

**Einheitliche Neubestimmung der
Stabilitätskonstanten kommerzieller
MRT-Kontrastmittel auf Gd(III)-Basis
und
Synthese und Charakterisierung neuartiger
Gd(III)-Komplexe für die potentielle Anwendung
als MRT-Kontrastmittel**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Angela Eleonore Klein

Saarbrücken

2017

Tag des Kolloquiums: 23.02.2018

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler

Prof. Dr. Andreas Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. Michael Springborg

Akad. Mitarbeiter: Akad. Oberrat Dr. Andreas Rammo

Mein Dank gilt,

ganz besonders Professor Dr. Kaspar Hegetschweiler für die interessante Themenstellung, die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit und dafür, dass er nicht aufgegeben hat mich zu motivieren die Arbeit fertigzustellen.

Professor Dr. Andreas Speicher für die wissenschaftliche Begleitung meiner Arbeit.

Dem ganzen Bayer HealthCare-Team für die tolle Zusammenarbeit und für die tatkräftige Unterstützung mittels HPLC- und weiterer Messungen, sowie für die interessanten Projekttreffen und Diskussionen .

Dr. Bernd Morgenstern, für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und die große Unterstützung und stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft während meiner gesamten Promotion, sowie das Lösen meiner Kristallstrukturen.

Tim Scharding, Andreas Karpf und Isabel Filbrich für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen ihrer Master- Bachelor- und Vertiefungsarbeiten.

Dr. Volker Huch für die röntgenkristallografische Untersuchung meiner Kristalle.

Susanne Harling für das Messen der Elementaranalysen.

Dr. Philipp Altenhofer, Dr. Martin Becker, Jan Bernarding, Fabian Löffler, Roland Serwas, Tanja Klein, Mateusz Piontec, Michael Weibert, Sergej Gisbrecht, Susanne Neurohr, Anton Zashka, Dr. Mandy Wild und Beate Tiefenbrunner für die gute Zeit zusammen im Arbeitskreis.

Meinen Freunden und meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern die mich immer unterstützt haben in allem was ich tue und mir mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Von ganzem Herzen meinem Lebensgefährten Maximilian Weber, für die endlose Unterstützung und Geduld mit mir. Ohne dich hätte ich es nicht geschafft!

Abkürzungen und Symbole

TMACl	Tetramethylammoniumchlorid
TMAOH	Tetramethylammoniumhydroxid
PEMB	5-Ethyl-2-Methyl-Pyridinboran
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)
M	Stoffmengenkonzentration in mol/L oder Metall
L	Ligand
I	Ionenstärke
KZ	Koordinationszahl
HPLC	High performance liquid chromatographie (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
COSY	Correlated Spectroscopy
ORTEP	Oakridge Thermal Ellipsoid Plot
δ	chemische Verschiebung [ppm]

Ligandenverzeichnis

edta	Ethylendiamintetraessigsäure
cdta	Cyclohexandiamintetraessigsäure
dtpa	Diethylentriaminpentaessigsäure
dtpa-bma	Diethylentriaminpentaessigsäure-bismethylamid
dtpa-bmea	Diethylentriaminpentaessigsäure-bisethoxymethylamid
eob-dtpa	(4S)-4-(4-Ethoxybenzyl)-3,6,9-triaza-3,6,9-triscarboxymethylundecansäure
fosveset	(2R)-2-[[[4,4-Diphenylcyclohexyloxy]phosphonyloxy]methyl]-1,4,7-triazaheptan-1,1,4,7,7-pentaessigsäure
bobta	4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-säure
dota	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
hp-do3a	10-(2-Hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure
bt-do3a	10-[2,3-Dihydroxy-(1-hydroxymethyl)-propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure
ttab	1,2S,3S,4-Tetraaminobutan
ttboa	1,2S,3S,4-Tetraaminobutanoctaessigsäure
etab	1,2R,3S,4-Tetraaminobutan
etabo	1,2R,3S,4-Tetraaminobutanoctaessigsäure
dapi	<i>cis</i> -3,5-Diaminopiperidin
dapitp	<i>cis</i> -3,5-Diaminopiperidin-N,N',N''-tripropionsäure
dapita	<i>cis</i> -3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure
dapipa	<i>cis</i> -3,5-Diaminopiperidinpentaessigsäure

dapitap	<i>cis</i> -3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure
dap	<i>cis</i> -3,4-Diaminopyrrolidin
dapta	<i>cis</i> -3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure
daptap	<i>cis</i> -3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure
aahta	6-amino-6-methylperhydro-1,4diazepintetraessigsäure
teta	1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure

Inhalt

Kurzzusammenfassung	1
Abstract.....	1
Zusammenfassung.....	3
1 Einleitung	5
1.1 Magnetresonanztomographie.....	5
1.2 Kontrastmittel für die MRT.....	7
1.3 Stabilität von Kontrastmitteln	10
1.4 Design neuer Kontrastmittel	11
1.5 Zielsetzung.....	16
2 Vergleichende Studie der thermodynamischen Stabilitätskonstanten kommerzieller Gd(III)-Kontrastmittel	17
2.1 Isolierung der Liganden hp-do3a, fosveset und dtpa-bmea	20
2.2 Titrationen im 0,1 M KCl Medium	20
2.2.1 Hp-do3a	21
2.2.2 Bt-do3a	24
2.2.3 Fosveset	26
2.2.4 Dtpa-bmea	29
2.3 Titrationen im 1 M KCl Medium und 1M TMACl Medium	33
2.3.1 Hp-do3a	33
2.3.2 Bt-do3a	38
2.3.3 Dota	43

2.3.4	Dtpa	50
2.3.5	Eob-dtpa	55
2.3.6	Dtpa-bmea	59
2.3.7	Dtpa-bma	64
2.3.8	Fosveset	68
2.3.9	Bopta	72
3	Synthese und Untersuchung neuer Liganden als potentielle Chelatoren für Gd^{3+} zur Anwendung als MRT-Kontrastmittel	79
3.1	Derivatisierungen von etab und ttab	79
3.2	Synthese und Charakterisierung von etaboa und ttaboa	83
3.3	Kristallstruktur von $H_8ttaboa \cdot 5 H_2O$	90
3.4	Kristallstruktur von $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$	91
3.5	Bestimmung der pK_S -Werte von ttaboa und etaboa	101
3.6	Stabilität von ttaboa mit Gd^{3+}	116
3.7	Komplexe von ttaboa mit Fe^{3+}	123
3.8	Derivate von dapi	125
3.8.1	Synthese und komplexchemische Eigenschaften der Derivate von dapi	127
3.8.1.1	Dapitp	128
3.8.1.2	Dapita	141
3.8.1.3	Kristallstruktur von $dapita \cdot 3 HCl \cdot 4 H_2O$	152
3.8.1.4	Dapitap	156
3.8.1.5	Daptap	162
4	Experimenteller Teil	168
4.1	Chemikalien	168

4.2	Analytik	169
4.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	171
4.4	Isolierung der Liganden aus dem Kontrastmittel.....	171
4.5	Synthesevorschriften.....	173

Kurzzusammenfassung

In einer vergleichenden Studie wurde die thermodynamische Stabilität der in kommerziell vertriebenen MRT-Kontrastmitteln enthaltenen Gd^{3+} -Komplexe untersucht. Die Bestimmung der Protonierungs- und der Komplexbildungskonstanten der makrozyklischen Liganden 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (**dota**) und der dota-Derivate **bt-do3a**, und **hp-do3a**, sowie der offenkettigen Liganden Diethylentriaminpentaessigsäure (**dtpa**), und der dtpa-Derivate **eob-dtpa**, **dtpa-bmea**, **dtpa-bma**, **fosveset** und **bopta** erfolgte in verschiedenen Medien. Letztendlich konnte erstmalig ein vollständiger und vergleichbarer Satz an Konstanten im 1 M TMACI Medium unter einheitlichen Bedingungen erhalten werden. Weiterhin wurden die neuartigen Polyaminopolycarboxylate 1,2S,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäure (**ttaboa**) 1,2R,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäure (**etaboa**), *cis*-3,5-Diaminopiperidin-N,N',N''-tripropionsäure (**dapitp**), *cis*-3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (**dapita**), *cis*-3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure (**dapitap**) und *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure (**daptap**) als potentielle Komplexbildner für Gd^{3+} in Hinblick auf die Bildung mehrkerniger Komplexe und den Einsatz als Kontrastmittel synthetisiert und charakterisiert, sowie die Stabilitätskonstanten mit Gd^{3+} untersucht. Von den Liganden ttaboa, etaboa und dapita konnten Kristallstrukturen erhalten werden, welche eine Erklärung für die teilweise sehr basischen pK_S -Werte solcher Liganden liefern.

Abstract

In a comparative study the thermodynamic stability of Gd^{3+} -complexes of commercially available MRI contrast agents was studied. The determination of the protonation and complexation constants of the macrocyclic ligands 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (**dota**) and the dota-derivatives **bt-do3a** and **hp-do3a**, as well as the open chained ligands diethylenetriaminepentaacetic acid (**dtpa**), and the dtpa-derivatives **eob-dtpa**, **dtpa-bmea**, **dtpa-bma**, **fosveset** and **bopta** was carried out in different media. For the first time, a complete and comparative set of constants was derived in a 1 M TMACI medium under uniform conditions. Furthermore, the novel polyaminopolycarboxylates 1,2S,3S,4-tetraaminobutaneoctaacetic acid (**ttaboa**), 1,2R,3S,4-tetraaminobutaneoctaacetic acid (**etaboa**), *cis*-3,5-diaminopiperidine-N,N',N''-tripropionic acid (**dapitp**), *cis*-3,5-diaminopiperidine-N,N,N',N'-tetraacetic acid (**dapita**), *cis*-3,5-diaminopiperidine-N,N,N',N'-tetraacetic acid-N''-propionic acid (**dapitap**) and *cis*-3,4-diaminopyrrolidine-N,N,N',N'-tetra-

acetic acid-N"-propionic acid (**daptap**) as potential ligands for Gd^{3+} with regard to the formation of polynuclear complexes and the application as contrast agents were synthesized, characterized and their complexation constants with Gd^{3+} examined. Furthermore, it was possible to obtain crystal structures of ttaboa, etaboa and dapita, which could provide an explanation for the partly very basic $\text{p}K_{\text{a}}$ -values of such ligands.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer vergleichenden Studie die thermodynamischen Stabilitäten der in kommerziell vertriebenen MRT-Kontrastmitteln enthaltenen Gd^{3+} -Komplexe der Liganden dota (Artirem, Dotarem), hp-do3a (ProHance), bt-do3a (Gadovist), dtpa (Magnevist), eob-dtpa (Primovist, Eovist), dtpa-bma (Omniscan), dtpa-bmea (OptiMARK), fosveset (Ablavar, Vasovist) und bopta (MultiHance) untersucht. Bisherige Untersuchungen liefern keine direkt miteinander vergleichbaren Ergebnisse, da die Bestimmungen teils unter unterschiedlichen und nicht geeigneten Bedingungen durchgeführt wurden. Die Bestimmung der Protonierungs- und der Komplexbildungskonstanten erfolgte zunächst mit Ligandkonzentrationen von 1 mM im 0,1 M KCl Medium. Hierbei stellte sich jedoch heraus, dass einige der Liganden sehr basische pK_S -Werte besitzen, welche nur unter Einsatz erhöhter Ligandkonzentrationen von 10 mM zuverlässig bestimmt werden können. Dies macht eine Erhöhung der Konzentration des Elektrolyten erforderlich, um eine konstante Ionenstärke während der Titration gewährleisten zu können. Daraufhin wurden die Liganden und deren Gd-Komplexe im 1 M KCl Medium untersucht. Bei diesen hohen Kaliumkonzentrationen kommt es allerdings bei einigen Liganden zu einer nicht zu vernachlässigenden Komplexbildung mit Kalium, was zu einer Veränderung der pK_S -Werte führt. Letztendlich erfolgte die Bestimmung der Protonierungs- und Komplexbildungskonstanten im 1 M TMAcI Medium, welches sich als geeignetes Medium herausstellte und einen vergleichbaren und vollständigen Satz an Werten lieferte. Die Komplexbildungskonstanten der Gd-Komplexe der makrozyklischen Liganden dota ($\log\beta_{110}=26,26$) und der dota-Derivate bt-do3a ($\log\beta_{110}=21,08$), und hp-do3a ($\log\beta_{110}=21,99$) konnten aufgrund der langsamen Kinetik nur mittels diskontinuierlicher Batch-Titration erhalten werden. Die Untersuchung der Komplexbildungskonstanten der offenkettigen Liganden dtpa ($\log\beta_{110}=22,15$) und der dtpa-Derivate eob-dtpa ($\log\beta_{110}=23,67$), dtpa-bmea ($\log\beta_{110}=16,56$), dtpa-bma ($\log\beta_{110}=16,43$), fosveset ($\log\beta_{110}=22,21$) und bopta ($\log\beta_{110}=21,88$) erfolgte mittels kontinuierlicher Titration. Damit konnte erstmalig ein vollständiger und vergleichbarer Satz an Konstanten im 1 M TMAcI Medium bei 25 °C unter einheitlichen Bedingungen erhalten werden. Im zweiten Teil der Arbeit lag der Fokus auf der Synthese neuartiger Liganden und deren Gd-Komplexen für die potentielle Verwendung als MRT-Kontrastmittel. Es wurden auf Basis der bekannten Polyamine ttab, etab, dapi und dap, durch Derivatisierung die entsprechenden Polyaminopolycarboxylate, in Hinblick auf die Bildung mehrkerniger Komplexe, synthetisiert und charakterisiert, sowie die Stabilitätskonstanten von ttaboa ($\log\beta_{110}=18,12$; $\log\beta_{210}=33,28$), dapitp ($\log\beta_{110}=6,31$), dapita ($\log\beta_{110}=11,92$), dapitap ($\log\beta_{110}=12,13$) und daptap ($\log\beta_{110}=17,5$) mit Gd^{3+} bestimmt. Aufgrund der schlechten

Löslichkeit konnten keine Stabilitätskonstanten der Gd-Komplexe von etaboa erhalten werden. Von den Liganden ttaboa, dapita und des Kalium-Komplexes von etaboa konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten werden. Im Sauren kristallisiert das neutrale $H_8\text{ttaboa} \cdot 5 H_2O$ aus, welches zwei protonierte endständige Amine mit über intramolekularen Wasserstoffbrücken stabilisierten Wasserstoffatomen aufweist, welche eine Erklärung für die stark erhöhten pK_S -Werte gegenüber ttab und die hohe Basizität einiger der anderen Polyaminopolycarboxylate bieten. Der Ligand etaboa konnte als Kalium-Komplex auskristallisiert werden und bildet eine Struktur aus über Kalium verbrücktem Ligand. Dem Komplex liegen zwei unterschiedlich koordinierte Kaliumionen, sowie zwei unterschiedlich koordinierte etaboa-Moleküle zugrunde. Dies zeigt anschaulich die Fähigkeit dieser Liganden zur Ausbildung dreidimensionaler Strukturen. Einkristalle von $\text{dapita} \cdot 3 HCl \cdot 5 H_2O$ zeigen aufgrund des größeren Abstandes der Amine zueinander hingegen keine Stabilisierung über intramolekulare Wasserstoffbrücken und stehen somit im Einklang zu den vergleichsweise weniger basischen pK_S -Werten.

1 Einleitung

1.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt eines der wichtigsten bildgebenden Verfahren in der medizinischen Diagnostik zur Abbildung von Struktur und Form von Gewebe und Organen dar. Ohne den Einsatz schädlicher ionisierender Strahlung können hochaufgelöste dreidimensionale Bilder von Weichgewebe dargestellt werden.^[1] Die physikalische Grundlage für dieses Verfahren bildet die Kernspinresonanz.^[2, 3] Diese beruht auf dem Spindrehimpuls von Atomen mit einem Kernspin ungleich null und dem damit verknüpften magnetischen Moment. Wenn diese in ein äußeres Magnetfeld eingebracht werden, richten sie sich entlang des äußeren magnetischen Feldes aus und können entweder parallel oder antiparallel dazu angeordnet sein. Ein geringer Überschuss richtet sich parallel entlang des äußeren Magnetfeldes aus, da dies etwas weniger Energie benötigt. Wegen des Eigendrehimpulses und der Drehimpulserhaltung kommt es zu einer Präzession der Kernspins um die Richtung des angelegten Magnetfeldes. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Larmorfrequenz genannt und steht in direktem Zusammenhang mit der Magnetfeldstärke; je stärker das Magnetfeld, desto höher die Frequenz. Während sich die magnetischen Kräfte entgegengesetzt ausgerichteter Protonen gegenseitig aufheben, bleibt durch den geringen Überschuss an parallel ausgerichteten Protonen, welche statistisch in der x-y-Ebene verteilt sind, lediglich eine Magnetisierung in z-Richtung und führt zu der sogenannten longitudinalen Magnetisierung (Abbildung 1, a)). Da diese Magnetisierung nicht gemessen werden kann, da sie parallel zum äußeren Magnetfeld liegt, wird senkrecht hierzu ein hochfrequentes Wechselfeld angelegt, dessen Frequenz sich mit der Larmorfrequenz in Resonanz befindet. Hierdurch wird Energie auf die Protonen übertragen, wodurch nun genauso viele Protonen parallel wie antiparallel ausgerichtet sind. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der longitudinalen Magnetisierung. Gleichzeitig sorgt der Radiofrequenzimpuls dafür, dass die Protonen in Phase präzedieren und führt somit zu einer transversalen Magnetisierung in der x-y-Ebene (Abbildung 1 b)). Abhängig von Dauer und Intensität des Radiofrequenzimpulses kann die longitudinale Magnetisierung komplett verschwinden. Sobald das hochfrequente Wechselfeld abgeschaltet wird, nimmt die transversale Magnetisierung wieder ab, da die Protonen wieder außer Phase geraten (transversale Relaxation). Gleichzeitig nimmt die longitudinale Magnetisierung zu, da sich wieder mehr Protonen parallel als antiparallel ausrichten (longitudinale Relaxation) und das ganze System kehrt zurück in seinen Ausgangszustand (Abbildung 1 c-e)).

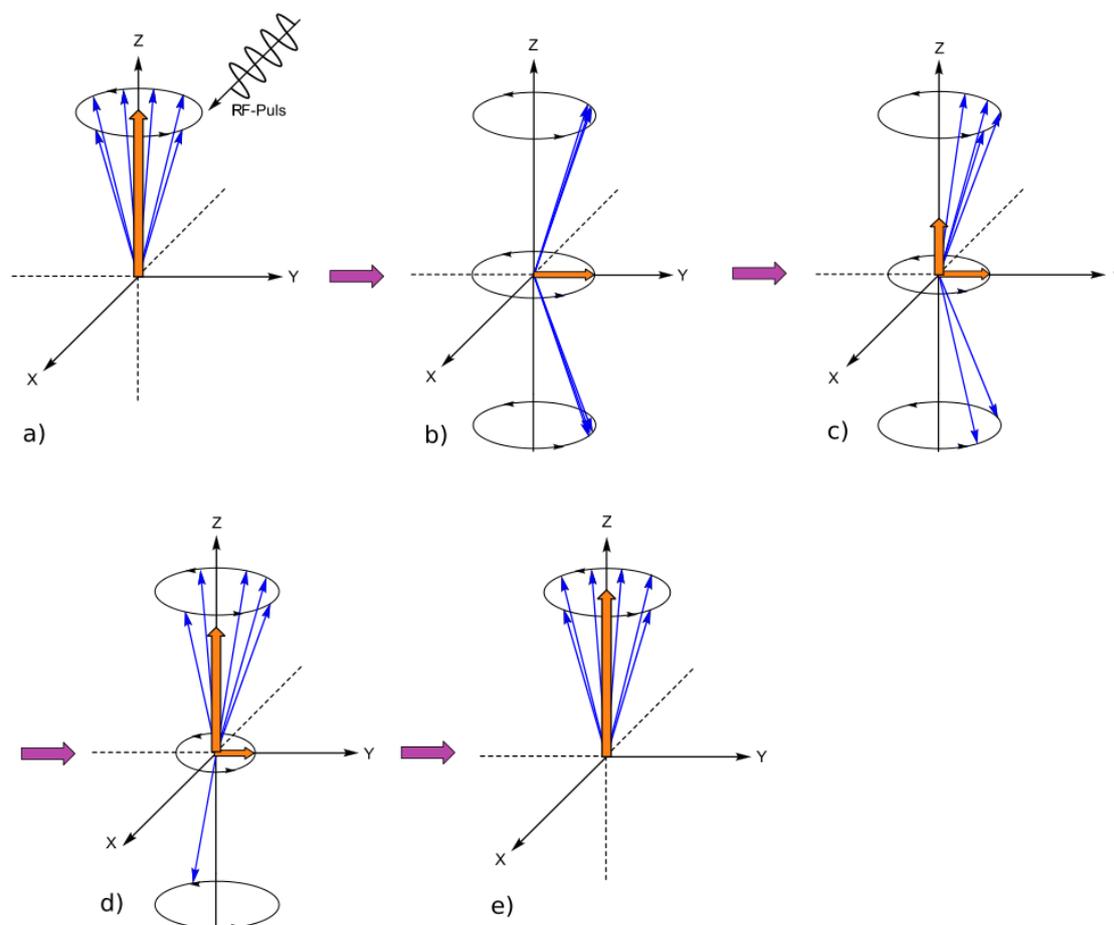


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Vorgangs der Kernspinresonanz nach einem erfolgten Radiofrequenzimpuls.

Wichtig hierbei ist, dass diese beiden Prozesse unabhängig voneinander gleichzeitig ablaufen. Für die Relaxation wird jeweils eine gewisse Zeit benötigt, welche abhängig von der molekularen Umgebung ist und sich somit für die verschiedenen Gewebearten unterscheidet. Die Zeit, welche für die longitudinale Relaxation nach dem Impuls benötigt wird, nennt sich T1-Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation. Weiterhin wird die Abnahme der transversalen Magnetisierung nach dem Impuls, die transversale Relaxationszeit, mit T2 beschrieben und auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet, wobei normalerweise T1 deutlich länger ist als T2. Da es schwierig ist genau fest zu legen, wann die longitudinale und transversale Relaxation beendet ist, sind T1 und T2 nicht als die Zeiten definiert, die eine komplette Relaxation braucht, sondern wie folgt: T1 ist die Zeit, die benötigt wird bis 63 % der longitudinalen Magnetisierung wieder erreicht ist und T2 ist die Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37 % abgenommen hat. Gewebe welche viel Wasser enthalten weisen nun eine längere T1 auf als Gewebe mit wenig Wasser, wie z. B. Fett. Ebenso ist auch T2 für Gewebe mit hohem Wasseranteil deutlich länger. Je nachdem mit welcher Pulssequenz gearbeitet wird können T1-gewichtete oder T2-gewichtete

Aufnahmen erstellt werden, wobei im Zusammenhang mit paramagnetischen Kontrastmitteln T1-gewichtete Messungen von Bedeutung sind. Das heißt, dass die unterschiedlichen Signalintensitäten verschiedener Gewebe, der Kontrast, hauptsächlich auf die Unterschiede in T1 zurückzuführen sind.^[4-6]

1.2 Kontrastmittel für die MRT

Die Verwendung von kontrastverstärkenden Mitteln ist zu einem integralen Bestandteil in der MRT geworden. Alle Kontrastmittel funktionieren über die Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeiten und werden daher als T1- oder T2- Kontrastmittel bezeichnet. Weiterhin kann dies auch über die Kehrwerte von T1 und T2, $1/T1$ und $1/T2$ beschrieben werden, die transversalen und longitudinalen Relaxationsraten. Das Kontrastmittel reichert sich in bestimmten Geweben an und erhöht dort die longitudinalen und transversalen Relaxationsraten der Protonen in der unmittelbaren Umgebung.^[7] Die Relaxivität $r1$ bzw. $r2$, über welche ein Kontrastmittel bewertet wird, wird definiert als die Zunahme der Relaxationsrate (bzw. Verkürzung der Relaxationszeit) in Abhängigkeit von der Konzentration des Kontrastmittels.^[8] Zurzeit verfügbare Kontrastmittel können nach ihren paramagnetischen Eigenschaften und ihrem Effekt auf das aufgenommene Bild eingeordnet werden. Während superparamagnetische Eisenoxidpartikel besonderen Einfluss auf T2 haben und für T2-gewichtete Bilder genutzt werden (als negative Kontrastmittel bezeichnet),^[9, 10] führt die Verwendung von paramagnetischen Substanzen zu T1-gewichteten Aufnahmen (als positive Kontrastmittel bezeichnet).^[11] Metallionen mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen sind paramagnetisch und haben ein permanentes magnetisches Moment. In wässriger Lösung kommt es zu dipolaren, magnetischen Wechselwirkungen zwischen dem magnetischen Moment der paramagnetischen Atome und dem deutlich kleineren magnetischen Moment der umgebenden Protonen. Zufällige Schwankungen dieser dipolaren, magnetischen Wechselwirkungen als Folge von molekularen Bewegungen führen zu einer Verkürzung der longitudinalen und der transversalen Relaxationszeiten der Wasserprotonen.^[4] Im Bereich der paramagnetischen Kontrastmittel sind Gd(III)-Verbindungen von besonderem Interesse.^[12, 13] Aufgrund der sieben ungepaarten Elektronen und dem daraus folgenden hohen paramagnetischen Moment ist Gd^{3+} für die Anwendung als Kontrastmittel besonders geeignet. Ferner zeigt es eine sehr lange elektronische Relaxationszeit, was entscheidend für seine Effizienz als Kontrastmittel ist.^[7] Für den Einsatz als Kontrastmittel kann Gd^{3+} jedoch nicht als freies Ion eingesetzt werden, sondern muss aufgrund seiner hohen Toxizität, diese basiert auf den ähnlichen Ionenradien von Gd^{3+} und Ca^{2+} , von einem Liganden in einem Chelatkomplex

gebunden werden.^[14] Alle neun kommerziell verwendeten Kontrastmittel basieren auf Polyaminopolycarboxylaten als Chelatoren, welche acht koordinierende Gruppen zur Verfügung stellen (Abbildung 2).^[13] Gd^{3+} , welches üblicherweise neunfach koordiniert wird, hat somit noch eine freie Koordinationsstelle für Wasser. Die Relaxivität eines solchen Kontrastmittels ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die gemessene Relaxationsrate setzt sich aus der diamagnetischen und der paramagnetischen Relaxationsrate zusammen, wobei der paramagnetische Teil linear von der Konzentration paramagnetischer Substanzen abhängt und der diamagnetische Teil von der Relaxationsrate des Lösemittels Wasser in Abwesenheit paramagnetischer Substanzen. Der paramagnetische Teil setzt sich aus den Protonenrelaxationen der Wassermoleküle der verschiedenen Sphären zusammen. Es gibt drei verschiedene Koordinationssphären, die innere Koordinationssphäre, sie beinhaltet die Wassermoleküle, welche direkt ans Metallzentrum koordinieren, die zweite Sphäre, welche aus Wassermolekülen besteht, die über Wasserstoffbrücken an den Metallkomplex und eventuelle Gegenionen gebunden sind, und die äußere Sphäre, dem freien Lösungsmittel, welches den Komplex umgibt. Die paramagnetische Relaxation der Wasserprotonen beruht auf den Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Kernspins und dem magnetischen Wechselfeld durch die ungepaarten Elektronen. Dieses wird mit steigendem Abstand schnell kleiner und spezifische Interaktionen, welche die Wasserprotonen in die unmittelbare Umgebung des Metallions bringen, spielen eine sehr wichtige Rolle, um die paramagnetischen Effekte auf das Lösemittel zu übertragen. Entscheidend sind hier also die Bindung des Wassermoleküls in der Inneren Sphäre und der Austausch mit Lösemittelmolekülen. Die umgebenden Lösemittelmoleküle erfahren zusätzlich auch einen paramagnetischen Effekt, wenn sie sich in unmittelbarer Umgebung zum Kontrastmittel befinden. Dieser Effekt wird als Außensphärenrelaxation bezeichnet. Die gesamte paramagnetische Relaxation setzt sich somit aus der Innensphären-, der zweiten Sphären- und Außensphärenrelaxation zusammen. Für die aktuell auf dem Markt befindlichen Gd-Kontrastmittel tragen die Innensphären- und die Außensphärenrelaxivität in etwa zu gleichem Maße zur Gesamtrelaxivität bei. Während der Außensphärenanteil nur schwer beeinflusst werden kann, kann der Innensphärenanteil durch Modifikationen vergrößert werden. Beim Design neuer Gd(III)-haltiger Kontrastmittel liegt der Fokus somit besonders auf der Erhöhung der longitudinalen Relaxationsrate der Wasserprotonen der inneren Koordinationssphäre. Faktoren die dies positiv beeinflussen, sind neben der Wasseraustauschgeschwindigkeit, der Gd-H-Abstand, eine langsame Taumelbewegung des Komplexes, die elektronische Relaxationsrate, sowie die Anzahl der koordinierten Wassermoleküle. Die Protonenrelaxivität der inneren Sphäre ist linear proportional zur Anzahl der Wassermoleküle welche an Gd^{3+} koordiniert sind. So hat das Gd^{3+} -Aquaion acht Wassermoleküle in der inneren Koordinationssphäre und somit eine außerordentlich hohe

Relaxivität, kann aber aufgrund seiner Toxizität nicht eingesetzt werden. Wird die Anzahl von einem koordinierten Wassermolekül auf zwei erhöht, führt dies zu einer Verdopplung der Relaxivität. Relativ einfach verhält es sich auch beim Gd-H-Abstand. Wird dieser kürzer erhöht sich die Relaxivität signifikant, da dieser mit der sechsten Potenz eingeht. Mit den weiteren Faktoren sind die Zusammenhänge komplexer; um eine maximale Relaxivität zu erhalten müssen diese aufeinander optimiert sein.^[4]

Die bisher kommerziell eingesetzten Kontrastmittel sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie beruhen auf zwei Ausgangsverbindungen, dem makrozyklischen dota, aus dem sich die weiteren Makrozyklen ableiten, sowie dem linearen dtpa, aus dem alle anderen linearen Verbindungen abgeleitet sind. Neben der Einteilung in Makrozyklen und lineare Verbindungen, können die Komplexe in ionische und nichtionische Verbindungen eingeteilt werden. Diese Eigenschaft hat einen besonderen Einfluss auf die thermodynamische Stabilität. So zeigen die ionischen Verbindungen allesamt höhere pGd-Werte als die nichtionischen. Somit sind die Komplexe stabiler und es liegt weniger freies Gd^{3+} bei pH 7,4 vor ($pGd = -\log[Gd^{3+}]$ bei pH 7,4, $[Gd^{3+}]_t = 1 \mu M$ und $[L]_t = 10 \mu M$). Im Hinblick auf die thermodynamische Stabilität spielen hier konstitutionelle Unterschiede offensichtlich keine Rolle. Während die Komplexe mit dtpa, dota, hp-do3a, dtpa-bma, dtpa-bmea und bt-do3a relativ hydrophil sind, sich im extrazellulären Raum verteilen und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, haben die Liganden eob-dtpa und bopta lipophile Teile.^[13] Diese aromatischen Gruppen führen zur hepatozellulären Aufnahme und der Verteilung in Gallenblase, Gallengängen und der Eingeweide und eignen sich somit neben der Darstellung der Leber für diese Bereiche.^[15-17] Beim Liganden fosveset konnte durch geeignete Derivatisierung eine starke Bindung an Serum Albumine und somit eine Verteilung im Blutkreislauf ermöglicht werden, welche die Darstellung von Gefäßen erlaubt.^[18, 19]

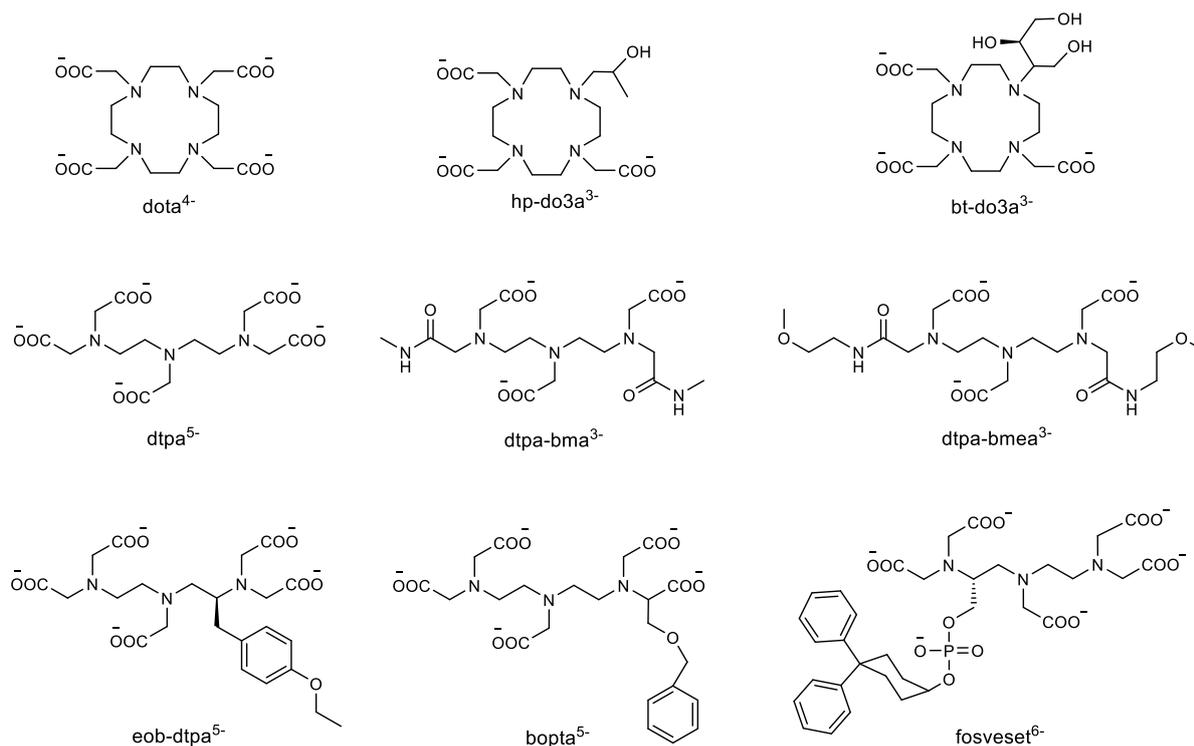


Abbildung 2: Neun Liganden, welche als Gd^{3+} -Komplexe in kommerziell erhältlichen MRT-Kontrastmitteln genutzt werden.

1.3 Stabilität von Kontrastmitteln

Für die Anwendung als Kontrastmittel muss die Komplexierung von Gd^{3+} in vivo besonders stark sein, damit es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen kommt. Daher stand die Stabilität und Inertheit dieser Komplexe im Mittelpunkt vieler Berichte^[20-22]. Mit Auftauchen der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), welche erstmals 1997 in Zusammenhang mit Dialysepatienten registriert wurde und 2006 von zwei unabhängigen Gruppen in Zusammenhang mit der Gabe von Kontrastmitteln bei Nierenpatienten gebracht wurde (insbesondere der nichtionischen Verbindung Gd -dtpa-bma)^[21, 23, 24] entstand erneutes Interesse an der thermodynamischen Stabilität und kinetischen Inertheit der Kontrastmittel.^[25-28] So haben in vitro Studien gezeigt, dass die Makrozyklen eine viel langsamere Kinetik und daraus folgend eine deutlich langsamere Dekomplexierungs- und Transmetallierungsrate im Vergleich zu den linearen Vertretern besitzen. Sie gelten daher als besonders sicher, da die NSF auf eine verlangsamte Ausscheidung des Kontrastmittels zurückzuführen ist, wodurch es bei kinetisch weniger inerten Komplexen zu Transmetallierung mit zweiwertigen Metallionen wie Zn^{2+} , Cu^{2+} , und Ca^{2+} kommt.^[29-31] Somit nimmt das Risiko für eine NSF-Erkrankung bei Verwendung von Kontrastmitteln in der Reihe ionisch-makrozyklisch < nichtionisch-makrozyklisch << ionisch-offenkettig < nichtionisch-offenkettig zu.^[21]

Es gibt drei Hauptfaktoren welche die thermodynamische Stabilität maßgebend beeinflussen^[21, 32]. Hierzu gehört zum einen die Basizität des Liganden. Die Gesamtbasizität, welche durch Addition aller pK_S -Werte erhalten wird, korreliert direkt mit der Intensität der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem Metall und den Donoratomen des Liganden und damit der Stabilität des Komplexes.^[33] Weiterhin spielt der Chelateffekt sowie die Anzahl der gebildeten Chelatringe eine wichtige Rolle, wobei fast immer Chelatfünfringe aufgrund einer geringeren sterischen Spannung am günstigsten sind.^[34] Lediglich für sehr kleine Kationen wie Be^{2+} sind Sechsringe besonders günstig.^[35, 36] Zuletzt ist der Makrozyklische Effekt von Bedeutung, welcher auf der günstigen Vororientierung des Liganden und einer geeigneten Kavität für Gd^{3+} beruht und sich am Beispiel von dota und seiner besonders hohen Stabilität zeigt.^[37, 38]

Eine Vielzahl an Daten zur thermodynamischen Stabilität, der in Abbildung 2 dargestellten Liganden, wurde bisher veröffentlicht, doch unterscheiden sich diese zum Teil sehr stark voneinander (siehe Kapitel 2). Neben unterschiedlichen Bedingungen, wie Konzentrationen und der Art des Inertelektrolyten, wurden auch für gleiche Bedingungen teils sehr unterschiedliche Werte erhalten. Daher ist es bisher nicht möglich, einen direkten Vergleich der thermodynamischen Stabilität der verschiedenen Kontrastmittel anzustellen.

1.4 Design neuer Kontrastmittel

Die zurzeit kommerziell verwendeten Gd-Kontrastmittel sind bezüglich ihrer Relaxivität stark limitiert. Daher ist es nötig, die Verbindungen im Grammmaßstab zu injizieren, um einen ausreichenden Kontrast zu erhalten. Grund für die limitierte Relaxivität sind neben dem Vorhandensein von nur einem Wassermolekül in der inneren Sphäre auch die relativ langsame Wasseraustauschgeschwindigkeit, sowie das geringe molekulare Gewicht und die daraus folgende hohe Taumelgeschwindigkeit.^[12, 39] Durch Änderung des Liganddesigns, der Komplexladung, der Komplexstabilität und der Koordinationsgeometrie und die daraus folgende Optimierung der Anzahl koordinierter Wassermoleküle, der Geschwindigkeit des Wasseraustauschs, der elektronischen Relaxationsrate und der Taumelbewegung, besteht stets Potential zur Entwicklung verbesserter Kontrastmittel. Neben einer sehr guten Wasserlöslichkeit bzw. Hydrophilität, spielt die Osmolarität, diese darf nicht zu hoch sein, eine wichtige Rolle und beeinflusst das Design neuer Kontrastmittel maßgebend.^[40] Um nun die Effizienz eines Kontrastmittels zu erhöhen und zu erreichen, dass bei gleichen Dosen ein deutlich höherer Kontrast, bzw. der Einsatz von geringeren Dosen zum gleichen Kontrast führt, können verschiedene Strategien angewendet werden. Da die Relaxivität von

verschiedenen Faktoren abhängt wie der Molekülgröße, der Steifheit oder möglicher Proteinbindungen, muss diese individuell von Fall zu Fall optimiert werden, da sich diese Faktoren gegenseitig beeinflussen und limitieren. So führt die Einführung von Methylamidgruppen anstelle von Carboxylaten zwar zu einer deutlichen Verlangsamung des Wasseraustauschs^[41], allerdings macht sich dies anhand der Relaxivität nicht bemerkbar, da beide Moleküle von ähnlicher und kleiner Größe sind und die Relaxivität durch die relativ schnelle Taumelbewegung limitiert ist. Werden die Moleküle dann in vivo z.B. an Serum Albumine gebunden, wird das Taumeln deutlich verringert. Nun macht sich die unterschiedliche Wasseraustauschgeschwindigkeit bemerkbar und resultiert in unterschiedlicher Relaxivität.^[12] Auf der anderen Seite wirkt sich die Einführung von Methylamidgruppen positiv auf die Selektivität für Gd^{3+} aus,^[42] sodass die geringere Wasseraustauschgeschwindigkeit in Kauf genommen werden kann, wenn das Kontrastmittel in vivo nicht an Serum Albumine bindet und sich die geringe Wasseraustauschgeschwindigkeit nicht negativ auswirkt. Interessant ist auch, wie selbst Komplexe ohne Wasser in der inneren Koordinationssphäre durch Bindung an Proteine und durch Wechselwirkungen mit Protonen der Proteine und somit der zweiten Koordinationssphäre, sehr hohe Relaxivitäten zeigen. So besteht eine Strategie darin, den Gd-Komplex mit einer großen Proteinoberfläche in Berührung zu bringen, indem der Komplex in einem entsprechenden Molekül eingeschlossen wird, was durch die hohe Anzahl von Protonen in der zweiten Koordinationssphäre zu hohen Relaxivitäten führen kann.^[43] Neben vielfältigen neuen Strategien wurde auch versucht an den Erfolg der klassischen 1:1-Komplexe anzuknüpfen. Es gab viele Versuche, basierend auf den Grundgerüsten der bereits verwendeten Liganden dtpa und dota, durch gezielte Modifizierung, z.B. durch Einführung weiterer C-Atome in das Ligandgrundgerüst, oder Austausch von Carboxylatgruppen gegen Amide, Alkohole, Phosphorsäuren oder Phenole, bessere Kontrastmittel zu erhalten.^[44-48] Es wurde die Anzahl koordinierter Wassermoleküle variiert, wie beim heptadentaten Gd-aazta^[49] oder Gd-PCP2A^[50] oder den hexadentaten Hydroxypyridinonliganden (hopo-Liganden).^[51] Auch dinukleare Komplexe mit erhöhter Anzahl an Wassermolekülen in der inneren Koordinationssphäre wurden entwickelt, welche zwar eine verbesserte Relaxivität aber eine ebenfalls schlechtere thermodynamische Stabilität zeigten.^[52] Eine sehr wichtige Strategie stellt die Verringerung der Taumelbewegungen durch makromolekulare Komplexe dar. So wurden Gd-Komplexe z.B. über kovalente Bindungen in Form von Dendrimeren oder linearen Polymeren zu polynuklearen Strukturen verknüpft.^[53-56] Weitere Forschungsarbeiten gingen in Richtung makromolekularer Gadofullerene,^[57-59] mit Gd-Komplexen beschichteten Goldnanopartikeln,^[60, 61] über superparamagnetische Gadonanotubes^[62, 63], oder den Einschluss von Kontrastmitteln in verschiedenen Formen in die nanoporöse Struktur von Silizium-Mikropartikeln^[64]. Erst kürzlich wurde die bereits erwähnte vielversprechende Klasse

von hopo-Liganden entwickelt, welche verbesserten Kontrast und hohe Stabilität mit Gd^{3+} zeigen. Der sechszählige Ligand stellt ausschließlich Sauerstoffdonoren zur Verfügung, mit welchen das oxophile Gd^{3+} bevorzugt Komplexe bildet. Durch die Absättigung von nur sechs Koordinationsstellen bleiben theoretisch drei Koordinationsstellen für Innensphärenkoordination von Wasser übrig. Weiterhin zeigt der Ligand eine optimale Wasseraustauschgeschwindigkeit und eine lange elektronische Relaxationszeit. Durch Anbinden der Komplexe an Makromoleküle wie z.B. Virus Kapside soll weiterhin der Kontrast durch Verlangsamen der Taumelrate verbessert werden.^[51, 65]

Bei der Suche nach neuen möglichen Liganden für den Einsatz als Gd-Chelatoren lag der Fokus der hier durchgeführten Arbeit vor allem auch in der Bildung neuartiger mehrkerniger Gd(III)-Komplexe, um so durch mehrere Gd-Ionen und mehrere koordinierte Wassermoleküle in nächster Nähe, Komplexe mit besonders hoher Relaxivität zu erhalten. Da die thermodynamische Stabilität eine Grundvoraussetzung für jegliche weitere Untersuchungen darstellt, ist die Wahl an neuen Liganden für stabile Gd-Komplexe beschränkt. Als hartes Kation bildet Gd^{3+} bevorzugt Komplexe mit harten Donoratomen wie Sauerstoff. Die Polyaminopolycarboxylate, welche in den kommerziellen Kontrastmitteln eingesetzt werden, bilden eine gute Basis für stabile Komplexe und wurden auch für die Bildung der mehrkernigen Komplexe ins Auge gefasst.

Es wurden verschiedene Polyamine aufgrund ihrer bisher gezeigten interessanten Eigenschaften ausgewählt und für die Derivatisierung zu Polyaminopolycarboxylaten genutzt. Vielversprechende Ausgangsliganden für die Bildung mehrkerniger Komplexe sind neben den Liganden 1,2*R*,3*S*,4-Tetraaminobuten (etab) und 1,2*S*,3*S*,4-Tetraaminobuten (ttab), die Triamine *cis*-3,5-Diaminopiperidin (dapi) und *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin (dap)

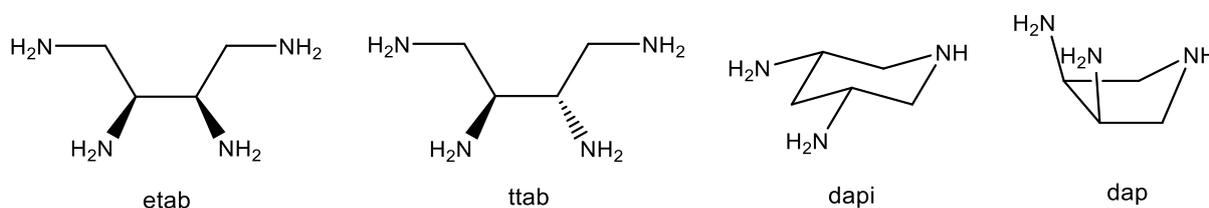


Abbildung 3: Die Polyamine etab, ttab, dapi und dap welche die Basis für weitere Derivatisierung mit Carbonsäuregruppen bilden.

Etab und ttab wurden bisher in den Arbeiten von A. Zimmer eingehend untersucht.^[66] Aufgrund der linearen Struktur der Liganden sind verschiedene Koordinationsmöglichkeiten gegeben und die Bildung mehrkerniger Komplexe, linearer Ketten und Netzstrukturen ist begünstigt, da nicht alle vier Amine gleichzeitig an ein Metallzentrum koordinieren können.

Abbildung 4 zeigt die unterschiedlichen Möglichkeiten einer zweizähligen Koordination und wie diese die Ausbildung polymerer Strukturen begünstigt. Zum einen ist es möglich, dass der Ligand über eine 1,2- und 3,4-Koordination Chelatfünfringe ausbildet, zum anderen kann es über eine 1,3- und 2,4-Koordination zur Ausbildung von Chelatsechsringen kommen.

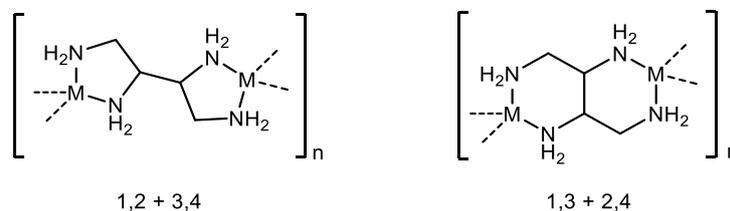


Abbildung 4: Verschiedene Koordinationsmöglichkeiten der Tetraamine etab und ttab.

Die in den Arbeiten von A. Zimmer gebildeten Kristalle zeigen hierbei jeweils eine 1,2+3,4-Koordination, wobei besonders die Strukturen mit Kupfer und Nickel interessante Beispiele darstellen. Mit Nickel bildet sich ein polynuklearer Komplex, wobei acht Nickelatome einen verzerrten Würfel bilden. Die Nickelatome sitzen auf den Ecken und die Kanten werden von zwölf ttab-Molekülen gebildet.

Eine völlig andere dreidimensionale Struktur ergibt sich für den Komplex von Kupfer und etab (Abbildung 5). Wie Nickel wird auch Kupfer von jeweils drei ttab-Molekülen in einer 1:2-Koordination oktaedrisch umfasst, jedoch ergibt sich hier eine unendliche zweidimensionale Netzstruktur aus miteinander verknüpften honigwabenartigen Ringen. Jeder Ring besteht aus sechs Cu(II)-Ionen und sechs verbrückten ttab-Molekülen

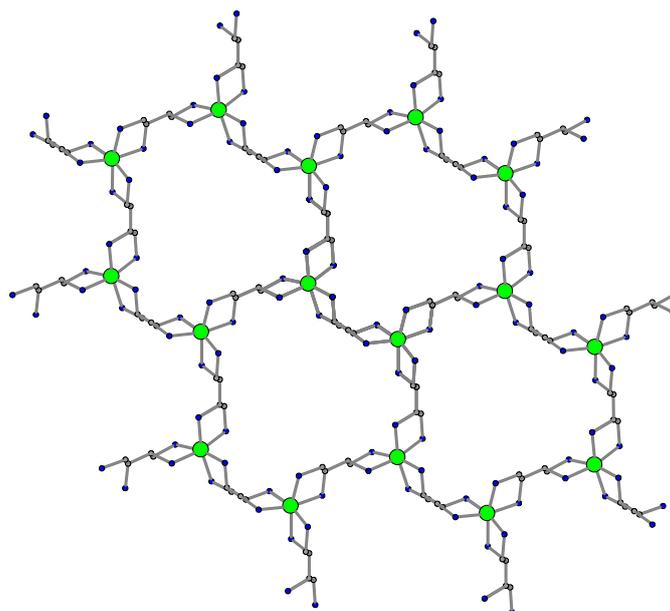


Abbildung 5: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von $[\text{Cu}_2(\text{ttab})_3]\text{Br}_4$.

Werden die Liganden *etab* und *ttab* nun durch geeignete Derivatisierung in Polyaminopolycarboxylate umgewandelt, ist die Ausbildung mehrkerniger Gd-Komplexe gut vorstellbar. Neben der in Abbildung 4 gezeigten Koordination von je zwei Aminen pro Metallzentrum können die Liganden allerdings auch noch Metallkomplexe ausbilden, in welchen je drei Amine an ein Metallzentrum koordinieren und ein Amin eine Brücke zum nächsten Metallzentrum bilden kann oder unkoordiniert bleibt. Eine solche Koordination konnte lediglich mit Co^{3+} als Metallzentrum gefunden werden. Kristalle des Co(III)-Komplexes, welche röntgenkristallographisch untersucht wurden, zeigen zwei *etab*-Moleküle in einer 1,2,3-Koordination welche Co^{3+} oktaedrisch koordinieren. Das vierte Amin ist jeweils protoniert.^[66] Eine solche Koordination von je drei Aminen wäre nach Derivatisierung mit je zwei Carbonsäureresten pro Amin eher ungünstig, da die Koordination von drei Aminen und den entsprechenden sechs Resten zu einer neunfachen Koordination führen würde. Die bisherigen Arbeiten mit den beiden Molekülen zeigen jedoch, dass die Koordination von nur zwei Aminen pro Metall für die meisten bisher untersuchten Metalle bevorzugt wird.

Ein weiterer interessanter Ausgangsligand ist das Triamin *dapi*. Dieses konnte in der Vergangenheit vielfältig derivatisiert werden, wobei unter anderem die Verbindung *saldapi* entstand. Hier sind jeweils die primären Amine mit einer Salicylgruppe derivatisiert. Bei der Umsetzung von *saldapi* und GdCl_3 gelang es Einkristalle zu erhalten, welche einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen wurden und zeigen, dass sich ein trinuklearer Gd-Komplex mit achtfach koordinierten Gd-Atomen ausbildet (Abbildung 75).^[67] Diese sind jeweils von drei N- und fünf O-Atomen koordiniert. Die Existenz dieses polynuklearen Komplexes konnte zwar nur für den Festkörper gezeigt werden, stellt jedoch einen Ansatzpunkt für unterschiedliche Derivatisierungen von *dapi* und der Komplexbildung mit Gd^{3+} dar.

Ein ebenfalls interessantes Polyamin ist das dem *dapi* ähnliche *dap*, welches zwei exocyclische und eine endocyclische Aminogruppe besitzt. Prinzipiell ist es hier möglich, dass alle Amine an ein Metallzentrum koordinieren, wie dies in den Arbeiten von Kuppert am Beispiel eines Co^{3+} -Komplexes gezeigt wurde.^[68] Allerdings ist die Sterik des Liganden hierfür ungünstig, sodass dieser mit verschiedenen Metallen als zweizähliger Ligand Komplexe bildet, bzw. in der Lage ist mehrkernige Strukturen, wie in Abbildung 6 am Beispiel des dreikernigen Cu-Komplexes $[(\text{H}cis\text{-dap})\text{Cu}(\text{OH}_2)_2(\mu\text{-}cis\text{-dap})\text{-Cu}(\text{OH}_2)(\text{SO}_4)_2(\mu\text{-}cis\text{-dap})\text{C}(\text{H}cis\text{-dap})(\text{OH}_2)_2]^{4+}$ gezeigt, zu bilden.^[68] Nach diesem Prinzip ist auch die Bildung von linearen Ketten möglich. Werden die Amine nun mit Carbonsäuren derivatisiert, hat der Ligand acht Koordinationsstellen und könnte unter der Voraussetzung, dass nicht alle Amine an ein Gd^{3+} koordinieren, lineare Ketten mit achtfach koordinierten Gd-Ionen bilden.

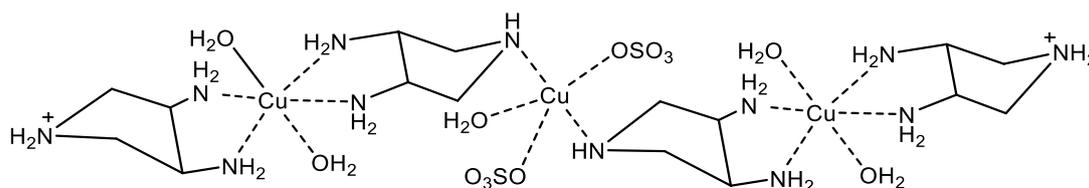


Abbildung 6: Schematische Darstellung der linearen Ketten im Einkristall des Cu-Komplexes von dap.

1.5 Zielsetzung

Bisher gibt es vielerlei Untersuchungen zur Stabilität der auf dem Markt befindlichen neun Kontrastmittel auf Gd-Basis. Jedoch liefern diese teils sehr unterschiedliche Werte, da die Bestimmung der Konstanten nicht unter einheitlichen Bedingungen erfolgte. Mit Auftauchen der NSF und dem erneuten Interesse an der thermodynamischen und kinetischen Stabilität der Kontrastmittel kristallisierte sich immer mehr heraus, dass eine vergleichbare Bestimmung dieser Konstanten essentiell ist. Somit stellte die einheitliche Neubestimmung der pK_S -Werte, sowie der Stabilitätskonstanten einen der beiden Themenkomplexe dieser Arbeit dar. Mittels potentiometrischer Titration sollten die pK_S -Werte, sowie die Stabilitätskonstanten der offenkettigen Liganden dtpa, dtpa-bma, dtpa-bmea, eob-dtpa, bopta und fosveset, sowie der makrozyklischen Liganden dota, hp-do3a und bt-do3a vergleichend untersucht werden und die Bedingungen für eine einheitliche Bestimmung optimiert werden, um so vergleichende Aussagen über die Stabilitäten der Komplexe zu erhalten. Die Stabilitäten der Gd-Komplexe der offenkettigen Liganden sollten mittels kontinuierlicher Titration untersucht werden, wohingegen für die makrozyklischen Komplexe aufgrund ihrer langsamen Kinetik das Batch-Verfahren gewählt wurde. Im zweiten Teil der Arbeit stand die Entwicklung neuer potentieller Liganden für die Bildung von mehrkernigen Gd-Komplexen im Fokus. Aufgrund ihrer interessanten koordinativen Eigenschaften sollten die Tetraamine etab und ttab, sowie die Triamine dapi und dap mit Carbonsäuren derivatisiert werden, die Liganden vollständig charakterisiert und ihre Komplexe mit Gd^{3+} hinsichtlich thermodynamischer Stabilität und Eignung als Kontrastmittel untersucht werden.

2 Vergleichende Studie der thermodynamischen Stabilitätskonstanten kommerzieller Gd(III)-Kontrastmittel

Bisher in der Literatur zu findende Ergebnisse liefern teils sehr unterschiedliche Werte und die Bestimmungen der Konstanten erfolgten nicht unter einheitlichen Bedingungen.^[42, 69-89] Teilweise entstanden Messergebnisse auch unter nicht geeigneten Bedingungen, wie einer 0,1 M Konzentration des Inertelektrolyten bei 10 mM Ligandkonzentration.^[73] Da mittels pH-metrischer Titration Aktivitäten und nicht Konzentrationen gemessen werden, müssen die Aktivitätskoeffizienten und somit die Ionenstärke während der gesamten Titration konstant gehalten werden. Hierbei ist zu beachten, wie stark sich die Ladung während der Titration über einen weiten Bereich ändert. Zu Beginn der Titration sind die dominanten Spezies H_xL^{x-z} nur gering oder gar nicht geladen. Während der Basenzugabe wächst die Ladung mit fortschreitender Deprotonierung drastisch an. Da das Quadrat der Ladung (z^2) in I eingeht ($I=0,5\sum c_i z_i^2$) steigt dieses z. B. für H_5L im Verlauf der Titration von 0 auf 25. Eine Konstanthaltung der Ionenstärke erfordert deshalb mindestens einen fünfzigfachen, besser hundertfachen Überschuss an Inertelektrolyten. Für $I = 0,1$ M ist somit die Totalkonzentration des untersuchten Liganden auf ≤ 1 mM beschränkt. Eine Ligandkonzentration von 6 - 10 mM bei 0,1 M Konzentration des Inertelektrolyten wie von Burai et al. verwendet, entspricht hingegen teilweise nur einem zehnfachen Überschuss und gewährleistet somit keine konstante Ionenstärke.

Mittels potentiometrischer Titration wurden die pK_S -Werte und die Stabilitätskonstanten der offenkettigen Liganden dtpa, dtpa-bma, dtpa-bmea, eob-dtpa, bopta und fosveset, sowie der makrozyklischen Liganden dota, hp-do3a und bt-do3a in verschiedenen Medien vergleichend untersucht. Teile der Ergebnisse wurden dabei mit Unterstützung von Andreas Karpf^[90] und Tim Scharding^[91] erhalten.

