. Roth, D. Stephenson, Publikation in Vorbereitung.
- ^[25] S. Aime, *Inorg. Chem.*, im Druck.

[333/92]