Es wurde im 0,1 M KCl, im 1 M KCl und zuletzt im 1 M TMACl Medium gemessen, da sich herausstellte, dass nur dieses sich für die vergleichende Untersuchung eignet. Auffällig ist besonders die Problematik der basischen pK_S -Werte der Makrozyklen, da hier die experimentell bestimmten Werte stark schwanken. Wichtig war somit eine einheitliche Bestimmung aller Werte unter gleichen Bedingungen, damit ein direktes Gegenüberstellen möglich ist und vergleichende Aussagen über die Stabilitäten der Komplexe getroffen werden können.

Das grundlegende Problem besteht darin, dass bei der Titration einer Säure mit $\log K_{\text{HL}} > 11$, unter Verwendung von 0,1 M KOH, nur ein sehr geringer Teil von HL deprotoniert wird. Unterhalb davon führt die Basenzugabe zu einer teilweisen Deprotonierung und der Verbrauch von OH^- bewirkt eine pH-Absenkung. Deutlich darüber, wenn der $\log K_{\text{HL}}$ bei 12 liegt, ergibt sich nur noch eine sehr geringfügige Absenkung des pH-Wertes, welche kaum noch gemessen werden kann und die so erhaltenen Werte unterliegen einem großen Fehler. Durch Erhöhung der HL-Konzentration sind insgesamt mehr Protonen in Lösung und die daraus folgende pH-Absenkung wird verstärkt, so dass basischere $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte erfasst werden können. Wie zuvor beschrieben, muss hierfür allerdings die Ionenstärke erhöht werden. Weiterhin ist der ermittelte $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert direkt vom verwendeten $\text{p}K_{\text{W}}$ abhängig. Die Arbeiten von A. Jochem zeigten bereits, dass bei den Liganden dota, bt-do3a und eob-dtpa ein teils starker Einfluss des $\text{p}K_{\text{W}}$ auf den basischsten $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert vorliegt.^[92] Insbesondere beim Ligand bt-do3a war es nicht möglich mittels literaturbekanntem $\text{p}K_{\text{W}}$ von 13,78^[93] die Titrationskurven auszuwerten. Bei den anderen Liganden zeigten sich deutliche Abweichungen des basischsten $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wertes nach oben. Der experimentell bestimmte $\text{p}K_{\text{W}}$ der verwendeten Elektrode weicht leicht von 13,78 ab und liegt etwas höher, zwischen 13,80 und 13,82. Für niedrigere $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte macht sich dies normal nicht bemerkbar, doch bei sehr basischen $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werten im Bereich ab 11, wo nur wenige Prozent an freiem Ligand vorliegen, wirken sich diese geringen Abweichungen stark aus. Abbildung 7 zeigt eine typische Titrationskurve von hp-do3a im basischen Bereich. Die Symbole entsprechen den gemessenen Werten, die blaue Linie der erhaltenen Regression bei Vorgabe des tatsächlich von der Elektrode gemessenen $\text{p}K_{\text{W}}$ und die rote Linie der Regression beim Ändern des $\text{p}K_{\text{W}}$ auf den Literaturwert von 13,78, ohne dass im Vergleich zum blauen Linie die $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte neu angepasst wurden. Es ist zu sehen, dass bei Angabe des $\text{p}K_{\text{W}}$ von 13,78 die Kurve nach unten abweicht. Soll diese Kurve nun an die gemessenen Punkte angepasst werden, kann dies nur geschehen, indem der basische $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert, welcher eigentlich bei etwa zwölf liegt vom Programm nach oben korrigiert wird, da so der Anteil an freiem Liganden im betrachteten Bereich sinkt. Damit reduziert sich die Pufferwirkung durch die Deprotonierung des LH-Teilchens und die Kurve kann nach oben an die gemessenen Werte angepasst werden. Somit liefert die Auswertung unter einem $\text{p}K_{\text{W}}$ von 13,78 einen zu hohen Wert, was teilweise so weit geht, dass der Wert in den Bereich um 20 steigt, oder das Programm abstürzt. Die Abweichungen beider Regressionen sind zwar nur sehr gering, da aber nur wenige Prozent an freiem Liganden vorliegen machen diese sich so stark bemerkbar.

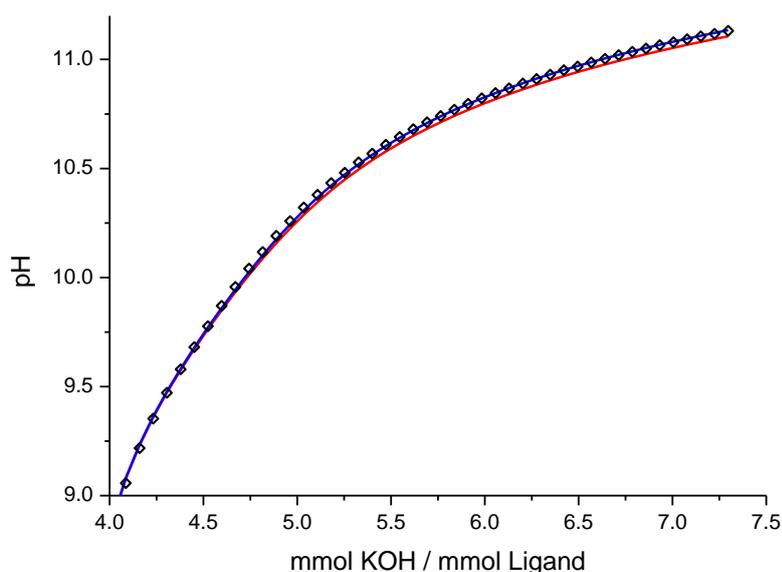


Abbildung 7: Titrationsverlauf von hp-do3a im basischen Bereich. Die Rauten stellen die gemessenen Punkte dar, die blaue Linie den Fit unter $pK_W=13,81$ und die rote Linie die Änderung des Fits bei Änderung des pK_W auf 13,78.

Um dieses Problem zu umgehen und eine Vergleichbarkeit aller gemessenen Werte, auch mit denen die bereits in der Arbeit von A. Jochem ermittelt wurden, zu gewährleisten, wurden alle Messungen unter Angabe des experimentell ermittelten pK_W ausgewertet. Zu bemerken ist, dass auch bei modernen Auswerteverfahren etwaige Fehler des pK_W außer Acht gelassen werden^[94] und die Verwendung des literaturbekannten Wertes von 13,78 für das 0,1 M KCl Medium empfohlen wird. Da das Ziel dieser Messungen aber nicht die Ermittlung eines möglichst exakten pK_W -Wertes ist, sondern eine möglichst genaue Messung der pH-Differenz zwischen Blank- und HL-Lösung (ΔpH), und es durch geringe Abweichungen im pK_W der Elektrode zu deutlichen Auswirkung kommt, scheint es sinnvoller durch die Titration einer blanken Lösung den pK_W experimentell zu bestimmen und diesen Wert für die Auswertung der pK_S -Wert-Bestimmung zu verwenden.

Die Stabilität der Gd-Komplexe der offenkettigen Liganden konnte mittels kontinuierlicher Titration untersucht werden, wohingegen die makrozyklischen Komplexe aufgrund ihrer langsamen Kinetik mittels Batchverfahren untersucht wurden.^[95] Zur Bestimmung der pK_S -Werte und der Stabilitäten der offenkettigen Liganden wurden sofern nicht anders erwähnt jeweils sechs Titrations durchgeföhrt, bei Bestimmung der Stabilitäten der makrozyklischen Liganden über das Batchverfahren zwei.

2.1 Isolierung der Liganden hp-do3a, fosveset und dtpa-bmea

Einige der zu untersuchenden Liganden wurden in Form der Kontrastmittel zur Verfügung gestellt und mussten hieraus zunächst isoliert werden. Entscheidend ist dabei, dass Gd^{3+} mit Oxalat einen unlöslichen Komplex bildet und durch Zugabe von Oxalsäure somit vollständig gefällt werden kann. Um eine vollständige Fällung sicherzustellen, wurden jeweils 3 äq. Oxalsäure eingesetzt und die überschüssige Oxalsäure anschließend entfernt. Fosveset und hp-do3a wurden 24 h bei 70 °C bzw. 100 °C mit Oxalsäure umgesetzt, wohingegen dtpa-bmea aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Säure bei RT umgesetzt wurde. Bei fosveset wurde nach Zugabe von Oxalsäure der pH-Wert mit KOH auf ca. 3,5 eingestellt, da fosveset im stark sauren Milieu ausfällt und somit nicht vom gefällten Oxalatkomplex abgetrennt werden kann. Ist die Lösung allerdings nicht sauer genug, fällt Gd^{3+} nicht vollständig als Oxalatkomplex aus, sondern etwas Gd(fosveset) bleibt in Lösung, was sich anschließend im 1H -NMR Spektrum zeigt. Nach 24 h wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und zur Fällung von fosveset aus der Lösung langsam unter Rühren HCl zugetropft. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert und im NMR-Spektrum auf Vorhandensein von Gd geprüft. War dieses noch vorhanden, musste fosveset gelöst werden und eine erneute Fällung mit Oxalsäure durchgeführt werden. Aufgrund dieser Problematik, erforderte die Isolierung von reinem fosveset etwas Mühe und die Fällung mit Oxalsäure musste oft mehrfach durchgeführt werden. Die Liganden dtpa-bmea und hp-do3a wurden in reiner Form erhalten, indem nach Abfiltrieren des Oxalatkomplexes die erhaltenen Lösungen über einen Kationenaustauscher gereinigt wurden.

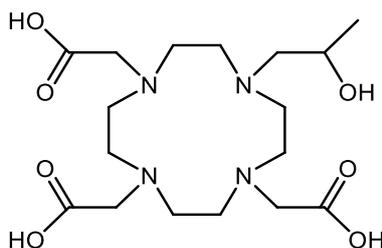
2.2 Titrations im 0,1 M KCl Medium

Zunächst wurden die Liganden hp-do3a, dtpa-bmea, und fosveset im 0,1 M KCl Medium, ergänzend zu den bereits in der Arbeitsgruppe durchgeführten Messungen der Liganden dtpa, dtpa-bma, eob-dtpa, dota und bt-do3a, untersucht.^[92] Die Ligand und Gd^{3+} Konzentrationen betragen jeweils 1 mM. Die Messungen wurden bei 25 °C unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Alle Messungen bis auf die Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} und hp-do3a wurden als kontinuierliche Titrations durchgeführt. Die Untersuchungen der Komplexstabilitäten von Gd^{3+} mit dtpa-bmea und fosveset erfolgten als Konkurrenztitration mit edta. Zusätzlich wurde die pK_S -Wert-Bestimmung für bt-do3a noch einmal mit einer Ligandkonzentration von 2 mM wiederholt, da die späteren Messungen im 1 M TMACl Medium zeigten, dass der im 0,1 M KCl Medium

erhaltene Wert mit 12,6 zu hoch liegt. Mit einer etwas höheren Konzentration von 2 mM kann auch eine etwas höhere Konzentration an freiem Liganden erhalten und so der Wert besser bestimmt werden.

2.2.1 Hp-do3a

Bestimmung der pK_S -Werte von hp-do3a



Beim Ligand hp-do3a handelt es sich um ein makrozyklisches Derivat von dota mit vier Aminogruppen und drei Carbonsäuregruppen, der Ligand kann somit maximal siebenfach protoniert vorliegen. Bei der Bestimmung der pK_S -Werte zeigt sich, dass die Bestimmung des basischsten pK_S -Wertes aufgrund der zuvor beschriebenen Zusammenhänge, problematisch ist, da der letzte pK_S -Wert sehr hoch liegt.

Tabelle 1 zeigt die ermittelten Werte für hp-do3a. Es konnten im untersuchten pH-Bereich insgesamt vier pK_S -Werte erhalten werden, wobei sich der unterschiedliche pK_W nur auf den basischsten Wert auswirkt und sich mit einer Differenz von knapp 0,6 deutlich bemerkbar macht.

Abbildung 8 zeigt die Teilchenverteilung der pK_S -Wert-Bestimmung von hp-do3a unter Verwendung des experimentellen pK_W . Es ist zu sehen, dass die Spezies LH₂ im physiologisch relevanten pH-Bereich die Hauptspezies ist. Zum Ende der Titration liegen knapp 20 % freier Ligand vor. Dies ist gerade ausreichend für eine genaue Bestimmung des letzten pK_S -Wertes und hält somit den Fehler des Wertes gering. Im Vergleich hierzu musste für den Ligand bt-do3a aufgrund des noch basischeren pK_S -Werts von 12,61 und darausfolgend nur etwa 5 % freier Ligand das Teilchenmodell geändert werden. Hierzu wird LH als L definiert und L als LH₋₁, wodurch der Fehler für die anderen Werte gering bleibt, da diese nun auf dem neu definierten L aufbauen und der relativ große Fehler dann nur bei LH₋₁ auftritt.^[92]

Tabelle 1: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von hp-do3a bei $T = 25^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl	
c(L) [mmol/L]	1	
c(H) [mmol/L]	6	
Titrationmittel	0,1 M KOH	
Titrationmethode	kontinuierlich	
Startvolumen [mL]	50	
gemessener pH-Bereich	2,69-11,14	
Anzahl der Messpunkte	100	
Mischzeit pro Punkt [s]	120	
Anzahl der Messungen	6	
pK_W	13,78	13,81
$pK_{S1}, pK_{S2}, pK_{S3}$	<3,25	<3,25
pK_{S4}	3,25(2)	3,25(2)
pK_{S5}	4,15(2)	4,15(2)
pK_{S6}	9,57(2)	9,58(2)
pK_{S7}	12,4(1)	11,70(4)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[\text{LH}_{x-i}] \cdot [\text{H}]}{[\text{LH}_{(x+1)-i}]}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

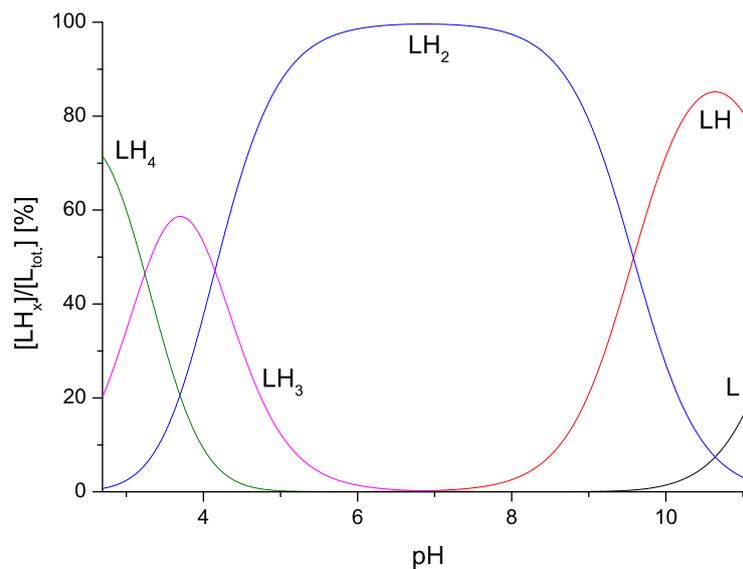


Abbildung 8: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung von hp-do3a bei $I = 0,1 \text{ M KCl}$ und $T = 25^\circ\text{C}$.

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit hp-do3a

Aufgrund der sehr langsamen Kinetik der Komplexbildung konnte die Bestimmung der Stabilitätskonstanten nicht über eine kontinuierliche Titration erfolgen, sondern erfolgte über das Batchverfahren. Hierzu wurden in 36 luftdicht verschlossenen Gefäßen jeweils 10 ml der Titrationslösung mit entsprechender Menge an 0,1 M KOH versetzt und unter Stickstoffatmosphäre gehalten. Die Gleichgewichtseinstellung wurde regelmäßig überprüft, indem mittels pH-Elektrode der pH-Wert von vier ausgewählten Gläschen überprüft wurde. Da bei Bildung des Komplexes Protonen frei werden, sinkt dieser so lange bis sich das System im Gleichgewicht befindet. Aufgrund von Beschreibungen in der Literatur, nach welchen die Einstellung des Gleichgewichts mehrere Wochen benötigt, wurde erst ab Tag acht gemessen. Nach Tag 8 bis Tag 25 war jedoch kein signifikanter Abfall des pH-Werts mehr in dem darauffolgenden Zeitraum festzustellen und das System befand sich schon im Gleichgewicht.

Abbildung 9 zeigt die erhaltene Titrationskurve sowie die dazugehörige Teilchenverteilung. Die letzten drei Punkte, welche rot markiert sind, wurden bei der Auswertung nicht mit einbezogen. Hier kommt es zur Bildung eines deprotonierten $Gd(\text{hp-do3a})$ -Teilchens, wodurch es zur Absenkung des pH-Werts kommt. Da jedoch in diesem Bereich nur drei Punkte aufgenommen wurden, wurde auf die Einbeziehung eines deprotonierten Teilchens verzichtet.

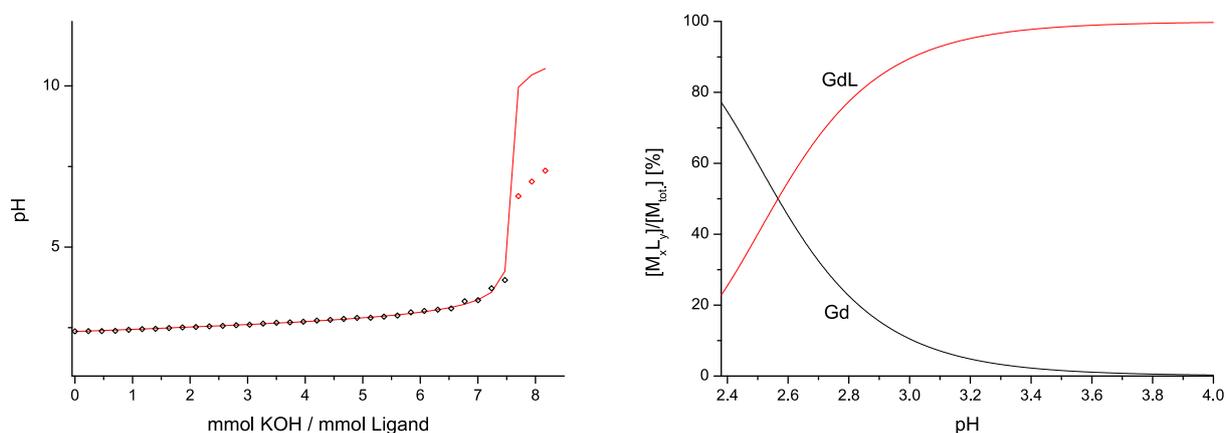


Abbildung 9: Titrationsverlauf und Teilchenverteilung für Gd^{3+} und hp-do3a. Links die Messpunkte der Titration und der mit Hyperquad berechnete Fit. Rechts die mit Hyss berechnete Teilchenverteilung. $I = 0,1$ M KCl und $T = 25$ °C.

Ähnlich wie bei bt-do3a liegt zu Beginn eine ausreichend große Menge an freiem Metall von knapp 80 % vor, sodass die direkte Bestimmung der Stabilitätskonstante ohne Konkurrenzligand möglich ist. Anders ist der Fall bei dota. Dort liegen bei den Messungen von A. Jochem unter gleichen Bedingungen nur geringe Mengen an freiem Metall zu Beginn

der Titration vor, was die Bestimmung sehr fehleranfällig macht und im Rahmen einer einheitlichen Bestimmung unter diesen Bedingungen nochmal als Konkurrenztitration durchgeführt werden müsste.

Tabelle 2: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von hp-do3a bei T = 25°C.

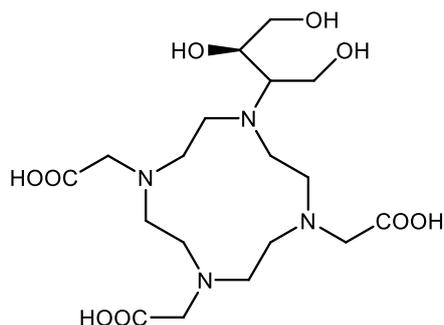
Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	6,8
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	diskontinuierlich
Startvolumen [mL]	10
gemessener pH-Bereich	2,38-7,37
Anzahl der Messpunkte	36
Mischzeit pro Punkt [d]	25
Anzahl der Messungen	1
pK_W	13,81
$\log\beta_{110}$	21,8(1)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

2.2.2 Bt-do3a

Bestimmung der pK_S -Werte von bt-do3a



Da die bereits bestimmten Werte für bt-do3a aus der Arbeit von A. Jochem nach Vergleich mit den später erhaltenen Werten im 1 M TMACl Medium deutlich zu hoch liegen, wurden diese Messungen noch einmal wiederholt. Um ein sichereres Ergebnis zu erhalten, wurde die Ligandkonzentration auf 2 mM erhöht. Durch die höhere Konzentration des LH-Teilchens kann bei der Deprotonierung, wie zuvor ausführlich diskutiert, eine deutlichere pH-Absenkung erzielt werden. Dadurch wird ein niedrigerer letzter pK_S -Wert erhalten, welcher auch besser zu dem im 1 M TMACl Medium bestimmten Wert passt. Es wurden 2

Äquivalente Protonen zugegeben, da der Ligand nur dreifach protoniert vorliegt. Im Vergleich mit dem von Jochem bestimmten Wert von 12,61 liegt der Wert hier mit 12,11 unter Verwendung des experimentell erhaltenen pK_W deutlich niedriger und in guter Übereinstimmung mit dem im 1 M TMACl Medium gemessenen Wert von 12,15.

Tabelle 3: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von bt-do3a bei $T = 25\text{ °C}$.

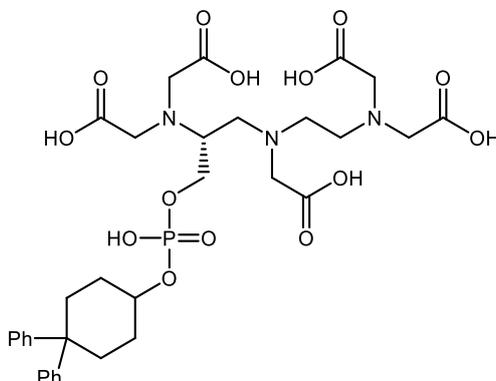
Inertelektrolyt	0,1 M KCl	
c(L) [mmol/L]	2	
c(H) [mmol/L]	5	
Titrationmittel	0,1 M KOH	
Titrationmethode	kontinuierlich	
Startvolumen [mL]	50	
gemessener pH-Bereich	2,63-11,13	
Anzahl der Messpunkte	100	
Mischzeit pro Punkt [s]	100	
Anzahl der Messungen	5	
pK_W	13,78	13,80
$pK_{S1}, pK_{S2}, pK_{S3}$	< 3,03	< 3,03
pK_{S4}	3,03(1)	3,03(1)
pK_{S5}	4,15(1)	4,15(1)
pK_{S6}	9,30(1)	9,30(1)
pK_{S7}	12,5(1)	12,11(3)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[LH_{x-i}] \cdot [H]}{[LH_{(x+1)-i}]}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

2.2.3 Fosveset

Bestimmung der pK_S -Werte von fosveset



Der Ligand fosveset besitzt drei Aminogruppen und fünf Carbonsäuregruppen, sowie einen Phosphorsäurediester und kann somit maximal neunfach protoniert vorliegen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von fosveset im sauren pH-Bereich, wurde der Ligand nach Einwaage in den Kolben über Nacht im Ultraschallbad gelöst und leicht erwärmt.

Tabelle 4: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von fosveset bei $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl	
c(L) [mmol/L]	1	
c(H) [mmol/L]	6,7	
Titrationmittel	0,1 M KOH	
Titrationmethode	kontinuierlich	
Startvolumen [mL]	50	
gemessener pH-Bereich	2,59-10,74	
Anzahl der Messpunkte	100	
Mischzeit pro Punkt [s]	100	
Anzahl der Messungen	6	
pK_W	13,78	13,82
$pK_{S1}, pK_{S2}, pK_{S3}, pK_{S4}$	< 2,46	< 2,46
pK_{S5}	2,46(3)	2,46(3)
pK_{S6}	3,02(2)	3,02(2)
pK_{S7}	4,45(1)	4,45(1)
pK_{S8}	8,67(1)	8,67(1)
pK_{S9}	11,10(2)	10,97(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [\text{LH}_{x-i}] \cdot [\text{H}] \cdot [\text{LH}_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Tabelle 4 zeigt die für fosveset bestimmten pK_S -Werte. Wie hier zu sehen liegt der basischste pK_S -Wert niedriger als bei den Makrozyklen, was den Einfluss des pK_W -Werts deutlich verringert, sodass die Differenz der pK_S -Wert nur noch bei 0,13 liegt. Im untersuchten pH-Bereich können fünf pK_S -Werte somit problemlos bestimmt werden.

Abbildung 10 zeigt die Teilchenverteilung von fosveset. Zu Beginn der Titration liegen etwa 50 % der fünffach protonierten Spezies vor, was eine genaue Bestimmung des entsprechenden pK_S -Werts erlaubt. Die Hauptspezies im physiologisch relevanten pH-Bereich ist das zweifach protonierte Teilchen. Bis zum Ende der Titration liegen ca. 40 % freier Ligand vor, was ebenfalls ausreichend für eine zuverlässige Bestimmung ist.

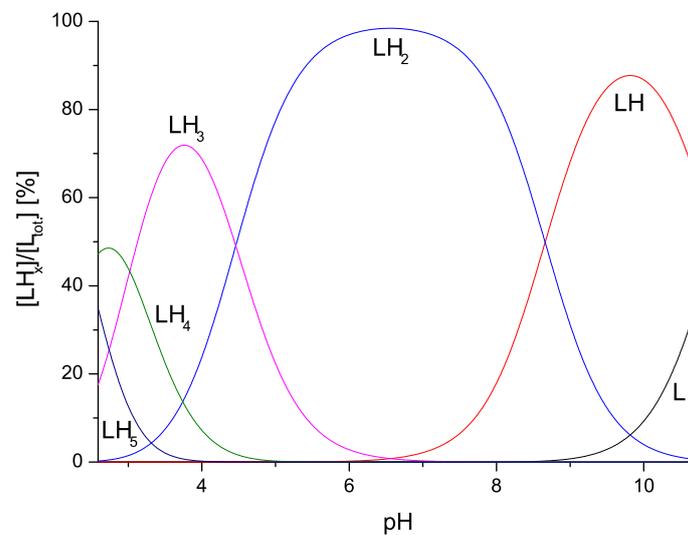


Abbildung 10: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von fosveset bei $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ und $I = 0,1 \text{ M KCl}$.

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit fosveset

Die Untersuchung der Stabilitätskonstante des Gd^{3+} -Komplexes erfolgte über eine Konkurrenztitration mit edta, da zu Beginn der Titration nicht ausreichend freies Metall vorliegt, um diese direkt zu bestimmen. Abbildung 11 zeigt die Teilchenverteilung der Konkurrenztitration. Es ist zu sehen, dass zu Beginn bei pH 2,3 etwas mehr Gd-edta als Gd-fosveset vorliegt, es bei steigendem pH aber relativ schnell zum Austausch von edta und fosveset kommt und bei pH 4 schon 90 % des Gd^{3+} als Gd-fosveset vorliegt.

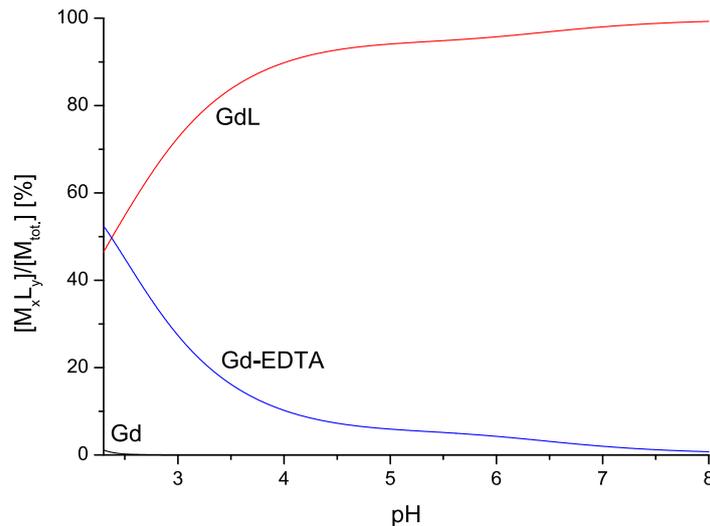


Abbildung 11: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung aus der Titration von Gd^{3+} mit fosveset und edta als Konkurrenztitration im Verhältnis 1:1:1 bei $I = 0,1 \text{ M KCl}$ und $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Erklären lässt sich dies anhand der pK_S -Werte und der Stabilitäten. Der Gd-fosveset Komplex hat die deutlich höhere Stabilität mit 23,21 (Tabelle 5) gegenüber Gd-edta mit 17,36, jedoch hat fosveset auch die basischeren pK_S -Werte. Im stark Sauren gewinnt somit Gd-edta, da edta leichter deprotoniert wird. Steigt jedoch der pH, gewinnt fosveset, da es stabilere Komplexe bildet.

Tabelle 5: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von fosveset bei $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

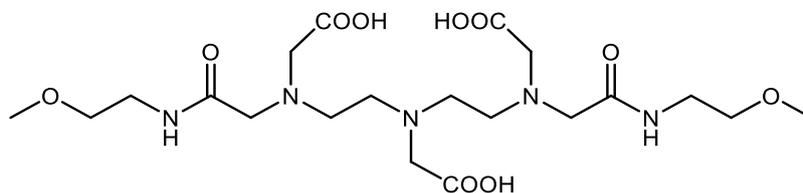
Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(M) [mmol/L]	1
c(edta) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	8,9
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,30-9,50
Anzahl der Messpunkte	85
Mischzeit pro Punkt [s]	600
Anzahl der Messungen	6
pK_w	13,82
$\log\beta_{110}$	23,21(4)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

2.2.4 Dtpa-bmea

Bestimmung der pK_S -Werte von dtpa-bmea



Dtpa-bmea ist ein Amidderivat von dtpa, hat drei Amin- sowie drei Carbonsäurefunktionen und kann in wässriger Lösung maximal sechsfach protoniert vorliegen. Die Amide können unter den gegebenen Bedingungen allerdings weder als Säure noch als Base reagieren. Da der Ligand stark hygroskopisch ist wurde zunächst eine Stammlösung hergestellt. Wie in Tabelle 6 zu sehen, liegt der basischste pK_S -Wert deutlich niedriger, als dies bei fosveset und hp-do3a der Fall ist, sodass der pK_W -Wert hier keinen Einfluss mehr auf die Werte hat und somit die Werte nur unter experimentell ermitteltem pK_W aufgeführt werden.

Tabelle 6: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dtpa-bmea bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	6
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,57-10,91
Anzahl der Messpunkte	100
Mischzeit pro Punkt [s]	100
Anzahl der Messungen	6
pK_W	13,81
pK_{S1}, pK_{S2}	<2
pK_{S3}	2,0(1)
pK_{S4}	3,44(4)
pK_{S5}	4,51(4)
pK_{S6}	9,32(3)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[LH_{x-i}] \cdot [H]}{[LH_{(x+1)-i}]}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Im untersuchten pH-Bereich können vier pK_S -Werte bestimmt werden. Der pK_{S3} liegt mit 2,0 und somit 18,5 % des LH_4 -Teilchens zu Beginn der Titration gerade noch in ausreichender Menge vor um bestimmt zu werden. Die Hauptspezies im physiologisch relevanten pH-Bereich ist hier, aufgrund der allgemein deutlich niedrigeren pK_S -Werte als bei hp-do3a und fosveset, das LH-Teilchen. Aufgrund des niedrigen basischen pK_S -Werts liegt am Ende der Titration bei pH 10,91 fast ausschließlich freier Ligand vor, die Bestimmung des entsprechenden pK_S -Wertes stellt somit kein Problem dar.

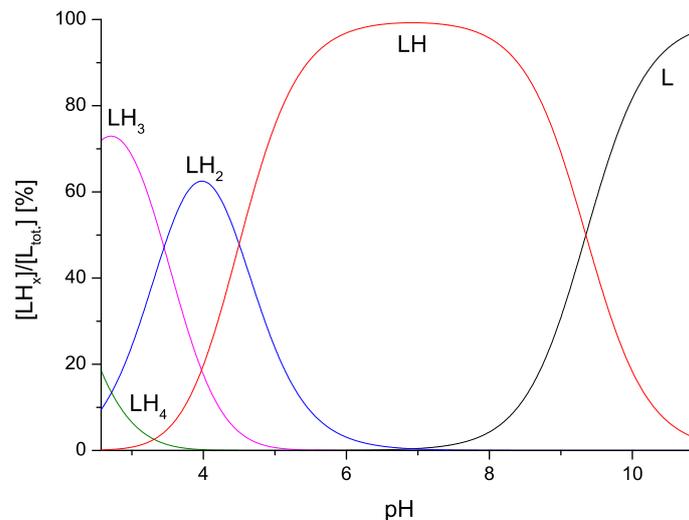


Abbildung 12: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von dtpa-bmea bei $T = 25\text{ °C}$ und $I = 0,1\text{ M KCl}$.

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit dtpa-bmea

Wie auch bei fosveset muss die Stabilitätskonstante des Gadoliniumkomplexes über eine Konkurrenztitration mit edta bestimmt werden, da nicht ausreichende Mengen an freiem Metall zu Beginn der Titration vorliegen. Bei dem sehr ähnlichen Liganden dtpa-bma gelang dies nicht,^[92] da es zu keiner Gleichgewichtseinstellung innerhalb der untersuchten Mischzeiten bis 800 s kam. Analog verhält es sich im Fall von dtpa-bmea, hier erfolgte bis 2000 s Mischzeit keine Gleichgewichtseinstellung. Abbildung 13 zeigt eine Hin- und Rücktitration für eine Mischzeit von 600 s. Die Hintitration wird durch die schwarzen Symbole dargestellt und weicht im Pufferbereich zwischen pH 5 und 7 ins Basische ab, wohingegen bei der Rücktitration die Werte etwas zu sauer sind. Erklären lässt sich dies anhand der pK_S -Werte und Stabilitäten der zwei Liganden. Im sauren pH-Bereich überwiegt der $Gd(dtpa-bmea)$ Komplex, da dtpa-bmea die niedrigeren pK_S -Werte hat. Wird die Lösung nun basischer bildet sich langsam der $Gd(edta)$ -Komplex, da dieser die höhere Stabilität

aufweist. Werden die pK_S -Werte der Liganden betrachtet wird klar, dass der Austausch von Gd^{3+} von dtpa-bmea zu edta, eine Absenkung des pH-Werts und das Auftreten von einem Puffergebiet bewirkt. Dtpa-bmea, welches im pH-Bereich des Puffergebietes hauptsächlich als LH-Teilchen vorliegt, wird frei und nimmt ein Proton auf, wohingegen edta, welches hauptsächlich als LH und LH_2 vorliegt, durch die Komplexbildung deprotoniert wird und mehr Protonen freigibt, als von dtpa-bmea aufgenommen werden. Da die Einstellung des Gleichgewichts durch den Austausch von Gd^{3+} offensichtlich langsamer als die Mischzeit ist, liegt somit der pH im Pufferbereich bei der Hintitration etwas zu basisch. Analoges gilt für die Rücktitration, wo edta freigesetzt wird und mehr Protonen aufnimmt als von dtpa-bmea freigegeben werden, wodurch die Säurezugabe abgepuffert wird. Durch die zu langsame Gleichgewichtseinstellung weicht die Kurve ins Saure ab da weniger abgepuffert werden kann.

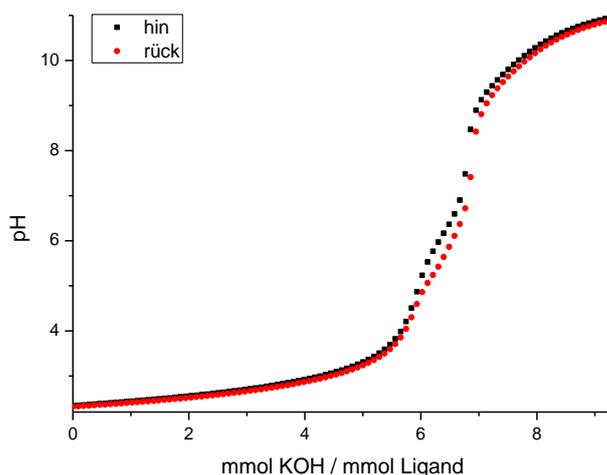


Abbildung 13: Hin- und Rücktitration der Konkurrenztitration von Gd^{3+} mit dtpa-bmea und edta ($T = 25\text{ °C}$, $I = 0,1\text{ M KCl}$) bei 600 s Mischzeit. Die schwarzen Vierecke entsprechen der Hintitration, die roten Kreise der Rücktitration.

Um die Reaktion ins Gleichgewicht zu bringen müsste die Mischzeit deutlich erhöht werden und eine diskontinuierliche Titration durchgeführt werden. Da die pK_S -Wert-Bestimmungen von dota, hp-do3a, bt-do3a und eob-dtpa sich im basischen Bereich als problematisch und stark abhängig vom pK_W erwiesen und nur geringe Mengen an freiem Liganden vorliegen, ist unter den gewählten Bedingungen eine Belastbarkeit der Werte nicht im gewünschten Maß gegeben. Daher wurde nicht weiter auf die Bestimmung der Stabilitätskonstante von $Gd(dtpa-bmea)$ eingegangen und auch der Ligand bopta wurde nicht untersucht, da dieser nur sehr aufwendig aufzureinigen ist. Um eine bessere Bestimmung der basischen pK_S -Werte zu gewährleisten, wurde entschieden die Konzentrationen der Liganden auf 10 mmol/L zu erhöhen und die Konzentration des Inertelektrolyten auf 1 M KCl zu erhöhen.

Hierdurch wird der pH-Bereich vergrößert und somit kann weiter ins Basische titriert werden und mehr freier Ligand erhalten werden.

In Tabelle 7 sind noch einmal alle gemessenen Werte im 0,1 M KCl Medium zur Übersicht aufgeführt. Ebenso wie für dtpa-bmea gelang auch in der Arbeit von A. Jochem die Bestimmung der Stabilitätskonstante des sehr ähnlichen Liganden dtpa-bma nicht, da sich auch hier in der untersuchten Mischzeit kein Gleichgewicht einstellte. Dies wirft die Frage auf, wie diese Werte in der Literatur bestimmt wurden. Genaue Angaben zur Mischzeit sind hierzu nicht zu finden und es wird auch nicht auf Probleme bei der Bestimmung hingewiesen.^[86, 88]

Tabelle 7: Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] und Stabilitätskonstanten ($\log \beta_{xyz}$)^[b] bei T = 25 °C, I = 0,1 M KCl, [L] = 1 mM.

	Dota ^[c] pK _w =13,81	BT- DO3A pK _w =13,80	HP- DO3A pK _w =13,81	dtpa ^[c] pK _w =13,81	dtpa- bma ^[c] pK _w =13,81	dtpa- bmea pK _w =13,81	eob- dtpa ^[c] pK _w =13,81	Fos veset pK _w =13,82
logK ₁	11,50(1)	12,11(3)	11,70(4)	10,55(1)	9,38(1)	9,32(3)	11,40(1)	10,97(2)
logK ₂	9,86(1)	9,30(1)	9,58(2)	8,59(1)	4,44(1)	4,51(4)	8,70(1)	8,67(1)
logK ₃	4,48(1)	4,15(1)	4,15(2)	4,25(1)	3,44(1)	3,44(4)	4,25(1)	4,45(1)
logK ₄	4,15(1)	3,03(1)	3,25(2)	2,71(1)	1,90(4)	2,0(1)	2,71(1)	3,02(2)
logK ₅				2,21(5)			2,25(3)	2,46(3)
logβ ₁₁₀	24,9(2)	21,68(3)	21,8(1)	22,5(2)	--	--	23,9(1)	23,21(4)
logβ ₁₁₁	--	--	--	24,8(2)	--	--	26,2(2)	--

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [\text{LH}_i] \cdot [\text{LH}_{i-1}]^{-1} \cdot [\text{H}^+]^{-1}$

^[b] $\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] \cdot [\text{M}]^{-x} \cdot [\text{L}]^{-y} \cdot [\text{H}]^{-z}$

^[c]aus der Arbeit von A. Jochem

2.3 Titrationsen im 1 M KCl Medium und 1M TMACl Medium

Aufgrund der sich im 0,1 M Medium ergebenden Schwierigkeiten zur Bestimmung der letzten pK_S -Werte, wurde die Ligandkonzentration sowie die Konzentration des Inertelektrolyten im Folgenden erhöht. Die Liganden hp-do3a, bt-do3a, dota, dtpa, eob-dtpa, dtpa-bma, dtpa-bmea und fosveset wurden zunächst im 1 M KCl Medium untersucht. Alle Messungen wurden bei 25 °C durchgeführt, die Ligandkonzentrationen lagen je nach Ligand zwischen 1 mM und 10 mM. Es wurde dabei festgestellt, dass einige der Liganden scheinbar Komplexe mit Kalium eingehen, was sich in einer Absenkung des letzten pK_S -wertes bemerkbar macht. Daher wurden im Anschluss alle Liganden im 1 M TMACl Medium unter ansonsten gleichen Bedingungen untersucht, um ein vergleichbares Ergebnis der Liganden zu erhalten. Im 1 M TMACl Medium wurde dann auch der Ligand bopta vermessen. Nachdem sich herauskristallisierte, dass die gegebenen Bedingungen weiter optimiert werden müssen, wurde dieser aufgrund seiner aufwendigen Aufreinigung in den anderen Medien nicht vermessen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der 1 M KCl und der 1 M TMACl zusammen aufgeführt und diskutiert. Es wurden jeweils die experimentell bestimmten pK_W -Werte eingesetzt da sich in der Literatur, vor allem für das TMACl Medium, teilweise recht unterschiedliche pK_W -Werte finden und die experimentell gemessenen Werte sich von diesen teils stark unterscheiden und verhältnismäßig hoch liegen mit Werten um 14,0. Allerdings wurden auch schon von anderen Autoren solch hohe Werte beschrieben.^[96]

2.3.1 Hp-do3a

Bestimmung der pK_S -Werte von hp-do3a

Alle Titrationsen wurden mit einer Ligandkonzentration von 10 mM durchgeführt, da nach den Messungen im 0,1 M KCl Medium ein hoher basischer pK_S -Wert von etwa 12 erwartet wurde. Wie in Tabelle 8 zu sehen, beträgt der pK_{S7} jedoch entgegen der Erwartung im 1 M KCl Medium nur etwa 11 und liegt somit eine Einheit tiefer. Der pK_{S6} ist mit 9,70 vergleichbar mit den Messungen im 0,1 M Medium. Im Gegensatz zur Messung im 0,1 M Medium gelang es durch die höhere Konzentration an Ligand einen weiteren pK_S im sauren Bereich zu bestimmen, dieser liegt bei 1,84.

Die Messungen im 1 M TMACl Medium hingegen ergeben einen deutlich basischeren letzten pK_S -Wert als im 1 M KCl Medium. Dies wurde auch für einige weitere Liganden beobachtet und bestätigt die Annahme, dass der Ligand eine Komplexbildung mit Kalium im basischen Bereich eingeht, was sich durch die hohe Kaliumkonzentration besonders bemerkbar macht

und die Unterschiede vom 0,1 zum 1 M KCl Medium erklärt. Mit 12,03 liegt der Wert eine ganze Einheit höher und kann durch die 10 mM Ligandkonzentration gut erfasst werden. Alle weiteren Werte unterscheiden sich nur geringfügig und zeigen eine gute Übereinstimmung.

Tabelle 8: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von hp-do3a bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	60	60
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,91-11,20	1,84-11,76
Anzahl der Messpunkte	80	100
Mischzeit pro Punkt [s]	100	100
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,01
pK_{S1}, pK_{S2}	<1,84	<1,86
pK_{S3}	1,84(1)	1,86(1)
pK_{S4}	3,28(1)	3,34(1)
pK_{S5}	4,20(1)	4,30(1)
pK_{S6}	9,70(1)	9,62(1)
pK_{S7}	10,99(1)	12,03(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Anhand der Teilchenverteilungen ist zu sehen, dass das LH_5 -Teilchen mit ca. 45 % bzw. 50 % zu Beginn der Titration vorliegt und somit im 1 M Medium zuverlässig bestimmt werden kann. Wie erwartet ist das LH_2 -Teilchen das dominierende Teilchen im physiologisch relevanten pH-Bereich und bis zum Ende der Titration liegen im 1 M KCl Medium, aufgrund des niedrigeren pK_S -Wertes von 10,99, etwa 65 % freier Ligand vor. Dadurch nehmen kleine Abweichungen vom pK_W keinen Einfluss mehr auf die bestimmte Konstante. Um einheitliche Bedingungen zu gewährleisten, wird jedoch immer der experimentell ermittelte pK_W verwendet. Im 1 M TMACl Medium ist die Menge an freiem Ligand aufgrund des höheren pK_S -Wertes deutlich niedriger und liegt bei etwa 35 %, was jedoch noch ausreichend für eine genaue Bestimmung ist.

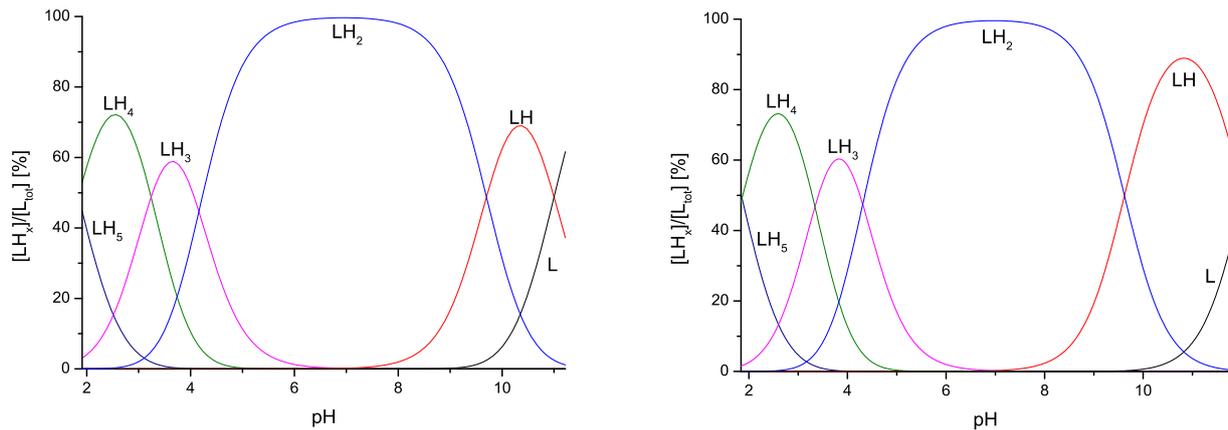


Abbildung 14: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen für hp-do3a, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium bei $T = 25\text{ °C}$.

In Tabelle 9 ist ein Vergleich der gemessenen Werte mit Literaturwerten aufgeführt. Dieser zeigt für Messungen im 0,1 M TMACl Medium, sowie im 0,1 M KCl Medium, gute Übereinstimmungen mit den hier bestimmten Werten für das 1 M TMACl Medium. Auch die in dieser Arbeit bestimmten Werte für das 0,1 und das 1 M KCl Medium zeigen bis auf den höchsten pK_S -Wert gute Übereinstimmungen. Die Messung im NaCl Medium hingegen führt zu einem noch deutlich niedrigeren basischen pK_S -Wert. Es scheint dort zu einer Komplexbildung mit dem Kation des Inertelektrolyten zu kommen, sodass dies ebenfalls kein geeigneter Inertelektrolyt für die Untersuchung solcher Liganden darstellt. Zwar stehen die Messungen im 0,1 M KCl Medium und im 0,1 M TMACl Medium in gutem Einklang mit den im 1 M TMACl Medium bestimmten, allerdings ist die Belastbarkeit eines pK_S -Wertes von 12 im 0,1 M Medium, aufgrund des geringen prozentualen Anteils von freiem Ligand gering.

Tabelle 9: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von hp-do3a in verschiedenen Medien bei 25 °C .

	Elektrolyt	pK_W	Ionenstärke	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$
Kumar ^[69]	KCl	--	0,1	11,87(5)	9,43(3)	4,4(1)		
Kumar ^[69]	TMACl	--	0,1	11,96(2)	9,43(1)	4,30(4)	3,26(1)	
Bianchi ^[72]	TMACl	13,83	0,1	11,17(1)	9,33(1)	4,99(1)	3,80(1)	2,84(1)
Tweedle ^[80]	TMACl	--	0,1	10,89(8)	9,79(8)	4,29(8)		
Kumar ^[69]	NaCl	--	0,1	9,24(5)	9,27(2)	4,45(11)		
diese Arbeit	KCl	13,81	0,1	11,70(4)	9,58(2)	4,15(2)	3,25(2)	
diese Arbeit	KCl	13,82	1	10,98(1)	9,71(1)	4,20(1)	3,28(1)	1,84(1)
diese Arbeit	TMACl	14,01	1	12,03(1)	9,63(1)	4,30(1)	3,34(1)	1,86(1)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit hp-do3a

Analog zum 0,1 M Medium wurde die Stabilitätskonstante des Gd-Komplexes im Batchverfahren ermittelt. Hierfür wurde im 1 M KCl Medium jeweils eine Batchtitration mit einer Ligandkonzentration von 10 mM und 5 mM durchgeführt. Für das TMACl Medium betrug die Konzentration jeweils 10 mM. Abbildung 15 zeigt die über das Batchverfahren aufgenommene Titrationskurve bei einer Konzentration von 10 mM. Da der pH-Bereich gegenüber dem 0,1 M Medium deutlich erweitert wurde, liegt zu Beginn fast 100 % freies Metall vor. Ab ca. pH 2 beginnt die Bildung des Komplexes, was sich in der Titrationskurve am dort beginnenden Pufferbereich sehen lässt. Auch hier kommt es im basischen Bereich zur Bildung eines deprotonierten Teilchens, wofür jedoch nicht genügend Punkte für eine zuverlässige Bestimmung vorhanden sind und daher diese Punkte bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

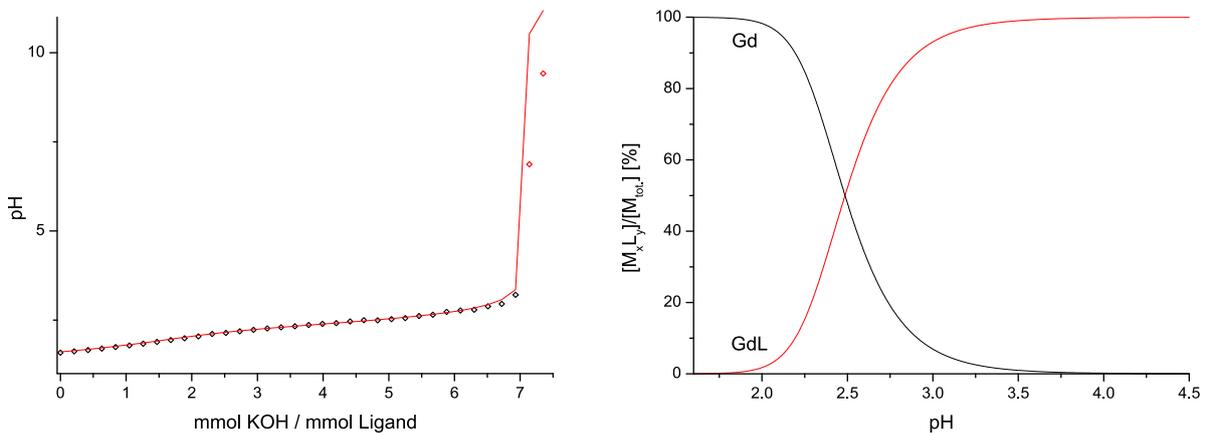


Abbildung 15: Titrationskurve und Teilchenverteilung von Gd^{3+} und hp-do3a. Links die Messwerte und der mit Hyperquad berechnete Fit, rechts die mit Hyss berechnete Teilchenverteilung. $I = 1$ M TMACl und $T = 25$ °C.

Die im 1 M KCl Medium ermittelte Stabilitätskonstante von 20,64 liegt ca. eine Einheit niedriger als im 0,1 M KCl Medium. Wird angenommen, dass der niedrigere pK_{S7} mit einer schwachen Komplexbildung mit Kalium im basischen Bereich begründet werden kann, ergibt sich für die Titrationskurve des freien Liganden dort eine gewisse Absenkung. Somit ist die Absenkung der Titrationskurve der Gd-Titration gegenüber der Titrationskurve des reinen Liganden verringert und daher auch die Stabilitätskonstante, welche aus der Absenkung berechnet wird. Im 1 M TMACl Medium kann eine Stabilitätskonstante von 21,99 bestimmt werden, welche den Einfluss von Kalium noch einmal bestätigt. Mit 21,99 liegt die Stabilität über eine Einheit höher als im 1 M KCl Medium und ist ähnlich mit der bereits im 0,1 M KCl Medium bestimmten.

Tabelle 10: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von hp-do3a bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	5-10	10
c(M) [mmol/L]	5-10	10
c(H) [mmol/L]	30-60	60
Titrationmittel	1 M KOH	1M KOH
Titrationmethode	batch	batch
Startvolumen [mL]	10	10
gemessener pH-Bereich	1,88-3,60	1,84-3,50
Anzahl der Messpunkte	34	35
Mischzeit pro Punkt [d]	15	15
Anzahl der Messungen	2	2
pK_w	13,82	14,05
$\log\beta_{110}$	20,64(5)	21,99(3)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

^[b]Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Im Vergleich mit der von Kumar bestimmten Stabilitätskonstante im 0,1 M TMACl Medium (Tabelle 11) von 23,8^[69] geht die Abweichung von fast zwei Einheiten deutlich hervor. Die Bestimmung der Stabilitätskonstante erfolgte dort im Batchverfahren über eine spektrophotometrische Methode mit Arsenazo-III als Indikator. Zunächst wurden die Bildungskonstanten des Gd-Arsenazo-Komplexes bei pH 4 über eine spektrophotometrische Titration durch Zugabe von Arsenazo-III-Lösung zu einer gepufferten GdCl₃-Lösung, bestimmt. Anschließend wurden im Batchverfahren Lösungen von Gd³⁺ und Arsenazo-III mit unterschiedlichen Mengen an hp-do3a versetzt und die Unterschiede in der Absorption durch Austausch von Arsenazo-III gegen hp-do3a dazu genutzt, die Stabilitätskonstanten zu berechnen. Obwohl diese Methode gleichzeitig anhand der analogen Bestimmung der Stabilitätskonstanten von Gd³⁺ mit edta und dtpa verifiziert wurde, ist die Abweichung zu den potentiometrisch bestimmten Werten groß und stellt die Zuverlässigkeit dieser Methode für eine belastbare Bestimmung der Werte in Frage. Der von Tweedle bestimmte Wert ist mit 22,8 mit einer Einheit Abweichung in etwas besserer Übereinstimmung, während der Wert von Bianchi noch deutlichere Abweichungen zeigt mit 24,5. Die Bestimmung von Tweedle erfolgte über eine Konkurrenztitration, wobei hier ebenfalls spektrophotometrisch untersucht wurde, während der Wert von Bianchi aus einer Konkurrenztitration mit edta gewonnen wurde. Somit wurde keiner der Literaturwerte mit einer direkten Messung, wie in der vorliegenden Arbeit bestimmt, worin ein Erklärungsansatz für die doch großen Abweichungen liegen könnte. Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Werte für das 0,1 M

KCl sowie das 1 M TMACl Medium zeigen eine gute Übereinstimmung in Hinblick auf die unterschiedliche Ionenstärke und untermauern somit dieses Ergebnis.

Tabelle 11: Vergleich der Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$) von hp-do3a in verschiedenen Medien bei $T = 25\text{ °C}$.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$
Kumar ^[69]	TMACl	0,1	23,8
Tweedle ^[80]	TMACl	0,1	22,8
Bianchi ^[72]	TMACl	0,1	24,5(1)
diese Arbeit	KCl	0,1	21,8(1)
diese Arbeit	KCl	1	20,64(5)
diese Arbeit	TMACl	1	21,99(4)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}.$$

2.3.2 Bt-do3a

Bestimmung der pK_S -Werte von bt-do3a

Der Ligand bt-do3a besitzt vier Amin- und drei Carbonsäuregruppen und kann somit maximal siebenfach protoniert werden. Die Bestimmung der pK_S -Werte erfolgte mit Ligandkonzentrationen von 5 mM und 10 mM. Da für das 1 M Medium ein niedrigerer basischer pK_S erwartet wurde, wurde nur eine Konzentration von 5 mM verwendet, um ausreichende Mengen an freiem Ligand zu haben. Der Wert liegt zwar mit 11,77 tatsächlich noch relativ hoch im 1 M Medium, allerdings reicht die Konzentration aus, um eine genügende Menge an freiem Ligand zu haben. Bis auf den basischsten pK_S -Wert sind die im 1 M KCl Medium erhaltenen Werte in guter Übereinstimmung mit den im 0,1 M Medium gemessenen. Analoge Messungen im 1 M TMACl Medium wurden mit einer Ligandkonzentration von 10 mM durchgeführt um ausreichende Mengen an freiem Ligand zu gewährleisten, da hier auch aufgrund der Messungen von A. Jochem ein Wert von deutlich über 12 erwartet wurde. Dieser liegt jedoch nur bei 12,15 und ist damit nur geringfügig höher als im 1 M KCl Medium, was dafür spricht, dass bt-do3a mit Kalium offensichtlich eine deutlich schwächere Komplexbildung eingeht. Auch die weiteren im TMACl Medium gemessenen Werte zeigen eine gute Übereinstimmung. Da die Messungen im 1 M TMACl Medium zeigten, dass der Wert für das 0,1 M KCl Medium zu hoch lag, wurden diese Messungen wie bereits zuvor beschrieben noch einmal mit einer 2 mM Konzentration wiederholt.

Tabelle 12: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von bt-do3a bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1M TMACl
c(L) [mmol/L]	5-10	10
c(H) [mmol/L]	25-50	50
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	2,06-11,90	2,13-11,90
Anzahl der Messpunkte	100	120
Mischzeit pro Punkt [s]	120	120
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,0
pK_{S1}, pK_{S2}	<1,69	<1,79
pK_{S3}	1,69(2)	1,79
pK_{S4}	3,02(1)	3,13
pK_{S5}	4,15(1)	4,26
pK_{S6}	9,45(1)	9,35
pK_{S7}	11,77(1)	12,15

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Abbildung 16 zeigt die Teilchenverteilungen der Titrationsen im 1 M KCl und 1 M TMACl Medium mit einer Ligandkonzentration von 5 mM bzw. 10 mM. Bis zum Ende der Titration liegen im 1 M KCl Medium knappe 60 % an freiem Ligand vor, womit eine zuverlässige Bestimmung gewährleistet ist. Hingegen liegen im 1 M TMACl Medium nur knapp 40 % an freiem Ligand vor, was jedoch ausreichend ist. Zu Beginn der Titration wird noch ein LH_5 -Teilchen gefunden, welches im 0,1 M Medium nicht erfasst werden kann und zu knapp 30 % vorliegt. Auch hier ist das Hauptteilchen im physiologisch relevanten pH-Bereich das LH_2 -Teilchen.

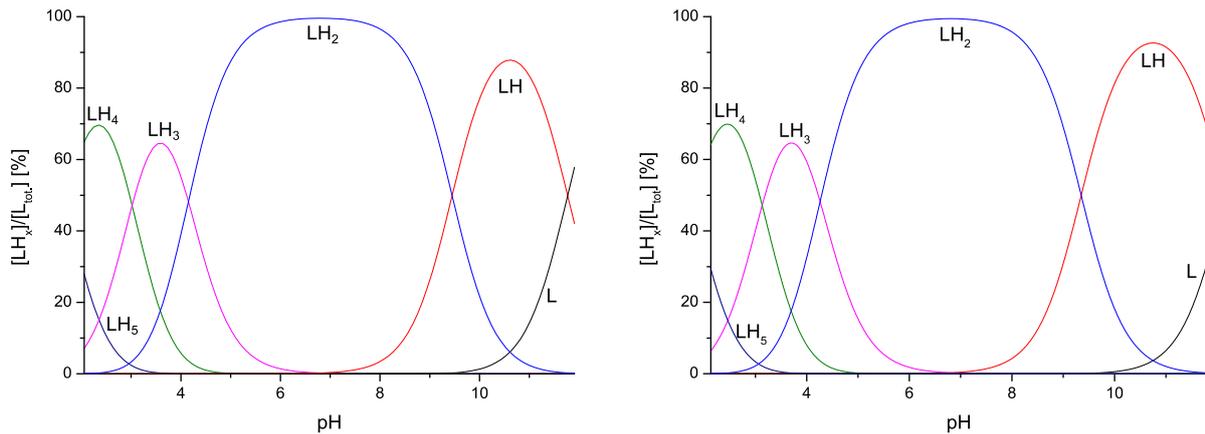


Abbildung 16: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen für die Titrations von bt-do3a, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ °C}$.

Interessant ist der Vergleich mit den in der Arbeit von Tóth bestimmten pK_S -Werten für bt-do3a (Tabelle 13). Hier erfolgte die Bestimmung sowohl im 0,1 M NaCl, sowie KCl und TMACl Medium. Im NaCl Medium weicht der letzte pK_S -Wert deutlich nach unten ab und liegt nur knapp über dem vorletzten und auch im 0,1 M KCl Medium ist der Wert mit 11,27 geringer als im 0,1 M TMACl Medium. Demnach scheint bt-do3a sowohl mit Natrium als auch mit Kalium Komplexe einzugehen, wobei diese mit Kalium deutlich schwächer zu sein scheinen. Die hier für das 0,1 M KCl Medium erhaltenen Werte unterscheiden sich deutlich von dem von Jochem gemessenen letzten pK_S -Wert mit 12,61 aber auch von dem durch erneute Messung mit 2 mM Konzentration erhaltenem Wert von 12,11. Was auffällt sind die in der Arbeit von Tóth gemessenen pK_W -Werte, welche offensichtlich auch für die Auswertungen verwendet wurden. Es wird ein pK_W von 13,87 für das 0,1 M KCl Medium angegeben, welcher deutlich vom Literaturwert von 13,78 abweicht. Möglicherweise hängt damit die große Abweichung des letzten pK_S zusammen und spricht dafür, dass die dort verwendete Elektrode nicht für die Messung solch basischer Werte geeignet ist. Die Abweichung der in dieser Arbeit gemessenen Werte von 11,77 und 12,15 für die 1 M Medien zeigt, dass selbst im 1 M Medium die Komplexbildung mit Kalium nur gering ist und sich somit im 0,1 M Medium nicht bemerkbar machen sollte. Der durch erneute Messung im 0,1 M KCl Medium erhaltene pK_S von 12,11 stimmt sehr gut mit dem im TMACl Medium gemessenen von 12,15 überein und bestätigt dies.

Tabelle 13: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von bt-do3a in verschiedenen Medien bei 25 °C.

	Elektrolyt	pK_W	Ionenstärke	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$
Tóth ^[81]	KCl	13,87	0,1	11,27(2)	9,19(2)	4,09(2)	3,07(2)	
Tóth ^[81]	TMACl	13,90	0,1	11,75(5)	9,23(3)	4,13(3)	2,97(4)	
Tóth ^[81]	NaCl	13,88	0,1	9,46(3)	9,36(2)	4,17(3)	3,02(3)	
Brehm ^[81]	KCl	--	0,1	11,46	9,29	4,14	2,96	
Csajbók ^[75]	TMACl	13,86	1	11,44(2)	9,04(3)	4,47(3)	3,41(4)	2,25(4)
Csajbók ^[75]	NaBr	13,78	1	9,16(1)	9,15(1)	4,12(1)	2,79(1)	1,61(2)
Jochem ^[92]	KCl	13,80	0,1	12,6(1)	9,33(1)	4,13(1)	2,97(1)	
diese Arbeit	KCl	13,80	0,1	12,11(3)	9,30(1)	4,15(1)	3,03(1)	
diese Arbeit	KCl	13,82	1	11,77(1)	9,45(1)	4,15(2)	3,02(2)	1,69(2)
diese Arbeit	TMACl	14,01	1	12,15(1)	9,35(1)	4,26(1)	3,13(1)	1,79(1)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit bt-do3a

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstante von bt-do3a mit Gd³⁺ im 1 M KCl Medium und im 1 M TMACl Medium mittels Batchverfahren, wurden je 5 mM Lösungen verwendet. Dies ist ausreichend, um zu Beginn der Titration über 90 % freies Metall vorliegen zu haben. Ab pH 2 bilden sich langsam signifikante Mengen des Gd-Komplexes und bei pH 3,5 ist die Komplexbildung nahezu abgeschlossen. Die Teilchenverteilungen für das 1 M KCl und das 1 M TMACl Medium unterscheiden sich hier nur sehr geringfügig (Abbildung 17).

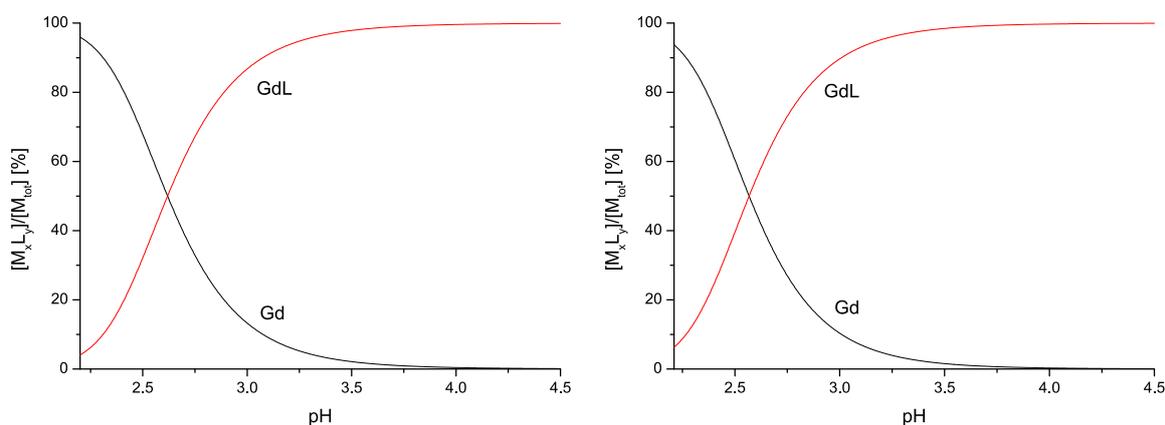


Abbildung 17: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen der Titrationen von bt-do3a mit Gd³⁺. Links die Verteilung für das 1 M KCl Medium, rechts für das 1 M TMACl Medium, T = 25 °C.

Die erhaltene Stabilitätskonstante für das 1 M Medium liegt mit 20,40 deutlich niedriger als im 0,1 M Medium mit 21,68, was zum Teil auf eine geringe Komplexbildung mit Kalium und zum anderen auf den von Jochem gemessenen zu hohen letzten pK_S -Wert zurückzuführen ist. Durch diesen wird eine zu hohe Stabilitätskonstante erhalten. Für das 1 M TMACl Medium ergibt sich ein Wert von 21,08, welcher gegenüber dem Wert im 1 M KCl Medium dort eine Komplexbildung mit Kalium aufzeigt. Diese ist jedoch geringer als bei hp-do3a, was auch bereits der geringere Unterschied im letzten pK_S -Wert für die 1 M Medien zeigt. Gegenüber dem 0,1 M KCl Medium hingegen weicht der Wert nach unten ab, was auf den Fehler bei der Bestimmung im 0,1 M Medium durch den zu hohen pK_S von 12,61 zurückzuführen ist.

Tabelle 14: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von hp-do3a bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	5	5
c(M) [mmol/L]	5	5
c(H) [mmol/L]	25	25
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	batch	batch
Startvolumen [mL]	10	10
gemessener pH-Bereich	1,84-9,58	2,21-8,41
Anzahl der Messpunkte	36	39
Mischzeit pro Punkt [d]	20	22
Anzahl der Messungen	2	2
pK_W	13,80	14,0
$\log \beta_{110}$	20,40(7)	21,08(4)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

^[b]Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Interessant ist, dass der hohe Wert von 21,68 gut mit dem von Brehm bestimmten Wert von 21,8 für das 0,1 M Medium übereinstimmt, während der in der Arbeit von Tóth ermittelte Wert für das 0,1 M TMACl Medium mit 20,8 deutlich niedriger liegt und am nächsten der hier bestimmten Stabilitätskonstante von 21,08 kommt. Da keine Informationen zur genauen Methode von Brehm vorliegen, kann schwer ermittelt werden, worin der Unterschied begründet liegt. Interessant ist aber die relativ gute Übereinstimmung der im 0,1 M TMACl Medium und im 1 M TMACl bestimmten Stabilitätskonstanten, da diese mit unterschiedlichen Methoden bestimmt wurde. Tóth ermittelte die Stabilitätskonstante spektrophotometrisch indem zunächst die Stabilitätskonstante von Europium und bt-do3a spektrophotometrisch bestimmt wurde und anschließend die Konkurrenztitration von Europium, Gadolinium und bt-

do3a untersucht wurde, während die Bestimmung im 1 M TMACl in der vorliegenden Arbeit potentiometrisch ohne Konkurrenz erfolgte.

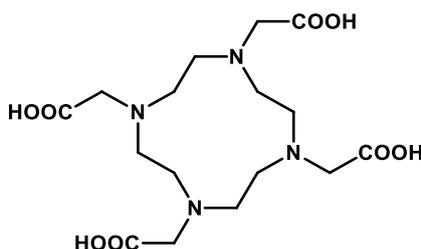
Tabelle 15: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von bt-do3a in verschiedenen Medien bei 25 °C.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$
Tóth ^[81]	TMACl	0,1	20,80(4)
Brehm ^[81]	KCl	0,1	21,8
Tóth ^[81]	NaCl	0,1	18,70(2)
diese Arbeit	KCl	0,1	21,68(3)
diese Arbeit	KCl	1	20,40(7)
diese Arbeit	TMACl	1	21,08(4)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

2.3.3 Dota

Bestimmung der pK_S -Werte von dota



Dota besitzt vier Amino- und vier Carbonsäuregruppen und kann maximal achtfach protoniert werden. Bei der Bestimmung der pK_S -Werte von dota kam es zu einem Problem mit der Löslichkeit unter pH 4. Hier fiel ein weißer Niederschlag aus, welcher sich jedoch im niedrigeren pH-Bereich wieder auflöste. So wurde bei einer Titration vom stark Säuren ausgehend beobachtet, dass die zu Beginn klare Lösung sich bei Zugabe von Base langsam trübte und immer mehr Niederschlag ausfiel, bis sich dieser im Lauf der Titration wieder auflöst. Beim Ansetzen des Kolbens konnte beobachtet werden, das H_4dota sich zunächst in Wasser löst. Wird nun der Inertelektrolyt KCl zugegeben und gelöst, fällt nach einigen Minuten langsam ein weißer Niederschlag aus. Es wurde in der Literatur bereits beschrieben, dass H_4dota mit Kaliumsalzen wasserunlösliche Komplexe bildet.^[76] Es muss also langsam so viel KOH zum Kolben gegeben werden, bis der Niederschlag sich gerade auflöst. Dies geschieht oberhalb von pH 4. Von dort kann dann mit KOH titriert werden und dementsprechend nur vier pK_S -Werte bestimmt werden. Die Konzentration wurde mit 1 mM gering gehalten, um das Ausfallen des Niederschlags zu verhindern.

Tabelle 16: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dota bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl	
c(L) [mmol/L]	1	10	
c(H) [mmol/L]	3,5	70	
Titrationmittel	1 M KOH	1M KOH	1M TMAOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich	
Startvolumen [mL]	50	50	
gemessener pH-Bereich	4,0-11,14	1,78-12,43	
Anzahl der Messpunkte	93	120	
Mischzeit pro Punkt [s]	120	120	
Anzahl der Messungen	6	6	
pK_W	13,82	14,0	14,0
pK_{S1}, pK_{S2}	<4,35	<3,96	<1,78
pK_{S3}	<4,35	<3,96	1,78(2)
pK_{S4}	<4,35	<3,96	2,36(2)
pK_{S5}	4,36(2)	3,96	4,15(2)
pK_{S6}	4,33(2)	4,79	4,60(2)
pK_{S7}	9,97(1)	9,61	9,66(2)
pK_{S8}	10,50(1)	11,52	12,74(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] * [H] * [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Trotz scheinbarer Löslichkeit im untersuchten Bereich scheint die Bestimmung der pK_S -Werte problematisch. Werden die Werte in Tabelle 16 betrachtet, fällt auf, dass der pK_{S5} minimal höher liegt als pK_{S6} . Dies dürfte nicht der Fall sein und es kann davon ausgegangen werden, dass die Werte sich unter den gegebenen Bedingungen nicht zuverlässig bestimmen lassen, da offensichtlich, wenn auch nicht sichtbar, geringe Mengen einer unlöslichen Kaliumverbindung ausfallen und das System aus dem Gleichgewicht bringen.

Im späteren Verlauf der Untersuchungen, unter der Verwendung von TMACl, bestand dieses Problem nicht mehr, es konnten insgesamt sechs pK_S -Werte bestimmt werden und ebenso konnten die Titrationsmittel mit einer Konzentration von 10 mM zur Bestimmung des sehr basischen pK_S -Wertes durchgeführt werden. Wichtig ist, dass als Titrationmittel TMAOH verwendet werden muss, da bereits die geringen Mengen Kalium, die bei der Titration zugegeben werden, zur Bildung eines Niederschlages führen und die zwei zusätzlichen sauren pK_S -Werte nicht bestimmt werden können. Weiterhin ist die starke Abweichung des letzten pK_S , wenn als Titrationmittel KOH verwendet wurde, auffällig. Selbst diese geringe Menge KOH reicht aus, um den pK_S -Wert eine ganze Einheit abzusenken.

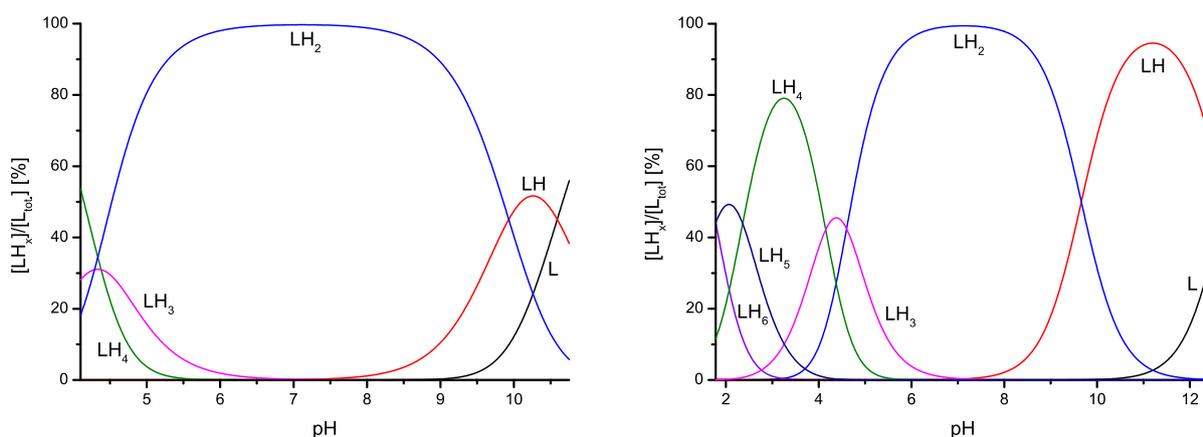


Abbildung 18: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen der Titrations von dota, links im 1 M KCl Medium und rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

In Abbildung 18 sind die mit Hyss berechneten Teilchenverteilungen dargestellt. Auffällig ist der Verlauf der Konzentration des LH_3 -Teilchens für das 1 M KCl Medium. Unterhalb pH 6,5 bilden sich dort langsam signifikante Mengen von diesem bis bei etwa pH 4,4 ein Maximum mit ca. 30 % erreicht wird. Bei diesem pH liegen gleichzeitig bereits je 35 % des LH_2 - und LH_4 -Teilchens vor. Entgegen der Teilchenverteilungen aller anderen Liganden und auch der Titration von dota im 0,1 M KCl und 1 M TMACl Medium, ist das LH_3 -Teilchen in keinem pH-Bereich das Hauptteilchen. Im 0,1 M Medium lagen die Werte des pK_{S5} und pK_{S6} bereits relativ dicht beieinander mit 4,15 und 4,49, jedoch scheint die Bestimmung aufgrund der niedrigeren Kaliumkonzentration im 0,1 M Medium unproblematischer und es wurde in dem Zusammenhang auch nicht von einem Niederschlag in diesem Bereich berichtet. Für das 1 M TMACl sieht die Teilchenverteilung deutlich anders aus. Es ist ein Unterschied im basischen Bereich zu sehen, da das vollständig deprotonierte dota erst später entsteht und signifikante Mengen sich erst ab pH 10 zu bilden beginnen. Dadurch erreicht das LH-Teilchen einen deutlich größeren maximalen Anteil von ca. 95 %.

Moreau et al. beschäftigten sich bereits intensiv mit den Stabilitätskonstanten von dota. Es wurden insgesamt sechzehn verschiedene Ergebnisse der pK_S -Wert Bestimmung in fünf verschiedenen Medien aufgeführt. Dazu gehören NaCl, KCl, KNO_3 , TMACl und NMe_4NO_3 . Einige der Ergebnisse sind beispielhaft in Tabelle 17 aufgeführt und zeigen deutlich die enormen Unterschiede der bestimmten Konstanten. Interessant sind auch die im NaCl Medium bestimmten Werte. Dort gelang es im 1 M Medium, ebenfalls wie im 1 M TMACl Medium, zwei weitere saure pK_S -Werte zu bestimmen, sodass es auch möglich ist anschließend die Stabilitätskonstante von Gd^{3+} und dota in einer direkten potentiometrischen Titration zu ermitteln. Hierfür werden die sauren pK_S -Werte benötigt, da dies der Bereich ist,

in dem die Komplexbildung stattfindet. Es wurde dort gezielt NaCl verwendet, um die Bildung der unlöslichen Kaliumverbindung zu vermeiden, welche auf dem vierfach protonierten dota beruhen soll.^[76] Eine Untersuchung mittels C,H,N,Cl,K-Analyse ergab dafür die Zusammensetzung $K[H_4dota]Cl \cdot 2 H_2O$,^[97] was in Übereinstimmung mit den von Desreux gemachten Annahmen steht. Der hohe letzte pK_S -Wert von 11,08 für das 1 M NaCl Medium, im Vergleich mit nur 9,37 für das 0,1 M NaCl Medium, lässt sich dadurch erklären, dass die in der Tabelle aufgeführten Werte berechnete Werte sind, bei denen der Einfluss von Na rausgerechnet wurde.

Der Vergleich zwischen den im 0,1 M KCl Medium bestimmten pK_S -Werten von Jochem und dem 1 M TMAcI Medium zeigt deutliche Unterschiede. Der letzte pK_S liegt mit über einer Einheit deutlich niedriger, als der in der vorliegenden Arbeit erhaltene Wert von 12,74. Im 1 M KCl Medium liegt die Abweichung sogar bei etwa zwei Einheiten. Es scheint hier bereits im 0,1 M KCl Medium eine deutliche Komplexbildung mit Kalium zu geben. Die in anderen Arbeiten bestimmten Werte für das 0,1 M KCl Medium liegen in etwa im gleichen Größenbereich wie die der Arbeit von Jochem. Interessant sind die Ergebnisse der verschiedenen Bestimmungen im 0,1 M TMAcI Medium. Bis auf eine Bestimmung gelang es je insgesamt fünf pK_S -Werte zu erfassen und die Übereinstimmungen mit den hier ermittelten Werten im 1 M TMAcI sind bis auf den basischsten Wert sehr gut. Bei einer der Messungen wurde ebenfalls ein sehr hoher letzter pK_S von 12,6 bestimmt, was in sehr guter Übereinstimmung mit dem Wert der vorliegenden Arbeit steht. Dies scheint zunächst fragwürdig, da es nicht möglich sein sollte im 0,1 M Medium einen so hohen Wert zuverlässig zu bestimmen, da normalerweise die Ligandkonzentration maximal 1 mM sein sollte und somit nur wenige Prozent des freien Liganden vorliegen. Es zeigt sich allerdings, dass in den Untersuchungen von Burai die Konzentration des Liganden zwischen 6 und 12 mM lag. Diese wurde bewusst so gewählt, da ein $pK_S > 12$ angenommen wurde und damit bei einer 1 mM Konzentration nur sehr geringe Mengen der zugegebenen Base durch Protonen des Liganden neutralisiert werden und dies zu einer ungenauen Bestimmung führt. Jedoch ist eine so hohe Konzentration an Ligand wie von Burai gewählt im 0,1 M ungünstig, da der Inertelektrolyt nur noch im zehnfachen Überschuss vorliegt und somit keine konstante Ionenstärke gewährleistet ist. Auch die Messungen von Csajbók im 1 M TMAcI Medium liefern eine sehr gute Übereinstimmung mit den hier erhaltenen Werten und bestätigen diese noch zusätzlich.

Tabelle 17: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von dota in verschiedenen Medien bei T = 25 °C

	Elektrolyt	pK _w	I[mol/L]	logK ₁	logK ₂	logK ₃	logK ₄	logK ₅	logK ₆
Kumar ^[69]	KCl	--	0,1	11,14(7)	9,50(1)	4,61(9)	4,30(9)		
Stetter ^[70]	KCl	--	0,1	11,36	9,73	4,54	4,41		
Clarke ^[71]	KCl	13,78	0,1	11,14	9,69	4,81	3,95		
Kumar ^[69]	TMACl	--	0,1	11,73(3)	9,40(2)	4,50(2)	4,19(6)		
Bianchi ^[72]	TMACl	13,83	0,1	11,74(4)	9,76(4)	4,68(4)	4,11(4)	2,37(5)	
Burai ^[73]	TMACl	13,84	0,1	12,6(1)	9,70(1)	4,50(1)	4,14(1)	2,32(1)	
Moreaux ^[74]	TMACl	13,78	0,1	11,45(2)	9,64(1)	4,60(1)	4,11(1)	2,29(2)	
Csajbók ^[75]	TMACl	13,86	1	12,67(2)	9,76(2)	4,65(2)	4,16(2)	2,42(2)	
Kumar ^[69]	NaCl	--	0,1	9,37(5)	9,14(8)	4,63(12)	3,91(7)		
Desreux ^[76]	NaCl	--	1	11,08(7)	9,23(2)	4,24(2)	4,18(3)	1,88(6)	1,71(7)
diese Arbeit	KCl	13,81	0,1	11,50(1)	9,86(1)	4,48(1)	4,15(1)		
diese Arbeit	KCl	13,82	1	10,50(1)	9,97(1)	4,33(2)	4,36(2)		
diese Arbeit	TMACl	14,01	1	12,74(1)	9,66(1)	4,60(1)	4,15(1)	2,36(1)	1,78(2)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [\text{LH}_i] \cdot [\text{LH}_{i-1}]^{-1} \cdot [\text{H}^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit dota

Zunächst erfolgten die Untersuchungen im 1 M KCl Medium. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von dota im sauren pH-Bereich wurde die Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd(dota) als Konkurrenztitration mit edta durchgeführt, da oberhalb von pH 4 keine signifikanten Mengen an freiem Gd³⁺ vorliegen. Die im Batchverfahren titrierte Lösung enthielt Gd³⁺, edta und dota mit einer Konzentration von je 5 mM. Da sich dota nicht löst wurde durch Zugabe von KOH die Lösung basisch gemacht und von hier ausgehend schrittweise HCl zugegeben, bis zu dem pH-Wert, an dem ein weißer Niederschlag auszufallen beginnt. Die Reaktionslösungen wurden mit Stickstoff überschichtet und mit Parafilm verschlossen. Bei sechs Gefäßen wurde regelmäßig der pH-Wert auf Einstellung des Gleichgewichts überprüft, jedoch deuten die hier über 30 Tage gemessenen Werte nicht auf eine Einstellung des Gleichgewichts hin. Die Werte schwanken in unterschiedlichem Maß sehr stark, teilweise kommt es zu einer Abnahme des Potentials von über 150 mV, was sich in dem Maß nicht über die Abnahme des pH-Wertes bei Bildung des Komplexes durch die Freisetzung der Protonen erklären lässt. Vielmehr scheint sich der Ligand im Basischen zu zersetzen oder in irgendeiner Weise CO₂ zu binden. Daher wurden die Messungen wiederholt, die Reaktionslösungen mit Argon überschichtet, sowie die Gefäße mit Gummistopfen fest verschlossen, jedoch liefert auch dies keine besseren Ergebnisse. Es wurde weiterhin versucht eine Konkurrenztitration mit dtpa durchzuführen, jedoch liefert auch

dies kein sinnvolles Ergebnis. Somit muss festgehalten werden, dass es unter den gegebenen Bedingungen im Rahmen der hier durchgeführten Arbeiten nicht gelang die Stabilitätskonstante von dota mit Gd^{3+} zu bestimmen.

Erfolgreicher waren anschließende Messungen im 1 M TMACl Medium. Von der Bestimmung der pK_S -Werte war bereits bekannt, dass es auch im Säuren kein Löslichkeitsproblem gibt, wenn kein Kalium vorhanden ist. Somit konnte dota ohne die Notwendigkeit einer Konkurrenztitration direkt im Batchverfahren bestimmt werden, da bei Einsatz von 10 mM Lösungen genug freies Metall zu Beginn der Titration vorliegt. Abbildung 19 zeigt die mit Hyss berechnete Teilchenverteilung. Zu Beginn der Titration lagen etwa 90 % freien Metalls vor. Es bildet sich rasch der Komplex, sodass bei einem pH von etwa 2,3 ca. 90% Gd-Komplex vorliegen. Dies zeigt, dass der Gd(dota)-Komplex gegenüber den anderen Makrozyklen deutlich stabiler ist. Dort wird eine Komplexbildung von etwa 90 % erst bei ca. pH 3 erreicht. Daher ist die Bestimmung von Gd(dota) im 0,1 M Medium ohne Konkurrenzligand auch als kritisch zu betrachten, da dort zu Beginn der Titration nur wenig freies Metall vorliegt. So waren es nur etwa 14 % bei der von Jochem durchgeführten Messung im 0,1 M Medium.

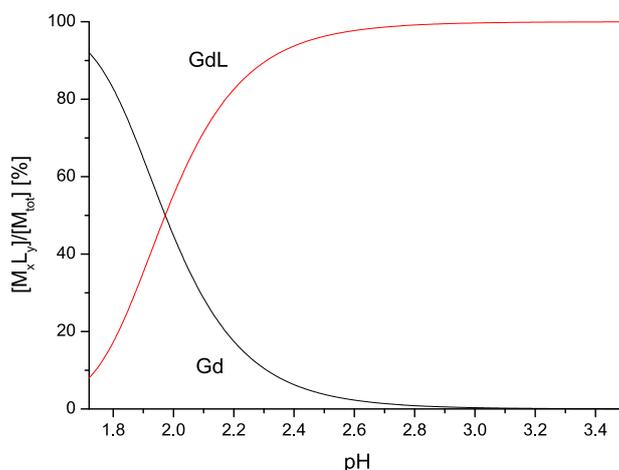


Abbildung 19: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von Gd^{3+} und dota im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Parameter der Titration und die Ergebnisse der Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} und dota sind in Tabelle 18 aufgeführt. Wichtig war der Einsatz von TMAOH anstelle von KOH, damit es zu keiner Niederschlagsbildung im Säuren kommt. Die erhaltene Stabilitätskonstante von 26,27 liegt deutlich höher als die von Jochem bestimmte Konstante von 24,9, was wie oben erwähnt der Tatsache geschuldet ist, dass dort zu geringe Mengen an freiem Metall vorlagen.

Tabelle 18: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dota bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10
c(M) [mmol/L]	10
c(H) [mmol/L]	40-70
Titrationmittel	TMAOH
Titrationmethode	batch
Startvolumen [mL]	10
gemessener pH-Bereich	1,72-11,18
Anzahl der Messpunkte	31-39
Mischzeit pro Punkt [d]	29
Anzahl der Messungen	2
pK_w	14,0
$\log \beta_{110}$	26,27(3)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b]Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Im Vergleich mit verschiedenen Literaturwerten ist der hier gemessene Wert der höchste. Im gleichen Bereich folgt der von Wu gemessene Wert von 26,03 im 0,08 M KCl Medium. Hier erfolgte die Bestimmung über die Lumineszenz bei einer Konkurrenztitration mit Europium im Batchverfahren. Weitere Werte, welche noch innerhalb einer Einheit des hier bestimmten Ergebnisses liegen, sind die Werte von Kumar und Moreaux. Während Kumar die Stabilitätskonstante spektrophotometrisch mit Arsenazo-III im Batchverfahren untersuchte, erfolgten die Bestimmungen von Moreaux teilweise ohne Konkurrenzligand und teilweise mit edta als Konkurrenzligand. Weitere spektrophotometrische Untersuchungen erfolgten von Cacheris und ergaben einen Wert von 24,7. Die größten Abweichungen bestehen zu der von Wang bestimmten Stabilitätskonstante mit 22,1, wobei diese im 1 M NaCl Medium ermittelt wurde und die Abweichung leicht damit begründet werden kann.

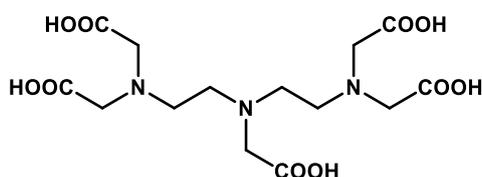
Tabelle 19: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von dota bei T = 25 °C in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$	$\log\beta_{111}$
Kumar ^[69]	KCl	0,1	25,3	
Clarke ^[71]	KCl	0,1	24,0	26,3
Cacheris ^[77]	KCl	0,1	24,7	
Wu ^[78]	KCl	0,08	26,03	
Bianchi ^[87]	TMACl	0,1	24,67(7)	
Moreaux ^[74]	TMACl	0,1	25,58(5)	
Wang ^[79]	NaCl	1	22,1	
diese Arbeit	KCl	0,1	24,9(2)	
diese Arbeit	KCl	1	--	
diese Arbeit	TMACl	1	26,26(5)	

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

2.3.4 Dtpa

Bestimmung der pK_S -Werte von dtpa



Der Ligand dtpa besitzt drei Amin- und fünf Carbonsäuregruppen und kann maximal achtfach protoniert werden. Für dtpa wurden alle Messungen mit Konzentrationen von 10 mM durchgeführt. Tabelle 20 zeigt die gemessenen pK_S -Werte im 1 M KCl Medium im Vergleich mit den im 1 M TMACl Medium bestimmten Werten. Auch hier ist eine Absenkung des basischsten pK_S -wertes im 1 M KCl Medium zu beobachten, jedoch ist diese geringer als bei den Makrozyklen. Dies ist nicht verwunderlich, da der letzte pK_S -wert niedriger liegt als bei den Makrozyklen und somit der Einfluss einer möglichen Kalium-Komplexbildung im Basischen geringer ist. Insgesamt können fünf pK_S -Werte im KCl und sechs pK_S -Werte im TMACl Medium unter den gegebenen Bedingungen bestimmt werden. Für die Messungen im 1 M TMACl Medium wurde ein Äquivalent Säure hinzugegeben, um einen niedrigeren Startwert zu erreichen und die Bestimmung eines weiteren Wertes zu ermöglichen. Die Untersuchung der pK_S -Werte verläuft für dtpa unproblematisch, da der erste bestimmte pK_S im Bereich des Start-pH der Titration liegt und somit ausreichende Mengen der protonierten Spezies vorliegen. Ebenso liegen ausreichende Mengen des freien Liganden bis zum Ende der Titration vor.

Tabelle 20: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dtpa bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	50	60
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	2,16-10,61	1,95-11,22
Anzahl der Messpunkte	97	120
Mischzeit pro Punkt [s]	100	120
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,01
$pK_{S1}, pK_{S2}, pK_{S3}$	<2	1,80(5)
pK_{S4}	2,21(2)	2,13(3)
pK_{S5}	2,48(1)	2,74(1)
pK_{S6}	4,13(1)	4,18(1)
pK_{S7}	8,35(1)	8,40(1)
pK_{S8}	10,11(1)	10,37(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die Teilchenverteilungen sind in Abbildung 20 dargestellt. Für beide Medien wird im basischen Bereich aufgrund der relativ niedrigen pK_S -Werte eine ausreichende Menge an freiem Liganden erhalten. Ein Unterschied liegt nur im sauren Bereich vor, dort wird für das 1 M TMACl Medium noch ein weiterer pK_S -Wert erhalten, wobei dieser sehr nahe bei dem des LH_5 -Teilchens liegt. Vom LH_6 -Teilchen liegen knapp 30 % zu Beginn der Titration vor.

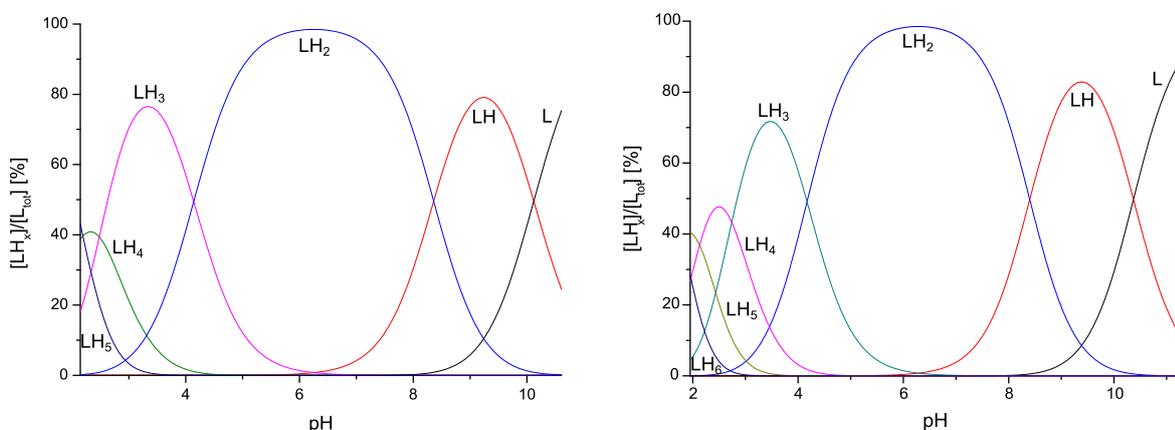


Abbildung 20: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen der Titrationsen von dtpa, links im 1 M KCl Medium und rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ °C}$.

Die in dieser Studie erhaltenen Werte sind im Vergleich mit Literaturwerten in Tabelle 21 aufgeführt. Die gemessenen Werte im 1 M KCl Medium zeigen gegenüber denen von Jochem im 0,1 M KCl Medium bestimmten leichte Abweichungen nach unten. Die im 1 M TMAcI Medium erhaltenen Ergebnisse zeigen in Anbetracht der unterschiedlichen Ionenstärke eine relativ gute Übereinstimmung mit den von Jochem. Auch mit vielen weiteren Literaturwerten zeigen sich gute Übereinstimmungen. Weitere nach unten abweichende pK_S -Werte wurden bei Untersuchungen im 0,1 M NaCl bzw. NaClO₄ Medium, sowie bei dem von Martell bestimmten Wert im 1 M KNO₃ Medium erhalten. Die im 1 M KNO₃ Medium gemessenen Werte liegen in guter Übereinstimmung mit denen im 1 M KCl Medium und untermauern diese.

Tabelle 21: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von dtpa in verschiedenen Medien bei T = 25 °C.

	Elektrolyt	pK_w	I [mol/L]	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$	$\log K_6$
Kumar ^[69]	KCl	--	0,1	10,10(7)	8,34(3)	4,21(5)	2,48(1)	1,58(1)	
Schmitt- Willich ^[82]	KCl	13,78	0,1	10,34(5)	8,59(2)	4,25(3)	2,71(7)	2,18(25)	
Martell ^[98]	KCl	13,78	0,1	10,49	8,60	4,28	2,64	2,00	
Kumar ^[69]	TMAcI	--	0,1	10,41(2)	8,37(3)	4,09(5)	2,51(3)	2,04(2)	
Martell ^[99]	TMAcI	--	0,1	10,71	8,64	4,28	2,6	2,0	
Kumar ^[69]	NaCl	--	0,1	9,45(3)	8,21(9)	4,09(9)	2,49(7)	1,87(11)	
Sherry ^[84]	NaCl	--	0,1	10,2	8,2	4,2	2,9	2,4	
Baranyai ^[85]	NaCl	--	0,15	9,93(1)	8,37(1)	4,18(1)	2,71(1)	2,00(1)	
Martell ^[99]	KNO ₃	--	1	9,98(8)	8,25(4)	4,15(3)	2,6(1)	2,2(2)	
Caravan ^[83]	NaClO ₄	13,78	0,1	9,56(9)	8,31(9)	4,41(9)	2,92(3)	2,43(15)	
Jochem ^[92]	KCl	--	0,1	10,55(1)	8,59(2)	4,25(1)	2,71(1)	2,21(5)	
diese Arbeit	KCl	--	1	10,11(1)	8,35(1)	4,13(1)	2,48(1)	2,21(2)	
diese Arbeit	TMAcI	--	1	10,37(1)	8,40(1)	4,18(1)	2,74(1)	2,13(3)	1,80(5)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit dtpa

Aufgrund der Erhöhung der Konzentrationen von 1 mM auf 10 mM und der entsprechenden Erweiterung des pH-Bereichs, liegt zu Beginn der Titration genügend freies Metall vor, sodass auf eine Konkurrenztitration verzichtet werden kann. Somit kann die Bestimmung der Stabilitätskonstante ohne die Zugabe von edta erfolgen und ist nicht mehr von den pK_S -Werten und der Gd(edta)-Stabilitätskonstante abhängig, wodurch eine Fehlerquelle eliminiert werden kann. Neben einem 110-Teilchen kann hier auch noch ein 111-Teilchen gefunden

und dessen Stabilität bestimmt werden. Dies deckt sich mit den Messungen der Arbeit von Jochem und wurde weiterhin bereits von Martell beschrieben, wohingegen in anderen Arbeiten nur die Stabilität des 110-Teilchens bestimmt werden konnte. Wie in Abbildung 21 zu sehen, liegt im 1 M TMACl das protonierte Teilchen bei seinem Maximum in signifikanten Mengen zu etwa 50 % vor und auch im 1 M KCl Medium liegt das Maximum bei knapp 40 %. Wird diese Spezies bei der Anpassung der Daten nicht berücksichtigt, verschlechtert sich der Fit deutlich.

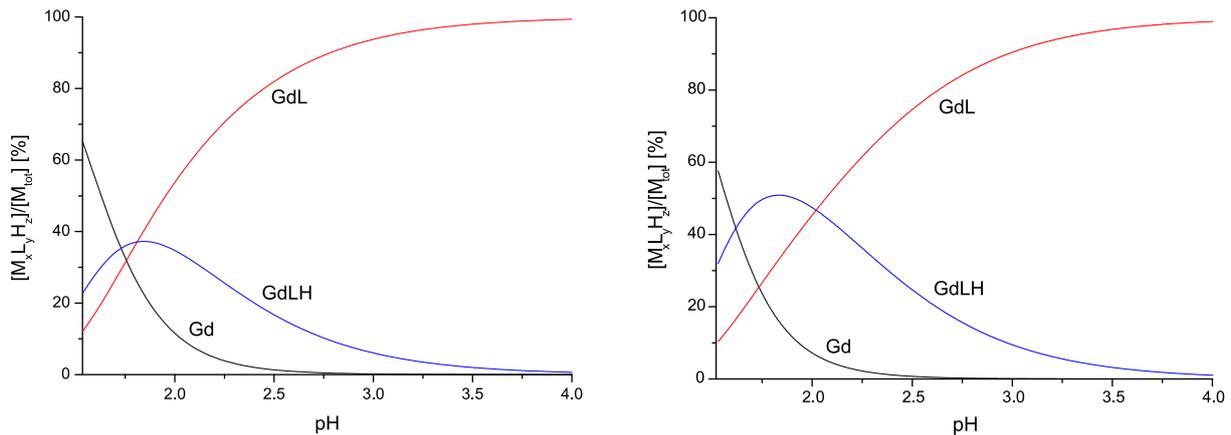


Abbildung 21: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen der Titrationsen von Gd^{3+} und dtpa, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 22 führt die Titrationsparameter, sowie die im 1 M KCl Medium ermittelten Stabilitätskonstanten im Vergleich zu den im 1 M TMACl Medium ermittelten auf. Es zeigt sich für die im 1 M KCl Medium gemessene Konstante eine Abweichung von einer Einheit nach unten, was auch hier auf eine Komplexbildung mit Kalium für diesen offenkettigen Liganden hindeutet. Auch der $\log K$, welcher sich aus der Differenz des $\log \beta_{110}$ und des $\log \beta_{111}$ für die Bildung des 111-Teilchens ergibt, ist im 1 M KCl Medium etwas geringer.

In Tabelle 23 ist ein Vergleich der im 1 M Medium gemessenen Werte mit denen von A. Jochem im 0,1 M KCl Medium gemessenen und weiteren Literaturwerten aufgeführt. Es ist zu sehen, dass die gemessenen Stabilitätskonstanten im 1 M KCl Medium signifikant niedriger liegen als die von Jochem im 0,1 M Medium. Mit ca. 1,5 Einheiten für das 110-Teilchen und 2 Einheiten für das 111-Teilchen ist die Abweichung größer als bei den Makrozyklen. Dies kann zum einen anhand der durchgehend niedrigeren pK_S -Werte erklärt werden. Anders als bei den Makrozyklen ist nicht nur der basischste pK_S -Wert niedriger, auch drei weitere pK_S -Werte zeigen Abweichungen nach unten was die Stabilitätskonstante beeinflusst und niedriger werden lässt, da dadurch die Absenkung der Gd(dtpa)-Titrationskurve gegenüber der Titrationskurve des reinen Liganden verringert wird.

Tabelle 22: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dtpa bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10	10
c(M) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	60	60
Titrationsmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationsmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,54-11,00	1,53-11,62
Anzahl der Messpunkte	80	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250	200
Anzahl der Messungen	6	6
pK_w	13,82	14,01
$\log\beta_{110}$	21,14(2)	22,15(1)
$\log\beta_{111}$	22,95(3)	24,17(2)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

^[b]Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Weiterhin fällt auf, dass die Konstante im 0,1 M KCl Medium auch gegenüber der im 1 M TMACl Medium gemessenen etwas erhöht ist. Da der Wert im 0,1 M Medium mittels Konkurrenztitration mit edta bestimmt wurde, ist hier ein gewisser Fehler möglich. Ebenso wurden die von Schmitt-Willich und Caravan bestimmten Werte in 0,1 M Medien mittels Konkurrenz zu edta bestimmt und sind mit der von Jochem bestimmten Konstante in sehr guter Übereinstimmung. Überraschend sind die verhältnismäßig großen Konstanten für das 0,1 M NaCl Medium von Baranyai und Sherry. Dort wäre anhand der niedrigeren pK_S -Werte durch die Komplexbildung mit Natrium, auch eine Absenkung der Stabilitätskonstanten zu erwarten. Sherry bestimmte die Stabilitätskonstante spektrophotometrisch als Konkurrenztitration mit Arsenazo-III während Baranyai eine direkte potentiometrische Titration durchführte. Werden die Konstanten im 1 M KCl und 1 M TMACl Medium verglichen zeigt sich eine Differenz von einer Einheit. Das ist mehr als die Betrachtung der eher geringeren Abweichung der pK_S -Werte zueinander hätte erwarten lassen. Allgemein zeigt sich eine recht gute Übereinstimmung des im 1 M TMACl bestimmten Werts mit allen Literaturwerten, insbesondere mit denen von Kumar und Tweedle im 0,1 M TMACl Medium, welche ebenfalls über die Konkurrenztitration mit Arsenazo-III ermittelt wurden.

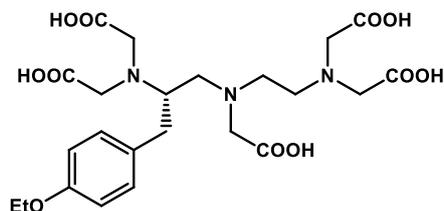
Tabelle 23: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von dtpa bei 25 °C in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$	$\log\beta_{111}$
Kumar ^[69]	TMACl	0,1	22,2	
Tweedle ^[80]	TMACl	0,1	22,1	
Schmitt-Willich ^[82]	KCl	0,1	22,52(1)	
Martell ^[98]	KCl	0,1	22,46	24,85
Caravan ^[83]	TMACl	0,1	22,39 ^[85]	
Baranyai ^[85]	NaCl	0,15	22,03(1)	23,99
Sherry ^[84]	NaCl	0,1	22,26	
Jochem ^[92]	KCl	0,1	22,5(2)	24,8(2)
diese Arbeit	KCl	1	21,14(2)	22,95(3)
diese Arbeit	TMACl	1	22,15(1)	24,17(2)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

2.3.5 Eob-dtpa

Bestimmung der pK_S -Werte von eob-dtpa



Der Ligand eob-dtpa ist ein lipophileres Derivat von dtpa und kann für leberspezifische Untersuchungen verwendet werden. Der Ligand hat drei Amino- und fünf Carbonsäuregruppen, welche protoniert werden können und liegt somit maximal achtfach protoniert vor. Alle Messungen zur Bestimmung der pK_S -Werte im 1 M KCl und im 1 M TMACl Medium erfolgten mit einer Konzentration von 10 mM. Im untersuchten pH-Bereich konnten fünf pK_S -Werte für das 1 M KCl und sechs pK_S -Werte für das 1 M TMACl Medium bestimmt werden, wobei dies durch Zugabe eines Äquivalents an Säure ermöglicht wurde. Für einen offenkettigen Liganden scheint der basische pK_S -Wert zunächst relativ hoch, im 1 M TMACl wird ein Wert von 11,46 bestimmt, was über eine Einheit mehr als für dtpa ist. Im 1 M KCl Medium ist der Wert mit 10,76 durch die Komplexbildung mit Kalium deutlich abgesenkt. Der relativ hohe pK_S für eob-dtpa muss in der räumlichen Struktur des Liganden durch den zusätzlichen sperrigen Rest begründet liegen, welcher dazu führt, dass zwei der Amine in räumliche Nähe kommen und das Proton durch zusätzliche Wasserstoffbrücken stabilisiert wird (siehe auch Kapitel 3.5).

Tabelle 24: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von eob-dtpa bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMAcI
c(L) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	50	60
Titrationmittel	1 M KOH	KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	2,19-11,10	1,98-11,91
Anzahl der Messpunkte	100	120
Mischzeit pro Punkt [s]	100	100
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,0
pK_{S1}, pK_{S2}	<2,25	<1,74
pK_{S3}	<2,25	1,74(3)
pK_{S4}	2,27(2)	2,18(2)
pK_{S5}	2,53(1)	2,70(1)
pK_{S6}	4,08(1)	4,16(1)
pK_{S7}	8,41(1)	8,53(1)
pK_{S8}	10,76(1)	11,46(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Für beide Inertelektrolyte wird im Basischen eine ausreichend große Menge an freiem Ligand, trotz des relativ hohen pK_S -Werts von 11,46 im 1 M TMAcI Medium, erhalten. Hier wurde bis zu einem etwas höheren pH-Wert als im 1 M KCl Medium titriert, sodass in beiden Fällen etwa gleiche Mengen an freiem Liganden am Ende der Titration vorliegen. Durch die Zugabe eines Äquivalents an Säure im TMAcI Medium, kann ein LH_6 -Teilchen mit knapp über 20 % zu Beginn der Titration erhalten werden. Im 1 M KCl Medium liegt der Anteil unter Einbeziehung des Teilchens in der Auswertung bei unter 10 % und wurde somit nicht mit einberechnet. Entgegen der von Jochem durchgeführten Messungen im 0,1 M KCl Medium, wo nur wenige Prozent des LH_5 -Teilchens vorlagen, kann dieses für das 1 M Medium mit knapp über 40 % gut bestimmt werden und ermöglicht auch die Untersuchung der Stabilitätskonstante ohne Konkurrenzligand.

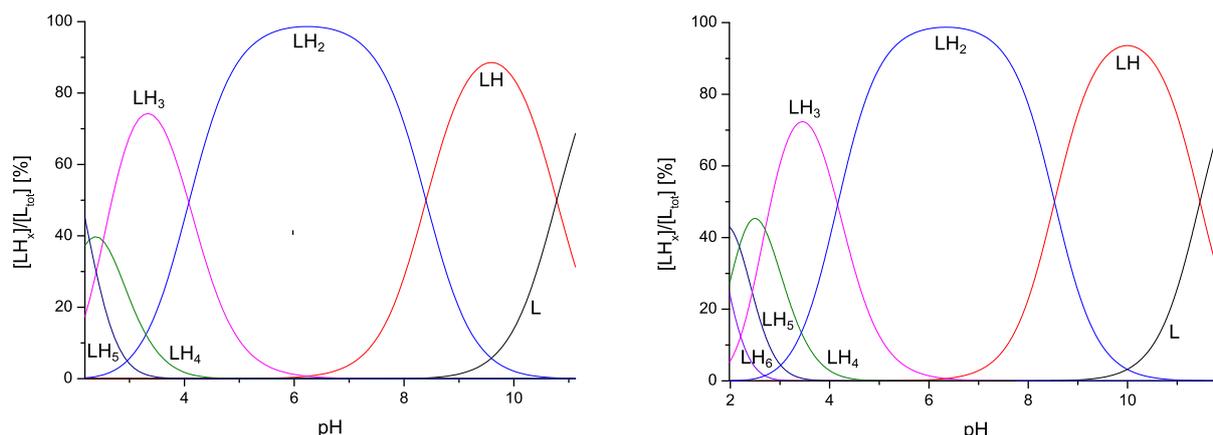


Abbildung 22: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrations von eob-dtpa, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, T = 25 °C.

In Tabelle 25 ist ein Vergleich der gemessenen Konstanten mit denen von Jochem im 0,1 M KCl Medium und mit einem weiteren Literaturwert von Schmitt-Willich, ebenfalls im 0,1 M KCl Medium aufgeführt. Für den basischsten Wert ist die Übereinstimmung der Messungen im 1 M TMACl Medium mit 11,46 mit dem von Jochem gemessenen pK_5 mit 11,40 sehr gut und untermauert diesen. Bei Schmitt-Willich ist dieser mit 10,91 signifikant niedriger. Im 1 M KCl Medium kommt es zu einer deutlichen Absenkung des letzten pK_5 und auch für die weiteren pK_5 -Werte ist eine gewisse Absenkung der Werte nach unten zu sehen, während die Übereinstimmungen zwischen dem 0,1 M KCl und dem 1 M TMACl Medium gut sind.

Tabelle 25: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von eob-dtpa in verschiedenen Medien bei T = 25 °C.

	Elektrolyt	pK_W	I [mol/L]	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$	$\log K_5$
Schmitt-Willich ^[82]	KCl	13,78	0,1	10,91(4)	8,63(1)	4,26(1)	2,73(2)	2,08(6)	
diese Arbeit	KCl	13,81	0,1	11,40(1)	8,70(1)	4,25(1)	2,71(1)	2,25(3)	
diese Arbeit	KCl	13,82	1	10,76(1)	8,41 (1)	4,08(1)	2,53(1)	2,27(2)	
diese Arbeit	TMACl	14,0	1	11,46(1)	8,53(1)	4,16(1)	2,70(1)	2,18(2)	1,74(3)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit eob-dtpa

Die Untersuchung der Stabilitätskonstante mit Gd^{3+} erfolgte mit einer Konzentration von 10 mM an Ligand und Gd^{3+} . Wie bereits bei dtpa ist es auch hier möglich durch die höhere Konzentration die Notwendigkeit einer Konkurrentitration zu umgehen, da zu Beginn der Messung nun genug freies Metall in Lösung vorliegt. Abbildung 23 zeigt die Teilchenverteilungen der beiden Titrations. Zu Beginn liegen für das 1M KCl Medium knapp

60 % freies Metall vor, sodass eine sichere Bestimmung gewährleistet ist. Neben dem 110-Teilchen kann auch ein 111-Teilchen gefunden werden, welches bei pH 1,5 mit ca. 35 % sein Maximum hat. Auch für das 1 M TMACI Medium liegen mit etwa 50% ausreichende Mengen an freiem Metall zu Beginn der Titration vor. Das 111-Teilchen erreicht hier ein Maximum von knapp über 50 % bei pH 1,75.

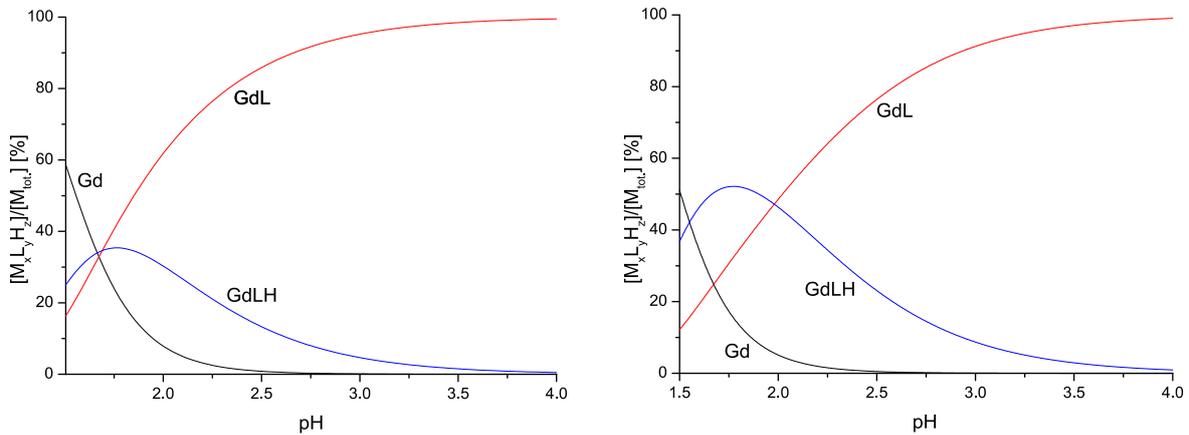


Abbildung 23: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen für die Titrations von eob-dtpa mit Gd^{3+} , links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACI Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}C$.

Tabelle 26: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrations von eob-dtpa bei $T = 25\text{ }^{\circ}C$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACI
c(L) [mmol/L]	10	10
c(M) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	60	60
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,50-11,18	1,50-11,62
Anzahl der Messpunkte	56	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250	200
Anzahl der Messungen	6	6
pK_w	13,82	14,0
$\log \beta_{110}$	22,37(3)	23,67(2)
$\log \beta_{111}$	24,04(6)	25,65(2)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Der Unterschied in den bestimmten Stabilitätskonstanten liegt für das 110-Teilchen knapp über einer Einheit und verwundert in Hinblick auf die unterschiedlichen pK_S -Werte nicht. Für

das 111-Teilchen ist der Unterschied für die beiden Konstanten noch etwas größer und macht noch einmal deutlich, welchen Einfluss die verfälschten Konstanten im 1M KCl Medium auf die Teilchenverteilung haben. Insgesamt liegt die Stabilitätskonstante von eob-dtpa mit 22,37 bzw. 23,67 verhältnismäßig hoch und ist nach Gd(dota) die zweithöchste (Tabelle 26).

Der Vergleich der gemessenen Konstanten im 1 M KCl Medium mit den im 0,1 M KCl Medium bestimmten Werten zeigt, ähnlich zu dtpa, niedrigere Stabilitätskonstanten. Die Stabilitätskonstante für das 110-Teilchen liegt mehr als 1,5 Einheiten niedriger als im 0,1 M Medium und für das 111-Teilchen beträgt der Unterschied mehr als zwei Einheiten. Ähnlich wie bei dtpa sind auch bei eob-dtpa die Werte für pK_{S5} bis pK_{S8} niedriger, was sich auf die Stabilitätskonstante niederschlägt. Die im 1 M TMACl bestimmten Werten zeigen hingegen eine bessere Übereinstimmung mit dem von Jochem bestimmten Wert und liegen zwischen diesen und denen von Schmitt-Willich ebenfalls im 0,1 M KCl Medium bestimmten Werten. Abweichungen lassen sich neben der unterschiedlichen Ionenstärke auch auf die unterschiedlichen Titrationsmethoden zurückführen. Bei den Arbeiten im 0,1 M Medium erfolgte die Bestimmung der Stabilitätskonstante als Konkurrenztitration, was immer eine weitere Fehlerquelle darstellt.

Tabelle 27: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von eob-dtpa bei 25 °C in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$	$\log\beta_{111}$
Schmitt-Willich ^[82]	KCl	0,1	23,46(13)	25,63
diese Arbeit	KCl	0,1	23,9(1)	26,2(2)
diese Arbeit	KCl	1	22,37(3)	24,04(6)
diese Arbeit	TMACl	1	23,67(1)	25,65(2)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}.$$

2.3.6 Dtpa-bmea

Bestimmung der pK_S -Werte von dtpa-bmea

Die Untersuchung der pK_S -Werte des Liganden dtpa-bmea verlief bereits im 0,1 M Medium aufgrund des relativ niedrigen letzten Wertes unproblematisch, daher wurde kein signifikanter Unterschied in den pK_S -Werten zwischen den verschiedenen Medien erwartet. Die Teilchenverteilung in Abbildung 24 bestätigt dies und zeigt nahezu identische Verteilungen für das 1 M KCl und das 1 M TMACl Medium. Zu Beginn der Titration liegen jeweils knapp 20 % des LH_5 -Teilchens vor, womit sich dieses gerade noch bestimmen lässt.

Im physiologisch relevanten pH-Bereich ist das LH-Teilchen die dominierende Spezies. Bis zum Ende der Titration liegen nahezu 100 % an freiem Liganden vor.

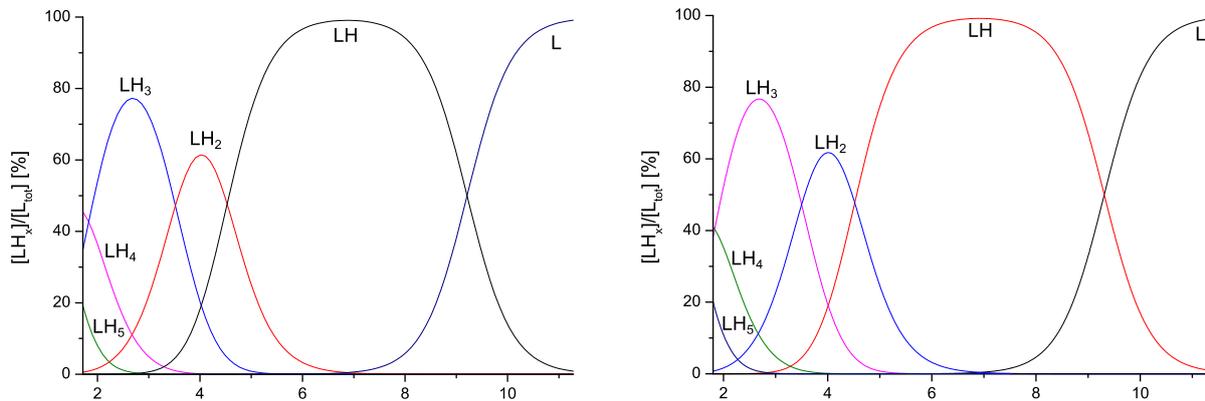


Abbildung 24: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilungen der Titrationen von dtpa-bmea, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACI Medium, T = 25 °C.

Tabelle 28: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dtpa-bmea bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACI
c(L) [mmol/L]	10	5
c(H) [mmol/L]	60	35
Titrationmittel	1 M KOH	KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,69-11,33	1,80-11,62
Anzahl der Messpunkte	100	100
Mischzeit pro Punkt [s]	100	100
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,01
pK_{S1}	<1,31	<1,49
pK_{S2}	1,31(7)	1,49(3)
pK_{S3}	1,88(3)	1,83(2)
pK_{S4}	3,53(2)	3,50(1)
pK_{S5}	4,54(2)	4,52(1)
pK_{S6}	9,19(2)	9,31(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] * [H] * [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Tabelle 28 gibt Überblick über die Titrationsparameter und die erhaltenen pK_S -Werte. Diese stimmen sehr gut für die beiden unterschiedlichen Medien miteinander überein. Die größte Differenz ergibt sich beim niedrigsten pK_S -Wert mit 1,31 für das KCl und 1,49 für das TMACI Medium. Da diese allerdings sehr niedrig liegen und die Teilchen nur zu etwa 20 %

vorliegen, sind diese Werte relativ stark fehlerbehaftet. Für den letzten pK_5 -Wert wird im KCl Medium nur ein geringfügig geringerer Wert erhalten als für das TMAcI Medium, der Einfluss von Kalium ist somit nahezu vernachlässigbar.

Die Unterschiede zur Bestimmung im 0,1 M Medium sind geringfügig und lediglich im Säuren kommt es zu leichten Abweichungen. Besonders im direkten Vergleich zwischen dem 0,1 M KCl und dem 1 M TMAcI Medium sind die Übereinstimmungen für die beiden letzten pK_5 -Werte mit 9,32 und 9,31 bzw. 4,52 und 4,51 sehr gut. Auch mit den Literaturwerten von Imura und Geraldes liegen die Werte in sehr guter Übereinstimmung, wobei diese jeweils in einem Na-haltigen Medium gemessen wurden. Der Ligand scheint somit auch mit Natrium keine signifikanten Mengen an Komplex zu bilden.

Tabelle 29: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von dtpa-bmea in verschiedenen Medien bei T = 25 °C.

	Elektrolyt	Ionenstärke	pK_W	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$
Imura ^[88]	NaClO ₄	0,1	--	9,26(2)	4,54(2)	3,40(3)	2,09(8)	
Geraldes ^[86]	NaCl	0,1	--	9,3	4,5	3,3		
diese Arbeit	KCl	0,1	13,81	9,32(3)	4,51(4)	3,44(4)	2,0(1)	
diese Arbeit	KCl	1	13,82	9,19(2)	4,54(2)	3,53(2)	1,88(3)	1,31(7)
diese Arbeit	TMAcI	1	14,01	9,31(1)	4,52(1)	3,50(1)	1,83(2)	1,49(3)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit dtpa-bmea

Die Bestimmung der Stabilitätskonstanten des Liganden dtpa-bmea konnte jeweils in einer direkten Titration erfolgen, da aufgrund der höheren Konzentration an Ligand keine Konkurrenztitration nötig war. Somit konnte auch das Problem der Gleichgewichtseinstellung, was dazu führte dass die Stabilitätskonstante für das 0,1 M Medium nicht in einer kontinuierlichen Titration bestimmt werden konnte, umgangen werden. Ohne Zugabe von edta besteht das Problem der langsamen Einstellung des Gleichgewichts nicht, sodass eine Mischzeit von 200 s ausreichend ist. Die ermittelte Stabilitätskonstante im 1 M KCl Medium ist etwas niedriger als im 1 M TMAcI Medium, mit einem Unterschied von 0,14 (Tabelle 30).

Tabelle 30: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dtpa-bmea bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMAcI
c(L) [mmol/L]	10	5
c(M) [mmol/L]	10	5
c(H) [mmol/L]	70	35
Titrationsmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationsmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [ml]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,29-10,89	1,53-11,73
Anzahl der Messpunkte	60-105	60
Mischzeit pro Punkt [s]	200	200
Anzahl der Messungen	6	6
pK_w	13,82	14,01
$\log \beta_{110}$	16,42(2)	16,56(5)
$\log \beta_{111}$	17,70(3)	17,96(9)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die Abweichung ist somit nur gering und der Einfluss von Kalium deutlich geringer als für die anderen untersuchten Liganden mit Ausnahme von dtpa-bma. Für das einfach protonierte Teilchen besteht eine etwas größere Abweichung von 0,26. Eine Zunahme der Differenz zwischen den Medien für das 111-Teilchen konnte auch bei den anderen Liganden festgestellt werden.

Die Teilchenverteilungen der Titrationsen in den verschiedenen Medien sind in Abbildung 25 dargestellt. Da für das 1 M KCl Medium die Konzentration des Liganden 10 mM betrug, beginnt diese Verteilung bei etwas niedrigerem pH-Wert, womit die Anfangskonzentration an freiem Metall etwas höher liegt, bei ca. 45%. Das 111-Teilchen hat sein Maximum um pH 1,5 mit knapp 30 %. Für das 1 M TMAcI Medium liegt die Metallkonzentration zu Beginn bei ca. 25 %. Der Anteil an der protonierten Spezies ist nur geringfügig höher mit knapp über 30 % und hat sein Maximum ebenfalls bei ca. pH 1,5.

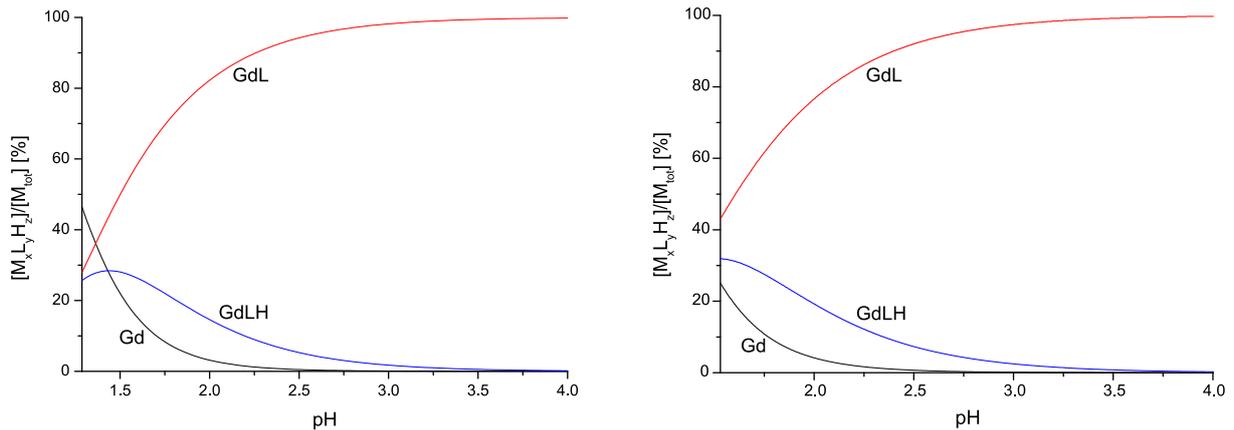


Abbildung 25: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrations von dtpa-bmea mit Gd^{3+} , links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Verglichen mit literaturbekannten Werten ergeben sich keine großen Abweichungen. Diese Werte wurden jeweils in 0,1 M Medien mit einem natriumhaltigen Inertelektrolyt gemessen, wobei die Bestimmung von Imura in Konkurrenztitration mit edta erfolgte, während Geraldes die Stabilitätskonstante spektrophotometrisch über Konkurrenz mit Arsenazo-III untersuchte. Wie der Wert von Imura genau bestimmt wurde und dies im Gegensatz zum 0,1 M KCl Medium in der vorliegenden Arbeit gelang, geht nicht eindeutig aus der experimentellen Beschreibung hervor.

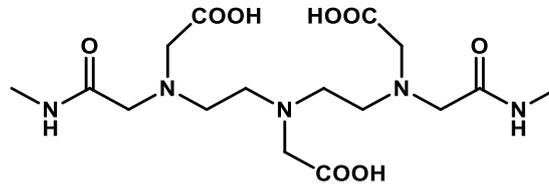
Tabelle 31: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von dtpa-bmea bei 25 °C in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log K_{110}$	$\log\beta_{111}$
Imura ^[88]	NaClO ₄	0,1	16,84(28)	
Geraldes ^[86]	NaCl	0,1	16,48	
diese Arbeit	KCl	0,1	--	--
diese Arbeit	KCl	1	16,42(2)	17,70(3)
diese Arbeit	TMACl	1	16,56(5)	17,96(9)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

2.3.7 Dtpa-bma

Bestimmung der pK_S -Werte von dtpa-bma



Beim Liganden dtpa-bma handelt es sich um ein Derivat von dtpa, bei dem zwei der Carbonsäuren zum Methylamid derivatisiert wurden. Der Ligand kann somit im wässrigen Medium insgesamt sechsfach protoniert werden.

Wie auch bei dtpa-bmea liegen die basischen pK_S -Werte deutlich niedriger als für die anderen Liganden und es sollte keine Komplexbildung mit Kalium beobachtet werden. Die Teilchenverteilungen zeigen, dass ab pH 10 bereits ca. 90% an freiem Liganden vorhanden sind und die Bestimmung somit unproblematisch ist. Während im 0,1 M KCl Medium nur wenige Prozent des LH_4 -Teilchens vorlagen, liegen bei erhöhter Konzentration des Liganden ausreichende Mengen des LH_4 -Teilchens vor und ermöglichen somit auch eine spätere Bestimmung der Stabilitätskonstante mit Gd^{3+} ohne Konkurrenzligand, da hierfür diese Konstante benötigt wird. Es ist somit trotz des unproblematischen letzten pK_S -wertes nötig, die Konzentration auf 10 mM zu erhöhen, um die sauren pK_S -Werte zu erfassen. Es kann weiterhin noch ein LH_5 -Teilchen gefunden werden, wenn dies auch nur zu wenigen Prozent vorliegt und daher dessen Quantifizierung stärker fehlerbehaftet ist.

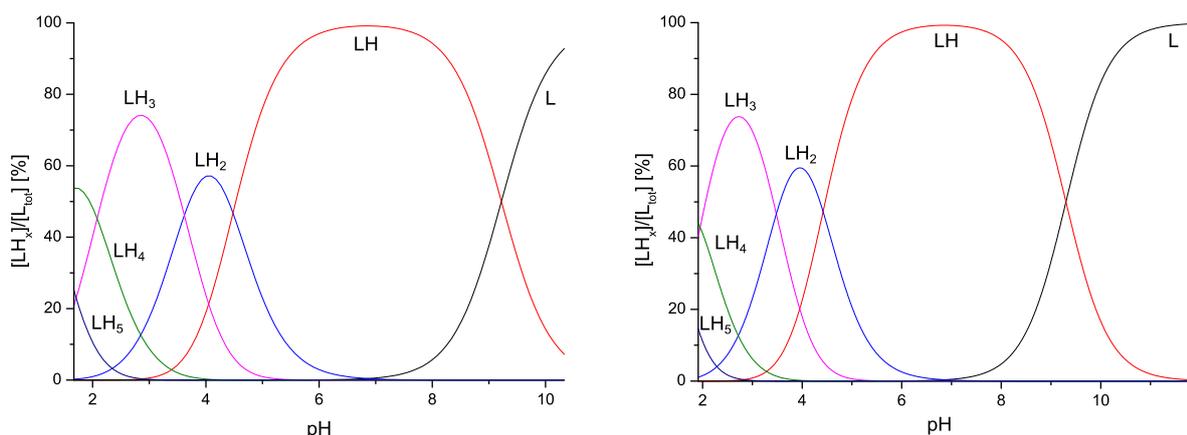


Abbildung 26: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrations von dtpa-bma, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Ähnlich wie bei dtpa-bmea unterscheidet sich auch hier der basischste pK_S -Wert zwischen dem 1 M KCl und dem 1 M TMACl Medium nur geringfügig und ist im 1 M TMACl um 0,08 Einheiten höher (Tabelle 32). Etwas größere Abweichungen ergeben sich hingegen im sauren

pH-Bereich für die ersten drei gemessenen pK_S -Werte. Allerdings wurden im 1 M KCl Medium auch nur zwei Messungen durchgeführt, da bereits klar war, dass dies nicht das geeignete Medium darstellt und die Menge an verfügbarem Ligand begrenzt war.

Tabelle 32: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dtpa-bma bei $T=25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/L]	60	50
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	1,69-10,27	1,91-11,81
Anzahl der Messpunkte	100	100
Mischzeit pro Punkt [s]	100	100
Anzahl der Messungen	2	6
pK_W	13,82	14,01
pK_{S1}	<1,34	<1,43
pK_{S2}	1,34(5)	1,43(2)
pK_{S3}	2,08(2)	1,85(1)
pK_{S4}	3,62(1)	3,48(1)
pK_{S5}	4,48(2)	4,42(1)
pK_{S6}	9,22(1)	9,30(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Tabelle 33: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von dtpa-bma in verschiedenen Medien bei $T = 25\text{ °C}$.

	Elektrolyt	pK_W	I [mol/L]	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$
Baranyai ^[85]	KCl	--	0,1	9,24(1)	4,44(1)	3,50(1)	1,86(1)	
Baranyai ^[85]	NaCl	--	0,15	8,98(1)	4,36(1)	3,21(1)	1,50(1)	
Cacheris ^[42]	NaCl	--	0,1	9,37(1)	4,38(1)	3,31(4)	1,43(12)	
Geraldes ^[86]	NaCl	--	0,1	9,4	4,4	3,1		
diese Arbeit	KCl	13,81	0,1	9,38(1)	4,44(1)	3,44(1)	1,90(4)	
diese Arbeit	KCl	13,82	1	9,22(1)	4,48(2)	3,62(1)	2,08(2)	1,34(5)
diese Arbeit	TMACl	14,01	1	9,30(1)	4,42(1)	3,48(1)	1,85(1)	1,43(3)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Die Werte aus dem 0,1 M KCl Medium von Jochem zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den im 1 M TMACl Medium bestimmten Werte (Tabelle 33). Weiterhin liegen diese in

guter Übereinstimmung mit den von Baranyai gemessenen Konstanten im 0,1 M KCl Medium, während die im 0,1 M NaCl Medium erhaltenen Ergebnisse im sauren Bereich nach unten abweichen. Für das 0,15 M NaCl Medium hingegen ist der letzte pK_S herabgesetzt, bei dieser Konzentration scheint sich der Einfluss von Natrium schon bemerkbar zu machen.

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} mit dtpa-bma

Die Untersuchungen der Stabilitätskonstanten von dtpa-bma mit Gd^{3+} erfolgten für das 1 M KCl, sowie das 1 M TMAcI Medium mit einer Konzentration von jeweils 10 mM in einer direkten Titration. So wurde auch hier analog zu dtpa-bmea das Problem der Gleichgewichtseinstellung in der Konkurrenz mit edta aus dem 0,1 M Medium umgangen. Wie zu erwarten, unterscheiden sich die Werte für die beiden Medien nur geringfügig. Für das 1 M KCl Medium wird ein Wert von 16,50 und für das 1 M TMAcI Medium ein Wert von 16,43 erhalten (Tabelle 34). Anhand dieser Werte kann davon ausgegangen werden, dass Kalium mit dem Liganden keine Komplexe bildet.

Tabelle 34: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dtpa-bma bei $T=25\text{ }^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMAcI
c(L) [mmol/L]	10	10
c(M) [mmol/L]	10	10
c(H) [mmol/l]	60	50
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	10	50
gemessener pH-Bereich	1,38-11,13	1,45-10,86
Anzahl der Messpunkte	60	60
Mischzeit pro Punkt [s]	200	200
Anzahl der Messungen	2	6
pK_W	13,82	14,0
$\log \beta_{110}$	16,50(4)	16,43(3)
$\log \beta_{111}$	18,00(7)	17,64(6)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$$

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die Teilchenverteilungen für beide Medien sind in Abbildung 27 dargestellt. Für das 1 M KCl Medium ist der Anfangswert mit pH 1,38 etwas geringer, was sich an der Menge an freiem Metall bemerkbar macht. Diese liegt bei knapp 50 %, während für das 1 M TMAcI Medium nur knapp über 20 % freies Metall vorliegen. Es bildet sich jeweils ein protoniertes Teilchen, dieses hat im 1 M KCl Medium sein Maximum bei pH 1,5 mit knapp 40 %. Ab einem pH von 2,5 ist praktisch kein freies Metall mehr vorhanden.

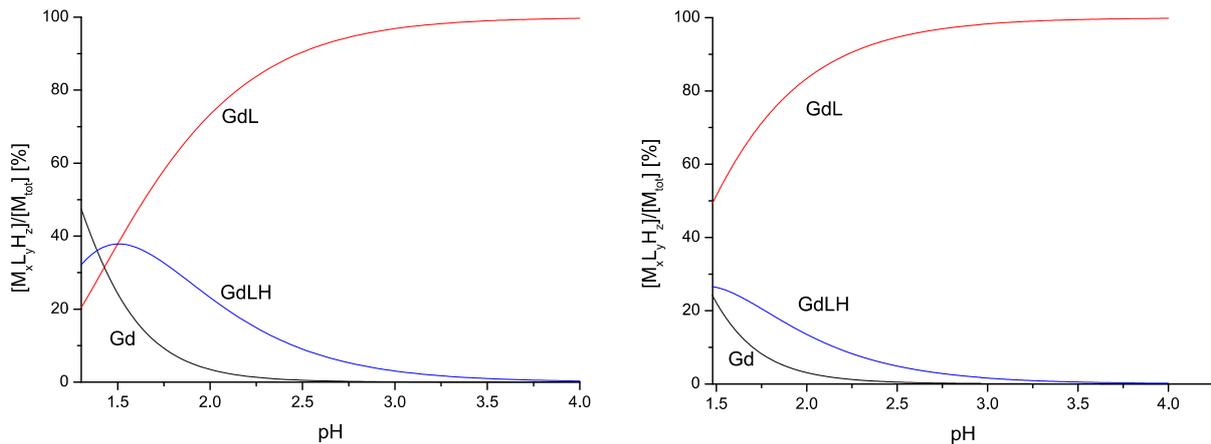


Abbildung 27: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrations von dtpa-bma mit Gd^{3+} , links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}C$.

Literaturbekannte Untersuchungen des Liganden erfolgten im 0,1 M KCl Medium, sowie im 0,1 M NaCl Medium. Der von Baranyai bestimmte Wert für das 0,1 M KCl Medium liegt mit 16,64 in sehr guter Übereinstimmung mit den hier gemessenen Konstanten. Anders als in der vorliegenden Studie wurde dieser für das 0,1 M KCl Medium nicht mit edta als Konkurrenzligand untersucht, sondern erfolgte in Konkurrenz mit dem Liganden bopta. Dies scheint anders als mit edta eine Gleichgewichtseinstellung zu ermöglichen. Geraldes untersuchte die Stabilitätskonstante im 0,15 M NaCl Medium hingegen mittels spektrophotometrischer Konkurrenz mit Arsenazo(III), wobei die erhaltene Konstante etwas niedriger liegt. Die ermittelte Stabilitätskonstante von Cacheris im 0,1 M NaCl Medium liegt hingegen eine Einheit höher und wurde in Konkurrenz mit edta bestimmt, wobei keine Mischzeit angegeben wurde.

Tabelle 35: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von dtpa-bma bei $T = 25\text{ }^{\circ}C$ in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	I [mol/l]	$\log\beta_{110}$	$\log\beta_{111}$
Baranyai ^[85]	KCl	0,1	16,64(2)	
Geraldes ^[86]	NaCl	0,15	15,78	
Cacheris ^[42]	NaCl	0,1	16,85(5)	
diese Arbeit	KCl	0,1	--	--
diese Arbeit	KCl	1	16,50(4)	18,00(7)
diese Arbeit	TMACl	1	16,43(3)	17,64(6)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}.$$

2.3.8 Fosveset

Bestimmung der pK_S -Werte von fosveset

Die Isolierung des Liganden und die Untersuchungen der pK_S -Werte von fosveset im 0,1 M Medium zeigten bereits die schlechte Löslichkeit des Liganden im Sauren, sodass die Versuche im 1 M Medium mit einer 1 mM Ligandkonzentration durchgeführt wurden. Um den Ligand zu lösen, war es nötig die Titrationslösung über Nacht im Ultraschallbad zu behandeln oder die Lösung zu erwärmen. Mit einem letzten pK_S von knapp 11 im 0,1 M Medium reicht eine 1 mM Konzentration aus, um genügend freien Liganden zum Ende der Titration zu erhalten.

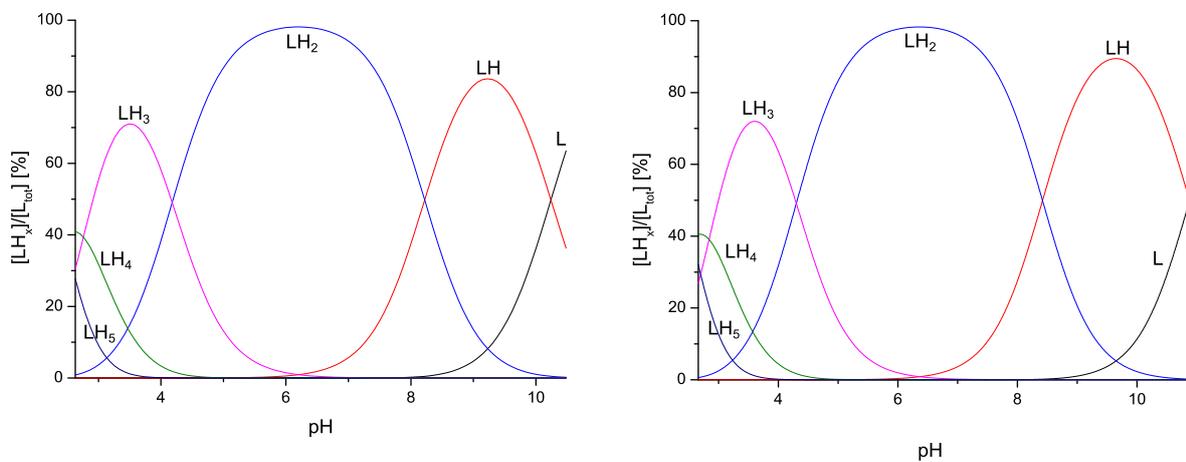


Abbildung 28: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrations von fosveset, links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Es können insgesamt fünf pK_S -Werte bestimmt werden. Das LH_5 -Teilchen liegt zu Beginn der Titration zu etwa 30 % vor und ermöglicht eine zuverlässige Bestimmung des entsprechenden pK_S -Wertes. Für beide Medien unterscheiden sich die Teilchenverteilungen nur im basischen Bereich signifikant, da hier aufgrund des niedrigeren letzten pK_S -Wertes im 1 M KCl Medium eine größere Menge an freiem Ligand vorliegt. Mit über 50 % ist dies jedoch auch für das 1 M TMACl Medium ausreichend (Abbildung 28).

Tabelle 36: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von fosveset bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	1	1
c(H) [mmol/L]	6	6
Titrationmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	2,63-10,48	2,66-10,91
Anzahl der Messpunkte	80	110
Mischzeit pro Punkt [s]	100	100
Anzahl der Messungen	6	6
pK_W	13,82	14,0
$pK_{S1}, pK_{S2}, pK_{S3}, pK_{S4}$	<2,45	<2,56
pK_{S5}	2,45(3)	2,56(4)
pK_{S6}	2,76(2)	2,83(3)
pK_{S8}	4,18(1)	4,30(2)
pK_{S8}	8,22(1)	8,42(2)
pK_{S9}	10,20(1)	10,88(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Während der letzte Wert für das 1 M TMACl Medium bei 10,88 liegt, führt die Komplexbildung mit Kalium zu einem Wert von 10,22. Der nächste pK_S zeigt noch eine Differenz von 0,2 Einheiten. Bisherige Bestimmungen der pK_S -Werte von fosveset erfolgten im 0,1 M NaClO₄, sowie im 0,1 M TMACl Medium (Tabelle 37). Die Untersuchungen im natriumhaltigen Medium führen zu einem deutlich abgesenkten letzten pK_S von 9,65 und zeigen, dass auch für diesen Liganden eine signifikante Komplexbildung mit Natrium bereits bei 0,1 M Konzentration erfolgt. TMACl als Inertelektrolyt führt in den Untersuchungen von Caravan hingegen zu einem letzten pK_S -Wert von 11,15 und zeigt eine relativ gute Übereinstimmung mit dem 0,1 M KCl Medium. Für das 1 M TMACl Medium ist der Wert mit 10,88 etwas niedriger.

Tabelle 37: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von fosveset in verschiedenen Medien bei T = 25 °C.

	Elektrolyt	I [mol/L]	pK_w	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$
Caravan ^[83]	NaClO ₄	0,1	13,78	9,65(9)	8,31(9)	4,41(9)	2,92(3)	2,43(15)
Caravan ^[83]	TMACl	0,1	13,78	11,15(1)	8,62(6)	4,51(9)	2,96(6)	2,37(20)
diese Arbeit	KCl	0,1	13,82	10,97(2)	8,67(1)	4,45(1)	3,02(2)	2,46(3)
diese Arbeit	KCl	1	13,82	10,20(1)	8,22(1)	4,18(1)	2,76(2)	2,45(3)
diese Arbeit	TMACl	1	14,0	10,88(2)	8,42(2)	4,30(2)	2,83(3)	2,56(4)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit fosveset

Die Untersuchung der Stabilitätskonstante von fosveset mit Gd³⁺ erfolgte als Konkurrenztitration mit edta. Die Konzentration der beiden Liganden betrug jeweils 1 mM. Zunächst erfolgte jeweils die Bestimmung der pK_S -Werte und Stabilitätskonstanten von edta mit Gd³⁺ für die entsprechenden Medien, da diese essentiell für die richtige Bestimmung der Stabilitätskonstanten von fosveset sind (Tabelle 38). Die Titrationsparameter, sowie die erhaltenen Stabilitätskonstanten von fosveset, sind in Tabelle 39 aufgeführt. Die Stabilitätsmessungen ergeben eine Konstante von 21,08 für das KCl und von 22,21 für das TMACl Medium. Entgegen der anderen offenkettigen Liganden kann hier kein einfach protoniertes Teilchen gefunden werden. Dies ist wahrscheinlich auf den Titrationsbereich zurückzuführen.

Tabelle 38: pK_S -Werte^[a] und $\log \beta$ -Werte^[b] der potentiometrischen Titration von edta bei T = 25 °C.

pK_S -Wert	1 M KCl	1 M TMACl
pK_{S1}, pK_{S2}	<2,15	<2,25
pK_{S3}	2,15(2)	2,25(3)
pK_{S4}	2,32(2)	2,68(1)
pK_{S5}	6,19(1)	6,07(1)
pK_{S6}	9,80(1)	10,08(1)
$\log \beta_{110}$	16,05(2)	16,72(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$.

^[c] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

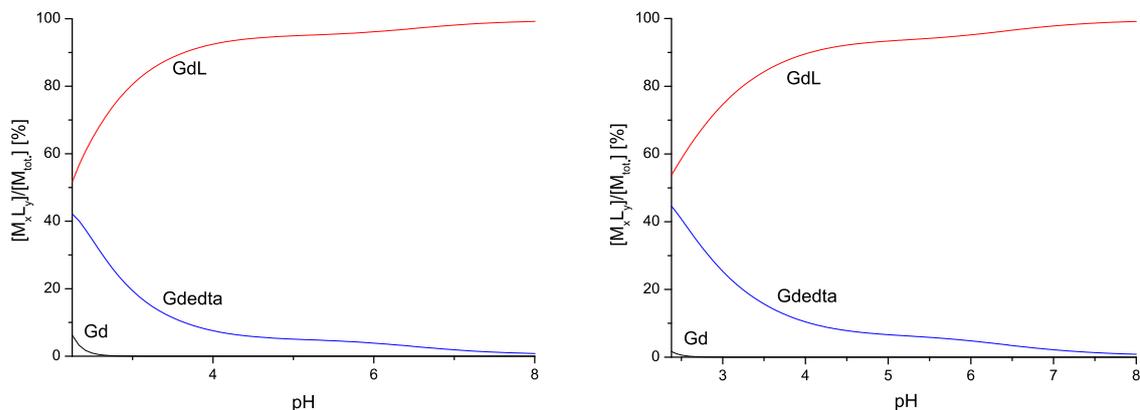
Tabelle 39: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von fosveset bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M KCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	1	1
c(M) [mmol/L]	1	1
c(H) [mmol/L]	8	8
Titrationsmittel	1 M KOH	1 M KOH
Titrationsmethode	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50
gemessener pH-Bereich	2,24-10,09	2,38-9,37
Anzahl der Messpunkte	100	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250	600
Anzahl der Messungen	2	6
pK_W	13,82	14,01
$\log \beta_{110}$	21,08(4)	22,21(3)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die daraus resultierenden Teilchenverteilungen zeigen nur geringfügige Unterschiede. Zu Beginn der Titration liegen mehr als 40 % des Gd(edta)-Komplexes vor und etwas mehr als 50 % Gd(fosveset). Mit Anstieg des pH-Wertes findet ein Austausch statt und bis pH 4 liegt der Anteil des Gd(edta)-Komplexes noch bei etwa 10%. Im sauren Bereich ist die Bildung des Gd(edta) begünstigt, da edta die niedrigeren pK_S -Werte hat. Steigt der pH, findet ein Austausch zu fosveset statt, da der Gd(fosveset)-Komplex die höhere Stabilitätskonstante besitzt.

Abbildung 29: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrationsen von fosveset und Gd^{3+} , links im 1 M KCl Medium, rechts im 1 M TMACl Medium, T = 25 °C.

Auffällig ist die Diskrepanz der im 0,1 M KCl und im 1 M TMAcI Medium bestimmten Stabilitäten. Während die Übereinstimmungen zwischen diesen beiden Medien für die anderen Liganden sehr gut waren, liegt hier die Differenz bei einer Einheit. Während für das 1 M TMAcI Medium die pK_S -Werte sowie die Stabilitätskonstante von edta zunächst bestimmt wurden, wurden für das 0,1 M Medium die literaturbekannten Werte verwendet. Dies kann zwar zu einer kleinen Abweichung führen, sollte sich aber nicht so stark bemerkbar machen. Die von Caravan gemessenen Konstanten im NaClO_4 Medium zeigen hingegen eine gute Übereinstimmung zum 1 M TMAcI Medium mit 22,06 und 22,11. Diese Messungen erfolgten ebenfalls als Konkurrenztitrationen, einmal mit edta und einmal in Konkurrenz mit Europium. Hingegen liegt der von Caravan erhaltene Wert aus der Konkurrenztitration mit edta für das 0,1 M TMAcI Medium deutlich höher mit 23,2.

Tabelle 40: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von fosveset bei $T = 25\text{ °C}$ in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	I [mol/L]	$\log\beta_{110}$
Caravan[16]	NaClO_4	0,1	22,06(2)
Caravan[16]	NaClO_4	0,1	22,11(2)
Caravan[16]	TMAcI	0,1	23,2(6)
diese Arbeit	KCl	0,1	23,21(4)
diese Arbeit	KCl	1	21,08(4)
diese Arbeit	TMAcI	1	22,21(3)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

2.3.9 Bopta

Bestimmung der pK_S -Werte von bopta

Aufgrund der schwierigen Isolierung von bopta erfolgten die Untersuchungen der pK_S -Werte und der thermodynamischen Stabilität mit Gd^{3+} ausschließlich im 1 M TMAcI Medium. Die verwendete Konzentration lag bei 10 mM und es konnten, begrenzt durch die vorhandene Menge an Ligand, insgesamt vier Messungen durchgeführt werden. Hierbei konnten sechs pK_S -Werte bestimmt werden. Der letzte pK_S beträgt 10,47 und liegt somit in einem Bereich, in dem auch die Untersuchung im 0,1 M Medium problemlos erfolgen kann.

Tabelle 41: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von bopta bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M TMACI
c(L) [mmol/L]	10
c(H) [mmol/L]	70
Titrationmittel	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	25
gemessener pH-Bereich	1,77-10,98
Anzahl der Messpunkte	120
Mischzeit pro Punkt [s]	100
Anzahl der Messungen	4
pK_W	14,01
pK_{S1}, pK_{S2}	<1,87
pK_{S3}	1,87(4)
pK_{S4}	2,10(3)
pK_{S5}	2,82(2)
pK_{S6}	4,22(2)
pK_{S7}	8,09(2)
pK_{S8}	10,47(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Zu Beginn der Titration liegen über 40 % des LH_6 -Teilchens vor, was eine sichere Bestimmung erlaubt. Das Hauptteilchen im physiologisch relevanten pH-Bereich ist auch hier das LH_2 -Teilchen, allerdings liegt schon ein signifikanter Anteil des einfach protonierten Liganden vor. Bis zum Ende der Titration liegt der Anteil an freiem Ligand bei etwa 80 %, somit kann auch die letzte Deprotonierungskonstante zuverlässig bestimmt werden.

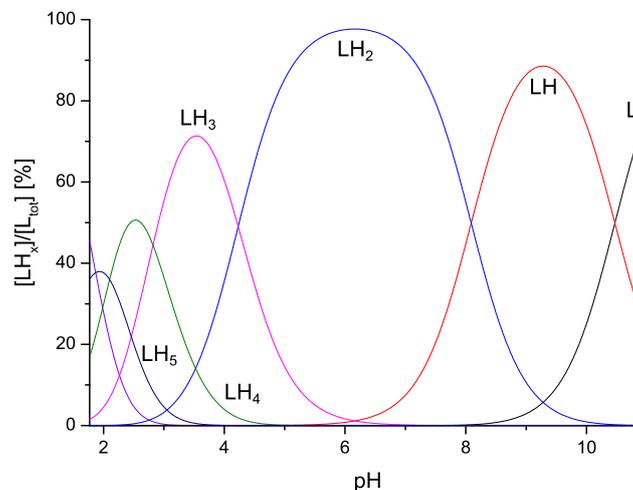


Abbildung 30: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titrationsen von bopta 1 M TMACI Medium, $T = 25\text{ °C}$.

Die im TMACl Medium bestimmten pK_S -Werte für bopta zeigen eine relativ gute Übereinstimmung mit den von Uggeri erhaltenen Konstanten für das 0,1 M KCl Medium, wobei diese bei einer Temperatur von 20 °C gemessen wurden und somit geringe Abweichungen zu erwarten sind. Weitere Messungen erfolgten von Baranyai im 0,15 M NaCl Medium, wobei durch den Einfluss von Natrium der letzte pK_S -Wert auf 9,85 abgesenkt wird. Die weiteren Werte stimmen mit den aktuell gemessenen jedoch gut überein.

Tabelle 42: Vergleich der Protonierungskonstanten ($\log K_i$)^[a] von bopta in verschiedenen Medien, sofern nicht anders angegeben bei T = 25 °C.

	Elektrolyt	I [mol/L]	pK_W	$\log K_1$	$\log K_2$	$\log K_3$	$\log K_4$	$\log K_5$	$\log K_5$
Uggeri ^[89]	KCl (20°C)	0,1	--	10,71(3)	8,27(3)	4,35(2)	2,83(2)	2,07(5)	
Baranyai ^[85]	NaCl	0,15	--	9,85(1)	7,91(1)	4,29(1)	2,83(1)	1,96(1)	
diese Arbeit	KCl	0,1	--	--	--	--	--	--	
diese Arbeit	KCl	1	--	--	--	--	--	--	
diese Arbeit	TMACl	1	14,01	10,47(2)	8,09(2)	4,22(2)	2,82(2)	2,10(3)	1,87(4)

^[a]für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$

Bestimmung der Stabilitätskonstante von Gd³⁺ mit bopta

Die Messung der Stabilitätskonstante von bopta mit Gd³⁺ erfolgte mit einer Konzentration von 10 mM an Ligand und Metall und konnte in einer direkten Titration ohne Konkurrenzligand durchgeführt werden. Zu Beginn der Titration liegen mit knapp 70 % an freiem Metall ausreichende Mengen für eine zuverlässige Bestimmung vor. Die Konzentration an freiem Gd³⁺ nimmt mit der Erhöhung des pH-Wertes steil ab und fällt bis pH 2,5 auf etwa 1 % ab. Zunächst bildet sich ein einfach protoniertes Komplettelchen, welches mit ca. 55 % um pH 1,9 sein Maximum erreicht. Oberhalb von pH 2,1 wird Gd(bopta) zur dominierenden Spezies.

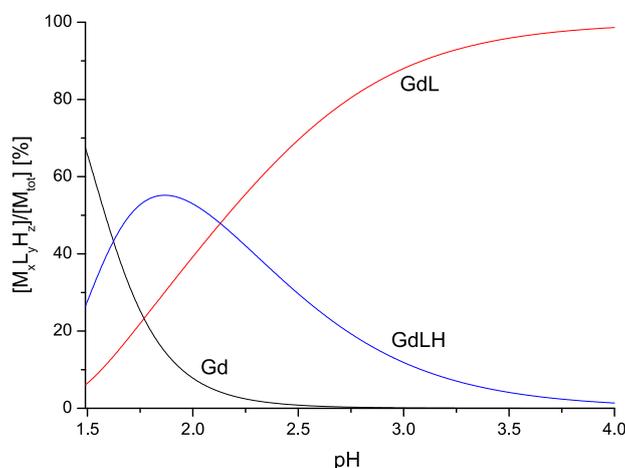


Abbildung 31: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von bopta und Gd³⁺ im 1 M TMACl Medium, T = 25 °C.

Die Titrationsparameter der Messung sowie die Ergebnisse sind in Tabelle 43 aufgeführt. Auch hier wurden lediglich vier Messungen durchgeführt, welche jedoch alle sehr gute Übereinstimmungen zeigten und für eine exakte Bestimmung ausreichend sind. Um die Menge an benötigtem Ligand weiter zu reduzieren, wurde das Startvolumen für die Messungen von bopta von 50 mL auf 25 mL herabgesetzt.

Tabelle 43: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von bopta und Gd^{3+} bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	10
c(M) [mmol/L]	10
c(H) [mmol/L]	70
Titrationmittel	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	25
gemessener pH-Bereich	1,49-11,44
Anzahl der Messpunkte	60
Mischzeit pro Punkt [s]	240
Anzahl der Messungen	4
pK_W	14,01
$\log \beta_{110}$	21,88(2)
$\log \beta_{111}$	24,01(3)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$$

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die erhaltene Stabilitätskonstante für das 110-Teilchen ergibt sich zu 21,88, für das 111-Teilchen wird eine Konstante von 24,01 erhalten, woraus sich ein pK_S -Wert von knapp über zwei für das einfach protonierte Teilchen ergibt.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Stabilitätskonstante ist, trotz der zu erwartenden Komplexbildung mit Natrium, in sehr guter Übereinstimmung mit der von Baranyai im 0,15 M NaCl Medium gemessenen Konstante von 21,91. Dies überrascht vor allem auch, da die pK_S -Wertbestimmung von Baranyai für das NaCl Medium zuvor eine Komplexbildung mit Natrium durch den niedrigeren letzten pK_S zeigte. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung in einer direkten Titration ohne Konkurrenzligand. In der Arbeit von Uggeri hingegen erfolgten die Messungen in Konkurrenz mit edta und dtpa und in verschiedenen Verhältnissen von bopta, Konkurrenzligand und Gd^{3+} . Der Mittelwert der Messungen ergibt sich zu 22,59 und liegt etwas höher als der hier gemessene, ist aber in sehr guter Übereinstimmung mit der von Bianchi für das 0,1 M TMACl erhaltenen Stabilitätskonstante von 22,58 welche über eine Konkurrenztitration mit edta ermittelt wurde.

Tabelle 44: Stabilitätskonstanten ($\log\beta_{xyz}$)^[a] von bopta bei 25 °C in verschiedenen Medien.

	Elektrolyt	Ionenstärke	$\log\beta_{110}$	$\log\beta_{111}$
Uggeri ^[89]	KCl (20 °C)	0,1	22,59(4)	
Baranya ^[85]	NaCl	0,15	21,91(1)	23,56
Bianchi ^[87]	TMACl	0,1	22,58(3)	24,33(3)
diese Arbeit	KCl	0,1	--	--
diese Arbeit	KCl	1	--	--
diese Arbeit	TMACl	1	21,88(2)	24,01(3)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}.$$

In Tabelle 45 und Tabelle 46 sind zusammenfassend alle im 1 M KCl Medium sowie im 1 M TMACl Medium bestimmten Werte aufgeführt. Zusätzlich sind die berechneten pGd- und $\log K_{\text{cond}}$ -Werte für das 1 M TMACl Medium aufgeführt. Diese setzen die verschiedenen Konstanten in eine zum Vergleich bessere Beziehung, da sie die pK_S -Werte mit einbeziehen. Der pM-Wert wird somit gern zum Vergleich der Stabilitäten von Verbindungen im medizinischen Bereich verwendet, da er angibt, wieviel freies Metall beim physiologischen pH von 7,4 vorliegt und somit auch einen leichter zu visualisierenden Zustand aufzeigt. Die pM-Werte zeigen, dass dies eben nicht in direktem proportionalen Zusammenhang mit der Stabilitätskonstante steht, da die pK_S -Werte dort nicht berücksichtigt werden. Die konditionelle oder auch effektive Stabilitätskonstante $\log K_{\text{cond}}$ ermöglicht hingegen einen direkten Vergleich der Stabilitätskonstanten durch Berechnung der „scheinbaren“ Stabilitätskonstanten für einen bestimmten pH-Wert und ergibt sich aus dem Verhältnis von Metallkomplex zu freiem Metall und Ligand (frei = nicht komplexgebunden, z.B. LH, LH₂...). Die in Tabelle 46 aufgeführten Werte wurden entsprechend für pH 7,4 berechnet und ergeben ein sehr ähnliches Bild wie die pGd Werte. Die Verbindungen lassen sich somit eindeutig in zwei Gruppen einteilen. Einmal die ionischen Verbindungen mit pGd-Werten im Bereich von 18,6 bis 19,6 und einmal die nichtionischen Verbindungen mit Werten im Bereich von 15,3 bis 16,1. Zu dieser Gruppe gehören auch die Makrozyklen hp-do3a und bt-do3a, welche auf den ersten Blick aufgrund ihrer hohen thermodynamischen Stabilitätskonstanten viel besser geeignet scheinen, als dtpa-bmea und dtpa-bma. Der Vorteil dieser Makrozyklen liegt nach Betrachtung des pGd aber nicht in einer höheren thermodynamischen Stabilität, sondern basiert auf der deutlich höheren Inertheit. Insbesondere neueste Studien,^[31] die versuchen das Reaktionsgeschehen im menschlichen Plasma unter Einbezug zahlreicher weiterer Komponenten abzubilden, haben bestätigt, dass beim Zerfall des Kontrastmittels primär die Inertheit und nicht die thermodynamische Stabilität eines Gadoliniumkomplexes ausschlaggebend ist. Ein ausreichend inerter Komplex kann unverändert ausgeschieden werden, auch wenn die Gleichgewichtslage auf der Seite der Zerfallsprodukte liegt. Die anhand der bestimmten Konstanten berechneten konditionellen

Stabilitätskonstanten und pGd Werte zeigen, dass bei pH 7,4 in wässrigen Komplexlösungen aller Liganden das Gleichgewicht ganz auf Seiten des Komplexes liegt. Somit scheint letztendlich die Ursache für das Auftreten der NSF in der fehlenden Inertheit einiger Komplexe zu liegen. Durch die lange Verweilzeit der Komplexe im Körper, bei Menschen mit gestörter Nierenfunktion, kommt es zum Austausch von Gadolinium gegen zweiwertige Metallkationen wie Zn^{2+} , Cu^{2+} und Ca^{2+} . In Gegenwart von weiteren Liganden wie Zitrat, Hydrogencarbonat oder Phosphat kommt es im Gleichgewicht zur Transmetallierung.

Bei der Beurteilung einer Gleichgewichtslage muss somit nicht nur die Stabilität des ursprünglichen Gadoliniumkomplexes, sondern auch die Selektivität des Liganden für einzelne Kationen betrachtet werden. Jedoch führt eine hohe Stabilität des Gadoliniumkomplexes in der Regel aufgrund der linearen freien Energiebeziehung auch zu einer erhöhten Stabilität der Cu^{2+} -, Zn^{2+} - und Ca^{2+} -Komplexe.^[100] Somit ändert sich der Gleichgewichtsanteil der verschiedenen Metallkomplexe nicht wesentlich und bringt kaum einen Gewinn. Lediglich ein genügend langsamer Gadoliniumausbau (durch kinetische Inertheit) gewährleistet auch bei verlängerter Verweilzeit im Körper eine Ausscheidung des Kontrastmittels ohne Gadoliniumfreisetzung.

Die Messungen im 1 M TMACl Medium liefern letztendlich einen vollständigen belastbaren Satz an pK_s -Werten und Stabilitätskonstanten aller kommerziell erhältlichen Gd-Kontrastmittel, da durch die Wahl des TMACl Mediums und der höheren Konzentration an Liganden alle Fehlerquellen eliminiert werden konnten, sodass die Konstanten direkt miteinander verglichen werden können. Zwar muss gesagt werden, dass der Einfluss der thermodynamischen Stabilitätskonstanten einen geringeren Einfluss als ursprünglich angenommen hat, allerdings kann dies nun auch durch die direkt vergleichbaren konditionellen Stabilitätskonstanten bzw. pGd-Werte untermauert werden, welche nämlich teils keine Unterschiede von offenkettigen und makromolekularen Liganden zeigen. Somit darf die höhere Sicherheit der makrozyklischen Komplexe nicht auf die auf den ersten Blick höhere Stabilitätskonstante zurückgeführt werden.

Tabelle 45: pK_S -Werte und Stabilitätskonstanten bei $T = 25\text{ °C}$, $I = 1\text{ M KCl}$, $[L] = 1\text{-}10\text{ mM}$

	dota $pK_W = 13,82$	bt-do3a $pK_W = 13,82$	hp-do3a $pK_W = 13,82$	dtpa $pK_W = 13,82$	dtpa- bma $pK_W = 13,82$	dtpa- bmea $pK_W = 13,82$	eob- dtpa $pK_W = 13,82$	Fos- veset $pK_W = 13,82$
$\log K_1$	10,50(1)	11,77(1)	10,98(1)	10,11(1)	9,22(1)	9,19(2)	10,76(1)	10,20(1)
$\log K_2$	9,97(1)	9,45(1)	9,71(1)	8,35(1)	4,48(2)	4,54(2)	8,41(1)	8,22(1)
$\log K_3$	4,33(2)	4,15(1)	4,20(1)	4,13(1)	3,62(1)	3,53(2)	4,08(1)	4,18(1)
$\log K_4$	4,36(2)	3,02(1)	3,28(1)	2,48(1)	2,08(2)	1,88(3)	2,53(1)	2,76(2)
$\log K_5$		1,69(2)	1,84(1)	2,21(2)	1,34(5)	1,31(7)	2,27(2)	2,45(3)
$\log \beta_{110}$	--	20,60(6)	20,64(5)	21,14(2)	16,50(4)	16,42(2)	22,37(3)	21,08(4)
$\log \beta_{111}$	--	--	--	22,95(3)	18,00(7)	17,70(3)	24,04(6)	--

für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$ $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$ Tabelle 46: pK_S -Werte und Stabilitätskonstanten bei $T = 25\text{ °C}$, $I = 1\text{ M TMACl}$, $[L] = 10\text{ mM}$,
^{a)} $[L] = 1\text{ mM}$.

	dota $pK_W = 14,01$	bt-do3a $pK_W = 14,01$	hp-do3a $pK_W = 14,01$	dtpa $pK_W = 14,01$	dtpa- bma $pK_W = 14,01$	dtpa- bmea $pK_W = 14,01$	eob- dtpa $pK_W = 14,0$	fos- veset ^{a)} $pK_W = 14,0$	bopta $pK_W = 14,01$
$\log K_1$	12,74(1)	12,15(1)	12,03(1)	10,37(1)	9,30(1)	9,31(1)	11,46(1)	10,88(2)	10,47(2)
$\log K_2$	9,66(1)	9,35(1)	9,63(1)	8,40(1)	4,42(1)	4,52(1)	8,53(1)	8,42(2)	8,09(2)
$\log K_3$	4,60(1)	4,26(1)	4,30(1)	4,18(1)	3,48(1)	3,50(1)	4,16(1)	4,30(2)	4,22(2)
$\log K_4$	4,15(1)	3,13(1)	3,34(1)	2,74(1)	1,85(1)	1,83(2)	2,70(1)	2,83(3)	2,82(2)
$\log K_5$	2,36(1)	1,79(1)	1,86(1)	2,13(3)	1,43(3)	1,49(3)	2,18(2)	2,56(4)	2,10(3)
$\log K_6$	1,78(2)			1,80(5)			1,74(3)		1,87(4)
$\log \beta_{110}$	26,26(5)	21,08(4)	21,99(4)	22,15(1)	16,43(3)	16,56(5)	23,67(2)	22,21(3)	21,88(2)
$\log \beta_{111}$	--	--	--	24,17(2)	17,64(6)	17,96(9)	25,65(2)	--	24,01(3)
pGd	19,60	15,34	16,09	19,09	15,48	15,59	19,41	18,62	19,02
$\log K_{\text{cond}}$	18,65	14,38	15,14	18,14	14,53	14,64	18,45	17,67	18,06

für den Liganden LH_i gilt: $K_i = [LH_i] \cdot [LH_{i-1}]^{-1} \cdot [H^+]^{-1}$ $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$ $pM = -\log[M^{z+}]$; $pH = 7,4$; $[M^{z+}]_t = 1\text{ }\mu\text{M}$; $[L]_t = 10\text{ }\mu\text{M}$ $K_{\text{cond}} = [ML] / ([M^{z+}][H_n L^{n+}])$; $pH = 7,4$

3 Synthese und Untersuchung neuer Liganden als potentielle Chelatoren für Gd^{3+} zur Anwendung als MRT-Kontrastmittel

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Polyaminopolycarboxylate als potentielle Liganden für Gd(III)-Komplexe für die Anwendung als MRT-Kontrastmittel synthetisiert und charakterisiert. Es wurden zum einen die linearen Tetraamine ttab und etab und zum anderen die cyclischen Triamine dapi und dap derivatisiert. Ziel war die Einführung unterschiedlicher Anzahlen an Acetat- und Propionatresten, zur Erhöhung der Koordinationszahl und Einführung von Sauerstoffatomen für die Koordination mit Gadolinium. Zur Einführung von Propionatresten konnte auf die bekannte Umsetzung von Aminen mit Acrylnitril zurückgegriffen werden.^[101] Diese ermöglicht die Derivatisierung von Aminen mit Propionatresten und wurde so z. B. für die Synthese von tacitp aus taci verwendet.^[102] Für die Einführung von Acetatresten wurden verschiedene Reagenzien und Synthesebedingungen untersucht. So wurden in Anlehnung an literaturbekannte Synthesen Umsetzungen mit Bromessigsäure, Chloressigsäure, Bromessigsäuretert-butylester und Bromessigsäureethylester durchgeführt^[49, 67, 82, 103-105]. Bei den Reaktionen mit Bromessigsäureethylester wurden die Basen K_2CO_3 und K_3PO_4 unter verschiedenen in der Literatur beschriebenen Bedingungen eingesetzt. Die Verwendung von K_3PO_4 erwies sich letztendlich als entscheidend, wobei die Basizität, wie auch von Florini et al. beschrieben, ausschlaggebend ist.^[106] Der pK_S -Wert von HPO_4^{2-} liegt mit 12,4 über dem von HCO_3^- mit 10,3, was für den Ablauf der Reaktion von essentieller Bedeutung ist. Diese Methode erwies sich für alle untersuchten Liganden als Möglichkeit, primäre Stickstoffatome zweifach zu derivatisieren. Für die cyclischen Liganden dapi und dap konnten hiermit nur die exocyclischen Stickstoffatome, nicht jedoch der endocyclische Stickstoff derivatisiert werden.

3.1 Derivatisierungen von etab und ttab

Vielversprechende Liganden zur Derivatisierung und zur weitergehenden Synthese neuartiger Gd-Komplexe, insbesondere für die Bildung mehrkerniger Komplexe, schienen die beiden Diastereoisomere etab und ttab, welche bereits in den Arbeiten von A. Zimmer^[107] eingehend untersucht wurden. Die Syntheseroute ist in Abbildung 32 dargestellt. Der entsprechende Alkohol wird im ersten Schritt durch Umsetzung mit Benzylsulfonylchlorid in eine bessere Abgangsgruppe überführt. Im nächsten Schritt wird diese zum Azid umgewandelt und kann anschließend im Autoklaven unter 5 bar H_2 -Druck zum Amin hydriert

werden. Das Produkt kann durch Zugabe von HCl aus dem Ethanol/Ether Gemisch ausgefällt werden. Weiterhin wird in der Literatur die Aufreinigung des Produktes über Adsorption an einem Kationenaustauscher beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Einsparung von Zeit und zur Verbesserung der Ausbeute der Ligand zur Aufreinigung in HCl umkristallisiert. Dadurch wurde sowohl für ttab als auch für etab die Ausbeute deutlich verbessert.

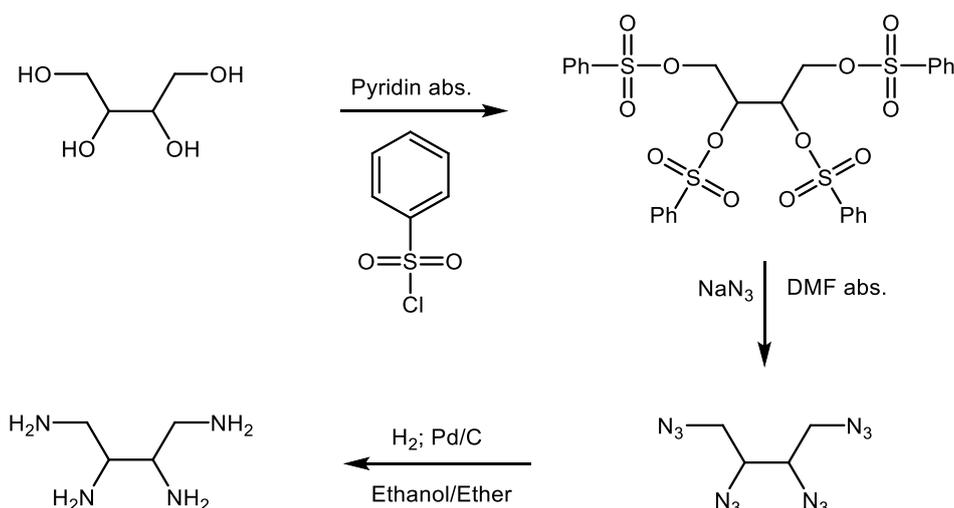


Abbildung 32: Synthese von etab und ttab aus den entsprechenden Alkoholen.

Die Umsetzung von Aminen mit Acrylnitril erlaubt unter geeigneten Bedingungen die Einführung von einem Propionatrest pro Amin,^[102, 108] wodurch ein achtzähliger Ligand erhalten werden kann. Beim Ligand ttab ist keine Koordination aller vier Amine an ein Metallzentrum möglich, wodurch es zur Ausbildung polymerer Strukturen kommen kann (vgl. Kapitel 1). Analoges gilt für den Liganden ttaboa. Denkbar wäre die Ausbildung einer linearen Kettenstruktur mit Gadolinium, wie in Abbildung 33 exemplarisch gezeigt. Hierfür existieren mehrere Möglichkeiten, wobei zwei der Koordinationsmöglichkeiten beispielhaft dargestellt sind. Bei einer [1,2+3,4]-Koordination koordinieren zwei der vier Amine an jeweils ein Gadoliniumatom, die Propionatreste besetzen zwei weitere Koordinationsstellen. Somit werden am Gadolinium vier Koordinationsstellen durch den Liganden besetzt, ein zweiter Ligand koordiniert mit vier weiteren Donoratomen von der anderen Seite und verbrückt zum nächsten Gadolinium. Eine andere Möglichkeit stellt die [1,2,3+4]-Koordination dar. Sechs der Donoratomen können aufgrund der strukturellen Gegebenheiten maximal an ein Gd³⁺ komplexieren. Die übrigen freien Koordinationsstellen können dann vom nächsten Liganden mit einem Amin und einem Propionat besetzt werden. Die sechs übrigen freien Donoratome des Liganden können dann an das nächste Gd-Ion binden.

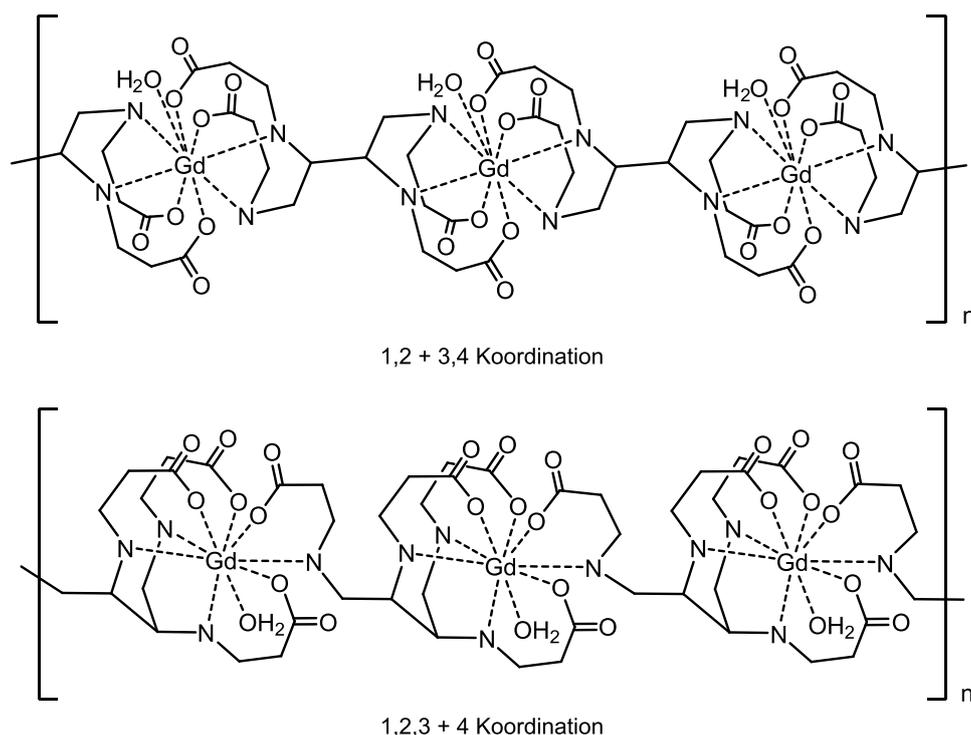


Abbildung 33: Verschiedene Koordinationsmöglichkeiten zur Ausbildung von linearen Ketten bei der Komplexbildung von Gd^{3+} mit ttabta.

Zur Einführung von Propionatresten wurden etab und ttab deprotoniert und mit Acrylnitril im Überschuss in Methanol umgesetzt. Leider konnte kein definiertes Produkt erhalten werden. Auch die Aufreinigung über eine anionische Sephadexsäule als Kupfer-Komplexe führte nicht zu einem definierten Produkt. Es konnten zwar mehrere Banden erhalten werden, jedoch konnten auch nach Aufreinigung einzelner Banden über einen Kationenaustauscher keine sauberen Produkte erhalten werden.

Analoge Komplexe wären ebenfalls mit vier Acetatresten anstelle der Propionatreste möglich. Da hier auch zwei Reste pro Amin eingeführt werden können, wurde um dies zu vermeiden die Umsetzung mit dem sterisch anspruchsvollen Bromessigsäuretert-butylester unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Allerdings konnte auch dadurch nicht erreicht werden, dass nur ein Rest pro Amin eingeführt wird.

Werden etab und ttab mit Bromessigsäureethylester umgesetzt, gelingt es jedoch zwei Acetatreste pro Amin einzuführen und ein definiertes Produkt zu erhalten. Auch dies stellt eine interessante Möglichkeit dar, da auch hiermit mehrkernige Komplexe denkbar sind. So besteht z. B. die Möglichkeit zur Ausbildung eines zweikernigen Gd-Komplexes wie in Abbildung 34 gezeigt. Ttaboa und etaboa haben insgesamt zwölf Koordinationsstellen. In Anlehnung an den in Kapitel 1 diskutierten Komplex von Gd-saldapi wäre die Ausbildung einer zweikernigen Gd-Einheit denkbar, in welcher gegenüber Gd-edta, indem Gd^{3+} nur

sechsfach koordiniert ist, hier eine zusätzliche Stabilisierung über verbrückende O-Atome der Acetatreste gegeben ist. Es könnte z. B. ein Acetatrest pro edta-Untereinheit zum benachbarten Gd^{3+} koordinieren und ähnlich zu Gd-saldapi zwischen den beiden Gd -Atomen ein μ_2 -verbrückendes Wassermolekül sitzen. Neben dieser sind auch weitere Möglichkeiten vorstellbar, so könnte auch jedes Gd^{3+} von je zwei Wassermolekülen koordiniert sein, ohne dass das Wassermolekül verbrückt oder es könnte anstelle eines zweiten Wassermoleküls ein weiterer Acetatrest pro edta-Untereinheit zum benachbarten Gd^{3+} verbrücken.

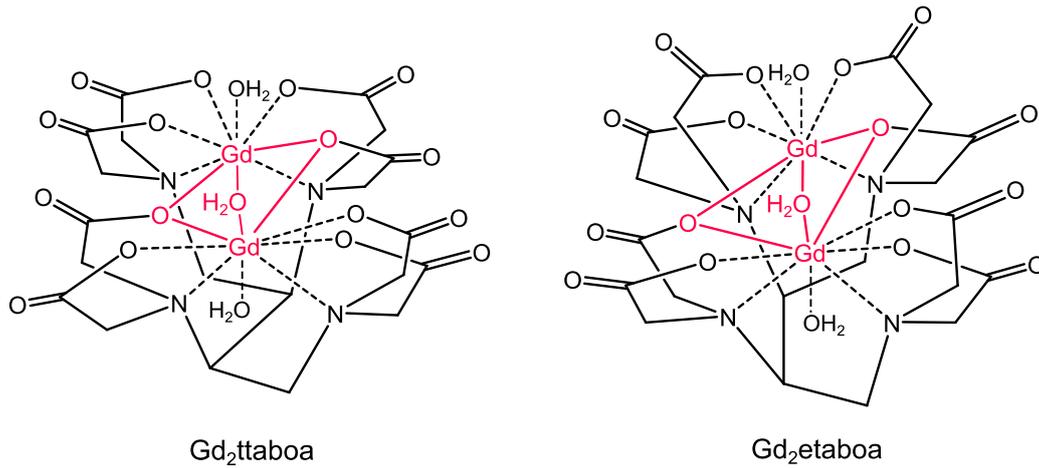


Abbildung 34: Strukturvorschläge für die zweikernigen Komplexe von etaboa und ttaboa mit Gd^{3+} .

3.2 Synthese und Charakterisierung von etaboa und ttaboa

Bei der Derivatisierung der Amine mit Acetatresten können jeweils zwei Reste pro Amin eingeführt werden, sodass ein zwölzföhriger Ligand erhalten wird. Unter Verwendung von K_3PO_4 konnte eine Synthese gefunden werden, welche ausschließlich das achtfach derivatisierte Produkt liefert (Abbildung 35). Hierfür wurde der Ligand in seiner protonierten Form eingesetzt und in Acetonitril suspendiert. Wasserfreies K_3PO_4 und im Anschluss Bromessigsäureethylester wurden im Überschuss zugegeben. Die Suspension wurde bei 70 °C zwischen ein und drei Tagen erhitzt, wobei kein signifikanter Unterschied in der erhaltenen Ausbeute in Abhängigkeit von der Zeit festgestellt werden konnte. Nachdem der Feststoff abfiltriert wurde, wurde HCl zur Lösung zugegeben, um das Produkt zu protonieren. Wird dann mit Ether ausgeschüttelt bleibt der Ethylester von ttab und etab in der wässrigen Phase, überschüssiger Bromessigsäureethylester geht in die organische Phase über und kann so abgetrennt werden. Anschließend wurde die wässrige Phase mit NaOH versetzt und somit das Produkt deprotoniert, was dazu führt, dass es bei erneutem Ausschütteln mit Ether nun in die organische Phase übergeht. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt als zähes, gelbes Öl erhalten. Durch Erhitzen über Nacht mit HCl unter Rückfluss wurde der Ester zur Carbonsäure umgewandelt. Ttaboa konnte nach Adsorption an einen Kationentauscher aus der 1 M HCl-Phase erhalten werden, enthält jedoch teilweise noch geringe Verunreinigungen. Durch erneutes Lösen in einer geringen Menge Wasser konnte das Produkt nach einigen Tagen in guten Ausbeuten auskristallisiert werden.

Im Fall von etaboa ist die Aufreinigung schwieriger. Etaboa ist im Sauren nicht löslich und kann nach Ausfällen nur noch durch Zugabe von Base in Lösung gebracht werden, jedoch fällt es in der über Nacht erhitzten HCl-sauren Lösung zunächst nicht aus. Auch Einengen und Aufbewahrung im Kühlschrank führte zu keiner Fällung bzw. Auskristallisation. Wird die HCl-saure Lösung allerdings auf den Kationentauscher gegeben und nach Elution mit Wasser, 0,25 M, 0,5 M und 1 M HCl die 1 M HCl Phase einrotiert ist die Ausbeute sehr gering. Einrotieren der anderen Phasen zeigte, dass sich auch dort das Produkt befindet. Offensichtlich fällt das Produkt auf der Säule aus und wird nicht an den Kationentauscher adsorbiert. Somit wurden alle Phasen vereinigt, bis auf etwa 100 ml eingengt und das Produkt dann abgesaugt.

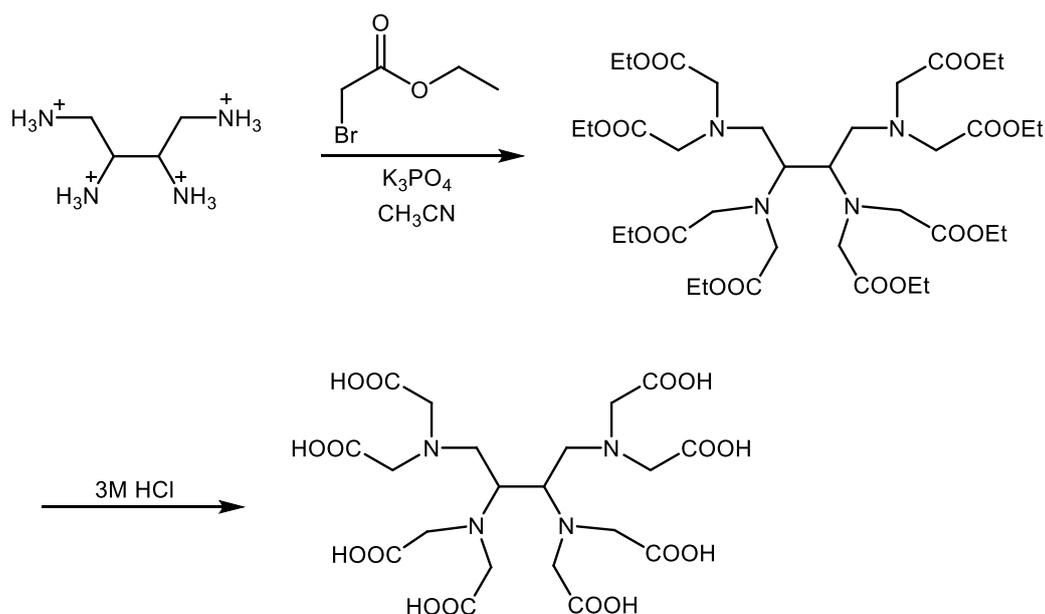


Abbildung 35: Synthese von etaboa und ttaboa.

Für die Charakterisierung über NMR-Spektroskopie muss zunächst ein Blick auf die Symmetrie der Liganden geworfen werden. Diese können in verschiedenen Konformationen vorliegen, was auch zu unterschiedlichen Symmetrien führt. In Abbildung 36 wird dies anhand zwei möglicher Konformere verdeutlicht. Zwischen den gezeigten Möglichkeiten, in welchen das C1- und das C4-Atom der Kohlenstoffkette einmal gestaffelt und einmal mit einem Torsionswinkel von 180° zueinander stehen, existieren jegliche Zwischenformen. Beim Ligand etaboa besitzen die unterschiedlichen Konformere auch unterschiedliche Symmetrien. Eines der Konformere weist eine Spiegelebene auf, während das andere ein Inversionszentrum besitzt. Für beide würde sich das gleiche Spektrum ergeben, da jeweils die gleichen Atome ineinander überführt werden. Es werden somit zwei Signale im ^{13}C -Spektrum für das Grundgerüst erwartet, sowie drei Signale mit einer Integration von je zwei im 1H -Spektrum. Unter der Annahme, dass die zwei Reste pro Amin durch die freie Drehbarkeit und ein Durchschwingen des Stickstoffatoms ineinander überführt werden und sich somit nicht unterscheiden, wären die vier Reste an den beiden inneren Aminen und die vier Reste an den äußeren Aminen je gleich. Die zwei Protonen der CH_2 -Gruppen des Acetatrests sind diastereotop und sollten somit zwei unterschiedliche Signale ergeben, welche je zu einem Dublett aufspalten. Erwartet werden unter den gemachten Annahmen somit insgesamt vier Dubletts mit einer Integration von je vier. Für ttaboa besteht für beide Konformere, sowie für jegliche Übergangsformen zwischen den beiden Konformeren, eine C_2 -Symmetrie, was zur gleichen Anzahl und Aufspaltung an Signalen im 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum führen sollte wie für etaboa. Die Kristallstrukturen der beiden Liganden zeigen für den Festkörper bei etaboa die rechte Konformation mit einem Torsionswinkel von exakt

180°. Für ttaboa findet sich eine energetisch günstigere Form, bei der die Kohlenstoffe nicht wie links gestaffelt stehen, sondern sich mit einem Torsionswinkel von 52° voneinander weg drehen und die Amine einen Torsionswinkel von 60° besitzen, wobei das Molekül noch immer eine C₂-Symmetrie besitzt.

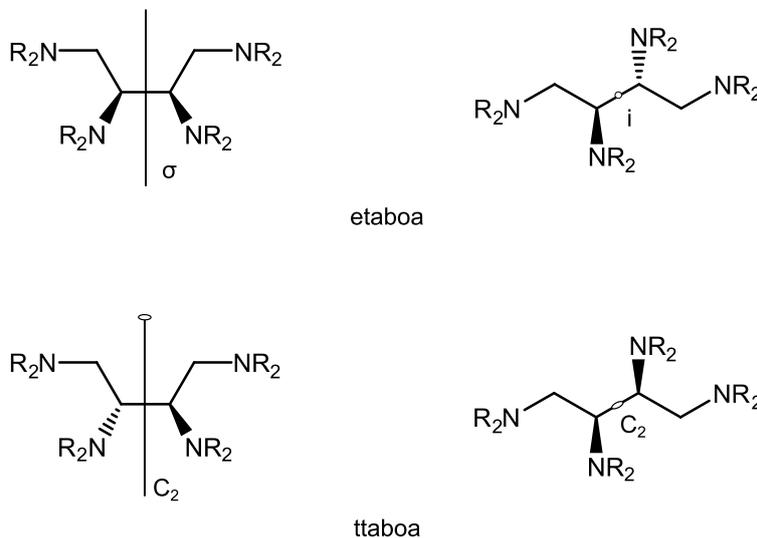


Abbildung 36: Mögliche Konformationen für etaboa und ttaboa und deren entsprechende Symmetrie.

Über ein- sowie zweidimensionale NMR-Spektroskopie gelang es, das Produkt ttaboa vollständig zu charakterisieren und den einzelnen Signalen im ¹H- sowie ¹³C-Spektrum die entsprechenden Protonen zuzuordnen. Die Wasserstoffatome am ttab-Grundgerüst integrieren zu je zwei, da durch die C₂-Symmetrie die Wasserstoffatome H₂, H₁ und H₁ jeweils ineinander überführt werden. Über das CH-cosy-Spektrum können die ersten beiden Signale den Protonen H₁/H₁ zugeordnet werden, da diese mit dem gleichen C-Atom koppeln, während das Proton H₂ mit einem anderen C-Atom koppelt. Die Protonen H₁ und H₁ können anhand der Spektren nicht dem entsprechenden Signal zugeordnet werden. Ebenso verhält es sich bei den Protonen der CH₂-Gruppen der Acetatreste. Die beiden Protonen einer CH₂-Gruppe sind nicht chemisch äquivalent, wodurch jedes Signal zu einem Dublett aufspaltet. Durch die Ähnlichkeit der chemischen Umgebung kommt es zu einem deutlich ausgeprägten Dacheffekt, da der Quotient aus dem Linienabstand der Signale der zwei miteinander koppelnden Protonen $\Delta\nu$ und der Kopplungskonstante J etwa in derselben Größenordnung liegt. Allgemein wird gesagt, dass der Dacheffekt sich bemerkbar macht wenn in etwa $\Delta\nu/J < 10$ wird. Da insgesamt vier Dubletts mit einer Integration von je vier im Spektrum zu sehen sind, kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Reste welche am Stickstoff sitzen, sich nicht unterscheiden, da sie wahrscheinlich durch die freie Drehbarkeit der C-N-Bindung und das Durchschwingen des Stickstoffatoms ineinander überführt werden und somit chemisch äquivalent sind. Durch die C₂-Symmetrie des Moleküls ergeben sich somit je

vier äquivalente Reste. Anhand der CH-cosy- und CH-longrange-Spektren können die jeweils zusammengehörenden Dubletts den inneren bzw. äußeren Resten am ttab-Grundgerüst zugeordnet werden. Über das CH-cosy-Spektrum konnten zunächst C₁ und C₂ identifiziert werden, im CH-longrange-Spektrum können nun über die Kopplung der beiden ersten Dubletts mit C₂, sowie die Kopplung der zu tieferem Feld verschobenen Dubletts mit C₁ eine Zuordnung von H₃ und H₄ erfolgen wie in Abbildung 39 und Abbildung 40 dargestellt.

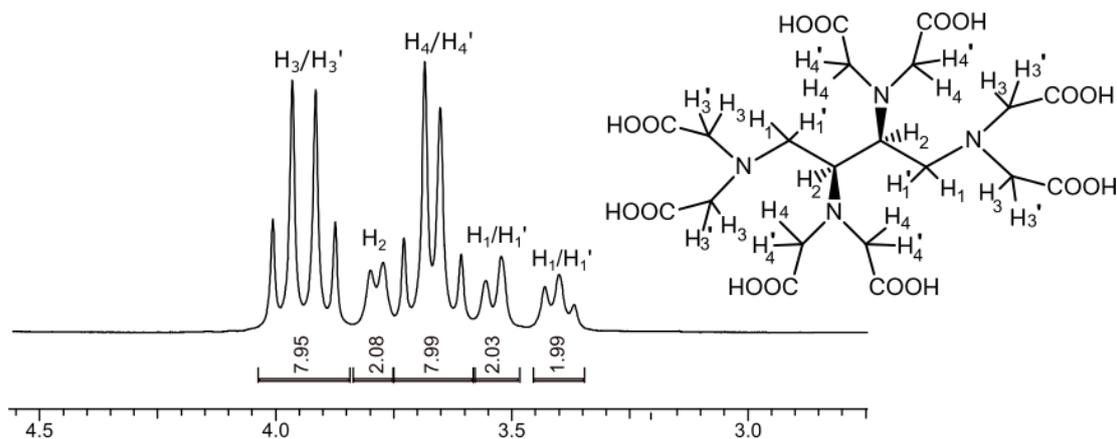


Abbildung 37: ¹H-NMR von ttaboa in D₂O bei pH* 3,5 mit Zuordnung der Signale.

In Abbildung 38 ist das ¹³C-Spektrum der Verbindung ttaboa dargestellt. Erwartet werden aufgrund der C₂-Symmetrie unter der Voraussetzung, dass die beiden Reste am Stickstoff aufgrund der freien Drehbarkeit und der Inversion am Stickstoffatom nicht unterscheidbar sind, sechs Signale. Tatsächlich gibt es nur fünf Signale im Spektrum, wobei das CH-cosy-Spektrum zeigt, dass die Signale für C₁ und C₄ übereinander liegen. C₁ und C₂ können mittels CH-cosy-Spektrum eindeutig zugeordnet werden. Die Signale für C₃, C₄, C₅ und C₆ können erst anhand des CH-longrange-Spektrums zugeordnet werden. C₃ kann über die Kopplung mit H₁ identifiziert werden sowie C₄ über die Kopplung mit H₂. C₅ und C₆ lassen sich eindeutig über die Kopplungen mit H₃ und H₄ zuordnen.

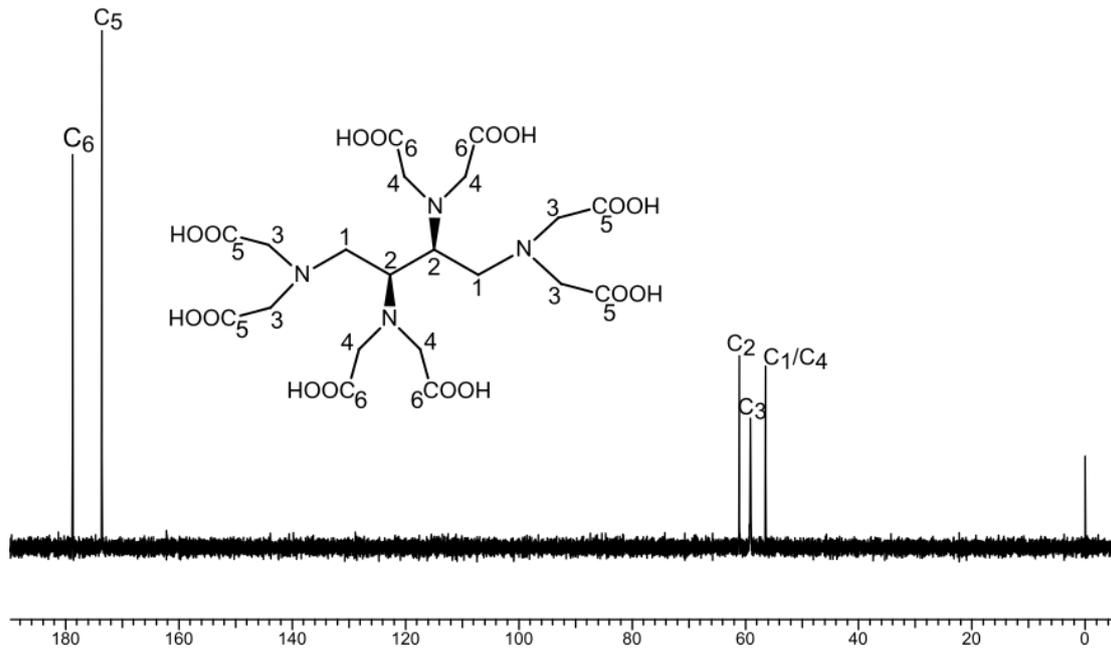


Abbildung 38: ^{13}C -NMR von ttaboa in D_2O bei pH^* 3,5 mit Zuordnung der Signale.

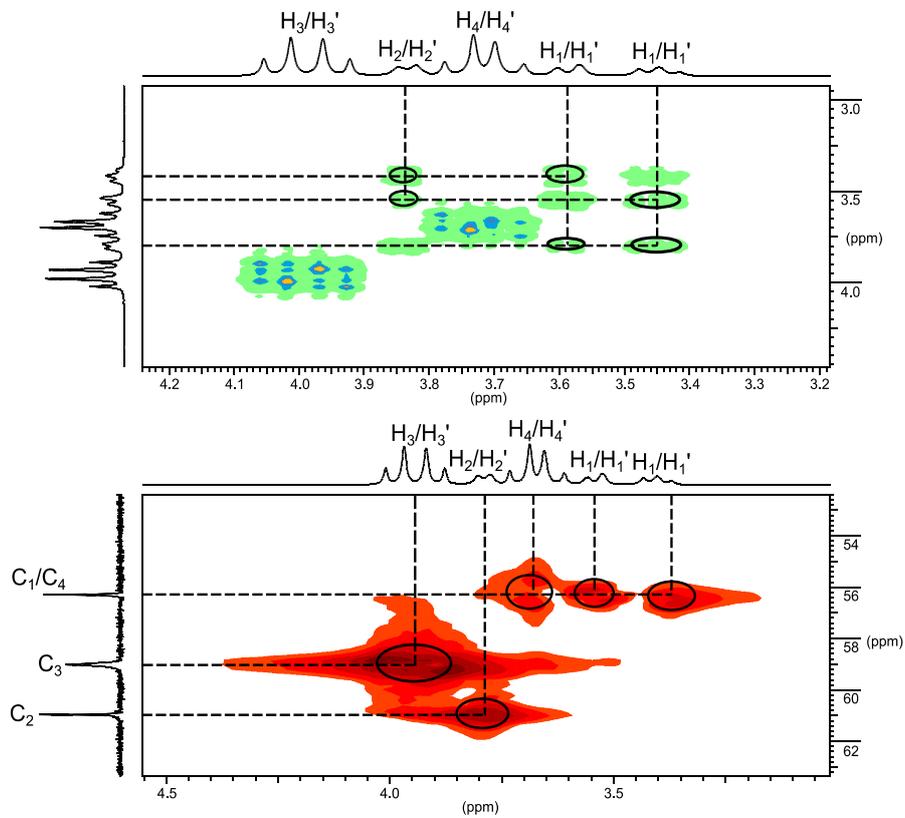


Abbildung 39: HH-cosy-Spektrum (oben) und CH-cosy-Spektrum (unten) von ttaboa bei pH^* 3,5.

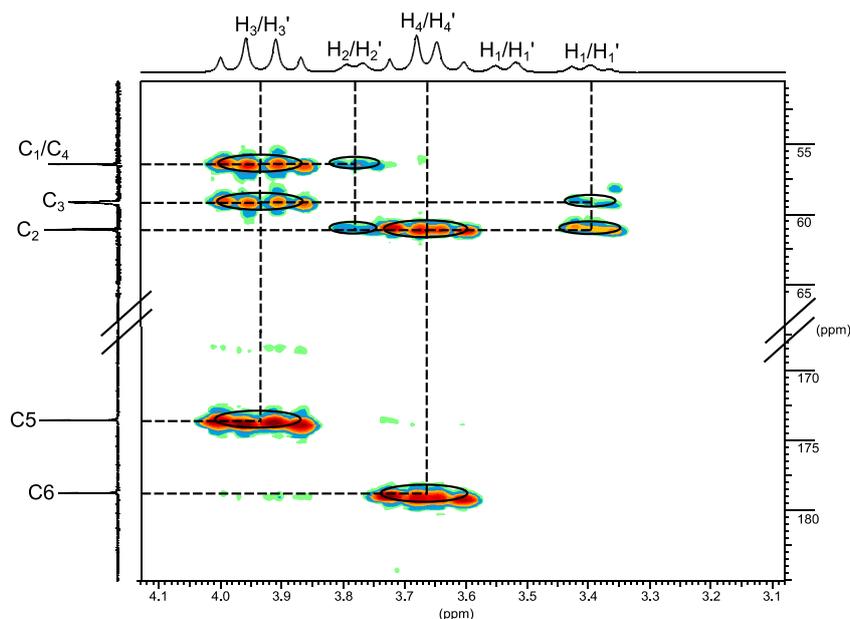


Abbildung 40: CH-longrange-Spektrum von ttaboa bei pH* 3,5.

Für den Liganden etaboa kann ebenfalls über ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie die Struktur aufgeklärt werden und den einzelnen Signalen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum können die entsprechenden Atome zugeordnet werden. Abbildung 41 zeigt das ^1H -Spektrum bei pH 14. Anders als bei ttaboa ist etaboa unterhalb von pH 4 kaum löslich und bei keinem pH-Wert liegen alle Signale getrennt nebeneinander vor. Bei pH 14 zeigt sich das beste Ergebnis, da sich nur zwei Signale überlagern. Dies stellt bei der Zuordnung der Atome jedoch kein Problem dar, da H_1/H_1' über das CH-cosy-Spektrum zugeordnet werden können und somit H_2 das Proton ist, welches vom H_3 -Signal überlagert wird. H_3/H_3' und H_4/H_4' können analog zu ttaboa über das CH-cosy- sowie CH-longrange-Spektrum eindeutig zugeordnet werden. Für H_3 und H_4 werden, wie auch bei ttaboa, jeweils zwei Dubletts mit einer Integration von vier erhalten, für die Protonen des Grundgerüsts integrieren die Signale zu jeweils zwei. Somit werden auch hier jeweils zwei Atome durch eine Symmetrieoperation ineinander überführt, was in diesem Fall wahrscheinlich auf das Inversionszentrum des Moleküls zurückzuführen ist. Zumindest entspricht dies der Konformation, welche im Festkörper gefunden wird und welche aufgrund der günstigeren Stellung der Amine zueinander auch plausibel erscheint.

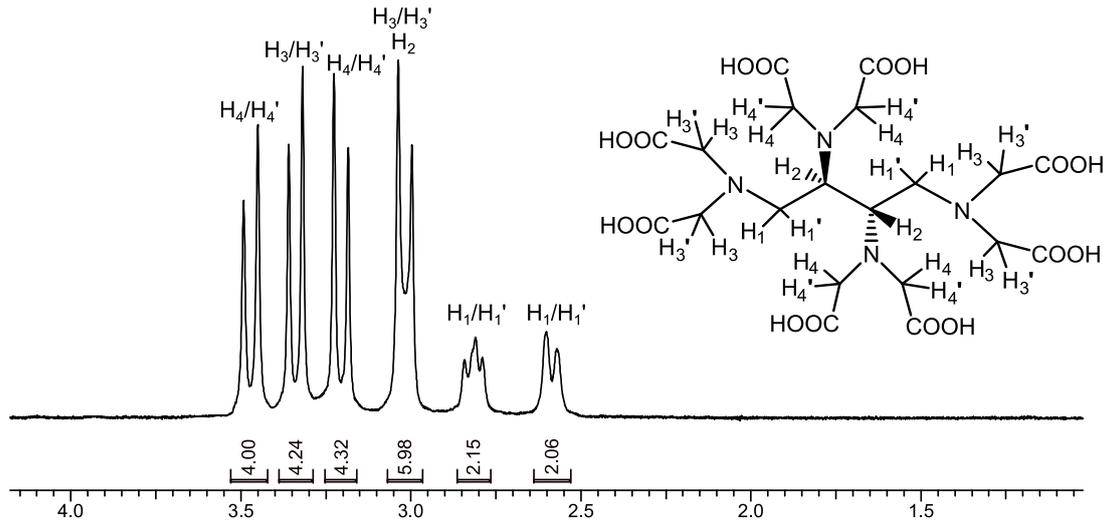


Abbildung 41: ^1H -NMR-Spektrum und Zuordnung der Signale von etaboa in D_2O bei $\text{pH}^*=14$ und 333 K.

Das ^{13}C -Spektrum zeigt die erwarteten sechs Signale. Über das CH-cosy-Spektrum gelingt es C_1 sowie C_2 im ^{13}C -Spektrum zuzuordnen und über das CH-longrange-Spektrum im Anschluss C_3 und C_4 , sowie die Kohlenstoffatome der Carboxylate C_5 und C_6 .

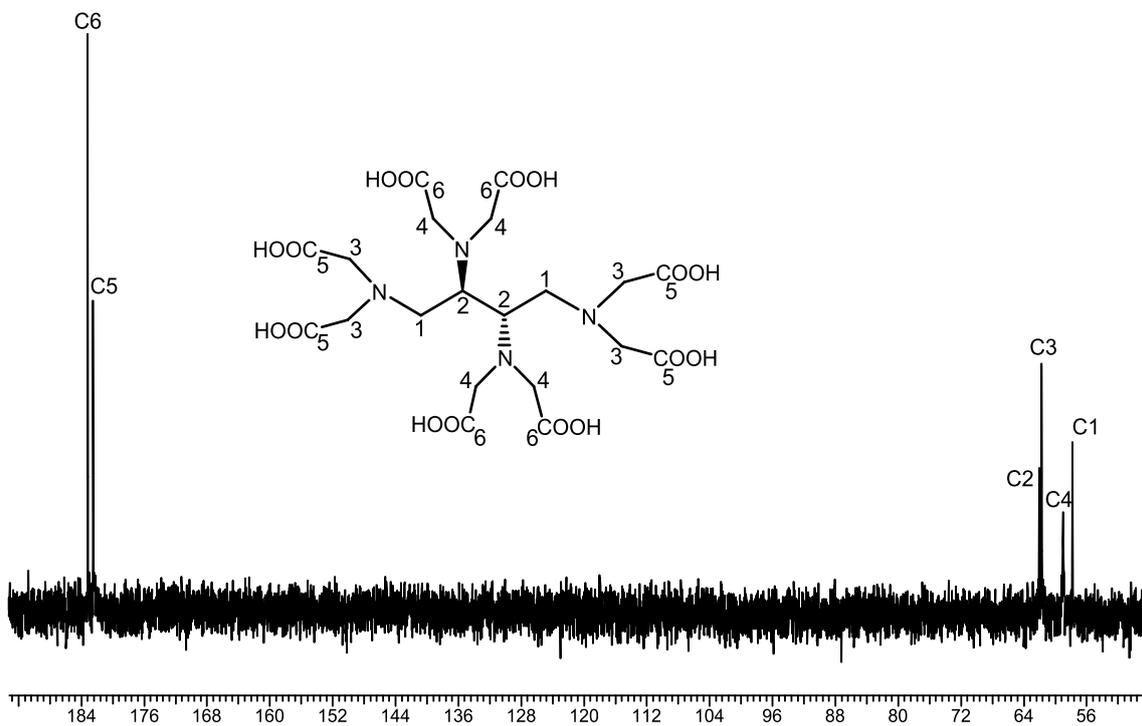


Abbildung 42: ^{13}C -NMR-Spektrum von etaboa und Zuordnung der Signale bei $\text{pH}^*=14$.

3.3 Kristallstruktur von $H_8\text{ttaboa} \cdot 5 H_2O$

100 mg ttaboa wurden in H_2O in der Hitze gelöst. Dies führte nach dem Abkühlen zur Bildung von Einkristallen des achtfach protonierten neutralen Liganden $H_8\text{ttaboa}$, welche einer röntgenkristallographischen Untersuchung unterzogen werden konnten. Abbildung 43 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallstruktur von $H_8\text{ttaboa} \cdot 5 H_2O$. Der Torsionswinkel zwischen C1 und C4 beträgt $52,36^\circ$ sowie $60,08^\circ$ zwischen N2 und N3, was offensichtlich energetisch günstiger ist als eine gestaffelte Anordnung der C-Atome und einem Torsionswinkel der Amine mit 120° .

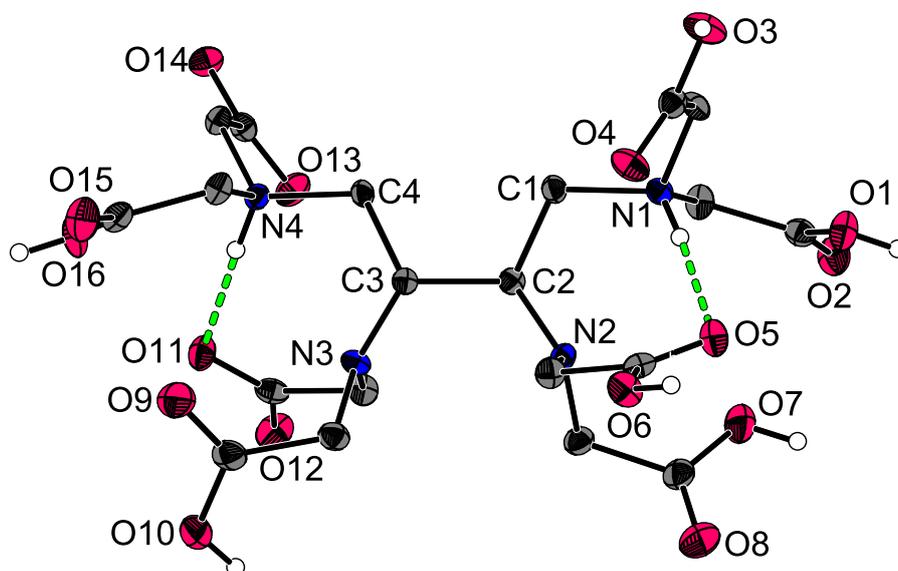


Abbildung 43: ORTEP-Darstellung von $H_8\text{ttaboa} \cdot 5 H_2O$. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Wasserstoffatome sind mit willkürlichem Radius dargestellt.

Die äußeren Stickstoffatome N1 und N4 sind beide protoniert. Die Protonen sind über intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert, wodurch die erhöhten pK_S -Werte gegenüber ttaboa erklärt werden können. Als Wasserstoffbrückenakzeptor des Protons eines N4 dient das deprotonierte Sauerstoffatom der Carboxylatgruppe am benachbarten Amin. Dies ist somit nur möglich, durch die räumliche Nähe der beiden Amine zueinander. Der Abstand zwischen Wasserstoffbrückendonator und -akzeptor N4–O11 beträgt $2,82 \text{ \AA}$ mit einem H–O–Abstand von $1,92 \text{ \AA}$ und einem N–H...O-Winkel von $168,04^\circ$ was für eine mittelstarke Wasserstoffbrücke spricht.^[109] Ähnlich verhält es sich für das Proton am N1. Als Wasserstoffbrückenakzeptor dient das Keto-Sauerstoffatom der protonierten Carbonsäuregruppe des benachbarten Amins. Der Abstand N1–O5 liegt bei $2,93 \text{ \AA}$ und der H–O–Abstand bei $2,08 \text{ \AA}$ und der N–H...O-Winkel bei $167,45^\circ$, was ebenfalls für eine mittelstarke Wasserstoffbrücke spricht. Weiterhin kommt es zur Ausbildung eines komplexen dreidimensionalen Netzwerkes welches über intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen

Ligand und Wassermolekülen aufgebaut ist. Interessant ist auch die Protonierung des kristallisierten Liganden. So sind im achtfach protonierten Teilchen die beiden Stickstoffe N2 und N3 unprotoniert während am N3 eine der Acetatgruppen am O10 protoniert ist und am N2 sogar beide Acetatreste an je O6 und O7. Dies zeigt deutlich die teilweise hohe Azidität der am Amin befindlichen Protonen in dieser Art von Liganden.

3.4 Kristallstruktur von $K_2H_6\text{etaboa} \cdot 3 H_2O$

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von etaboa im Sauren wurden etwa 100 mg etaboa in wenig Wasser suspendiert und unter Erhitzen KOH zugetropft, bis eine klare Lösung mit einem pH von 4 entstand. Innerhalb weniger Tage bildeten sich hieraus Einkristalle, welche einer röntgenkristallographischen Untersuchung zugeführt werden konnten. Diese zeigt, dass der Ligand unter den gegebenen Umständen als Kaliumkomplex vorliegt. Hierbei bildet sich eine dreidimensionale Struktur aus über Kalium verbrücktem Ligand, welchem zwei unterschiedlich koordinierte Kaliumionen, sowie zwei kristallographisch unterschiedliche etaboa-Moleküle zugrunde liegen. Ein etaboa (etaboa1) koordiniert über die Carboxylate an insgesamt sechs K1- und vier K2-Ionen. Eine solche Einheit beinhaltet ein Inversionszentrum, wie in Abbildung 44 ersichtlich. Die Acetatreste am protonierten N1 koordinieren über O4 und O2 an K2 und verbrücken hierüber zum zweiten etaboa (etaboa2). Gleichzeitig koordinieren die beiden anderen Sauerstoffatome der Acetatreste O1 und O3 an K1. O1 koordiniert hierbei an zwei K1-Ionen und führt darüber zur Verbrückung zur nächsten Einheit (Abbildung 52). Die Acetatreste am unprotonierten N2, sind jeweils protoniert und die Sauerstoffatome der Carbonsäuregruppen O5 und O6 koordinieren je an ein K1, O7 an zwei K1 und hat eine verbrückende Funktion (Abbildung 52). Bei etaboa2 hingegen liegt ausschließlich eine Koordination an K2 vor. Auch hier befindet sich ein Inversionszentrum im Molekül. Wie bei etaboa1 sind die beiden außen stehenden Amine N3 protoniert. Es koordiniert jeweils nur ein Sauerstoffatom der N3-Acetatreste, die Koordination erfolgt über O9 und O11. Die Stickstoffatome N4 hingegen sind unprotoniert, beide Acetatreste sind protoniert und ein Acetatrest koordiniert über das O13 an K2. Die zweite Säuregruppe trägt hingegen nicht zur Koordination bei. Im etaboa2 dient O13 neben seiner Koordination an K2 noch als Wasserstoffbrückenakzeptor und bildet eine Wasserstoffbrücke zum Proton am N3 aus. Der N3–O13-Abstand beträgt 2,92 Å, der Bindungswinkel N–H...O liegt bei 148,6° und stellt eine mittelstarke Wasserstoffbrücke dar. Da etaboa noch deutlich basischer ist als ttaboa kann angenommen werden, dass die Protonen an den äußeren Stickstoffen im Basischen und in Abwesenheit von Kalium in besonderer Weise über Wasserstoffbrücken stabilisiert sein müssen. Leider konnte keine Kristallstruktur ohne Kalium erhalten werden,

um dies zu überprüfen. Für beide etaboa beträgt der Torsionswinkel von N2–N2 bzw. C2–C2, sowie N4–N4 bzw. C12–C12 180° und nimmt somit den größtmöglichen Abstand ein.

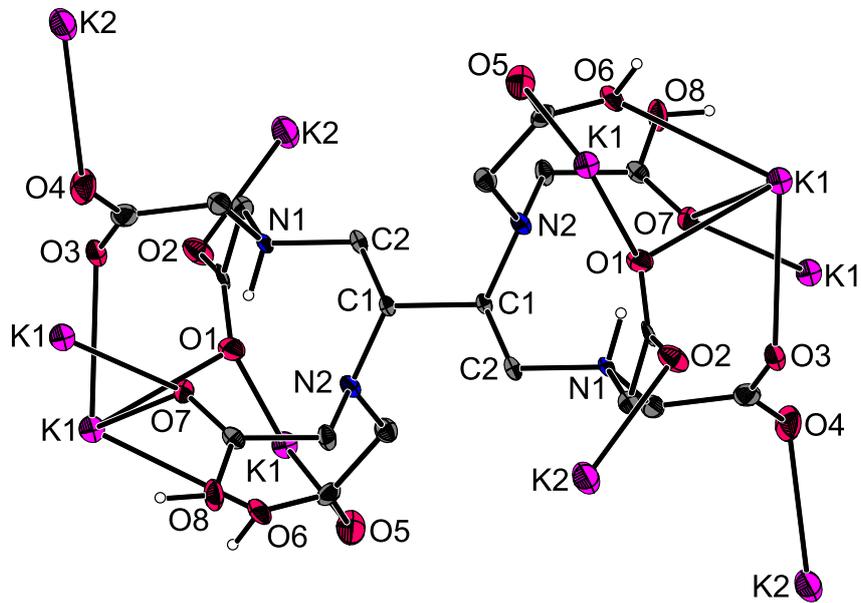


Abbildung 44: ORTEP-Darstellung eines Ausschnitts aus der Kristallstruktur von $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$ welche die Koordinationsumgebung von etaboa1 zeigt. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Wasserstoffatome sind mit willkürlichem Radius dargestellt.

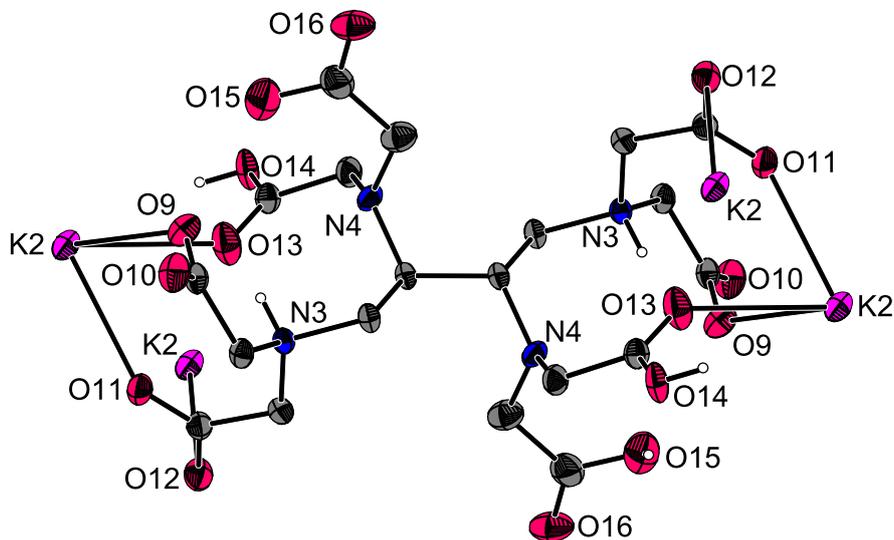


Abbildung 45: ORTEP-Darstellung eines Ausschnitts aus der Kristallstruktur von $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$ welche die Koordinationsumgebung von etaboa2 zeigt. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Wasserstoffatome sind mit willkürlichem Radius dargestellt.

Abbildung 46 zeigt die Koordinationsumgebung der beiden unterschiedlich koordinierten Kaliumionen K1 und K2. K1 ist ausschließlich von Sauerstoffatomen des etaboa1 umgeben und insgesamt achtfach koordiniert. K2 ist von Sauerstoffatomen beider etaboa-Moleküle

koordiniert und dient mit seiner siebenfachen Koordination zur Verbrückung dieser. Die K–O-Bindungslängen liegen zwischen 2,75 und 2,98 und entsprechen dem was typischerweise für K–O-Bindungen gefunden wird ^[110-112].

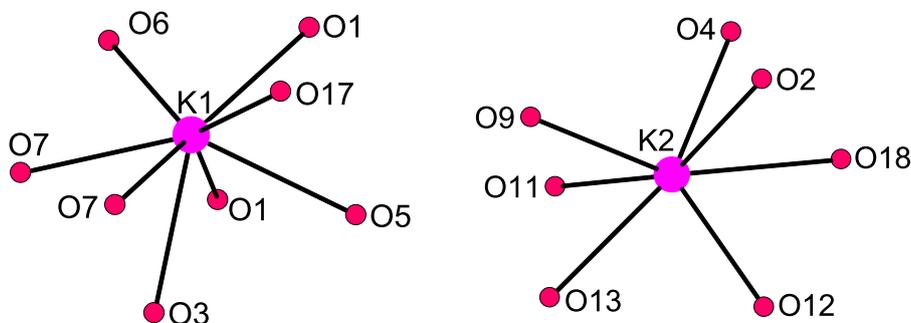


Abbildung 46: Unterschiedliche Koordinationsumgebung der beiden Kaliumionen K1 und K2 aus der Kristallstruktur von $\text{K}_2\text{H}_6\text{etaboa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$.

Für die achtfache Koordination sind mehrere Koordinationspolyeder bekannt, wie der Würfel, das quadratische Antiprisma, das trigonale Dodekaeder und das zweifach überkappte trigonale Prisma.^[113] Meist ist es aufgrund von Verzerrungen nicht möglich direkt zu erkennen welches Koordinationspolyeder vorliegt. Zwischen Dodekaeder, quadratischem Antiprisma und zweifach überkapptem trigonalem Prisma liegen fließende Übergänge (Abbildung 47). Somit kann es allein durch optische Begutachtung leicht zu falschen Schlüssen kommen, sodass es sinnvoll ist mittels eines einfachen Verfahrens nach Porai-Koshits und Aslanov^[114] durch Berechnung der Diederwinkel an ausgewählten Kanten im Molekül das vorliegende Polyeder zu bestimmen. Hierzu werden die b-Kanten im Molekül betrachtet, welche jeweils zwischen zwei B-Atomen liegen. B-Atome sind solche, an denen jeweils fünf Kanten zusammentreffen, während in den A-Atomen jeweils vier Kanten zusammen treffen. In allen drei Polyedern liegen jeweils vier solcher b-Kanten vor, wobei nur beim Dodekaeder alle Diederwinkel größer null sind und eine reale Kante darstellen.

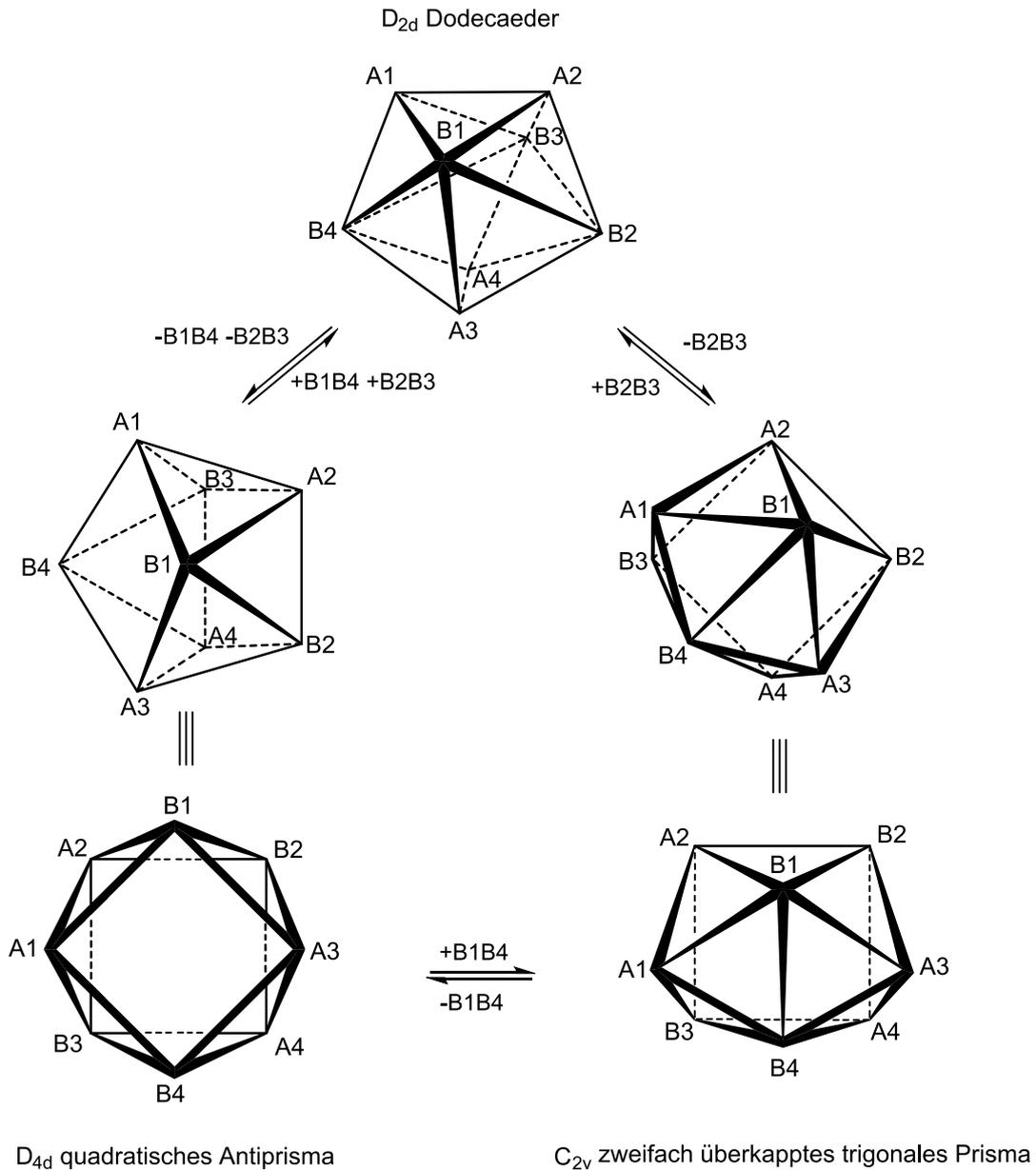


Abbildung 47: Darstellung der Transformationen, welche die Übergänge zwischen den Koordinationspolyedern Dodekaeder, quadratisches Antiprisma und zweifach überkapptem trigonales Prisma bewirken.

Für das vorliegende Koordinationspolyeder ergeben sich folgende Diederwinkel: $5,86^\circ$, $13,04^\circ$, $47,07^\circ$ und $56,04^\circ$. Offensichtlich ist, dass das Dodekaeder hiervon am deutlichsten abweicht (Abbildung 48). Werden die Winkel für das quadratische Antiprisma und das zweifach überkappte trigonale Prisma verglichen, kommen die gemessenen Winkel dem zweifach überkappten trigonalen Prisma am nächsten, jedoch ist dieses deutlich verzerrt.

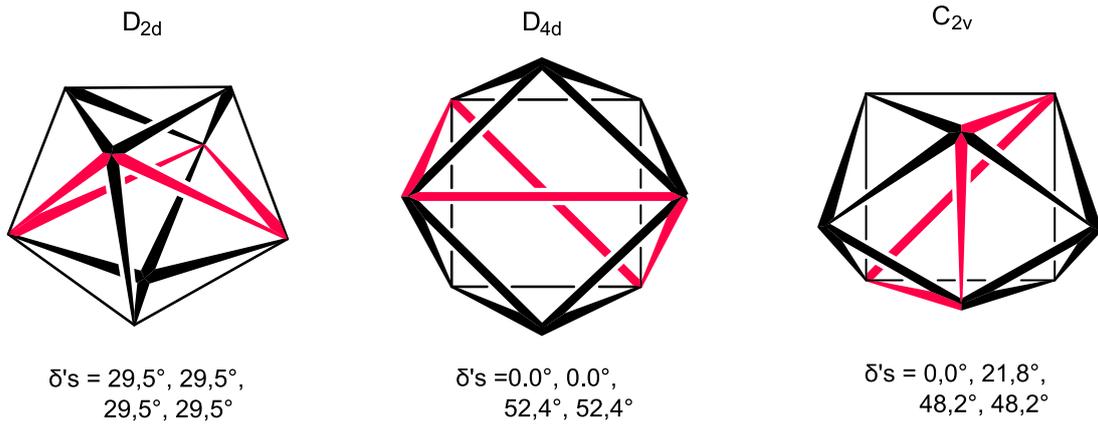


Abbildung 48: b-Kanten in den Koordinationspolyedern, Dodekaeder, quadratisches Antiprisma und zweifach überkapptes trigonales Prisma mit den entsprechenden Diederwinkeln.

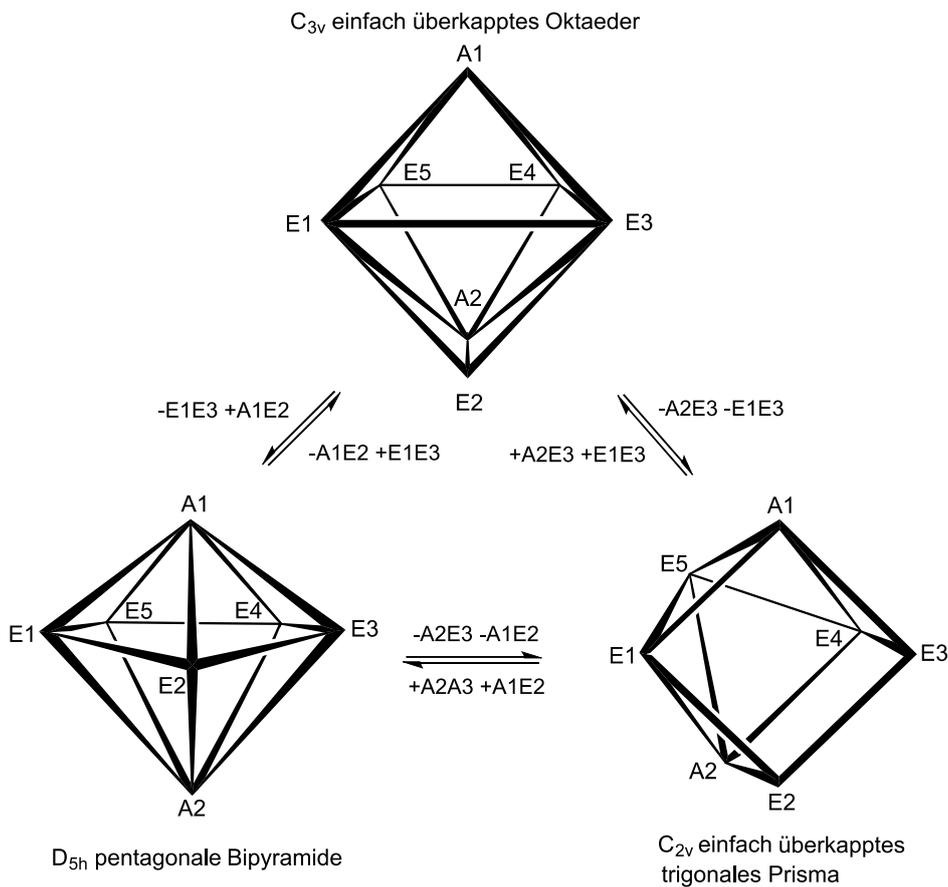


Abbildung 49: Darstellung der Transformationen, welche die Übergänge zwischen den Koordinationspolyedern Oktaeder, pentagonale Bipyramide und einfach überkapptes trigonales Prisma bewirken.

K2 hingegen ist durch beide etaboa-Moleküle insgesamt siebenfach koordiniert. Für diese Koordination sind das einfach überkappte Oktaeder, die pentagonale Bipyramide sowie das einfach überkappte trigonales Prisma die wichtigsten Vertreter, wobei allgemein die

Koordinationszahl sieben relativ selten ist. Diese drei Polyeder lassen sich wie in Abbildung 49 dargestellt ineinander überführen. ^[113]

Auch hier lässt sich anhand der Diederwinkel entscheiden, welches Polyeder vorliegt. So werden an drei Kanten die Winkel gemessen, wobei es bei der pentagonalen Bipyramide nur zwei solcher Diederwinkel gibt. Die dritte Kante, welche in Abbildung 50 zur Verdeutlichung mit eingezeichnet ist und durch die pentagonale Fläche verläuft, ist konkav und liegt nicht außen. Für das um K2 gebildete Polyeder liegen die entsprechenden Winkel bei $7,58^\circ$, $10,72^\circ$ und $56,18^\circ$ und stellen somit ein verzerrtes überkapptes trigonales Prisma dar.

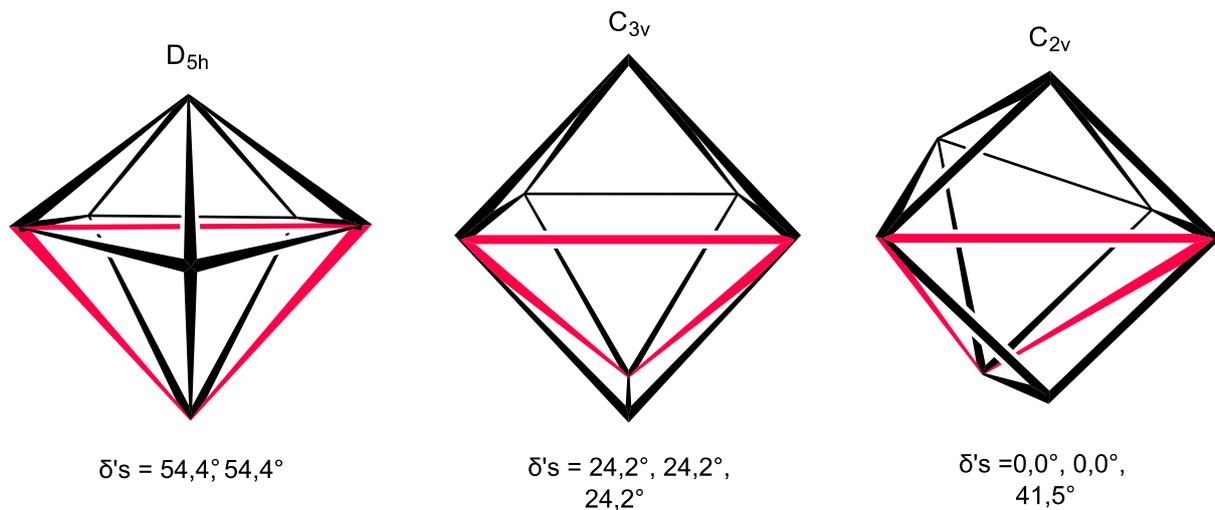


Abbildung 50: Koordinationspolyeder Oktaeder, pentagonale Bipyramide und zweifach überkapptes trigonales Prisma und die entsprechenden Diederwinkel der ausgewählten Kanten.

In beiden Fällen ist die Verzerrung klar zu sehen, das trigonale Prisma ist jeweils in blau eingezeichnet (Abbildung 51). Bei K1 zeigt sich eine starke Neigung der beiden Dreiecksflächen zueinander, wodurch der Abstand zwischen O6 und O17 deutlich größer ist als zwischen O1 und O5 und O7 und O7. Ähnlich ist es für das einfach überkappte trigonale Prisma, allerdings ist hier der Längenunterschied der drei Kanten nicht ganz so groß.

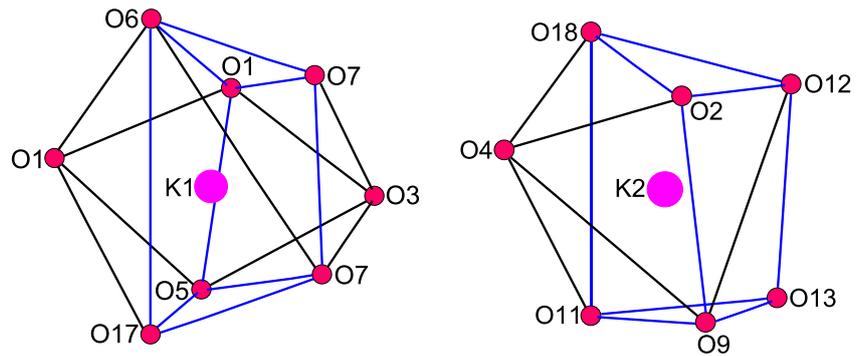


Abbildung 51: Darstellung der Koordinationspolyeder, welche sich durch die koordinierenden Sauerstoffatome um K1 und K2 in $K_2H_6\text{etaboa} \cdot 3 H_2O$ ergeben. Links ein zweifach überkapptes trigonales Prisma, rechts ein einfach überkapptes trigonales Prisma.

Um nun den dreidimensionalen Aufbau der Struktur zu verstehen, müssen die unterschiedlichen Verbrückungen der Kaliumionen betrachtet werden. K1 bildet Ketten entlang der a-Achse aus über O1 und O7 verbrückten Kaliumionen wie in Abbildung 52 dargestellt. Die Ketten sind über etaboa1 zu einem zweidimensionalen Netzwerk in der a,b-Ebene miteinander verbunden (Abbildung 53).

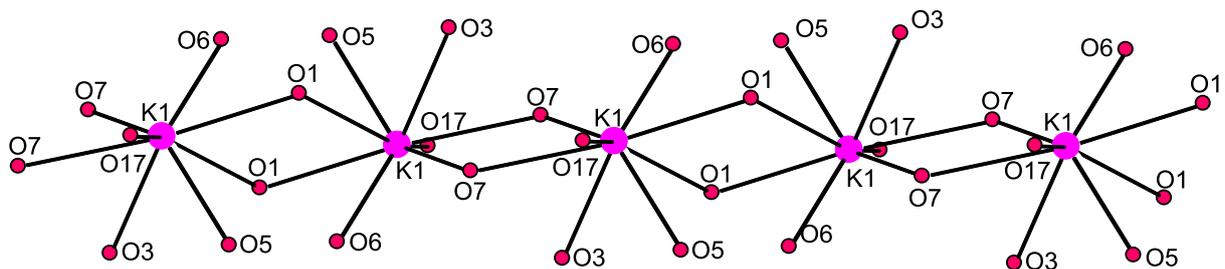


Abbildung 52: Verbrückung der K1-Ionen über O1 und O7 zu einer linearen Kette entlang der a-Achse in der Kristallstruktur von $K_2H_6\text{etaboa} \cdot 3 H_2O$.

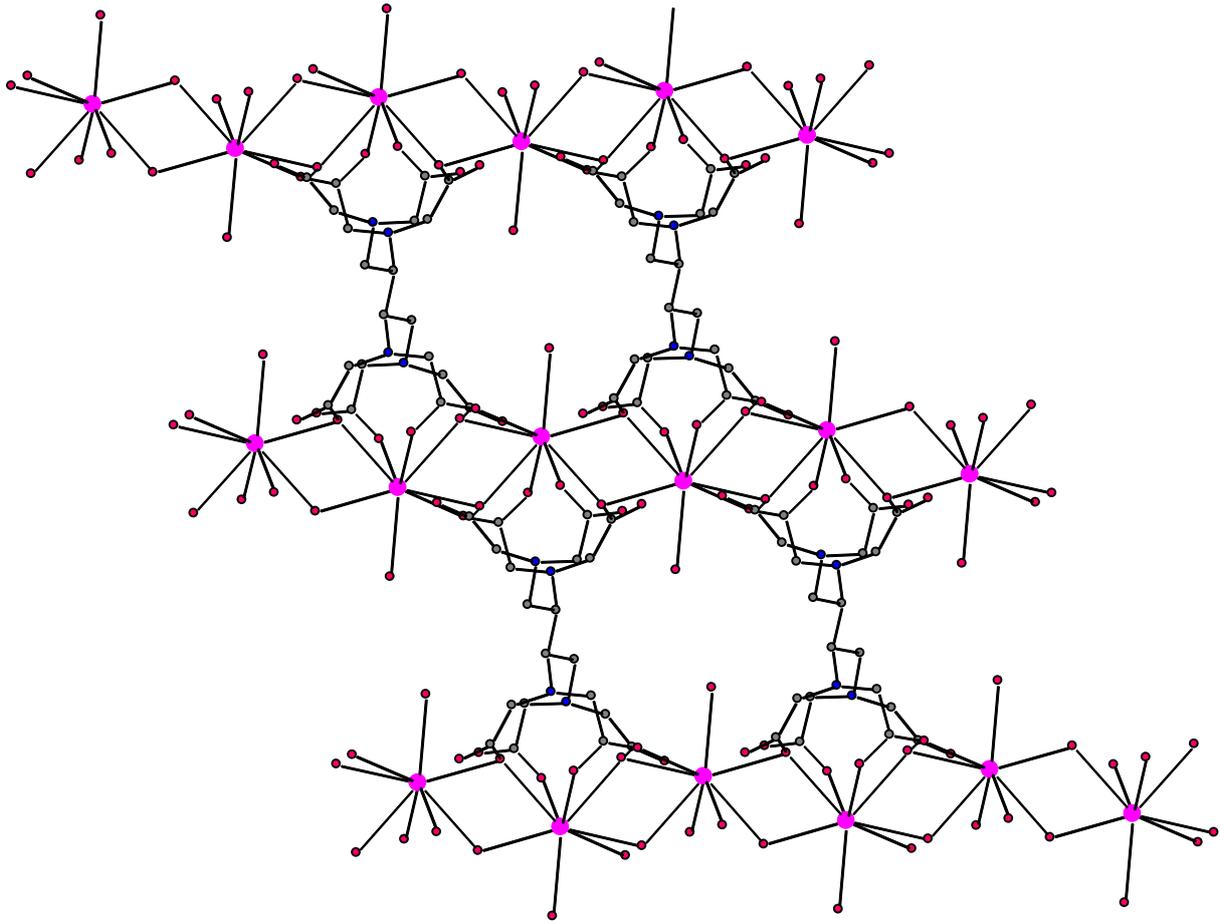


Abbildung 53: Verknüpfung der K1-Ketten über etaboa1 zu einem zweidimensionalen Netzwerk in $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$.

Der zweite wichtige Baustein dieser dreidimensionalen Struktur besteht aus etaboa2 welches über K2 zu einer Kette entlang der b-Achse verknüpft wird. Es kommen jeweils zwei K2 auf ein etaboa2, welches zweifach negativ geladen ist (Abbildung 54).

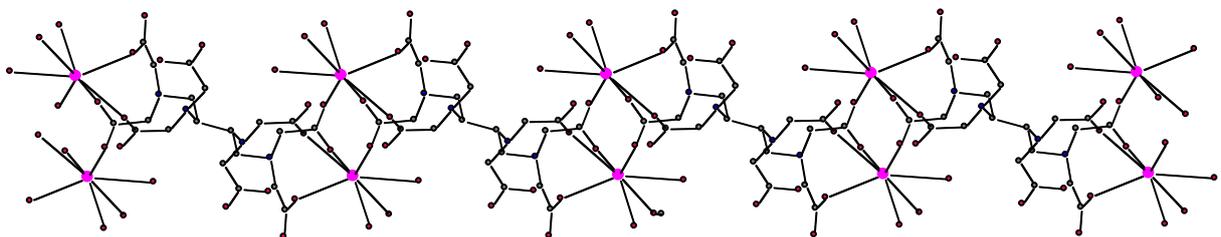


Abbildung 54: Verknüpfung von etaboa2 und K2 zu einer eindimensionalen Kettenstruktur entlang der b-Achse.

Diese beiden Einheiten werden nun miteinander zu einer dreidimensionalen Struktur verknüpft, wie in Abbildung 55 verdeutlicht. Dort ist die Verknüpfung der beiden Einheiten dargestellt. Geht der Blick entlang der a-Achse in Richtung der K1-Ketten bzw. auf die b,c-

Ebene, ist die Verbrückung über die Sauerstoffatome O2 und O4 von etaboa1 zu K2 und der Ausbildung einer dreidimensionalen Struktur zu sehen.

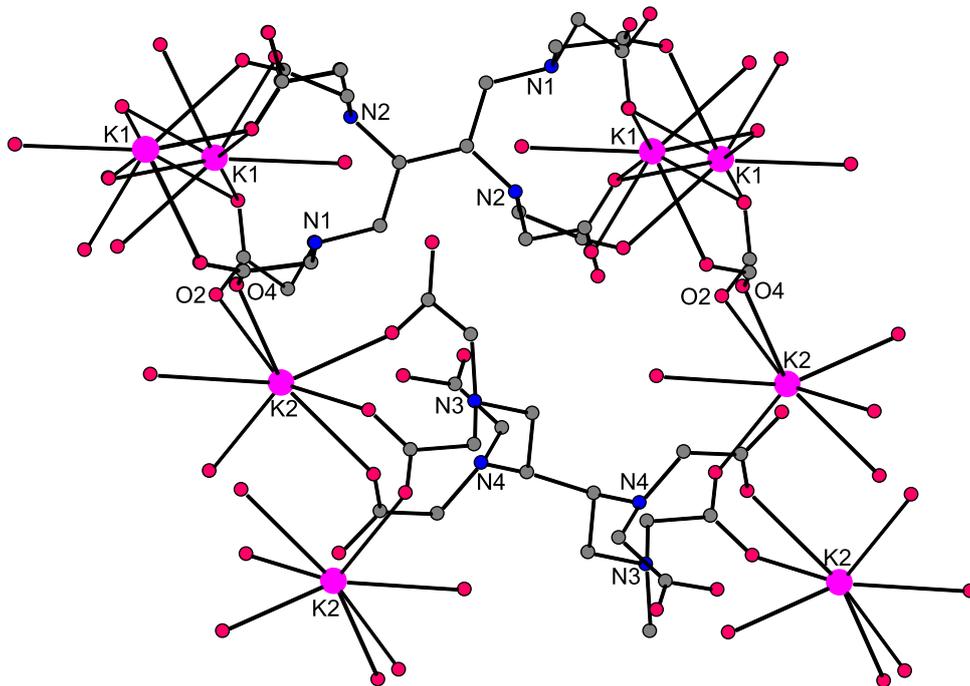


Abbildung 55: Darstellung der Verknüpfung des zweidimensionalen Netzwerks von K1 und etaboa1 mit den von etaboa2 und K2 gebildeten Ketten zu einer dreidimensionalen Struktur über die Atome O2 und O4 von etaboa1 in $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$.

Einen größeren Ausschnitt aus der sich daraus ergebenden dreidimensionalen Struktur mit Blick entlang der K1-Ketten zeigt Abbildung 56. Die Struktur besteht aus sich wiederholenden Schichten von K1 mit etaboa1 und K2 mit etaboa2 welche lediglich über O2 und O4 miteinander verbunden sind.

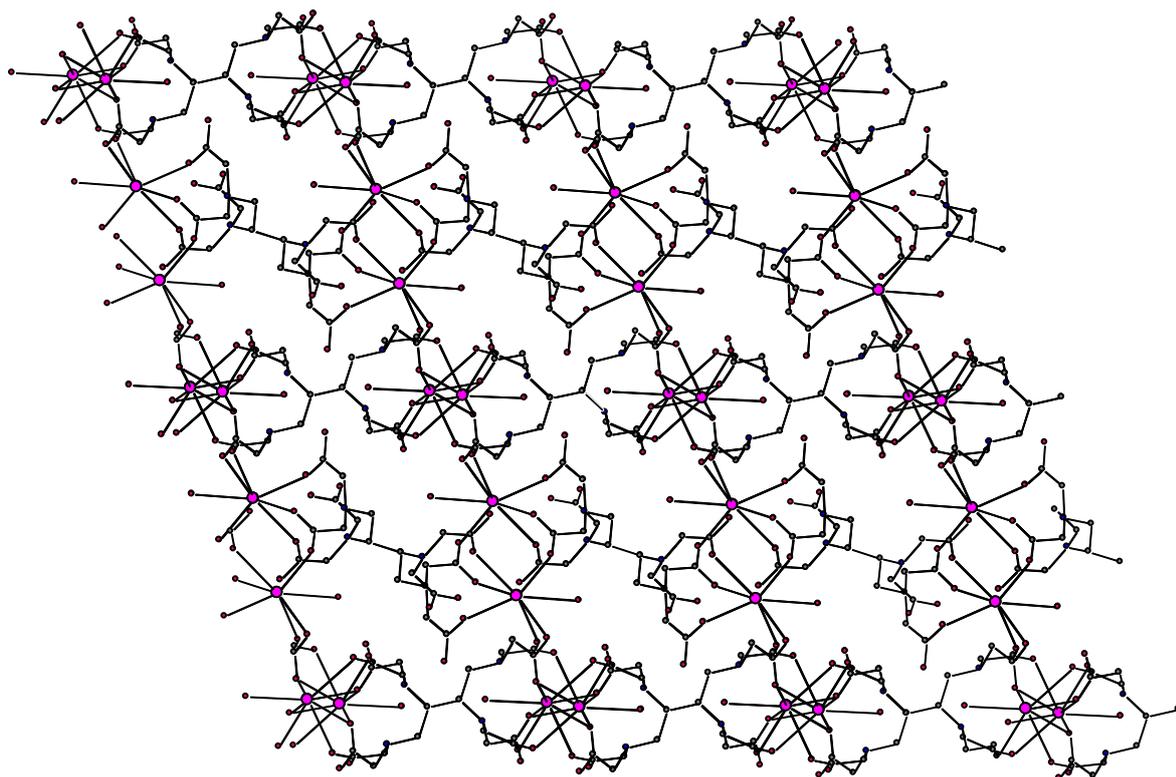


Abbildung 56: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$.

3.5 Bestimmung der pK_S -Werte von ttaboa und etaboa

Zunächst erfolgte die Untersuchung der pK_S -Werte von ttaboa und etaboa im 0,1 M KCl Medium. Wie zu erwarten, werden hier für ttaboa zwei pK_S -Werte im basischen Bereich mit Werten von 11,09 und 9,58 erhalten. Verglichen mit dem underivatisierten ttab, bei welchem die Werte bei 9,66 und 8,41 liegen, fällt eine deutliche Erhöhung der Basizität auf.

Nach der darauffolgenden Bestimmung der pK_S -Werte von etaboa ergab sich eine Diskrepanz von ca. zwei Einheiten für den basischsten pK_S -Wert von ttaboa und etaboa, was für diese zwei Diastereomere nicht zu erwarten wäre. Die underivatisierten Liganden etab und ttab haben hingegen sehr ähnliche pK_S -Werte. Zunächst musste also sichergestellt werden, dass die Auswertung der potentiometrischen Titration insofern korrekt erfolgte, dass keine falsche Angabe der Äquivalente an Protonen dafür verantwortlich ist. Da nicht bekannt ist, mit welchem Protonierungsgrad der Ligand zu Beginn der Titration vorliegt, wird dies durch Vorgabe der erwarteten pK_S -Werte festgelegt und ergab für den Liganden ttaboa für die verschiedenen Chargen Werte zwischen 8,0 und 11,5 Äquivalenten. Der achtfach protonierte Ligand ist nach außen hin neutral, woraus sich z.B. für den zehnfach protonierten Liganden eine zweifach positive Ladung und somit das Vorhandensein von zwei Cl^- ergibt. Es stellt sich nun die Frage, ob es für ttaboa einen noch höheren pK_S -Wert gibt, der aufgrund des nur sehr geringen prozentualen Anteils an freiem Liganden kaum erfasst werden kann. Somit würde es noch eine weitere Deprotonierung im Bereich nach dem Sprung geben und zu Beginn der Titration muss von einem Äquivalent mehr Protonen ausgegangen werden. Dies kann leicht über eine potentiometrische Chloridbestimmung überprüft werden. Dazu wurden 50 ml einer 1 mM Ligandlösung mit 0,1 M $AgNO_3$ -Lösung titriert. Die Messungen konnten bestätigen, dass die Auswertungen der potentiometrischen Titrations unter Angabe der richtigen Äquivalente an Protonen durchgeführt wurden. Zusätzlich wurde der Ligand im 0,1 M NaCl Medium potentiometrisch untersucht, da es hier mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer deutlichen Absenkung der pK_S -Werte durch Komplexbildung mit Natrium kommt. Falls es noch einen höheren pK_S -Wert geben würde, der im 0,1 M KCl Medium kaum erfasst werden kann, sollte dieser im NaCl Medium niedriger liegen und bestimmt werden können. Da die Komplexbildung mit Natrium erst im basischen Bereich erfolgen sollte, ist davon auszugehen, dass nur die basischen pK_S -Werte beeinflusst werden, der höchste pK_S -Wert am stärksten. Dies konnte bereits bei den Untersuchungen der kommerziellen Gd-Kontrastmittel festgestellt werden. Dort zeigte sich im 1 M KCl Medium lediglich ein signifikanter Einfluss auf den basischsten pK_S durch die Komplexbildung mit Kalium. Bei der Titration von ttaboa im NaCl Medium zeigt sich eine noch stärkere Komplexbildung mit einer Absenkung des letzten pK_S -Wertes von 11,09 auf 8,68 von über zwei Einheiten, sowie

weiterhin ein Einfluss auf den vorletzten pK_S -Wert mit einer Absenkung von 9,58 auf 7,96. Beim nächsten pK_S -Wert ist kein Unterschied mehr vorhanden, hier wurden Werte von 5,66 für das NaCl Medium und 5,67 für das KCl Medium erhalten. Es wird kein weiterer höherer pK_S -Wert gefunden, es gibt auch hier zwei basische pK_S -Werte und somit wird die korrekte Bestimmung im KCl Medium bestätigt.

Da der basischste pK_S -Wert für ttaboa im 0,1 M KCl Medium deutlich unter dem von etaboa liegt wurden als nächstes die pK_S -Werte im 0,1 M TMACl Medium untersucht, um eine Komplexbildung von ttaboa mit Kalium auszuschließen. Die Titrationsen im 0,1 M TMACl Medium ergeben einen basischsten pK_S -Wert von 11,88, sodass ein gewisser Einfluss von Kalium anzunehmen ist. Da bis zum Ende der Titration nur etwa 17 % freier Ligand vorliegen, wurde im nächsten Schritt der Ligand im 1 M TMACl Medium mit einer Ligandkonzentration von 10 mM untersucht, um eine zuverlässige Bestimmung des letzten pK_S -wertes zu gewährleisten.

Tabelle 47: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] von ttaboa in verschiedenen Medien, T = 25 °C.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl	0,1 M TMACl	0,1 M NaCl	1 M TMACl
c(L) [mmol/L]	1	1	1	1-10
c(H) [mmol/L]	10	11,5	11,5	8
Titrationmittel	0,1 M KOH	0,1 M KOH	0,1 M NaOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	50	25	15-25
gemessener pH-Bereich	2,47-11,13	2,43-11,22	2,47-11-08	2,17-11,81
Anzahl der Messpunkte	110	100	100	140
Mischzeit pro Punkt [s]	80	80	80	80
Anzahl der Messungen	2	2	2	6
pK_W	13,78	13,84	13,77	14,0
pK_{S1-}, pK_{S3}	<2,1	<2,2	<2	<1,9
pK_{S4}	<2,1	2,2(2)	<2	1,9(1)
pK_{S5}	2,1(3)	2,4(1)	2,74(9)	2,0(1)
pK_{S6}	2,6(2)	3,22(8)	2,9(1)	2,60(5)
pK_{S7}	3,25(8)	3,45(6)	3,51(7)	3,30(3)
pK_{S8}	3,83(5)	4,13(3)	3,94(7)	3,84(2)
pK_{S9}	4,53(4)	4,78(2)	4,63(4)	4,55(2)
pK_{S10}	5,68(3)	5,89(2)	5,58(4)	5,60(1)
pK_{S11}	9,57(2)	10,16(1)	7,92(3)	9,72(1)
pK_{S12}	11,09(3)	11,87(6)	8,69(2)	11,31(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] * [H] * [LH_{(x+1-i)}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Hierfür erfolgten zwei Messungen mit einer Konzentration von 10 mM an ttaboa, welche mit vier weiteren Messungen und einer Ligandkonzentration von 1 mM zusammen ausgewertet wurden. Dabei ergibt sich ein etwas niedrigerer Wert als im 0,1 M TMACl Medium. Der letzte pK_S liegt bei 11,31 und kann durch die hohe Konzentration an Ligand zuverlässig bestimmt werden, da bis zum Ende der Titration 75 % an freiem Ligand vorliegt.

Parallel erfolgte die Bestimmung der pK_S -Werte von etaboa. Auch hier wurde zu Beginn im 0,1 M KCl Medium titriert. Wie bereits erwähnt wurde zunächst davon ausgegangen, die pK_S -Werte sehr ähnlich zu denen von ttaboa sind. Die Auswertung der Messungen gestaltete sich jedoch schwierig. Wird angenommen, dass es zwei basische pK_S -Werte im Bereich von über 9 gibt, wie bei ttaboa, gefolgt von einem pK_S -Wert von 5-6, gelingt es nicht die Messung auszuwerten, da der basischste pK_S -Wert so hoch ist und nur sehr wenig freier Ligand vorliegt. Wie im Kapitel zur vergleichenden Studie kommerziell erhältlicher Kontrastmittel für Liganden mit sehr basischen pK_S -Werten beschrieben, führt dies entweder zu unrealistischen hohen Werten oder es kann kein Wert berechnet werden. Um das Vorhandensein dieses hohen Wertes zu überprüfen und sicherzustellen, dass die vorgegebene Anzahl der Äquivalente an Protonen richtig ist, wurde auch hier analog zu ttaboa eine potentiometrische Chloridbestimmung durchgeführt. Es wäre auch eine Auswertung der Titrations möglich, bei der von einem Äquivalent weniger Protonen ausgegangen wird und angenommen wird, dass der sehr basische pK_S -Wert nicht existiert. So würde eine Konstante von 10,5 für die Deprotonierung des LH-Teilchens erhalten, gefolgt von einem pK_S -Wert von ca. 6 für das LH₂-Teilchen. Dies wäre zwar unwahrscheinlich verglichen mit den erhaltenen Werten für ttaboa, da dort zwei basische pK_S -Werte erhalten werden, gefolgt von einem Wert bei 5,67 und auch für das underivatisierte etab zwei basische pK_S -Werte mit 9,65 und 8,40, gefolgt von einem Wert bei 5,03 vorliegen, jedoch scheint auch der enorm basische pK_S -Wert fragwürdig. Die Chloridanalyse konnte die Richtigkeit der vorgegebenen Äquivalente und somit den hohen pK_S bestätigen, sodass die große Diskrepanz in der Basizität im strukturellen Unterschied zwischen etaboa und ttaboa begründet liegen muss. Wie auch für ttaboa wurde zusätzlich eine Untersuchung im 0,1 M NaCl Medium durchgeführt, da dort die pK_S -Werte erfahrungsgemäß niedriger liegen und der sehr basische Wert somit zu erfassen sein sollte. Das Ergebnis der potentiometrischen Titration im 0,1 M NaCl Medium liefert zwei basische Konstanten von 10,37 und 9,37, gefolgt von einem Wert bei 5,86 und bestätigt somit nochmal das zuvor erhaltene Ergebnis und den sehr hohen Wert im 0,1 M KCl Medium. Verglichen mit den Konstanten für ttaboa mit 8,68 und 7,96 im 0,1 M NaCl Medium sind die beiden letzten pK_S -Werte für etaboa auch hier deutlich höher und zeigen den überraschend großen Unterschied in den Werten der beiden Diastereoisomere.

Im nächsten Schritt erfolgte die Untersuchung der pK_S -Werte im 1 M TMACI Medium mit einer Ligandkonzentration von 10 mM um den basischen pK_S -Wert besser erfassen zu können. Zwei Messungen wurden mit der erhöhten Ligandkonzentration durchgeführt, wobei sich ein pK_S von 12,94 ergibt. Dieser ist so hoch, dass trotz der 10 mM Konzentration nur etwa 17% an freiem Liganden vorliegen. Gefolgt wird dieser von einem pK_S von 10,56, welcher gut mit dem bereits im 0,1 M KCl Medium erhaltenen Wert von 10,69 für die Deprotonierung des LH_2 -Teilchens übereinstimmt. Durch die schlechte Löslichkeit im Sauren können für etaboa je nach Medium und Konzentration nur sieben bis acht pK_S -Werte bestimmt werden. Bei beiden Liganden, etaboa sowie ttaboa kommt es zu Abweichungen der einzelnen Konstanten zwischen den Medien, insbesondere im sauren Bereich. Insgesamt ist es kritisch so dicht beieinander liegende Werte in einem so kleinen pH-Fenster zu berechnen, da keine merkliche Ausbildung von Plateaus stattfindet und schon kleine Abweichungen der Messwerte zu größeren Unterschieden in den berechneten pK_S -Werten führen.

Tabelle 48: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] von etaboa in verschiedenen Medien, T = 25 °C.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl	0,1 M NaCl	1 M TMACI
c(L) [mmol/L]	1	1	1-10
c(H) [mmol/L]	10	11,5	8
Titrationmittel	0,1 M KOH	0,1 M NaOH	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50	25	15-25
gemessener pH-Bereich	2,69-11,33	2,94-10,24	3,02-12,26
Anzahl der Messpunkte	120	100	100
Mischzeit pro Punkt [s]	80	80	80
Anzahl der Messungen	2	2	6
pK_W	13,78	13,77	14,01
$pK_{S1} - pK_{S4}$	<2,6	<2,91	<2,76
pK_{S5}	2,6(2)	<2,91	<2,76
pK_{S6}	2,8(2)	2,91(2)	2,76(6)
pK_{S7}	3,5(1)	3,32(1)	3,16(4)
pK_{S8}	4,09(6)	4,01(1)	3,79(2)
pK_{S9}	4,92(5)	4,79(1)	4,54(1)
pK_{S10}	6,01(4)	5,87(1)	5,72(1)
pK_{S11}	10,69(3)	9,37(1)	10,56(1)
pK_{S12}	>12	10,37(1)	12,94

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] * [H] * [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die ^1H -NMR-Spektroskopie dient nicht nur zur Strukturaufklärung, sondern kann auch zur Bestimmung der pK_S -Werte herangezogen werden. Es können, entgegen der potentiometrischen Titration, nicht nur Makrokonstanten, sondern auch Mikrokonstanten bestimmt werden. Somit kann bestimmt werden, welcher Protonendonator welchem pK_S -Wert zugeordnet werden kann, da die Wasserstoffatome in der Nähe des basischen Zentrums entschirmt und ihre Resonanzen zu tieferem Feld verschoben werden. Dieser Effekt macht sich am Stärksten in Nachbarschaft der protonierten Gruppe bemerkbar, sodass dadurch Aussagen über den Ort der Protonierung gemacht werden können. Wo die Potentiometrie an ihre Grenzen stößt, bietet das Verfahren der NMR-Titration eine interessante Möglichkeit sehr saure oder basische pK_S -Werte zu bestimmen, da mit ihrer Hilfe der pH-Bereich von 0 bis 14 untersucht werden kann. Der letzte pK_S -Wert von etaboa, welcher mittels potentiometrischer Titration auf Basis von nur 17% freiem Ligand berechnet wurde, kann mit dieser Methode zusätzlich bestätigt werden. Für beide Liganden wurden die Messungen bei 333 K durchgeführt, da dies zu schärferer Ausbildung der Signale führt und die Ergebnisse der Messungen bei 294 K (normale NMR-Messtemperatur) nicht ausgewertet werden konnten.

Zunächst wurde die NMR-Titration für etaboa zwischen pH 4 und pH 13,5 durchgeführt und der in Abbildung 57 dargestellte Kurvenverlauf durch Auswertung mit dem Programm NMR Titration^[115] erhalten, aus welchem sich für die letzten beiden pK_S -Werte Werte von 9,57 und 10,51 ergeben. Unterhalb von pH 4 fällt der Ligand aufgrund der hohen Konzentration bereits aus. Zwischen den hier erhaltenen Werten und denen der potentiometrischen Titration liegt eine große Diskrepanz, was die Richtigkeit der potentiometrisch gemessenen Werte erneut in Frage stellte. Im Gegensatz zur potentiometrischen Titration, bei welcher KCl bzw. NaCl als Inertelektrolyt im 100-fachen Überschuss verwendet werden, ist der Überschuss an Natrium bzw. Kalium durch Zugabe der Base gegenüber dem Ligand bei der NMR-Titration nur gering und gewöhnlich kommt es dadurch zu keiner Absenkung der pK_S -Werte aufgrund einer Komplexbildung. Eine Komplexbildung mit Natrium aus der verwendeten NaOD würde allerdings die niedrigen basischen pK_S -Werte erklären, daher wurde die NMR-Titration unter Verwendung von KOD wiederholt. Dabei wurden deutlich basischere pK_S -Werte erhalten, sodass es bei etaboa bereits durch die geringen Mengen an NaOD zu einer signifikanten Komplexbildung kommt. Aus der Titration unter Verwendung von NaOD lassen sich trotzdem interessante Schlüsse ziehen. Die Kristallstrukturen von etaboa und ttaboa zeigten bereits, wie stark sauer die Amine teilweise in diesen Verbindungen sind, da die Liganden im Festkörper beide mit je zwei unprotonierten Aminen, sowie protonierten Carbonsäuren an den inneren Aminen vorliegen. Auch in Lösung scheint dies der Fall zu sein. Aufschlussreich ist hier die Betrachtung von H_2 und H_4 (Abbildung 57). Unterhalb von pH 8, bis zu Beginn der Titration bei pH 4 zeigt H_2 quasi keinen Shift, dieser sollte bei Protonierung des

entsprechenden Amins ausgeprägt sein, während die Protonen H_4 unterhalb von pH 6 deutlich zu shiften beginnen. Der Shift ist verhältnismäßig klein verglichen mit den Shifts der Protonen im basischen Bereich, da die Protonierung eines Acetats eine geringere Auswirkung hat.

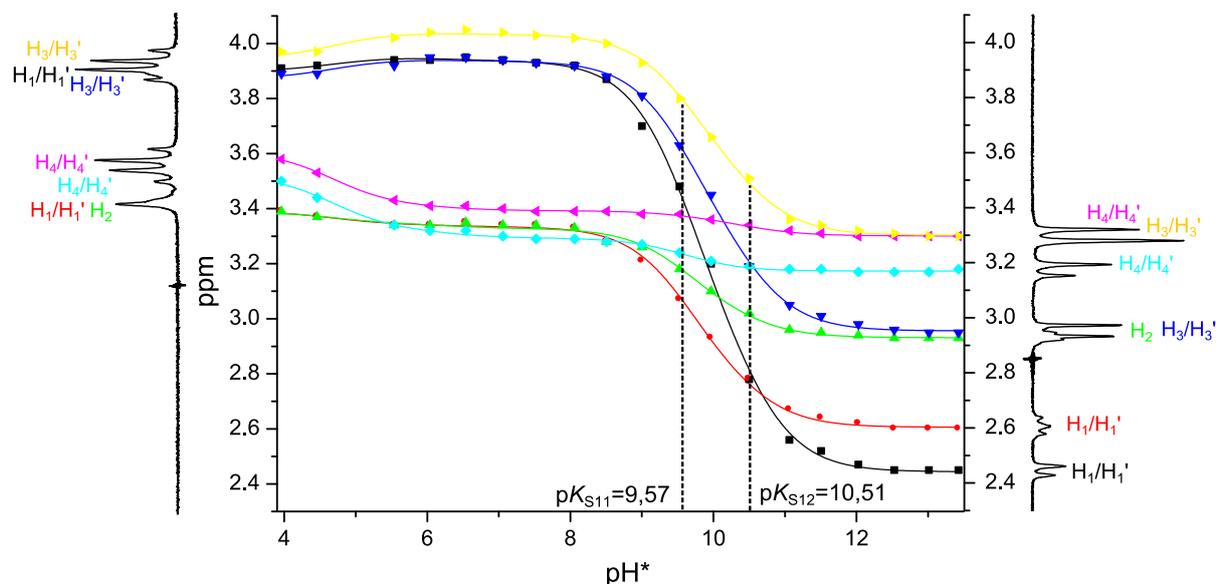


Abbildung 57: $^1\text{H-NMR}$ -Titration von etaboa in D_2O bei 333 K, pH^* mit NaOD eingestellt.

Aufgrund der Tatsache, dass der Ligand im sauren Bereich sehr viele pK_{S} -Werte besitzt und diese dicht beieinander liegen, ist eine Auswertung in diesem Bereich mittels NMR-Titration nicht möglich. Für eine genaue Untersuchung der Werte ist es erforderlich, dass es zwischen den Shifts zur Ausbildung eines Plateaus kommt (oder zumindest zur Andeutung eines solchen) und das wenigstens bekannt ist, wie viele pK_{S} -Werte in einem vorhandenen Shift liegen sollen. Für die durchgeführte Titration von etaboa werden pK_{S} -Werte von ca. 6, 5 und 4 erwartet, welche sehr dicht beieinander liegen. Außerdem endet die Titration mitten im Shift. In der NMR-Titration sind in diesem Bereich auch nur vier Messpunkte vorhanden, sodass hier keine Werte bestimmt werden können. Im Basischen ist hingegen zumindest bekannt, dass in dem sehr ausgeprägten Shift zwischen pH 8 und pH 11 lediglich zwei Werte liegen und diese damit zumindest annähernd bestimmt werden können. Von besonderem Interesse sind jedoch die beiden basischen Konstanten. Daher wurde eine erneute Titration mit KOD im Bereich von pH 8 bis 14 durchgeführt (Abbildung 58).

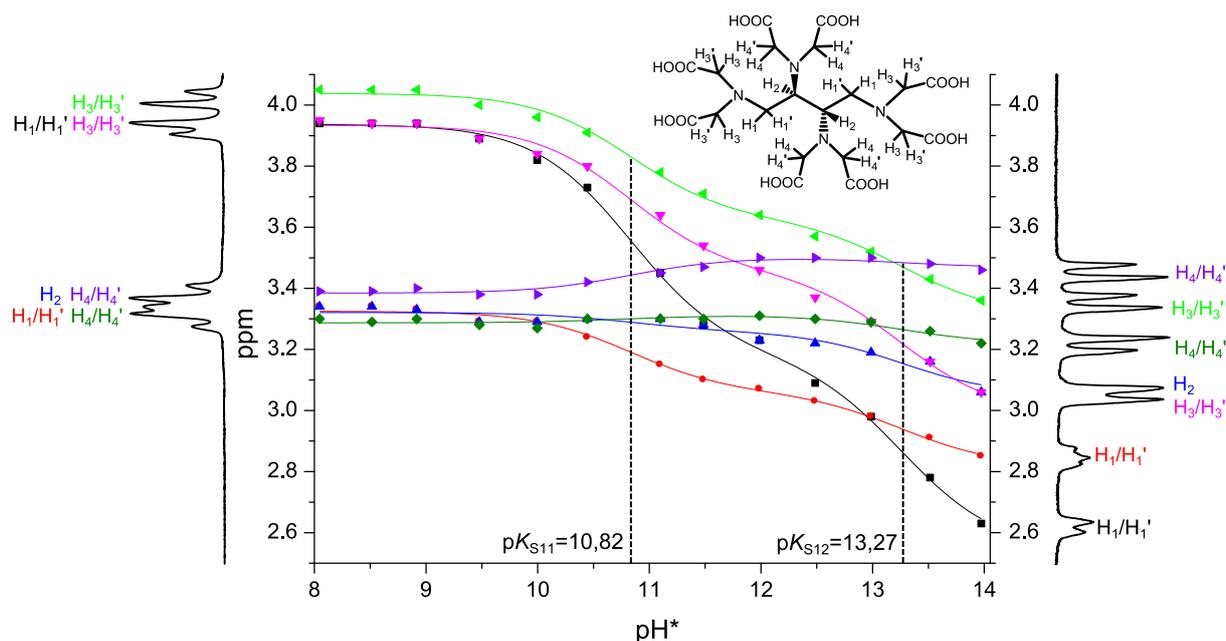


Abbildung 58: ^1H -NMR-Titration von etaboa in D_2O bei 333 K, pH^* mit KOD eingestellt.

Wird die Kurve aus dem Basischen kommend betrachtet, beginnen die Signale für H_1 sowie für H_3 direkt stark zu shiften, bzw. befinden sich diese schon mitten im Shift, da der Ligand aufgrund seiner hohen Basizität offensichtlich nicht vollständig deprotoniert vorliegt. Es kommt zur Protonierung eines der äußeren Amine. Die Signale von H_2 und H_4 zeigen einen leichten Shift, wobei das Signal von H_2 auch etwas vom äußeren Amin beeinflusst wird, wenn dieses protoniert wird. Sehr aussagekräftig ist der nur sehr geringe Shift von H_4 , welcher auf einen geringen Anteil der Protonierung eines der inneren Amine hinweist. Wird sich dem Bereich der zweiten Protonierung genähert, ist auch hier deutlich der Shift von H_1 und H_3 zu sehen. Die zweite Protonierung erfolgt somit am zweiten äußeren Amin, da somit die protonierten Amine auf maximalem Abstand sind. Werden hingegen die Signale von H_4 betrachtet, ist ein leichter Shift in die entgegengesetzte Richtung auszumachen (vergleiche lila Kurve). Der geringe Anteil an Ligand, welcher im ersten Schritt an einem der inneren Amine protoniert wurde, wird mit der zweiten Protonierung am äußeren Amin wieder deprotoniert und das Proton wird aufgrund der günstigeren elektrostatischen Wechselwirkungen an das äußere Amin umgelagert. Abbildung 59 zeigt die Protonierungssequenz (Nebenspezies nach der zweiten Protonierung vernachlässigt) für die ersten beiden Protonierungen.

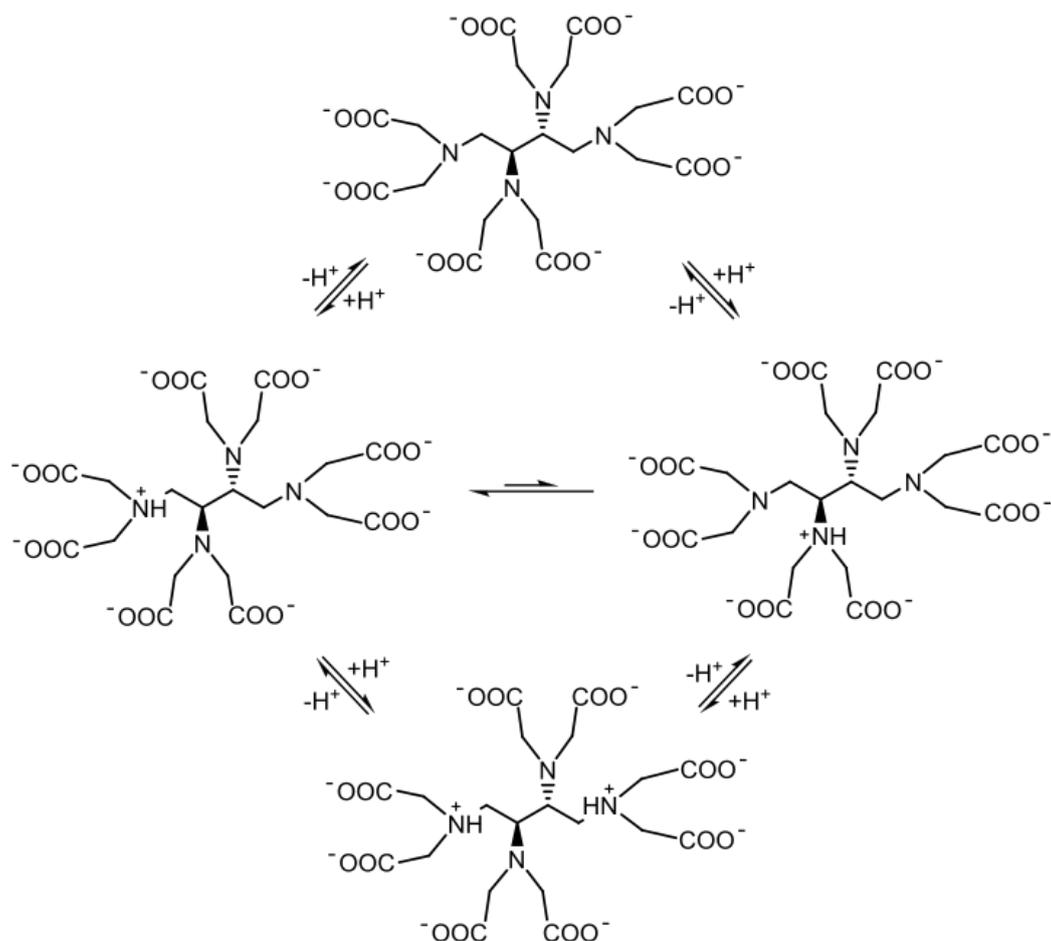


Abbildung 59: Sequenz der ersten beiden Protonierungsschritte von etaboa.

Für ttaboa erfolgte ebenfalls die Untersuchung der pK_s -Werte und der Protonierungssequenz mittels NMR-Titration. Auch hier wurde zunächst der pH^* mittels NaOD eingestellt, wodurch ebenfalls deutlich niedrigere pK_s -Werte von 7,86 und 8,66 erhalten wurden. Es wurde zwischen pH^* 0,5 und 12 gemessen, wobei in Abbildung 60 die Werte bis pH 10 aufgetragen wurden, danach findet kein weiterer Shift mehr statt. Neben den zwei basischen Werten können keine weiteren pK_s -Werte anhand der NMR-Titration bestimmt werden, da zu viele pK_s -Werte auf zu wenige Messpunkte fallen und keine Plateaus auszumachen sind. Auch ist die genaue Anzahl der pK_s -Werte im pH -Bereich unter 7 nicht sicher. Für ttaboa können aus dieser Titration allerdings ähnliche Schlüsse gezogen werden, wie dies bereits bei etaboa der Fall war. Nach Protonierung der beiden ersten Amine erfolgt unterhalb von pH 6 zunächst hauptsächlich die Protonierung der inneren Carbonsäuren. Weder H_1 noch H_2 shiften signifikant, während sich für H_4 deutliche Shifts erkennen lassen.

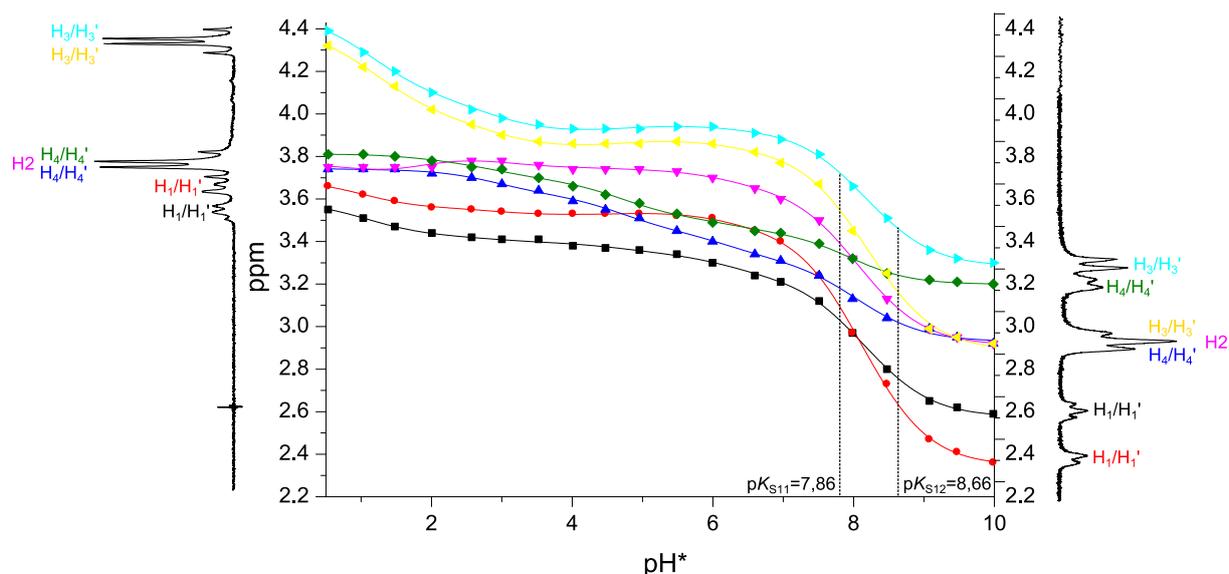


Abbildung 60: ^1H -NMR-Titration von ttaboa in D_2O bei 333 K, pH^* mit NaOD eingestellt.

Des Weiteren wurde die NMR-Titration mit KOD ab pH^* 6,5 wiederholt, um nur die basischen pK_s -Werte zu betrachten. Es zeigt sich jedoch selbst hier eine deutliche Abweichung der Werte zu den potentiometrisch bestimmten. Offensichtlich ist die Komplexbildung von ttaboa mit Kalium stärker und macht sich bei den hier gegebenen Konzentrationen im Gegensatz zur Messung von etaboa bemerkbar. Auch bildet sich im Gegensatz zu etaboa zwischen den beiden Protonierungen kein Plateau aus, was für die Bestimmung der pK_s -Werte ungünstig ist. Jedoch ist klar, dass im Bereich des Shifts genau zwei Werte liegen, womit die Berechnung durch das Programm zu relativ sicheren Werten führt.

Aussagen über die genaue Protonierungssequenz können hier schwieriger getroffen werden, da alle Protonen shiften und die Protonierung nicht ausschließlich an einem bestimmten Amin stattfindet. Es lässt sich lediglich daraus schließen, dass entgegen etaboa, nach der zweiten Protonierung nicht hauptsächlich die äußeren Amine protoniert sind. Hier ist ebenfalls ein deutlicher Shift von H_4 und H_2 auszumachen, welcher eine Protonierung eines der inneren Amine zeigt. Allerdings sind die Shifts von H_4 im direkten Vergleich mit H_3 geringer, woraus sich zumindest schließen lässt, dass ein größerer Anteil der Protonierung an den äußeren Aminen stattfindet.

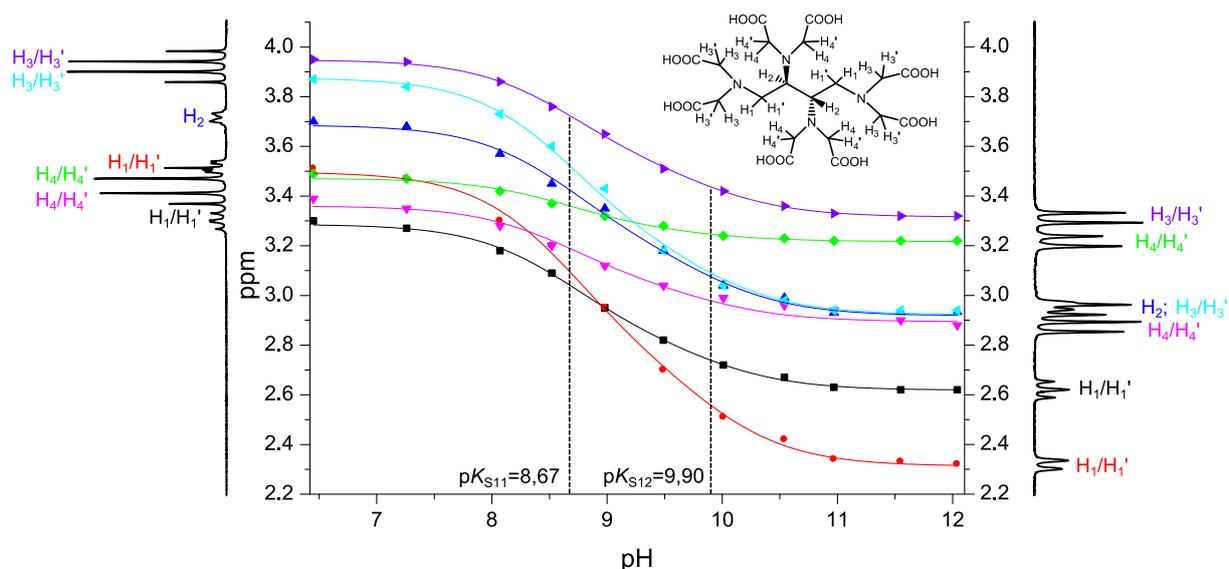


Abbildung 61: ^1H -NMR-Titration von ttaboa in D_2O bei 333 K, pH^* wurde mit KOD eingestellt.

Der Vergleich zwischen der potentiometrischen und der NMR-Titration unter Verwendung von KOD zeigt für etaboa eine gute Übereinstimmung. Typischerweise liegen die Deprotonierungskonstanten im D_2O Medium 0,3 bis 0,7 Einheiten höher als im H_2O -Medium.^[116] Diese Unterschiede setzen sich aus verschiedenen Faktoren zusammen. So wird bei der NMR-Titration nicht der pH sondern der pH^* gemessen. Der pH^* ist der Wert, welchen die Elektrode, die zuvor in wässriger Lösung kalibriert wurde, im D_2O -Medium anzeigt. Untersucht wurden diese Unterschiede zwischen dem H_2O und dem D_2O -Medium von Glasoe und Long^[117] welche experimentell einen um 0,4 Einheiten höheren Wert für das D_2O Medium ermittelten. Hinzu kommen hier die nicht konstante Ionenstärke bei der NMR-Titration sowie die unterschiedlichen Temperaturen (333 K bei der NMR-Titration). Die pKs -Werte liegen für die NMR-Titration um etwa 0,3 höher, womit sich für den basischsten pKs ein Wert von 13,27 ergibt und somit der sehr basische Wert von 12,94 aus der potentiometrischen Titration bestätigt werden konnte. Für ttaboa zeigt sich eine deutliche Abweichung zwischen potentiometrischer und NMR-Titration, da ttaboa offensichtlich mit Kalium stärkere Komplexe eingeht als etaboa. Interessant wäre die Wiederholung einer solchen Untersuchung mit einer anderen Base, bei welcher es zu keiner Komplexbildung kommt.

Tabelle 49: Vergleich der pKs -Werte zwischen potentiometrischer ($I = 1 \text{ M TMACl}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) und NMR-Titration für die Liganden etaboa und ttaboa (mit KOH als Base, $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$).

	etaboa		ttaboa	
	potentiometrisch	NMRTitration ^[118]	potentiometrisch	NMRTitration
pKs 11	10,56	10,83	9,72	8,67
pKs 12	12,94	13,27	11,31	9,90

Für ttaboa sowie für etaboa kann eine teils enorme Zunahme in der Basizität durch Einführung der Acetatgruppen festgestellt werden. Prinzipiell führt eine Einführung von Acetatresten zu keiner nennenswerten Veränderung der Basizität. So liegt der pK_s für NH_4^+ bei 9,26, die Einführung einer Acetatgruppe liefert die Aminosäure Glycin, welche nur einen leicht höheren Wert von 9,57 aufweist. Die Einführung eines zweiten und dritten Acetatrestes führt zu pK_s -Werten von 9,34 und 9,66.^[119] Bekannt und vielfach untersucht sind die Deprotonierungskonstanten makrozyklischer Polyamine und die vergleichsweise hohe Basizität des ersten zu protonierenden Stickstoffatoms.^[120-125] Eine besonders hohe Basizität weisen beispielsweise die Triazacycloalkane auf. Diese wurden vielfach potentiometrisch, spektrophotometrisch, sowie über 1H -NMR-Titration bezüglich ihrer pK_s -Werte untersucht. Einige Autoren berichteten dabei, dass die letzte Deprotonierungskonstante mancher Verbindungen wie z.B. dem 1,4,7-Triazacyclononane, 1,4,7-Triazacyclodecan oder dem 1,5,9-Triazacyclododecan zu hoch seien um potentiometrisch bestimmt werden zu können, andere bestimmten diese wiederum. Hierbei ergeben jedoch die Untersuchungen über 1H -NMR Titration deutlich höherer Werte als bei der potentiometrischen Titration.^[126] Nach den eigenen Erfahrungen die in dieser Arbeit im Zusammenhang mit der Bestimmung basischer pK_s -Werte mittels Potentiometrie gemacht wurden, ist davon auszugehen, dass diese stark fehlerbehaftet sein können. So wurden für den Liganden 1,4,7-Triazacyclononan z. B. Werte zwischen 10,42 mittels potentiometrischer Titration^[124] bis 12,6 mittels 1H -NMR-Titration^[123] bestimmt. Auch wenn die genaue Bestimmung des basischsten pK_s -Wertes sich als problematisch herausstellt, so sind diese Werte im Vergleich zu denen bekannter offenkettiger Amine wie zum Beispiel Triethylentriamin mit 9,7 deutlich erhöht. Bemerkenswert hoch ist auch der pK_s -Wert für das cyclische Triamin 1,5,9-Triazacyclododecan, bei welchem die drei Amine im Vergleich zum 1,4,7-Triazacyclononan über Propylenbrücken statt Ethylenbrücken verbunden sind. Dort wurden Werte von 12,6 über die potentiometrische^[124] und 13,1 über die 1H -NMR-Titration ermittelt^[123] und liegen somit durchaus im gleichen Bereich wie etaboa. Der Ringschluss führt zu einer Erhöhung der Basizität des ersten Stickstoffatoms, während die Basizität des zweiten und dritten Stickstoffatoms herabgesetzt wird. Hierfür wurde folgende Theorie diskutiert, welche auch in Einklang mit den erhaltenen Kristallstrukturen der Moleküle steht. In Lösung wird die Ringkonformation mit endodontaten Stickstoffen bevorzugt protoniert. Die Stickstoffatome stehen alle auf derselben Seite des Rings. Somit zeigen die nichtbindenden Elektronenpaare der Stickstoffe auf die Ringmitte, wodurch die Elektronendichte und damit die Affinität zu einem Proton besonders hoch ist. Das erste Proton kann dadurch über H-Brücken an alle drei Stickstoffatome gebunden werden.^[126] Auch im Festkörper findet sich die endodontate Konformation (vgl. Abbildung 62).^[127, 128] Verbindungen mit zusätzlichen Methylierungen an den Aminen zeigen eine vergleichsweise höhere Basizität. Beim 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-

triazacyclononan wird die Konformation des Rings durch die zusätzlichen Methylgruppen in eine etwas günstigere Position gebracht, wobei die C-Atome des Grundgerüsts und die Stickstoffatome in zwei Ebenen liegen.^[127] Beim 1,4,7-Triazacyclononan ist dies nicht ganz so deutlich ausgeprägt.^[128] Hierdurch ergeben sich für die Bindungswinkel N–H...N, größere, näher an 180° liegende und somit günstigere Winkel, was zu einer höheren Stabilisierung des Protons durch die Stickstoffatome führt, die Basizität weiter erhöht, und den im Vergleich höheren Wert von 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan erklärt.

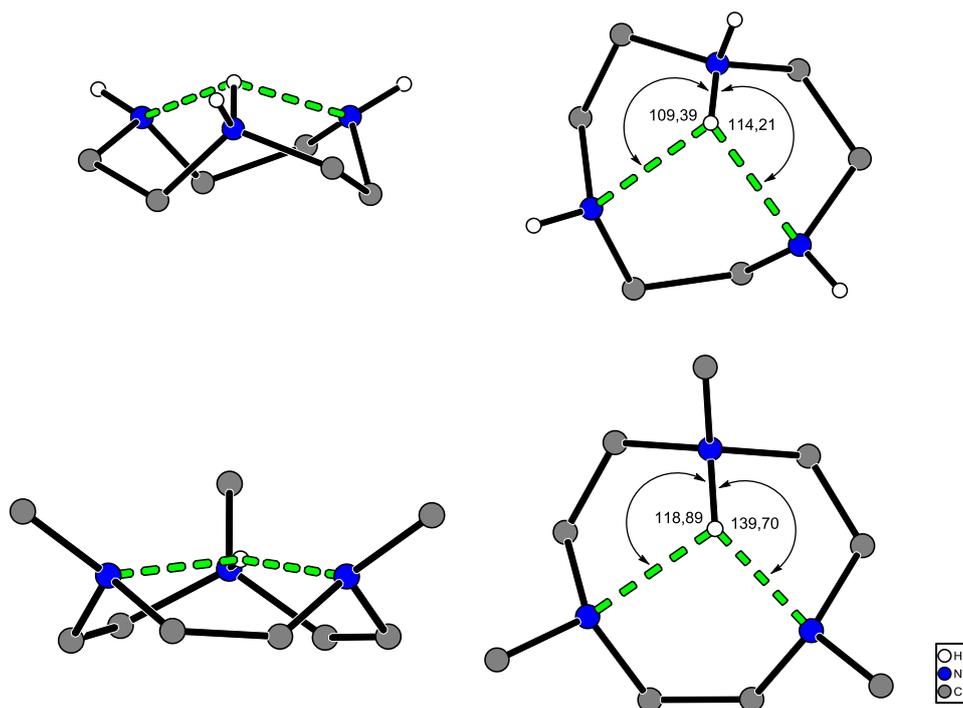


Abbildung 62: Vergleich der Konformationen im Festkörper von 1,4,7-Triazacyclononan und 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan und der sich daraus ergebenden Bindungswinkel der Wasserstoffbrücken (in grün dargestellt).

Abhängig von der Ringgröße ist dieser Effekt bei den Tetraazacycloalkanen ebenfalls in unterschiedlichem Maß vorhanden. Für den Makrozyklus 1,4,7,10- Tetraazacyclododecan, welcher das Grundgerüst für dota bildet, werden für die letzte Deprotonierung Werte zwischen 10,51 und 10,97 und die vorletzte Deprotonierung Werte zwischen 9,49 und 9,87 in der Literatur gefunden.^[126, 129, 130] Wie in Abbildung 63 an der zweifach protonierten Form zu sehen, ist die Stabilisierung der Protonen über die freien Elektronenpaare an den unprotonierten Stickstoffen aufgrund der Konformation des Liganden weniger günstig. Dies ist auch an den geringen N–H...N-Winkeln zu sehen. Hingegen zeigt der Ligand 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan, für welchen pKs-Werte im Bereich von 11,3 bis 11,83 für die erste Deprotonierung und von 10,15 bis 10,76 für die zweite Deprotonierung bestimmt wurden^[125, 126, 130] und welcher somit deutlich basischer ist als 1,4,7,10- Tetraazacyclododecan, eine günstigere Position der Amine.^[131, 132] Durch die Verlängerung der Kohlenstoffkette um ein

C-Atom an zwei Stellen, rücken die Stickstoffatome in günstigere Positionen zueinander, sodass das Wasserstoffatom am protonierten Stickstoff besser durch das Elektronenpaar des benachbarten Stickstoffs stabilisiert werden kann. Es ergibt sich ein deutlich größerer Winkel von $143,38^\circ$. Durch das nächste Stickstoffatom, welches nur über eine Ethylenbrücke verknüpft ist, liegt der Winkel mit 100° wie beim 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan eher ungünstig. Zur besseren Anschaulichkeit sind beide möglichen Wasserstoffbrücken eingezeichnet. Werden diese Kristallstrukturen betrachtet, lässt sich der Unterschied in den pK_s -Werten nachvollziehen und die teilweise hohe Basizität solcher Makrozyklen je nach Ringgröße verstehen.

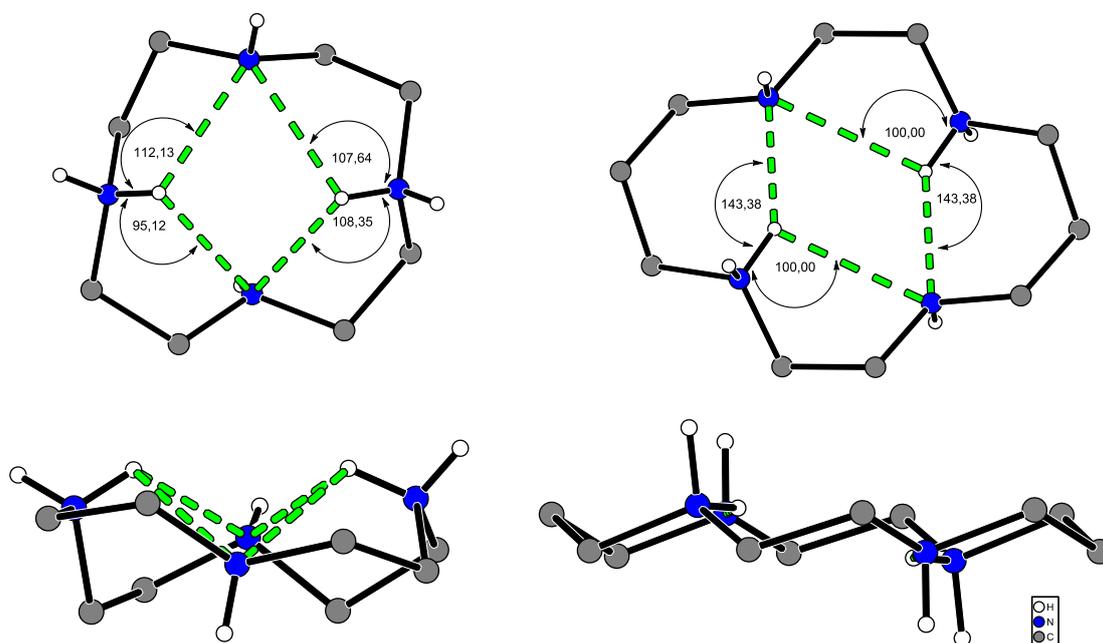


Abbildung 63: Vergleich der Konformationen im Festkörper von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan und 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan und der sich daraus ergebenden Bindungswinkel der möglichen Wasserstoffbrücken (in grün dargestellt).

Werden die Stickstoffe mit Acetatresten derivatisiert, kommt noch eine zusätzlich Stabilisierung durch die benachbarten Carboxylate zustande, wenn die Orientierung der Stickstoffatome dies erlaubt. Abbildung 64 zeigt die Kristallstruktur von H_5dota .^[133] Hier wird deutlich, wie es neben der Stabilisierung durch die benachbarten Amine weiterhin zu einer Stabilisierung über den Acetatrest des benachbarten Stickstoffatoms kommen kann. Für $dota$ wird ein letzter pK_s erhalten, welcher höher ist als im underivatisierten Makrozyklus, wobei allerdings stark schwankende Werte (siehe Tabelle 19) im Bereich von $11,14$ ^[69] bis $12,74$ (diese Arbeit) ermittelt wurden. Jeweils ein Acetatrest liegt in günstiger Position für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zu den beiden protonierten Aminen. Die $N-H\cdots O$ -Winkel liegen bei $115,78^\circ$ und $118,92^\circ$, die $H-O$ -Abstände bei $2,80 \text{ \AA}$ und $2,55 \text{ \AA}$, sodass die Wasserstoffbrücken als schwach eingestuft werden können.

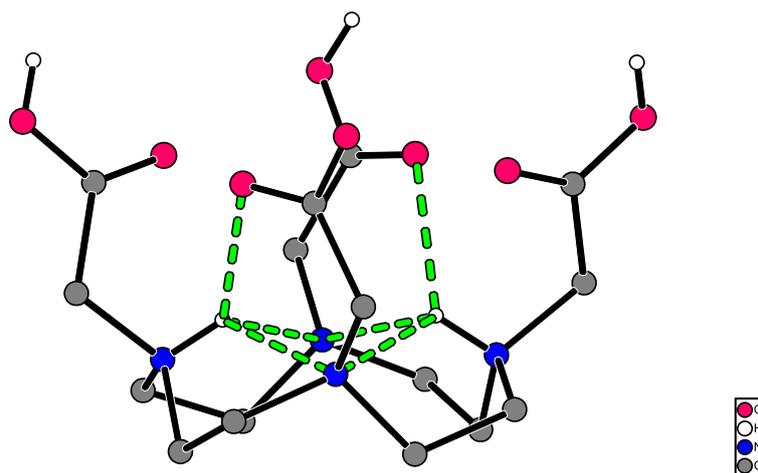


Abbildung 64. Stabilisierung der Protonen im H_5dota über benachbarte Stickstoffe und Carboxylate durch mögliche Wasserstoffbrücken (in grün dargestellt).

Wie sich die Konformation des Liganden auf die Stabilisierung des Protons und dementsprechend auf die pK_S -Werte über intramolekulare Wasserstoffbrücken auswirkt, wird noch einmal am Beispiel von edta und cdta deutlich (Abbildung 65).^[134, 135] Der letzte pK_S -Wert beträgt für edta 10,19, während er für cdta mit 12,3 deutlich höher liegt.^[119] Beim edta drehen sich die Amine voneinander weg, sodass es zu keiner Wechselwirkung mit dem benachbarten Proton kommen kann. Auch bilden sich keine Wasserstoffbrücken des benachbarten Carboxylats zum Proton des Amins aus. Anders verhält es sich bei cdta. Dort ist der Abstand der Amine mit 3,10 Å zueinander deutlich geringer als im edta mit 3,84 Å, sodass eine Stabilisierung durch das benachbarte Amin stattfinden kann. Mögliche Wasserstoffbrücken durch das benachbarte Amin sind in Abbildung 65 nicht eingezeichnet, da in dieser Struktur beide Amine protoniert sind und somit keine Wasserstoffbrücken zu einem benachbarten unprotonierten Amin ausgebildet werden können. Wird nun deprotoniert, kann das deprotonierte Amin zum letzten Proton am benachbarten Amin allerdings eine solche Wasserstoffbrücke ausbilden und dieses stabilisieren. Weiterhin erfolgt eine Stabilisierung durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken der Sauerstoffatome der Carboxylate der benachbarten Amine. Diese bilden mit einem H–O-Abstand von 2,01 Å und 1,98 Å und N–H...O-Winkeln von 151,31 ° und 152,92 ° mittelstarke Wasserstoffbrücken. Für den vorletzten pK_S -Wert finden sich ähnliche Werte für beide Liganden, was ebenfalls über die Wasserstoffbrücken zu erklären ist. Beim cdta sind die Amine viel näher zusammen und somit ist aufgrund der elektrostatischen Abstoßung eigentlich davon auszugehen, dass dieser pK_S -Wert beim cdta saurer sein sollte. Durch die Ausbildung der Wasserstoffbrücke des Carboxylats wird das Proton jedoch stabilisiert, der pK_S -Wert basischer und liegt dann auf dem Niveau von edta.

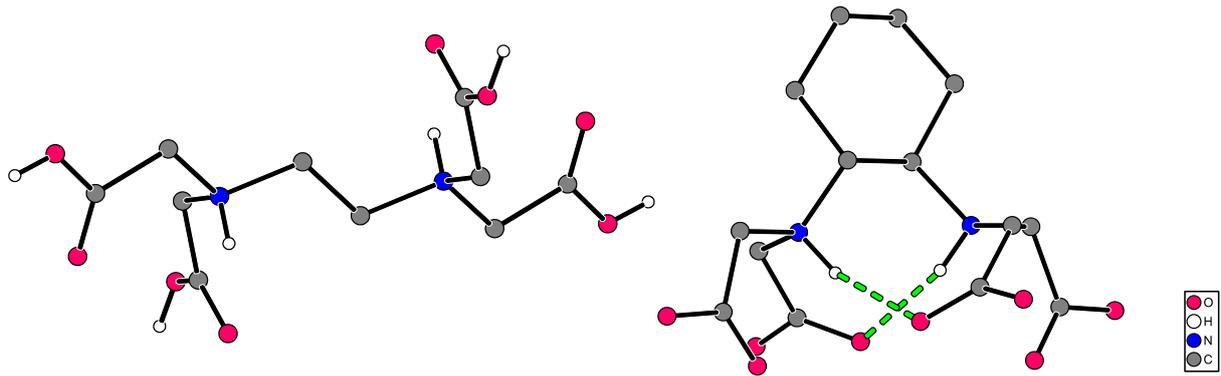


Abbildung 65: Vergleich der Konformationen von edta und cdta und der daraus folgenden Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken im cdta (in grün dargestellt).

Ähnlich verhält es sich bei den Liganden etaboa und ttaboa. Anders als bei edta drehen sich die Amine durch die längere Kohlenstoffkette und die sterischen Bedingungen näher zueinander und ermöglichen somit eine Stabilisierung des Protons durch das freie Elektronenpaar des benachbarten Amins, sowie über die Wasserstoffbrücke des benachbarten Carboxylatrestes (Abbildung 66). Warum nun die Unterschiede in der letzten Deprotonierungskonstante der beiden Liganden so groß sind, kann anhand der hier abgebildeten Kristallstrukturen nicht erklärt werden. Da diese Kristallstrukturen im sauren Bereich erhalten wurden, kann davon ausgegangen werden, dass bei etaboa im Basischen eine besondere Stabilisierung erfolgen muss.

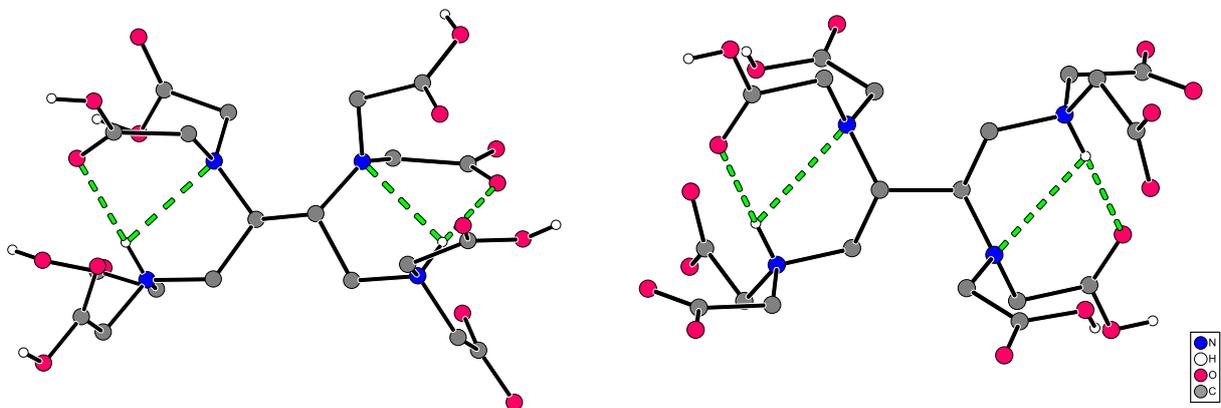


Abbildung 66: Stabilisierung der Protonen am Amin durch Wasserstoffbrücken für H_8 ttaboa (links) und H_6 etaboa (rechts).

3.6 Stabilität von ttaboa mit Gd³⁺

Zur Untersuchung der Stabilität von Gd³⁺ und ttaboa wurden potentiometrische Titrations, sowie Untersuchungen mittels HPLC durchgeführt.

Die potentiometrischen Titrations erfolgten im 1M TMACI Medium mit edta als Konkurrenzligand und Metall M in den Verhältnissen 1:1:1 und 2:1:1 (M:L:L'). Es wurden auch Messungen ohne Konkurrenzligand durchgeführt, jedoch liegen hier keine ausreichenden Mengen an freiem Metall vor, um die Messungen zuverlässig auswerten zu können. Tabelle 50 gibt einen Überblick über die Titrationsbedingungen und die erhaltenen Stabilitätskonstanten bei gemeinsamer Auswertung der Titrations mittels eines einheitlichen Teilchenmodells. Es kann neben einem 2:1-Teilchen auch ein einkerniges Teilchen gefunden werden. Der 1:1-Komplex kann im untersuchten pH-Bereich maximal zweifach protoniert werden und wird im Basischen deprotoniert.

Tabelle 50: Titrationsparameter und log β -Werte^[a] der potentiometrischen Titrations von ttaboa und Gd³⁺ bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	1 M TMACI
c(Gd) [mmol/L]	1-2
c(ttaboa) [mmol/L]	1
c(edta) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	10
Titrationmittel	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich, Konkurrenztitration
Startvolumen [ml]	25
gemessener pH-Bereich	2,48-10,97
Anzahl der Messpunkte	100
Mischzeit pro Punkt [s]	250-600
Anzahl der Messungen	8
pK _w	14,0
log β_{210}	33,28
log β_{112}	32,22
log β_{111}	27,25
log β_{110}	18,12
log β_{11-1}	6,78

^[a] $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] * [M]^{-x} * [L]^{-y} * [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Abbildung 67 und Abbildung 68 zeigen die Teilchenverteilungen für die beiden untersuchten Verhältnisse. Für das Verhältnis 1:1:1 liegt zu Beginn der Titration ca. 47% des Metalls als 2:1-Komplex mit ttaboa vor, etwa 50 % als Gd(edta) und wenige Prozent als zweifach protonierter Gd(ttaboaH₂)-Komplex. Zunächst steigt im Laufe der KOH-Zugabe der Anteil des 2:1-Komplexes bis zu einem pH von knapp über 3 auf ein Maximum von ca. 53 % an. Nun nimmt der Anteil des 2:1-Komplexes kontinuierlich bis zum Ende der Titration ab, wobei die Abnahme zwischen pH 6,5 und pH 8,5 ein Plateau aufweist. Gd(edta) nimmt zunächst bis zu einem Minimum von etwa 22 % knapp über pH 4 ab. Im gleichen Zuge bildet sich das zweifach protonierte Gd(ttaboaH₂)-Teilchen, welches knapp über pH 4 sein Maximum erreicht. Zwischen pH 4 und pH 8 bleibt der Gesamtanteil der verschiedenen Gd-ttaboa Spezies bei 30-35 % und der Anteil an Gd(edta) steigt auf Kosten des 2:1-Komplexes bis etwa pH 7 auf ein Maximum von knapp über 50 % an. Dies erklärt sich anhand eines komplexen Zusammenspiels der pK_S-Werte und der Stabilitätskonstanten der einzelnen Spezies. So begünstigen zunächst die pK_S-Werte die Bildung des Gd₂ttaboa, steigt jedoch der pH-Wert an, gewinnt edta aufgrund der höheren Stabilitätskonstante von 16,72 gegenüber der individuellen Bildungskonstante des Gd₂ttaboa mit 15,16 und kann diesem ein Gd³⁺ entziehen. Im Basischen gewinnt letztendlich das Gd(ttaboa)-Teilchen aufgrund der höheren Stabilitätskonstante.

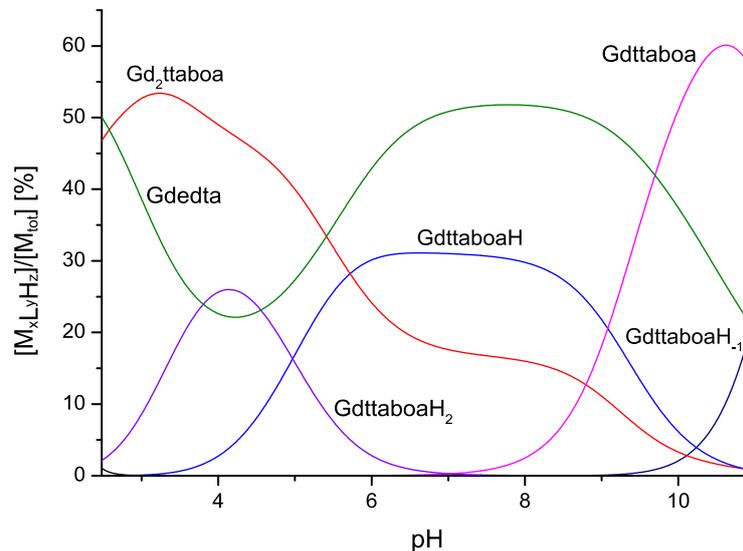


Abbildung 67: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Konkurrenztitration von Gd³⁺ ttaboa und edta im Verhältnis 1:1:1 im 1 M TMACI Medium, T = 25 °C.

Beim Verhältnis 2:1:1 verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten des Gd₂ttaboa Komplexes. Zu Beginn der Titration im sauren pH-Bereich liegen über 60 % des Gd³⁺ als Gd₂(ttaboa) vor und etwa 35 % als Gd(edta). Der Anteil an Gd(edta) nimmt zunächst ab und es bildet sich der zweifach protonierte Komplex von Gd³⁺ und ttaboa. Wie auch beim

Verhältnis 1:1:1 nimmt der Anteil an $Gd_2(ttaboa)$ ab pH 4 deutlich ab und die 1:1-Spezies $Gd(ttaboa)$ und $Gd(edta)$ nehmen zu. Bis zum Ende der Titration liegen noch ca. 15 % $Gd_2(ttaboa)$, ca. 45% $Gd(edta)$ und insgesamt 40% der einkernigen Komplexe von Gd^{3+} und $ttaboa$ vor. Aufgrund des Metallüberschusses können die einkernigen $edta$ und $ttaboa$ Komplexe nebeneinander existieren und müssen anders als bei der 1:1:1-Titration nicht um das Metall im Basischen konkurrieren, wodurch sich der unterschiedliche Verlauf der beiden Teilchenverteilungen in diesem Bereich erklärt.

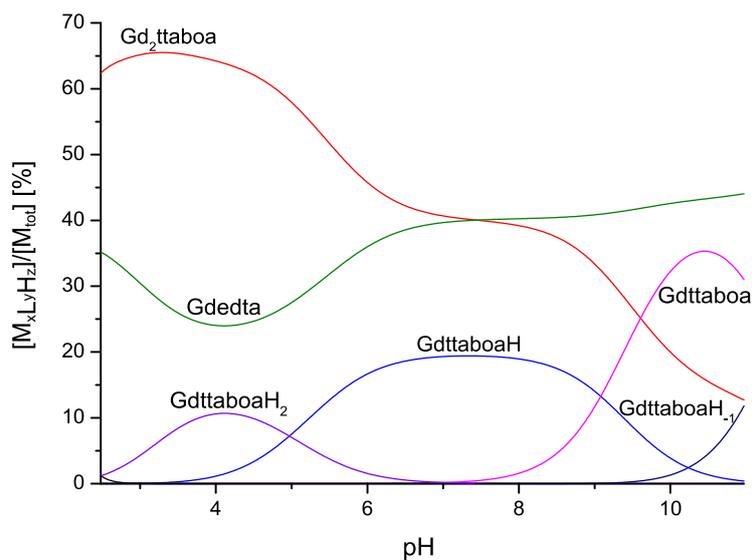


Abbildung 68: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Konkurrenztitration von Gd^{3+} $ttaboa$ und $edta$ im Verhältnis 2:1:1 im 1 M TMACI Medium, $T = 25$ °C.

Für die verschiedenen Komplexe sind unterschiedliche Strukturen denkbar. Für den zweifach protonierten Komplex sind zwei unterschiedliche Positionen des Gd^{3+} möglich. Zum einen an den Stickstoffatomen in 1,2-Position und zum anderen an den Stickstoffatomen in 2,3-Position. Anhand der Informationen, welche sich aus der NMR-Titration ergeben, wäre die Bildung des Komplexes über die Stickstoffatome in 2,3-Position begünstigt, da diese Stickstoffe bevorzugt zuerst deprotoniert werden. Für das einfach protonierte Teilchen sowie das unprotonierte Teilchen sind mehrere Möglichkeiten vorhanden. Neben einer Koordination in 1,2- oder 2,3-Position, wäre eine 1,2,3-Koordination und somit eine weitere Koordination über einen dritten Stickstoff möglich, womit Gd^{3+} im Falle, dass beide weiteren Carbonsäuren koordinieren, neunfach koordiniert wäre. Mit 18,17 ist die Stabilität von $Gd(ttaboa)$ zwar höher als die von $Gd(edta)$ mit 16,8, jedoch scheint die Erhöhung von nur einer Einheit etwas wenig für die Koordination eines zusätzlichen Stickstoffs und ein oder zwei Carboxylaten. Vergleichend hierzu haben achtfach koordinierende Liganden mit drei Stickstoffatomen und fünf Carboxylaten, wie $dtpa$, Stabilitätskonstanten von mindestens 22. Die niedrigere Stabilität des Komplexes könnte darin begründet liegen, dass aufgrund des

gegebenen Grundgerüsts beim ttboa, die Vororientierung der Stickstoffatome für eine Koordination von drei Aminen ungünstiger ist. Somit wäre es auch möglich, dass der zusätzliche Stickstoff nicht koordiniert und Gd^{3+} sechsfach koordiniert bleibt. Die höhere Stabilitätskonstante gegenüber dem edta-Komplex könnte ebenfalls anhand der unterschiedlichen Vororientierungen der Liganden erklärt werden. Während beim edta die Amine sich in Lösung voneinander weg drehen, sind die benachbarten Amine bei ttboa in günstigeren Positionen, wie bereits in der Kristallstruktur zu sehen war (Abbildung 43). Für das einfach protonierte Teilchen kann bei Koordination in 1,2-Position der Stickstoff in 3- oder in 4-Position protoniert sein, während für die anderen Strukturen keine unterschiedlichen Protonierungen möglich sind. Abbildung 69 zeigt eine Auswahl aus den verschiedenen Strukturvorschlägen für den einfach und zweifach protonierten Komplex. Für den 2:1-Komplex sind die Möglichkeiten beschränkt. Es ist zu erwarten, dass jedes Gd^{3+} von einer edta-Untereinheit komplexiert und somit sechsfach koordiniert wird. Denkbar wäre auch eine zusätzliche Koordination von benachbarten Carboxylaten wie bereits in Kapitel 2.2.1 diskutiert (Abbildung 34).

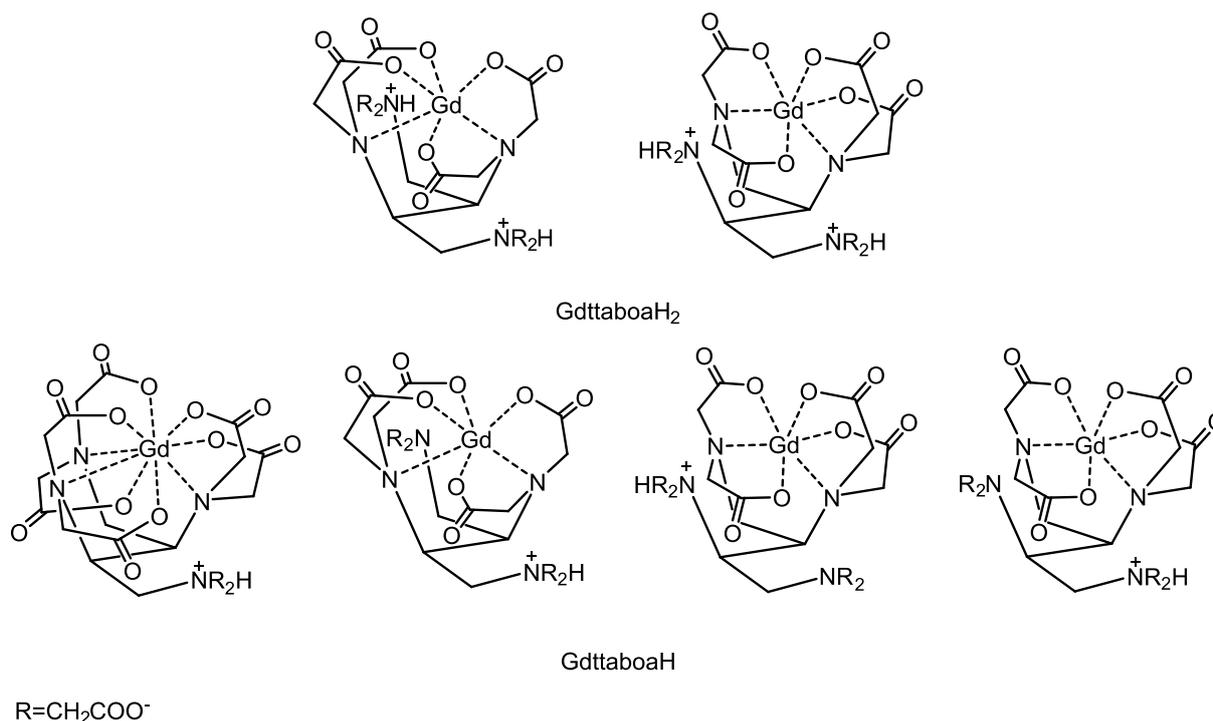


Abbildung 69: Strukturvorschläge für die Komplexe $\text{Gd}(\text{ttboaH}_2)$ und $\text{Gd}(\text{ttboaH})$ in Lösung.

Weitergehend wurden durch Dr. Thomas Frenzel bei der Bayer HealthCare Untersuchungen zur Komplexstabilität mittels HPLC durchgeführt und die Stabilität der Komplexe von Gd^{3+} und ttboa mit der von $\text{Gd}(\text{edta})$ und $\text{Gd}(\text{dtpa})$ verglichen. Zum einen wurden die Liganden edta und dtpa mit den Komplexen von Gd^{3+} und ttboa autoklaviert, zum anderen wurden die Gd -Komplexe von edta und dtpa eingesetzt und diese mit freiem ttboa autoklaviert.

Die Konzentrationen betragen je 1mM bei einem pH-Wert von 7,4. Es wurde für 45 min bei 121 °C autoklaviert, danach die Lösung 1:10 verdünnt und mittels HPLC untersucht. Dabei wurde als Laufmittel für das System Gd^{3+} , ttaboa und edta, 0,5 mM Tetrabutylammonium-phosphatlösung (A) (pH 6) und Acetonitril (B) mit einem Gradienten von 0-95% B in zehn Minuten verwendet.

Abbildung 70 zeigt die Chromatogramme einer Mischung von ttaboa und $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ im Verhältnis 1:1 vor und nach dem Autoklavieren. Es bilden sich zwei unterschiedliche Gd -ttaboa-Komplexe in welchen das Gd vor dem Autoklavieren im Verhältnis von etwa 75/25 vorliegt. Die Retentionszeiten der Komplexe liegen bei 5,96 min und 6,35 min. Nach dem Autoklavieren verändern die Verhältnisse sich nur geringfügig zu 70:30. Wird dieses Ergebnis mit den potentiometrischen Messungen verglichen, passt es zum gefundenen Teilchenmodell, welches die zwei unterschiedlichen Komplexe $\text{Gd}_2(\text{ttaboa})$ und $\text{Gd}(\text{ttaboa})$ postuliert. Wird mit Hyss anhand der erhaltenen pK_S -Werte und Stabilitätskonstanten von Gd^{3+} und ttaboa die Teilchenverteilung der Titration ohne edta simuliert, ergibt sich ein Verhältnis von zweikerniger und einkerniger Spezies, welches gut zu dem hier erhaltenen Ergebnis passt. Bei einem pH von 6 ergibt sich ein Verhältnis von 62 % $\text{Gd}_2(\text{ttaboa})$ und 35 % $\text{Gd}(\text{ttaboaH})$ sowie 3% $\text{Gd}(\text{ttaboaH}_2)$. Somit sollte es sich bei dem linken Peak mit 70% um das $\text{Gd}_2(\text{ttaboa})$ -Teilchen handeln.

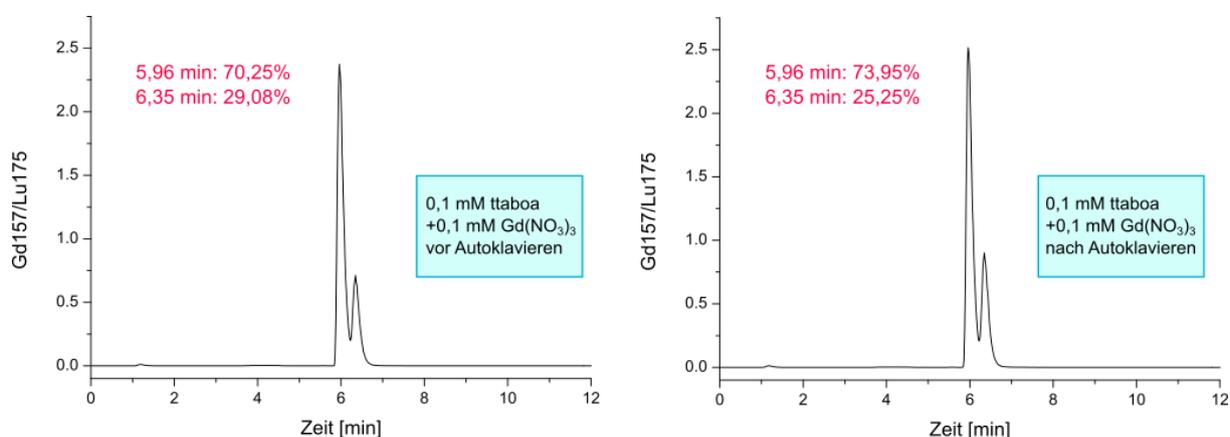


Abbildung 71: Mittels HPLC erhaltene Chromatogramme von Gd^{3+} und ttaboa, vor und nach dem Autoklavieren für 45 min bei 121 °C.

Im nächsten Schritt wurde die Stabilität der Gd -ttaboa-Komplexe im Vergleich zum $\text{Gd}(\text{edta})$ untersucht. Hierzu wurde zunächst ein Chromatogramm von reinem $\text{Gd}(\text{edta})$ aufgenommen. Aus Abbildung 72 ist zu entnehmen, dass die Retentionszeit im gegebenen System bei 4,81 min liegt. Nun wurde einmal Gd -ttaboa vorgelegt, mit freiem edta versetzt und in einem zweiten Versuch $\text{Gd}(\text{edta})$ vorgelegt und mit freiem ttaboa versetzt.

Nach Zugabe von edta zu Gd-ttaboa bildet sich neben den zwei Peaks der ttaboa-Komplexe ein weiterer Peak bei 4,83 min, welcher Gd(edta) entspricht. Etwa 25 % des Gd^{3+} liegen nach dem Autoklavieren als Gd(edta) vor. Hierbei wird der edta-Komplex hauptsächlich aus dem linken Peak gebildet, da dieser von der Menge abnimmt und von einem Anteil von zuvor 70% auf 45 % fällt, während der Anteil des rechten Peaks bei 30% bleibt. Dies bestätigt, dass es sich bei dem Peak bei 5,99 min um das zweikernige Teilchen $Gd_2(ttaboa)$ handelt, da die Teilchenverteilungen der potentiometrischen Untersuchungen zeigen, dass Gd(edta) hauptsächlich zu Kosten von $Gd_2(ttaboa)$ gebildet wird. Wird zuerst Gd(edta) vorgelegt und mit freiem ttaboa autoklaviert, bilden sich neben dem Gd(edta) Peak bei 4,81 die beiden Gd-ttaboa-Komplexe, welche im Chromatogramm bei 5,94 und 6,35 min auftauchen. Nur etwa 13% des Gd^{3+} liegen als Gd(edta) vor. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Konzentration an eingesetztem Gd(edta) versehentlich nur halb so groß ist wie die vom ttaboa. Dadurch erklären sich auch die Änderung im Verhältnis der Peaks zueinander und die Verschiebung zugunsten des rechten Peaks. Auch dies bestätigt noch einmal, dass es sich beim rechten Peak um die einkernige Spezies und beim linken Peak um $Gd_2(ttaboa)$ handelt. Wird die Konzentration an Gd^{3+} im Vergleich zum Liganden halbiert, verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten des einkernigen Komplexes.

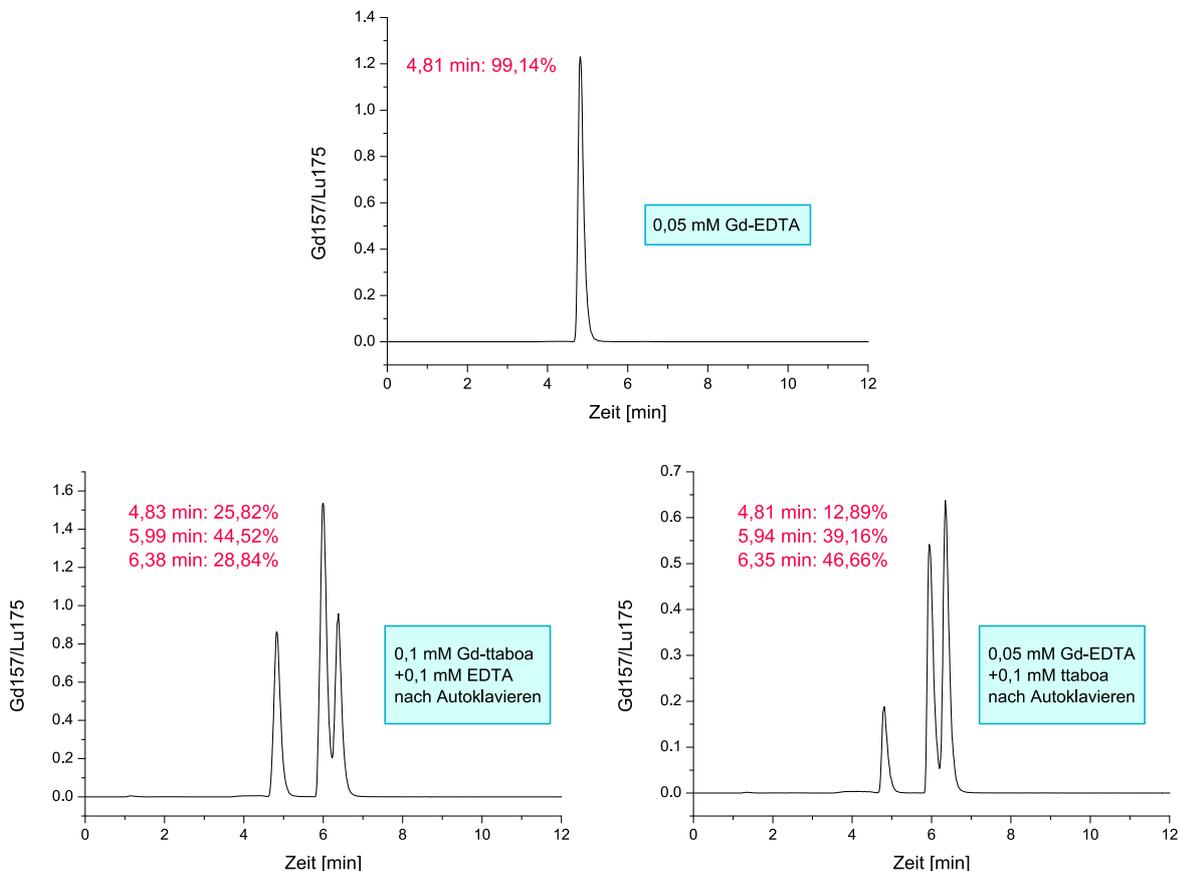


Abbildung 72: Mittels HPLC erhaltene Chromatogramme von Gd(edta) (oben), Gd-ttaboa mit edta (links) und Gd(edta) und ttaboa (rechts), nach dem Autoklavieren für 45 min bei 121 °C.

In einem weiteren Versuch wurde die Stabilität der Gd-ttaboa-Komplexe gegenüber dtpa untersucht. Hierfür musste zur besseren Auftrennung von Gd-ttaboa und Gd(dtpa) eine andere HPLC-Methode verwendet werden, wobei Gd-ttaboa nur einen breiten Peak bei 4,3 min ergibt, welcher nicht mehr in die beiden Komplexe aufgetrennt wird. Dafür ist er aber deutlich abgegrenzt von Gd(dtpa) bei 6,47 min, wie in Abbildung 73 zu sehen ist. In zwei Versuchen wurde einmal Gd-ttaboa vorgelegt, mit dtpa versetzt und autoklaviert und einmal wurde Gd(dtpa) vorgelegt, mit ttaboa versetzt und autoklaviert. Im ersten Fall zeigt sich, dass etwa 90 % des Gd^{3+} als Gd(dtpa) vorliegen und dieses somit in der Lage ist, aus Gd-ttaboa Gd^{3+} zu entziehen. Nur etwa 9 % des Gd^{3+} liegen unter dem breiten Peak als Gd-ttaboa vor. Wird Gd(dtpa) vorgelegt und freies ttaboa zugegeben, liegen nach dem Autoklavieren ca. 20 % als Gd-ttaboa vor und etwa 80 % als Gd(dtpa).

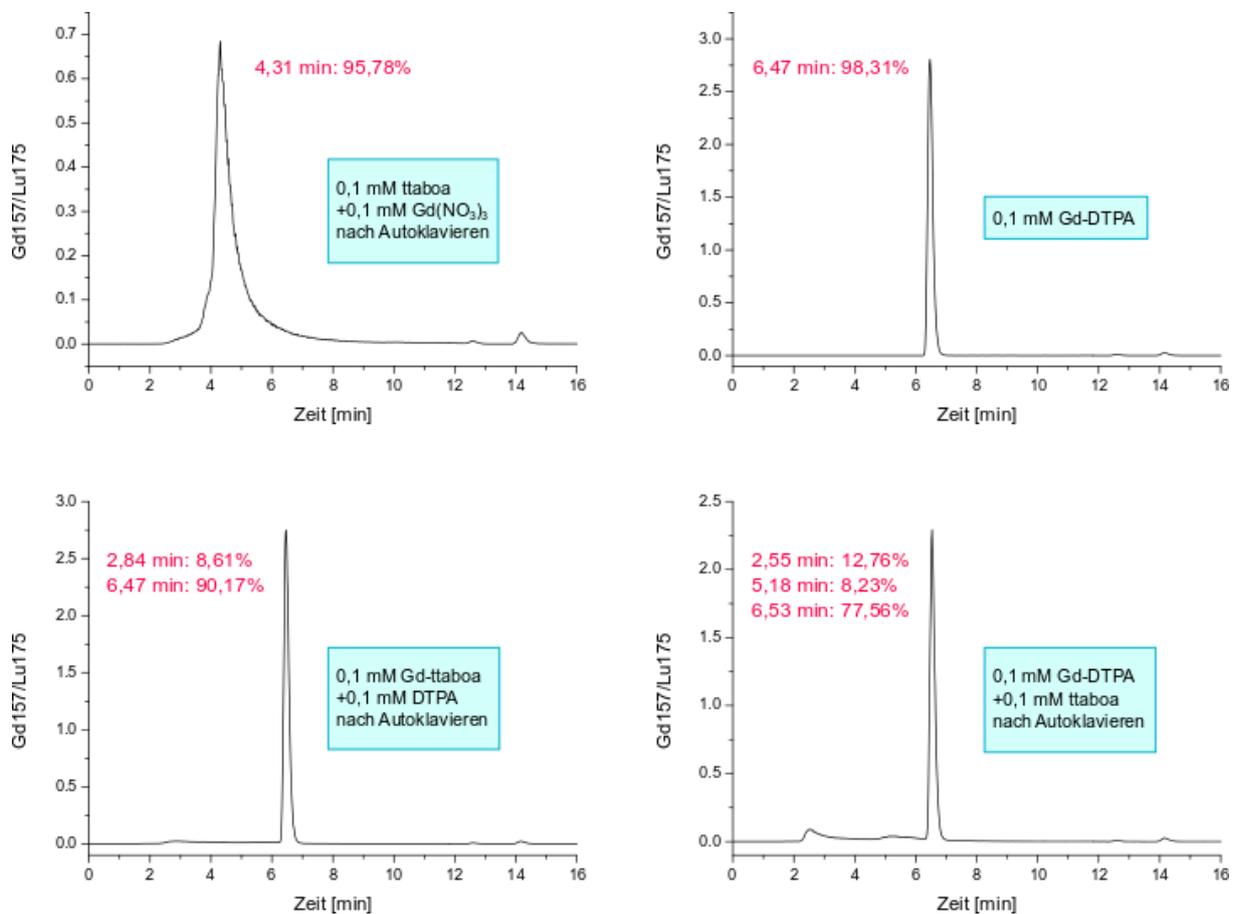


Abbildung 73: Mittels HPLC erhaltene Chromatogramme von Gd-ttaboa (oben links), Gd(dtpa) (oben rechts) Gd-ttaboa mit dtpa (unten links) und Gd(dtpa) mit ttaboa (unten rechts), nach dem Autoklavieren für 45 min bei 121 °C.

Es kann festgehalten werden, dass Gd-ttaboa für den untersuchten pH-Bereich zwar etwas stabiler als Gd(edta) ist, jedoch deutlich weniger stabil als dtpa. Die Stabilität des Gd-ttaboa-Komplexes scheint somit nicht ausreichend für die Anwendung als potentielles Gd-Kontrastmittel.

3.7 Komplexe von ttaboa mit Fe³⁺

Bei der Charakterisierung von ttaboa mittels ESI⁺ Massenspektrometrie durch die Bayer HealthCare konnte die erwartete Masse von 583 für den H⁺ Molpeak zunächst nicht als Hauptspezies gefunden werden, es wird eine deutlich höhere Masse detektiert. Passend zu der erhaltenen Masse kam jedoch der Fe₂(ttaboa)-Komplex in Frage, vorausgesetzt ttaboa macht sehr starke Eisenkomplexe und löst aus der eisenhaltigen Apparatur Eisen. Um dies zu untersuchen wurde zunächst ein Eisenkomplex von ttaboa hergestellt, indem zwei Äquivalente eines Fe³⁺-Salzes mit ttaboa gelöst und der Komplex durch langsames Zutropfen von Ethanol ausgefällt wurde. Das hierbei erhaltene rote Produkt wurde anschließend über HPLC-MS untersucht. Ebenso wurde mit etaboa verfahren. Es kann jeweils festgestellt werden, dass eine Hauptspezies existiert, in der je 87 bzw. 88 % des Eisens vorliegen. Deutlich hervor geht die Tatsache, dass beide Komplexe eine unterschiedliche Retentionszeit besitzen, so kommt der Hauptpeak bei ttaboa bereits bei 4,62 min während er bei etaboa erst bei 5,67 min auftaucht.

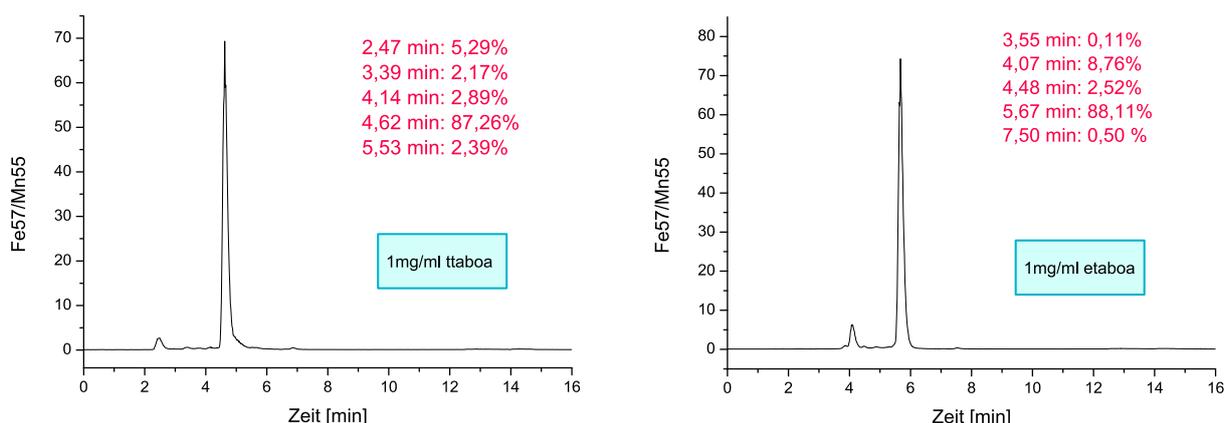


Abbildung 74: Mittels HPLC erhaltene Chromatogramme einer Lösung von Fe³⁺ und ttaboa und Fe³⁺ und etaboa im Verhältnis 2:1.

Mittels HILIC-HPLC-Phase konnte ein Chromatogramm des Eisenkomplexes von ttaboa erzeugt und mittels Massenspektrometrie der Fe₂(ttaboa)-Peak untersucht werden. Der H⁺ Molpeak kommt nur sehr schwach, allerdings ist ein Massenpeak von 706 deutlich zu sehen und ergibt sich aus dem zweifach protonierten Fe₂(ttaboa)-Komplex, an welchen ein NH₄⁺ aus dem Lösemittel angelagert ist. Daraufhin wurde die Stabilität von Fe³⁺ und ttaboa mittels potentiometrischer Titrations untersucht, sowie die Relaxivität des Fe₂(ttaboa)-Komplexes, da auch Eisen mit seinen fünf ungepaarten Elektronen für die Kontrastverstärkung im MRT in Frage kommt. Hierzu wurde die T1-Relaxivität bei 1,41 T gemessen, wobei sich sowohl für etaboa als auch für ttaboa ein Wert von r1 ~ 0,9 l/(mmol*s) ergibt, welcher im üblichen Bereich von Fe-Komplexen wie z.B. Fe(dtpa) liegt.^[136]

Die potentiometrischen Untersuchungen der Stabilität des Eisenkomplexes erfolgten aufgrund der Löslichkeit lediglich für ttaboa. Es wurden Konkurrenztitrationen mit edta in verschiedenen Verhältnissen durchgeführt, allerdings setzten sich immer bereits im sauren Bereich kleine Mengen an $\text{Fe}(\text{OH})_3$ am KOH-Schlauch ab. Dadurch verändert sich die Eisenkonzentration und die Titration kann nicht mehr zuverlässig ausgewertet werden.

3.8 Derivate von dapi

Mit dem Ziel der Bildung mehrkerniger Gd-Komplexe, wurden Derivate des Liganden dapi synthetisiert. Bereits bekannt ist das Derivat saldapi, welches mit Gd^{3+} einen dreikernigen Komplex eingeht, wie anhand einer Kristallstruktur gezeigt werden konnte (Abbildung 75).^[67] Daher bestand das Ziel zunächst darin, dapi mit geeigneteren Resten wie Carboxylatgruppen zu derivatisieren und so analoge stabile, mehrkernige Komplexe, wie beispielhaft in Abbildung 75 dargestellt, zu bilden. Zunächst wurde versucht, analog zu saldapi, zwei Reste in den Liganden einzuführen und somit nur die exocyclischen Amine zu derivatisieren. Bei saldapi geschieht dies unabhängig von der eingesetzten Anzahl an Äquivalenten Salicylaldehyd, da die Reaktion über die Zwischenstufe des Imins verläuft und diese Reaktion nur über eine nukleophile Addition zwischen einer Carbonylverbindung und einem primären Amin abläuft. Für die Derivatisierung mit anderen Resten musste versucht werden, dieses Ziel über die unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. sterischen Ansprüche und den Einsatz von nur zwei Äquivalenten Reagenz zu erreichen.

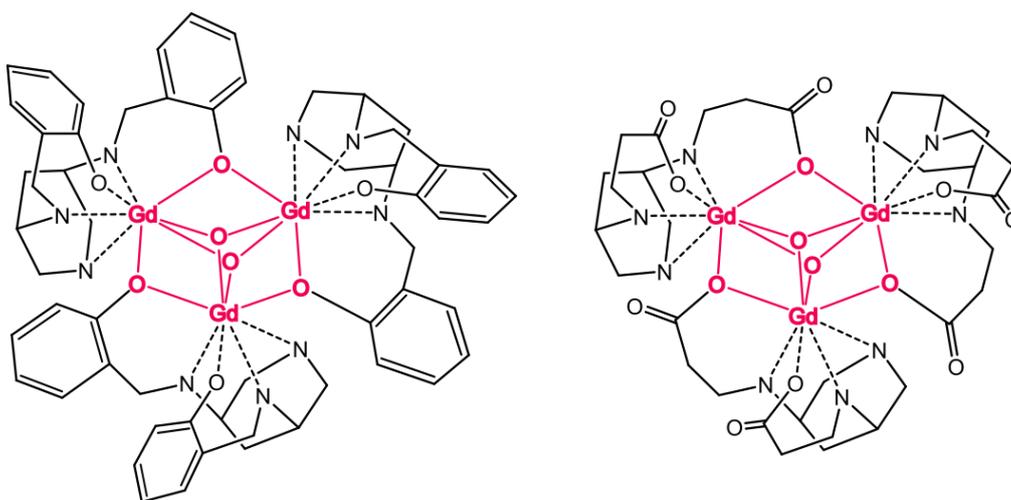


Abbildung 75: Struktur des dreikernigen Gd-Komplexes mit saldapi, sowie analoger Strukturvorschlag für einen Komplex mit dem zweifach derivatisierten dapi.

Es wurde zunächst versucht die exocyclischen Amine zum Aminoethanol zu derivatisieren, um dann anschließend den Alkohol zur Carbonsäure zu oxidieren. Aus der Literatur ist bekannt, dass hierzu besonders gut PEMB geeignet ist.^[137] Deprotoniertes dapi wurde mit 1 äq. Glykolaldehyd in seiner dimerisierten Form umgesetzt und im Anschluss mittels PEMB reduziert. Es gelang jedoch nicht mittels dieser Methode ein definiertes Produkt zu erhalten. Auch die Reduktion mit NaBH_4 führte nicht zum Erfolg. Der Versuch der direkten Einführung von je einem Acetatrest blieb ähnlich erfolglos. Aufgrund des sterischen Anspruchs von Bromessigsäuretertbutylester wurde erhofft, dass bei Einsatz von nur zwei Äquivalenten je

ein Rest pro primäres Amin eingeführt werden kann. Die Synthese ergab aber kein identifizierbares Produkt. Neben der Einführung von Acetatresten stand noch die Einführung von Propionatresten mit Acrylnitril im Fokus. Der Einsatz von zwei Äquivalenten Acrylnitril führte jedoch nicht zum erwünschten Produkt mit derivatisierten primären Aminen. Vielversprechend schien weiterhin die selektive Schützung von primären neben sekundären Aminen mittels Ethyltrifluoracetat. Laut Literatur kann mittels stöchiometrischer Mengen Trifluoracetat eine selektive Umsetzung von primären Aminen aufgrund sterischer Effekte erreicht werden. Selbst primäre Amine sollen selektiv umgesetzt werden können, wenn sie sterisch unterschiedlich anspruchsvolle Reste tragen.^[138] Die Umsetzungen erfolgten sowohl bei 0 °C als auch bei -78 °C. Bei -78 °C konnte die Reaktion selektiver durchgeführt werden, dennoch wurde ein Produktgemisch erhalten.

Es schien somit wenig aussichtsreich nur zwei Reste am dapi einzuführen, sodass die Syntheseveruche auf die Einführung anderer Anzahlen an Resten ausgeweitet wurden. Interessant schien dabei der Ligand dapi_{tp} mit je einem Propionatrest pro Amin. Mit diesem wäre eine ähnliche Struktur mit dreikerniger Gd-Einheit denkbar (Abbildung 76). Da beim *saldapi* Gd³⁺ nur achtfach koordiniert ist, inklusive der μ -verbrückten Wassermoleküle, ist prinzipiell noch eine Koordinationsstelle am Gd³⁺ frei, an die der zusätzliche Propionatrest koordinieren kann (Abbildung 76). Hierdurch würde auch die Stabilität gegenüber *saldapi* gesteigert werden, da der Ligand nun eine Koordinationsstelle mehr besitzt.

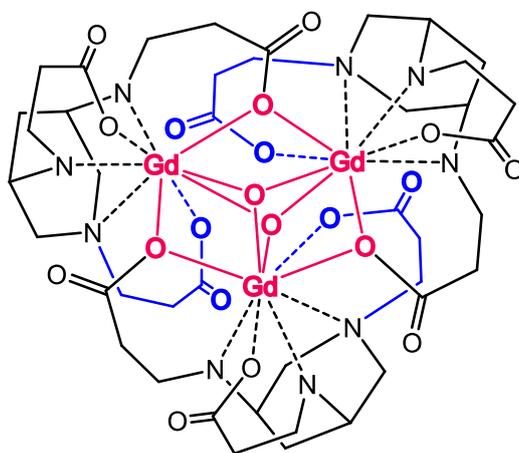


Abbildung 76: Strukturvorschlag für einen dreikernigen Komplex von Gd³⁺ und dapi_{tp} analog zum bekannten Komplex von Gd³⁺ und *saldapi*.

Auch weitere Strukturen von Gd³⁺ und dapi_{tp} sind denkbar, wie z.B. ein dreikerniger Gd-Komplex, indem drei Gd³⁺ von vier Liganden umgeben sind. Da Gd³⁺ von einem dapi_{tp} nicht komplett abgesättigt ist und noch freie Koordinationsstellen besitzt, wäre möglich, dass ein zweites dapi_{tp} zusätzlich koordiniert, welches dann durch seine weiteren Koordinationsstellen zum nächsten Gd-verbrückt. Ungünstig ist hier jedoch die axiale

Stellung der Aminogruppen beim verbrückenden Liganden, da diese sterisch deutlich ungünstiger ist und das Gleichgewicht des Liganden somit auf der Seite mit äquatorialen Aminen liegt. Somit dürfte die Stabilität eines solchen Komplexes eher schlecht sein.

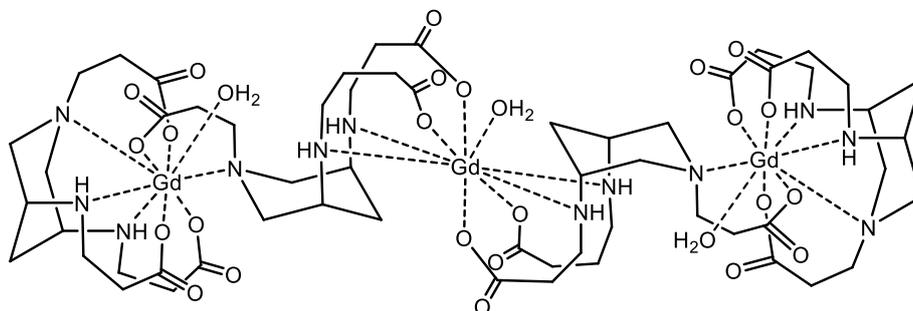


Abbildung 77: Strukturvorschlag für einen dreikernigen Gd-Komplex mit vier dapitp Liganden.

Ein bereits bekanntes Derivat von dapi ist der Ligand dapipa welcher insgesamt fünf Acetatreste besitzt und durch Umsetzung von dapi mit Bromessigsäuretertbutylester synthetisiert wurde.^[139] Interessant ist hierbei, dass es mit Bromessigsäuretertbutylester im Gegensatz zu Bromessigsäureethylester gelingt, das sekundäre Amin zu derivatisieren. Dieser Ligand schien als potentieller Ligand für Gd-Komplexe aufgrund seines starren Grundgerüsts interessant, da ein solch starres Grundgerüst die Komplexstabilität erhöhen kann, wenn die Größe der Kavität und des zu komplexierenden Kations zusammenpassen. Besonders interessant im Kontext der Kontrastmittel sind hierbei die Arbeiten von Chong et al. welche dtpa-Derivate mit starrem Grundgerüst und daraus resultierender hoher Serumstabilität herstellen konnten.^[26, 27] Verglichen mit Gd-dtpa zeigte sich, dass Gd-dapipa sogar eine höhere Relaxivität besitzt. Die Relaxivitätsmessungen zeigen aber auch, dass der Komplex unterhalb von pH 4 nicht stabil ist.^[139] Hierzu vergleichend wurde zunächst das vierfach derivatisierte dapita und anschließend daraus dapitap synthetisiert, welches anstelle des Acetatrestes am sekundären Amin einen Propionatrest trägt und untersucht, wie die Stabilitäten dieser Komplexe im Vergleich sind.

3.8.1 Synthese und komplexchemische Eigenschaften der Derivate von dapi

Für alle Derivate wurde zunächst die Ausgangsverbindung dapi synthetisiert. Dies erfolgte nach der literaturbekannten Synthese von Pauly aus Dibrompyridin.^[140] Dieses wird mit 25%iger Ammoniaklösung im Bombenrohr in Gegenwart von Cu-Pulver und CuSO₄ umgesetzt. Es wurden Bombenrohre mit Schraubverschluss verwendet, wobei das Gewinde zusätzlich mit Teflonband abgedichtet wurde. Nach der Umsetzung im Trockenschrank muss die Lösung durch Zugabe von Magnesiumpulver entkupfert werden. Mit den in der Vorschrift

angegebenen Mengen gelang dies nicht, hier war es nötig, deutlich größere Mengen an Magnesium zuzugeben und die Suspension zu erhitzen. Dieser Vorgang musste nach Abfiltrieren des Magnesiums meist noch ein bis zweimal wiederholt werden, bis die Lösung klar und hellbraun war. Nach weiterer Aufarbeitung und Hydrieren im Autoklav konnte das Produkt entweder über einen Kationenaustauscher gereinigt werden, oder in HCl ohne Aufreinigung umkristallisiert werden.

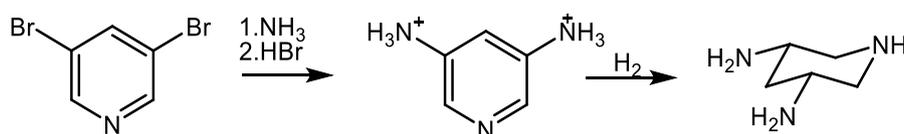


Abbildung 78: Synthese von dapi aus Dibrompyridin.

3.8.1.1 Dapitp

Für die Synthese von dapitp wurde zunächst dapi * 3 HCl mit Triethylamin deprotoniert und mit 10 äq. Acrylnitril umgesetzt. Nach Umsetzen des Produkts in NaOH und Reinigung über Kationentauscher konnte zunächst kein sauberes Produkt erhalten werden, es lagen etwa 5-10 % eines Nebenproduktes vor. Zur Aufreinigung wurde das Produkt als Cu-Komplex über eine anionische Sephadexsäule aufgetrennt. Hierbei entstanden zwei Banden, eine schwache Bande und eine starke Bande. Die stärkere Bande wurde aufgefangen und daraus konnte das saubere Produkt isoliert werden.

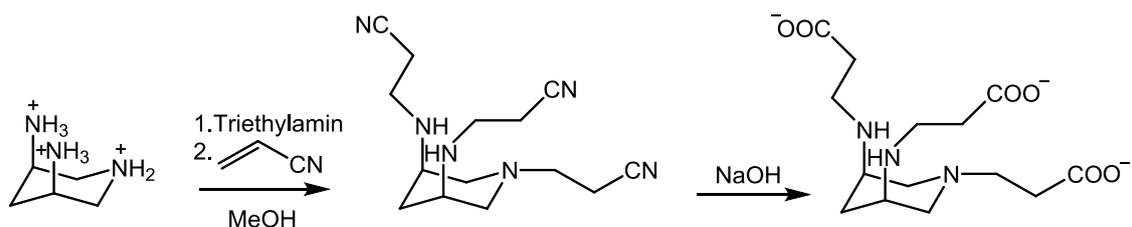


Abbildung 79: Syntheschema zur Bildung von dapitp.

Über ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie konnte das Produkt charakterisiert werden. Durch die im Molekül vorhandene Spiegelebene, welche durch das sekundäre Stickstoffatom verläuft, lassen sich die vorzufindenden Signale und die entsprechenden Integrationen erklären. Das axiale Proton H_2 unterliegt aufgrund der magnetischen Anisotropie der C-C-Einfachbindung einer stärkeren Abschirmung als das äquatoriale Proton H_1 und zeigt daher und aufgrund der Entfernung zu den Stickstoffatomen die geringste chemische Verschiebung. Über zweidimensionale Spektren können H_3 , H_4 und H_5

zugeordnet werden, wobei für H_4 und H_5 das gleiche Prinzip der chemischen Verschiebung wie für H_1 und H_2 gilt. Für H_6 und H_7 wird jeweils ein Triplet erhalten, was sich anhand der Spiegelebene erklärt, welche die beiden H_6 und H_7 Protonen jeweils ineinander überführt. Für die Propionatreste an den primären Aminen verhält es sich etwas anders. Die beiden Propionatreste werden über die Spiegelebene ineinander überführt und unterscheiden sich somit nicht. Die Protonen H_8 und H_8' sowie H_9 und H_9' sind hingegen über keine Symmetrioperation ineinander überführbar und sind somit diastereotop. Wie in Abbildung 81 zu sehen wird für das Proton H_9/H_9' optisch ein Triplet mit einer Integration von vier erhalten. Dies zeigt, dass die beiden Protonen sich in der Praxis und bei gegebener Auflösung des Spektrums, bedingt durch die größere Entfernung vom cyclischen Rest des Moleküls, im Gegensatz zu H_8 und H_8' , offensichtlich nicht voneinander unterscheidbar sind. Zu erwarten wäre sonst die Aufspaltung zu einem Dublett von einem Dublett von einem Dublett. Sind H_9 und H_9' jedoch nicht unterscheidbar, ergibt die Aufspaltung mit H_8 und H_8' ein Dublett von einem Dublett, welches bedingt durch die offensichtlich gleichen Kopplungskonstanten ein Triplet ergibt. Für H_8 und H_8' hingegen zeigt das Spektrum, wenn auch hier nicht klar erkennbar (bei anderen pH-Werten der NMR-Titration zu sehen, da H_8 dort nicht überlagert wird) durch die Überlagerung mit H_4 , jeweils ein Triplet von einem Dublett, welche sich auf Grund der Ähnlichkeit von H_8 und H_8' teilweise überlagern.

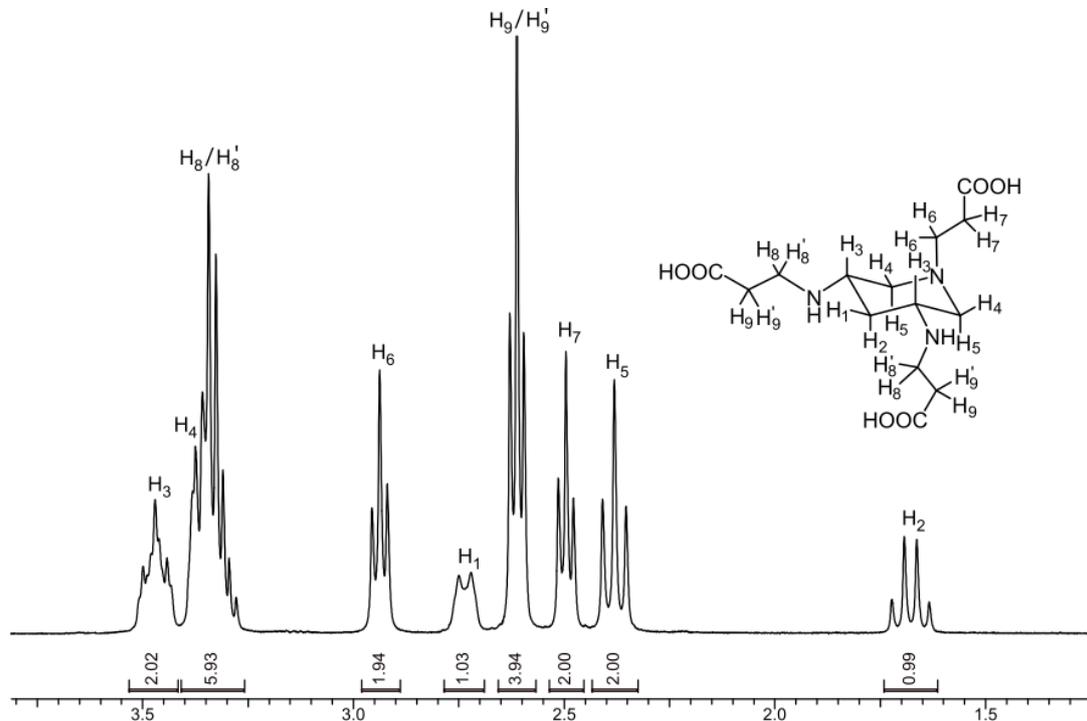


Abbildung 80: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von dapitp mit Zuordnung der Signale zu den entsprechenden Protonen in D_2O .

Für das ^{13}C -NMR-Spektrum werden aufgrund der Spiegelebene insgesamt neun Signale erwartet. Drei für das cyclische Grundgerüst und sechs für die Propionatreste. Für C_1 , C_4 , C_5 und C_8 , welche nur jeweils einmal im Molekül vorkommen, da sie auf der Spiegelebene liegen ergeben sich auch wie in Abbildung 81 deutlich zu sehen entsprechend kleiner Signale. Alle Signale konnten anhand der zweidimensionalen Spektren eindeutig zugeordnet werden.

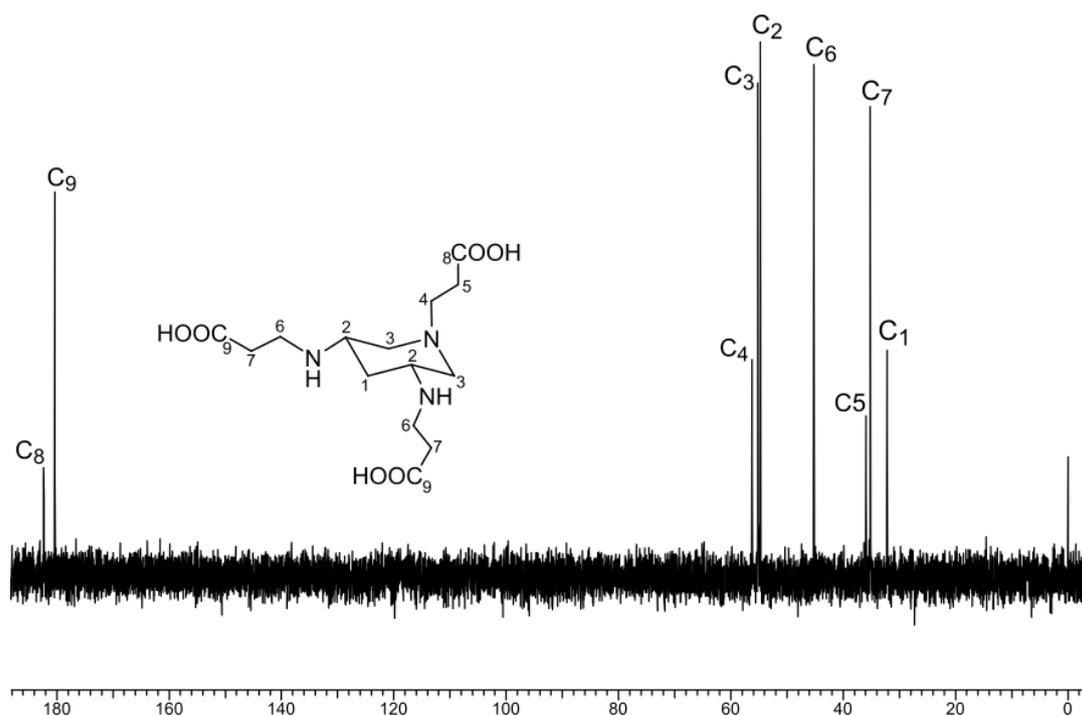


Abbildung 81: ^{13}C -NMR-Spektrum von dapitp in D_2O mit Zuordnung der entsprechenden Atome zu den Signalen.

Bestimmung der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte von dapitp

Die Bestimmung der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte von dapitp erfolgte im 0,1 M KCl Medium. Für den Liganden dapitp ist dies unproblematisch, da für diesen keine besonders hohen $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte erwartet werden. Insgesamt können fünf der sechs $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte mittels potentiometrischer Titration und einer Ligandkonzentration von 1 mM bestimmt werden. Der Basischste liegt hier bei 9,23. Verglichen mit dapi mit einem letzten $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert von 9,48 kommt es durch die Einführung des Propionatrestes zu einer leichten Absenkung der Basizität. Zu Beginn der Titration liegt das LH_5 -Teilchen mit knapp 50 % zu ausreichenden Mengen vor und kann zuverlässig bestimmt werden. Ebenso liegt am Ende der Titration mit etwa 60% eine ausreichende Menge an unprotoniertem Ligand vor und erlaubt die Bestimmung mit den vorliegenden Parametern

Tabelle 51: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dapitp bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	6
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,85-10,42
Anzahl der Messpunkte	100
Mischzeit pro Punkt [s]	80
Anzahl der Messungen	6
pK_W	13,78
pK_{S1}	<2,9
pK_{S2}	2,9(3)
pK_{S3}	3,49(3)
pK_{S4}	4,28(2)
pK_{S5}	7,44(2)
pK_{S6}	9,23(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] * [H] * [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Weiterhin erfolgte eine Untersuchung mittels NMR-Titration im pH^* Bereich zwischen 0 und 11, um Aussagen über die Protonierungssequenz machen zu können. Im basischen Bereich befinden sich zwei pK_S -Werte, zwischen denen sich nur ein geringfügiges Plateau ausbildet, da diese nur etwa zwei Einheiten voneinander entfernt liegen. Diese zwei pK_S -Werte können anhand der NMR-Titration trotzdem noch relativ zuverlässig bestimmt werden, auch wenn das Plateau nicht vollständig ausgebildet ist. Es kann sicher gesagt werden, dass in diesem Bereich zwei Werte liegen und auch bei unterschiedlichen Vorgaben dieser Werte errechnet das Programm jedes Mal sehr ähnliche pK_S -Werte. Anders verhält es sich im Bereich unterhalb von pH 5. Hier müssen vier weitere Konstanten liegen. Diese können jedoch nicht zuverlässig bestimmt werden, da die Anzahl der Punkte nicht ausreicht und diese zu dicht beieinander liegen. Das Programm errechnet bei unterschiedlicher Vorgabe der Werte auch immer wieder andere pK_S -Werte.

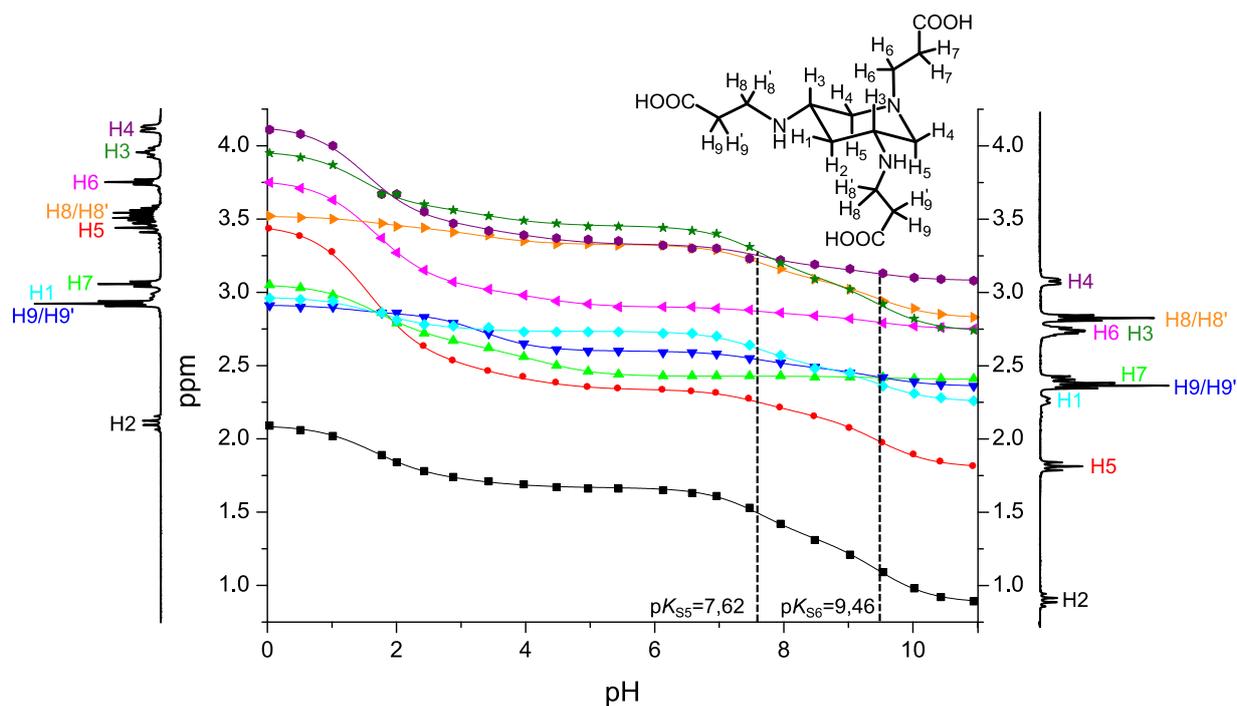


Abbildung 82: NMR-Titration von dapitp in D_2O . Die Einstellung des pH^* erfolgte mit KOD.

Im Bereich der ersten Protonierung sind deutliche Shifts für H_1 und H_2 , den Methylenprotonen zwischen den beiden sekundären Aminen in β -Position, sowie für H_8 des Propionatrestes, welches in α -Position zum sekundären Amin sitzt, zu sehen. Auch H_4 und H_5 sitzen in β -Position zum sekundären Amin, der Shift des axialen Protons H_5 ist jedoch etwas geringer als der des axialen Protons H_2 . Das äquatoriale Proton H_4 zeigt nur einen sehr geringen Shift. Wird eines der sekundären Amine protoniert, beeinflusst dies H_1 und H_2 für beide Amine in gleichem Maße, da sie sich zwischen beiden Aminen befinden. H_4 und H_5 kommen je zwei Mal im Molekül vor und befinden sich jeweils nur zu einem sekundären Amin in β -Position. Wenn ein Amin protoniert wird, spüren die benachbarten Protonen H_4 und H_5 dies, während die beiden anderen H_4/H_5 -Protonen kaum einen Einfluss spüren. Somit ist für H_4 und H_5 bei vollständiger Protonierung eines sekundären Amins nur ein halb so großer Shift wie für H_1/H_2 zu erwarten. Weiterhin sind H_4 und H_5 zusätzlich stark von dem direkt benachbarten tertiären Amin beeinflusst. Der Einfluss der Protonierung auf den Shift nimmt von primär zu sekundär zu tertiär deutlich zu. So ergeben sich nach Sudmeier und Reilly beispielsweise experimentell bestimmte Shifts von 0,45, 0,55 und 0,75 für die Protonen in α -Position.^[141] In dapitp befindet sich das tertiäre Amin direkt in α -Position zu H_4 und H_5 , was einen in etwa neunmal größeren Shift als in γ -Position und ca. zweimal größeren Shift als in β -Position ergibt. Daher führt die Protonierung des tertiären, endocyclischen Amins zu einem besonders ausgeprägten Shift wie in Abbildung 82 im sauren Bereich für die Protonen H_4 , H_5 und H_6 zu sehen ist. Folglich zeigt der etwas stärkere Shift

von H_2 gegenüber H_5 im Bereich der ersten Protonierung, dass hauptsächlich eine Protonierung am sekundären Amin erfolgen muss und nur wenig des tertiärenamins protoniert wird. Auch der geringe Shift von H_6 bestätigt dies, H_7 zeigt quasi keinen Einfluss mehr. Im Bereich der zweiten Protonierung ist es ähnlich. Die Shifts von H_1 , H_2 und H_8 sind vergleichbar zur ersten Protonierung. Auch hier wird ein großer Anteil an sekundärem Amin protoniert. An der Kurve für H_5 ist deutlich ein Abflachen im Bereich der zweiten Protonierung auszumachen, was dafür sprechen würde, dass der Anteil der Protonierung am tertiären Amin noch geringer ist wie im ersten Schritt.

Deutlich hervor geht, dass im pH-Bereich von 4,5, wo die dritte Protonierung stattfindet, offensichtlich nicht das dritte Amin sondern zunächst hauptsächlich eine Carbonsäure protoniert wird. In diesem Bereich ist ein deutlicher Shift von H_7 auszumachen, während H_6 nur leicht shiftet. Kurz darauf beginnt auch H_9 deutlich zu shiften und zeigt, dass hier bereits der Propionatrest am sekundären Amin protoniert wird. Die Protonen H_4 , H_5 und H_6 , welche durch die Protonierung des tertiärenamins besonders stark beeinflusst werden, shiften erst um pH 2 nochmal sehr stark, was vor allem bei H_4 und H_5 nicht auf die Protonierung einer Carbonsäure zurückgeführt werden kann, sondern auf Protonierung desamins.

Dies sind alles nur qualitative Überlegungen anhand der Kurve, während die Verteilung sich zusätzlich über eine Inkrementrechnung anhand sogenannter Shiftkonstanten berechnen lässt. Hierfür werden die jeweiligen Methylengruppen unter Annahme einiger Voraussetzungen betrachtet. So muss angenommen werden, dass die Protonierung zur Entschirmung der benachbarten Methylengruppe führt und dieser Effekt mit zunehmender Entfernung abnimmt. Weiterhin sind einzelne Effekte additiv und proportional zum Ausmaß der Protonierung. Die maximale Entfernung, welcher noch ein Effekt zugeschrieben wird, ist die Protonierung in γ -Position. Es können nur die ersten beiden Protonierungen untersucht werden, da nur hier die pK_S -Werte bestimmt werden konnten und die weiteren pK_S -Werte zu dicht beieinander liegen. Somit können den weiteren Teilchen keine genauen chemischen Verschiebungen zugeordnet werden und es wird nur die Protonierung der Amine betrachtet, da diese ausschließlich in den ersten beiden Schritten protoniert werden.

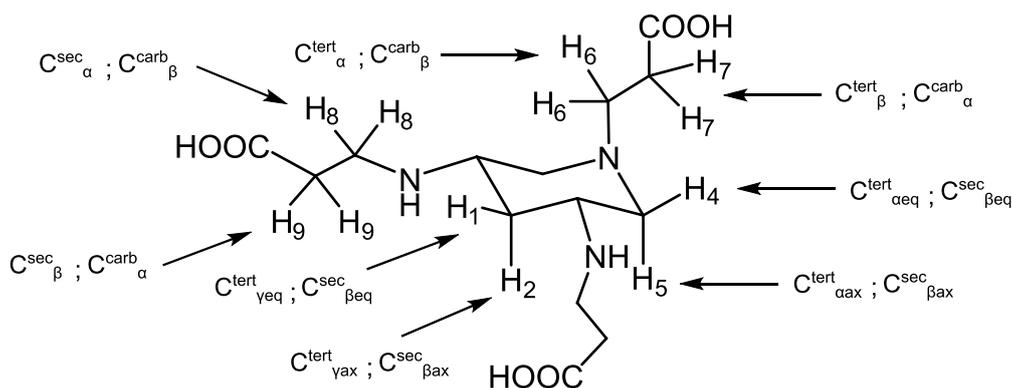


Abbildung 83: Entschirmungskonstanten welche auf die jeweiligen Protonen von dapitp Einfluss nehmen.

Bei der Betrachtung des Liganden dapitp werden zunächst nur die Methylengruppen des Grundgerüsts betrachtet. Für diese ergeben sich für den Liganden dapitp zehn Entschirmungskonstanten (Abbildung 83). Hierzu müssen die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen für die Makroteilchen LH₆, LH₂, LH, und L betrachtet werden, welche über das Programm NMR-Titration erhalten werden. Im Normalfall würde hier nicht LH₆ sondern LH₃ betrachtet. Jedoch kommt es bei der dritten Protonierung nicht zur vollständigen Protonierung des dritten Amins, für die Berechnung der Entschirmungskonstanten ist jedoch der vollständige Shift bei Protonierung aller drei Amine notwendig. Somit wird auf die chemischen Verschiebungen des vollständig protonierten Liganden zurückgegriffen, da die zusätzliche Protonierung der Carbonsäuregruppen sich nicht auf die Verschiebung der Ringprotonen auswirkt und der chemischen Verschiebung der Ringprotonen bei vollständig protonierten Aminen entspricht.

Tabelle 52 führt die chemischen Verschiebungen bezüglich der Makroteilchen von dapitp auf. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen setzen sich additiv aus den verschiedenen Entschirmungskonstanten zusammen.

Tabelle 52: Chemische Verschiebungen der einzelnen Protonen von dapitp entsprechend der verschiedenen Protonierungsstufen in ppm.

Teilchen	H ₁ [ppm]	H ₂ [ppm]	H ₄ [ppm]	H ₅ [ppm]	H ₆ [ppm]	H ₇ [ppm]	H ₈ [ppm]	H ₉ [ppm]	pK _S -Wert
L	2,25	0,88	3,08	1,80	2,75	2,40	2,82	2,36	
LH	2,48	1,30	3,17	2,15	2,84	2,43	3,09	2,49	9,46
LH ₂	2,73	1,66	3,33	2,34	2,90	2,43	3,33	2,60	7,62
LH ₆	2,97	2,10	4,14	3,46	3,75	3,05	3,52	2,91	

Die Betrachtung der Methylenprotonen des Grundgerüsts führt zu folgendem Gleichungssystem zur Berechnung der Entschirmungskonstanten:

$$H1: 2C_{\beta eq}^{sec} + C_{\gamma eq}^{tert} = 0,72$$

$$H2: 2C_{\beta ax}^{sec} + C_{\gamma ax}^{tert} = 1,22$$

$$H4: C_{\beta eq}^{sec} + C_{\alpha eq}^{tert} = 1,06$$

$$H5: C_{\beta ax}^{sec} + C_{\alpha ax}^{tert} = 1,66$$

Um dieses Gleichungssystem zu lösen muss folgende Annahme gemacht werden:

$$C_{\alpha ax/eq}^{tert} = 9 * C_{\gamma ax/eq}^{tert} \quad [141]$$

Die Lösung des Gleichungssystems führt zu folgenden Werten:

$$C_{\beta eq}^{sec} = 0,317$$

$$C_{\beta ax}^{sec} = 0,548$$

$$C_{\gamma eq}^{tert} = 0,082$$

$$C_{\gamma ax}^{tert} = 0,124$$

$$C_{\alpha eq}^{tert} = 0,742$$

$$C_{\alpha ax}^{tert} = 1,116$$

Weiterhin können für H_6 , H_7 , H_8 und H_9 davon unabhängig Entschirmungskonstanten bestimmt werden:

$$H6: C_{\alpha}^{tert} + C_{\beta}^{carb} = 1,0$$

$$H7: C_{\beta}^{tert} + C_{\alpha}^{carb} = 0,65$$

$$H8: C_{\alpha}^{sec} + C_{\beta}^{carb} = 0,70$$

$$H9: C_{\beta}^{sec} + C_{\alpha}^{carb} = 0,55$$

Für C_{α}^{carb} und C_{β}^{carb} können näherungsweise die von Sudmeier und Reilley^[141] experimentell bestimmten Entschirmungskonstanten für Carboxylate in α -Position und β -Position von 0,2 und 0,05 eingesetzt werden. Es ergibt sich somit:

$$C_{\alpha}^{tert} = 0,95$$

$$C_{\beta}^{tert} = 0,45$$

$$C_{\alpha}^{sec} = 0,65$$

$$C_{\beta}^{sec} = 0,35$$

Anhand der Entschirmungskonstanten und des experimentell bestimmten Shifts für die erste Protonierung lässt sich nun berechnen, wie hoch der jeweilige Anteil der einzelnen

Mikroteilchen ist. Für die erste Protonierung sind zwei Mikroteilchen möglich, da der Ligand entweder am primären oder am sekundären Stickstoff protoniert werden kann.

Tabelle 53: Berechnete und beobachtete Entschirmungskonstanten für $[\text{Hdapitp}]^{2-}$ und die sich daraus ergebenden Anteile an der Protonierung.

Proton	$\Delta\delta$ [ppm] für 100% Protonierung am sekundären Amin	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta$ [ppm] für 100% Protonierung am tertiären Amin	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta_i$
H1	0,317	63	0,082	37	0,23
H2	0,548	71	0,124	29	0,42
H4	0,159	100	0,742	0	0,09
H5	0,274	91	1,116	9	0,35
H6	0	90	0,95	10	0,09
H7	0	93	0,45	7	0,03
H8	0,325	83	0	17	0,27
H9	0,175	74	0	26	0,13
		Ø83 (81/85)		Ø17 (19/15)	

Für H_4 ist der Shift geringer als die beiden Werte für die Protonierung am jeweiligen Amin und somit kann keine prozentuale Kombination diesen Wert ergeben. Am nächsten wird allerdings der tatsächliche Wert erreicht, wenn eine Protonierung zu 100 % am sekundären Amin angenommen wird. Für die anderen Werte zeigt sich eine relativ gute Übereinstimmung und bei Berechnung des Mittelwertes ergibt sich für die erste Protonierungsstufe ein Gemisch aus etwa 83 % protoniertem sekundären und 17% protoniertem tertiären Amin, was auch gut zu den anfänglich gemachten Überlegungen passt. Die Werte in Klammern gelten je für die Mittelwerte aus separater Betrachtung der Ringprotonen und der Propionatprotonen.

Das gleiche Vorgehen kann auch für die nächste Protonierung angewendet werden. Anhand der Entschirmungskonstanten werden die theoretisch erwarteten Verschiebungen bei Protonierung an beiden sekundären Aminen, sowie bei Protonierung am sekundären und tertiären Amin berechnet und anhand der tatsächlichen Werte die prozentualen Anteile bestimmt.

Tabelle 54: Berechnete und beobachtete Entschirmungskonstanten für $[\text{H}_2\text{dapitp}]^{-1}$ und die sich daraus ergebenden Anteile an der Protonierung.

Proton	$\Delta\delta$ [ppm] für Protonierung an beiden sekundären Aminen	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta$ [ppm] für Protonierung am sekundären Amin und tertiären Amin	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta_i$
H1	0,634	34	0,399	66	0,48
H2	1,096	25	0,672	75	0,78
H4	0,318	100	0,901	0	0,25
H5	0,548	100	1,43	0	0,54
H6	0	84	0,95	16	0,15
H7	0	93	0,45	7	0,03
H8	0,65	57	0,325	43	0,51
H9	0,35	59	0,175	41	0,24
		$\bar{\varnothing}69$ (65/73)		$\bar{\varnothing}31$ (35/27)	

Auffällig ist die große Diskrepanz in den Werten, insbesondere in den Differenzen zwischen H_1/H_2 und H_4/H_5 . Der erhaltene prozentuale Anteil für die Protonierung an beiden sekundären Aminen ist für H_1 und H_2 viel zu gering, während die Werte für H_4 und H_5 nach oben abweichen. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich in den gemachten Vereinfachungen zu suchen. So wurde für das Lösen des Gleichungssystem angenommen, dass $C_{\alpha\text{ax}/\text{eq}}^{\text{tert}} = 9 \cdot C_{\gamma\text{ax}/\text{eq}}^{\text{tert}}$ entspricht. Dieser Zusammenhang wurde anhand experimenteller Daten ermittelt, wobei hier lineare Verbindungen dienten. Im vorliegenden Molekül handelt es sich um eine cyclische Verbindung, wodurch die Protonen H_1 und H_2 in anderem räumlichen Verhältnis zum Amin in γ -Position stehen, als dies in einer linearen Verbindung der Fall ist. Dadurch ist die gemachte Annahme wahrscheinlich fehlerbehaftet, was sich auf die Berechnung der prozentualen Anteile für die Protonen H_1 , H_2 , H_4 und H_5 auswirkt. Aussagekräftiger sind die Protonen H_6 , H_7 , H_8 und H_9 , da sie lediglich von der Protonierung von je einem Amin und einer Carbonsäure beeinflusst sind. Die durchschnittlichen Werte in Tabelle 54 sind jeweils einmal aus allen Werten und einmal nur aus den Ringprotonen und den Propionatprotonen gebildet und zeigen, dass es trotzdem eine sehr gute Übereinstimmung gibt, da die zu niedrigen Werte für H_1 und H_2 durch die zu hohen Werte für H_4 und H_5 ausgeglichen werden. Allgemein ist aber festzuhalten, dass die Methode hier an Ihre Grenzen stößt und die Abweichungen untereinander zu groß sind um zuverlässige Werte zu erhalten. Statistisch betrachtet liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Protonierung am sekundären Amin für den ersten Protonierungsschritt bei 67 % während die Wahrscheinlichkeit für die Protonierung am tertiären Amin bei nur 33 % liegt. Der gefundene Anteil der Protonierung am sekundären Amin liegt für die erste Protonierung mit 83 % deutlich höher und zeigt, dass die Verteilung

hier nicht rein statistisch bedingt ist. Im zweiten Protonierungsschritt ist dies noch deutlicher. Für eine Protonierung der beiden sekundären Amine ist die Wahrscheinlichkeit statistisch gesehen nur bei 33 %, während die Wahrscheinlichkeit für eine Protonierung am sekundären und tertiären Amin bei 67 % liegt. Der gefundene Wert für die Protonierung der sekundären Amine liegt deutlich höher als 33 % bei 69 %. Ein Grund hierfür ist neben der normalerweise etwas höheren Basizität von sekundären gegenüber tertiären Aminen, sicher auch in der geringeren elektrostatischen Abstoßung durch einen größeren Abstand der Amine zueinander zu suchen.

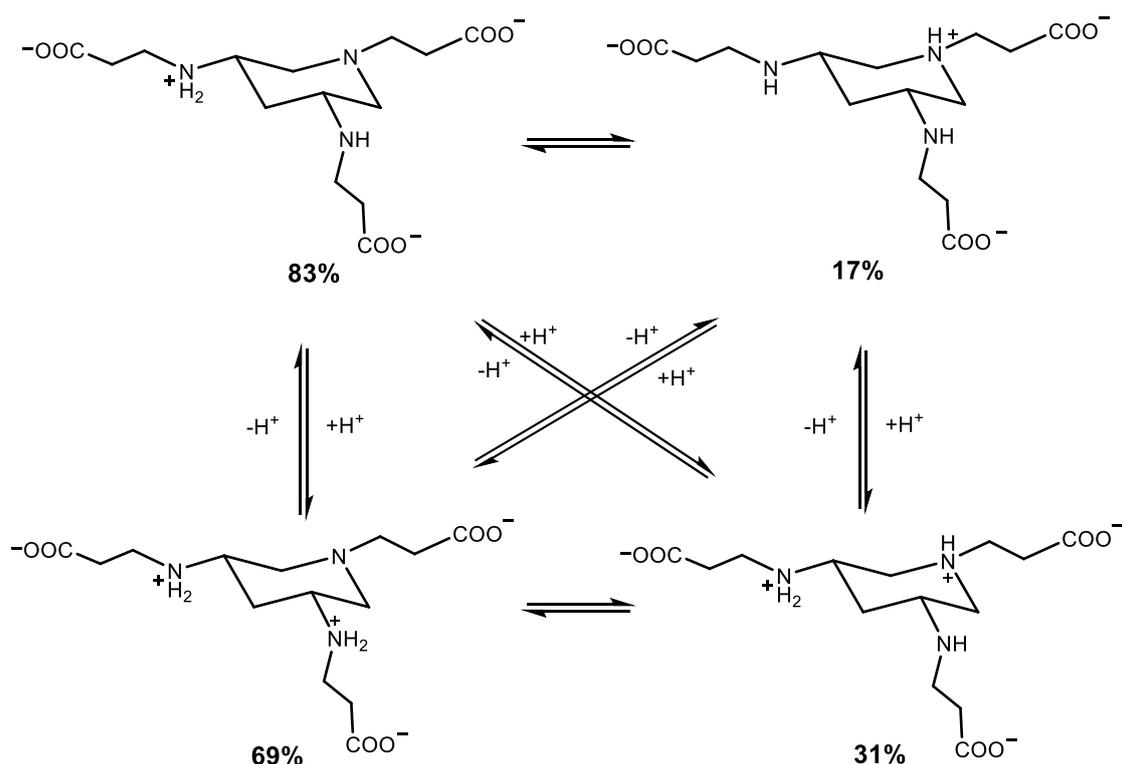


Abbildung 84: Anteile der Mikroteilchen für die ersten beiden Protonierungen von dapitp.

Stabilität von Gd^{3+} und dapitp

Die Untersuchung der Stabilität der Komplexe von Gd^{3+} und dapitp erfolgte im 0,1 M KCl Medium im Verhältnis 1:1 von Metall und Ligand. Die Konzentration an beiden Komponenten betrug 1 mM. Die Ergebnisse der potentiometrischen Untersuchungen sind in Tabelle 55 dargelegt

Tabelle 55: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dapitp und Gd^{3+} bei $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	0,1 KCl
c(Gd) [mmol/L]	1
c(dapitp) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	6
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [ml]	50
gemessener pH-Bereich	2,85-7,58
Anzahl der Messpunkte	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250-600
Anzahl der Messungen	5
pK_w	13,78
$\log \beta_{110}$	6,31(2)

$$^{[a]}\beta_{xyz} = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z] * [\text{M}]^{-x} * [\text{L}]^{-y} * [\text{H}]^{-z}.$$

Bei der Titration entsteht oberhalb von pH 8 ein weißer Niederschlag von $\text{Gd}(\text{OH})_3$, was bereits auf die eher geringe Stabilität des Komplexes hinweist. Wird Säure zugegeben, löst sich der Niederschlag wieder auf. Auch die Ergebnisse der potentiometrischen Titration zeigen, dass die Komplexstabilität gering ist. Zunächst liegt nahezu 100% freies Metall vor. Erst ab pH 5 beginnt langsam eine Komplexbildung und es kommt zu einer pH-Wert Absenkung. Bis pH 6,9 bilden sich 50 % des Komplexes und bis zum Ende der Titration steigt die Menge auf etwa 80 % an. Es liegen somit noch 20 % an freiem Gd^{3+} vor, woraus sich $\text{Gd}(\text{OH})_3$ bilden kann.

Die Titrationsen von dapitp mit Gd^{3+} zeigen, dass es zu keiner Bildung von mehrkernigen stabilen Verbindungen kommt. Es entsteht lediglich das 1:1-Teilchen (Abbildung 86). Auch protonierte Teilchen entstehen nicht.

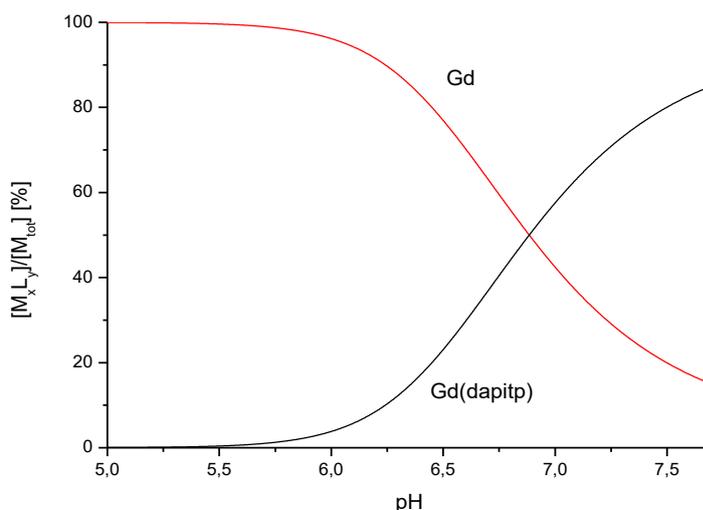


Abbildung 85: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von dapitp und Gd^{3+} im 0,1 M KCl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Prinzipiell hat der Ligand sechs Koordinationsstellen und kann somit sechszählig an Gd^{3+} koordinieren. Aufgrund der geringen Stabilität ist es fraglich, ob alle sechs Donoren ans Metall koordinieren. Möglich wäre auch, dass nur die beiden exocyclischen Amine und deren Reste an das Metallzentrum koordinieren. Wie sich später am Beispiel von $\text{dapta}^{[108]}$ zeigt, welches anders als dapi auf einem Fünfring aufbaut, sind die Stabilitäten dort deutlich höher als bei den dapi -Derivaten. Die Koordination der zwei exocyclischen und des endocyclischen Amins an Gd^{3+} ist beim Grundgerüst des dap offensichtlich deutlich günstiger als bei dapi . Daher sollte beim dapitp die geringe Stabilität in der ungünstigen Sterik des Grundgerüsts begründet liegen und das exocyclische Amin und der zugehörige Propionatrest koordinieren möglicherweise nicht. Auch bei den weiteren auf dapi basierenden Liganden zeigt sich dies anhand der nicht besonders hohen Stabilitäten im Folgenden.

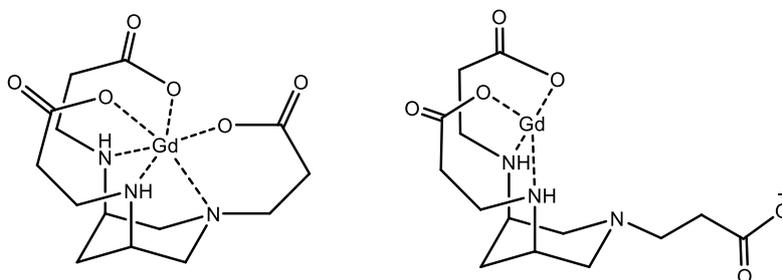


Abbildung 86: Strukturvorschläge für den 1:1 Komplex von Gd^{3+} und dapitp . Koordinierende Wassermoleküle am Gd^{3+} wurden nicht eingezeichnet.

3.8.1.2 Dapita

Dapi * 3 HCl wurde analog zur Synthese von etaboa und ttaboa mit 10 äq. Bromessigsäureethylester und K_3PO_4 in Acetonitril umgesetzt. Der Ester wurde mit HCl versetzt, durch Ausschütteln mit Ether von überschüssigem Bromessigsäureethylester getrennt und die HCl-Phase mit fester NaOH auf pH 14 gebracht. Es wurde erneut mit Ether ausgeschüttelt, wobei der deprotonierte Ester nun in der Etherphase bleibt. Nach Einrotieren konnte der Ester durch Erhitzen mit HCl unter Rückfluss gespalten werden und im Anschluss über Aufreinigung mittels Kationentauscher das Produkt dapita isoliert werden. Interessant ist hierbei, dass das endozyklische Amin nicht alkyliert wird, nur die beiden primären Amine werden je zweifach derivatisiert.

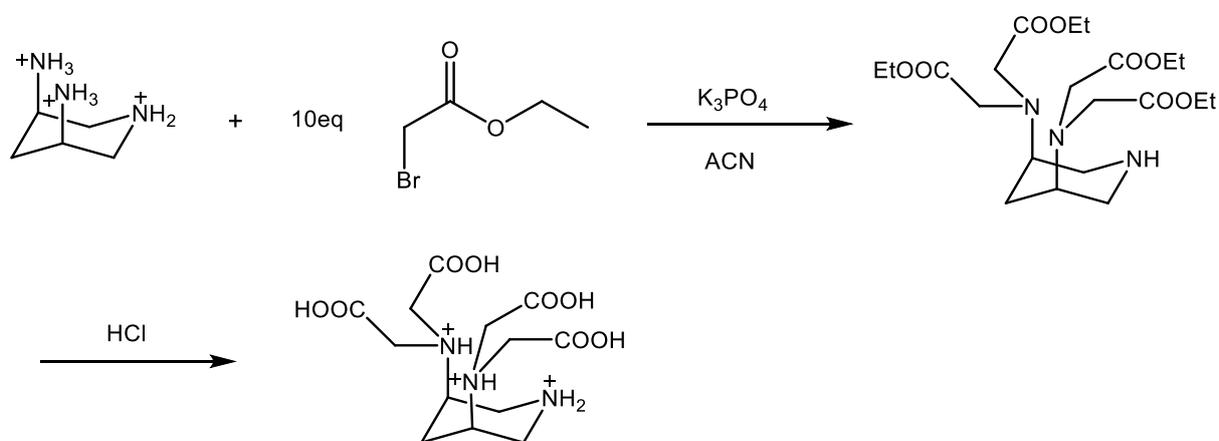


Abbildung 87: Syntheschema für die Herstellung von dapita.

Es wurde ein siebenzähliger Ligand mit einer C_s -Symmetrie erhalten, welcher anhand von ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren charakterisiert werden konnte. Abbildung 88 zeigt das 1H -NMR-Spektrum des Liganden. Die Protonen H_1 und H_2 des Grundgerüsts zeigen die kleinsten chemischen Verschiebungen, wobei das axiale Proton bei deutlich kleineren ppm Werten auftaucht. Überraschend ist zunächst, dass die Protonen H_6/H_6' nur ein Singulett ergeben und nicht das erwartete Dublett, wie bei etaboa oder ttaboa. Offensichtlich ist die chemische Umgebung beider Protonen so ähnlich, dass keine sichtbare Aufspaltung erfolgt. Wird hingegen in 1 M DCl gemessen, spaltet das Signal zu zwei Dubletts auf, welche zu einem Triplet überlagern mit starkem Dacheffekt. Das Verhältnis $\Delta\nu / J$ muss dementsprechend sehr klein sein.

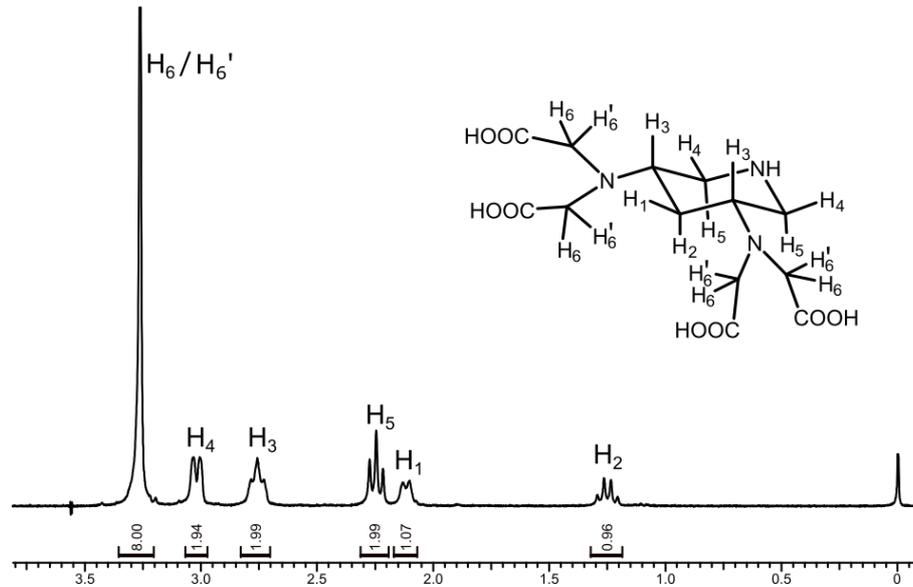


Abbildung 88: ^1H -NMR-Spektrum von dapita mit Zuordnung der Signale zu den verschiedenen Protonen in D_2O .

Durch die Spiegelebene und die freie Drehbarkeit am Stickstoff gekoppelt mit der Inversion am Stickstoffatom werden für das ^{13}C -Spektrum insgesamt fünf Signale erwartet (Abbildung 89). Für C_1 , welches nur einmal im Molekül erhalten ist, ergibt sich entsprechend ein deutlich kleineres Signal als für C_2 und C_3 , welche jeweils zweimal vorkommen, während die Signale für C_4 und C_5 nochmal größer sind.

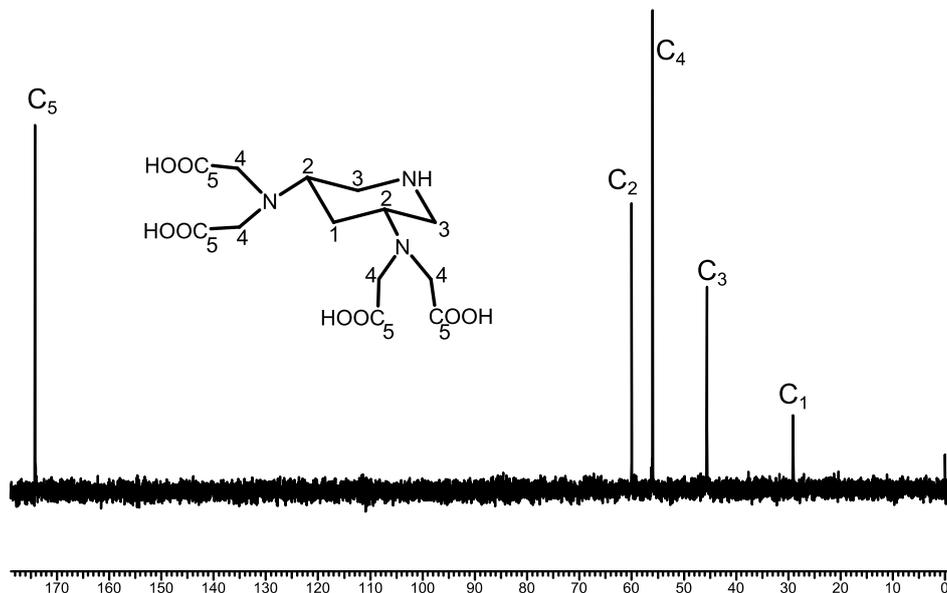


Abbildung 89: ^{13}C -NMR-Spektrum von dapita mit Zuordnung der Signale zu den entsprechenden C-Atomen in D_2O .

Bestimmung der pK_S -Werte von dapita

Die Untersuchung der pK_S -Werte erfolgte im 0,1 M KCl Medium mit 1 mM Ligandkonzentration, da aufgrund der Struktur des Liganden und der Position der Amine zueinander keine sehr basische Konstanten erwartet wurde. Die erhaltenen Werte zeigen eine leichte Erhöhung des letzten Wertes mit 9,98 gegenüber dapitp mit 9,23. Der nächste pK_S -Wert liegt mit 7,06 wiederum niedriger als bei dapitp mit 7,44. Der Unterschied zwischen den beiden letzten pK_S -Werten liegt somit bei dapitp bei zwei Einheiten, während er für dapita drei Einheiten beträgt.

Tabelle 56: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dapita bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	7
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,40-10,33
Anzahl der Messpunkte	100
Mischzeit pro Punkt [s]	80
Anzahl der Messungen	4
pK_W	13,78
pK_{S1}, pK_{S2}	<2
pK_{S3}	2,09(4)
pK_{S4}	2,92(2)
pK_{S5}	4,41(1)
pK_{S6}	7,06(1)
pK_{S7}	9,98(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[LH_{x-i}] \cdot [H]}{[LH_{(x+1)-i}]}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die durchgeführte NMR-Titration erfolgte zwischen pH 0 und pH 12,5 in Schritten von 0,5 Einheiten. Sie gibt Aufschluss über die Protonierungssequenz des Liganden und bestätigt auch die zuvor potentiometrisch erhaltenen letzten beiden pK_S -Werte. Abbildung 90 zeigt den Verlauf der Shifts der einzelnen Protonen. Der größere Unterschied der beiden letzten pK_S -Werte ist deutlich zu sehen. Durch diesen kommt es zu der Ausbildung eines Plateaus, sodass eine genaue Bestimmung der beiden pK_S -Werte möglich ist. Die weiteren pK_S -Werte liegen zu dicht beieinander und können daher nicht zuverlässig bestimmt werden. Zu sehen

ist aber, dass der nächste pK_S -Werte im Bereich von 4,5 liegt, was mit dem potentiometrisch bestimmten Werten übereinstimmt.

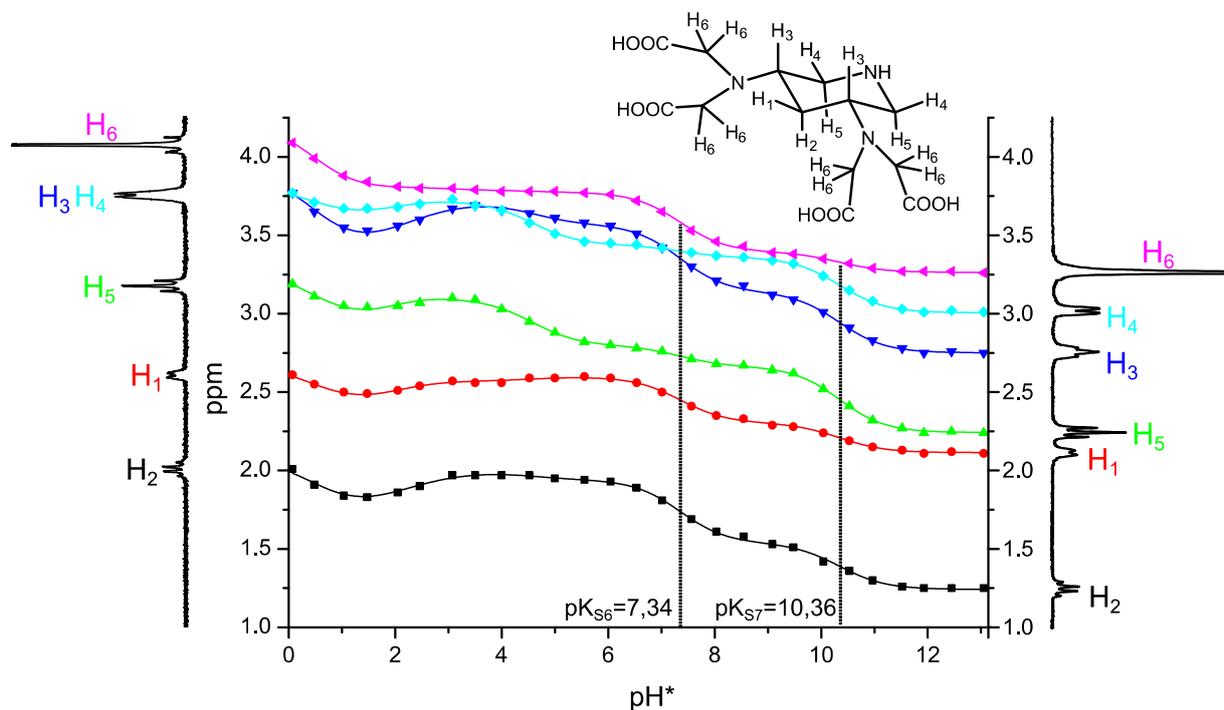


Abbildung 90: $^1\text{H-NMR}$ -Titration von dapita in D_2O bei $T=333\text{ K}$, Einstellung des pH^* erfolgte mit KOD.

Im Bereich der ersten Protonierung sind ungefähr gleich starke Shifts für die Protonen H_3 , H_4 und H_5 zu sehen. Die Shifts von H_1 und H_2 sind etwas weniger ausgeprägt. Diese werden hauptsächlich von der Protonierung des tertiären Stickstoffs am benachbarten C-Atom beeinflusst, da der sekundäre Stickstoff relativ weit entfernt liegt. H_3 ist das Proton, welches am gleichen C-Atom wie das tertiäre Amin sitzt, H_4 und H_5 sind die Protonen am gleichen C-Atom wie das endocyclische Amin und in direkter Nachbarschaft des C-Atoms mit dem tertiären Amin. Sie werden somit von der Protonierung beider Amine in gewissem Maße beeinflusst. Nun zeigt die NMR-Titration etwa gleiche Shifts für H_3 sowie für H_4/H_5 während die Shifts für H_1 und H_2 etwas schwächer sind. Eindeutige Aussagen über den Anteil der Protonierung des tertiären und sekundärenamins sind anhand der Shifts und der unterschiedlichen Einflussfaktoren im vorliegenden Fall schwer zu treffen, sicher ist nur, dass beide Amine in signifikanten Mengen protoniert werden. Die Verteilung lässt sich auch hier mit einer Inkrementrechnung untersuchen, indem die Entschirmungskonstanten bestimmt werden. Hierfür werden die jeweiligen Methylengruppen unter Annahme einiger Voraussetzungen betrachtet. So muss angenommen werden, dass die Protonierung zur Entschirmung der benachbarten Methylengruppe führt und dieser Effekt mit zunehmender Entfernung abnimmt. Weiterhin sind einzelne Effekte additiv und proportional zum Ausmaß der Protonierung.

Bei der Betrachtung des Liganden dapita werden zur Vereinfachung lediglich die Methylengruppen des Grundgerüsts betrachtet.

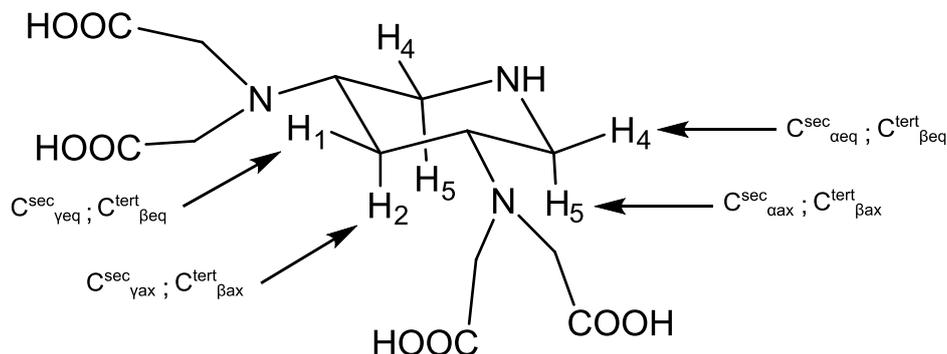


Abbildung 91: Entschirmungskonstanten welche auf die Methylenprotonen von dapita Einfluss nehmen.

Insgesamt ergeben sich für den Liganden dapita sechs Entschirmungskonstanten. Um diese zu bestimmen, müssen die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen für die Makroteilchen der ersten drei Protonierungen betrachtet werden, welche über das Programm NMR-Titration erhalten werden.

Tabelle 57: Chemische Verschiebungen der einzelnen Protonen von dapita entsprechend der verschiedenen Protonierungsstufen in ppm.

Teilchen	H ₁ Resonanz [ppm]	H ₂ Resonanz [ppm]	H ₄ Resonanz [ppm]	H ₅ Resonanz [ppm]	pKs-Wert
L	2,11	1,25	3,01	2,24	
LH	2,30	1,54	3,36	2,66	10,36
LH ₂	2,59	1,94	3,45	2,80	7,34
LH ₃ /LH ₇	2,55/ 2,60	1,99/1,99	3,72/ 3,76	3,11/3,18	

Tabelle 57 führt die chemischen Verschiebungen bezüglich der Makroteilchen von dapita auf. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen setzen sich additiv aus den verschiedenen Entschirmungskonstanten zusammen. Durch die Acetatreste kommt es im vorliegenden Fall bei Protonenzugabe teilweise zu einer Umlagerung des Protons vom Amin zum Acetatrest. Dadurch erfolgt im sauren Bereich ein Shift in die entgegengesetzte Richtung. Mit der Protonierung zum LH₃ sind vermutlich nicht ausschließlich nur die Amine protoniert, sondern auch ein Teil der Carbonsäure. Bei H₅, welches nicht von der Protonierung der Carbonsäure beeinflusst wird, wird beispielsweise ein Maximum im Shift erst im stärker sauren Milieu beobachtet, hier kommt es somit offensichtlich noch zur Protonierung am Amin.

Bei *dapitp* konnte das Problem, dass nach der dritten Protonierung nicht alle Amine vollständig protoniert sind, gelöst werden, indem die Verschiebung des LH_6^- statt der des LH_3 -Teilchens betrachtet wurde. Analog hierzu müsste für *dapita* das LH_7 -Teilchen betrachtet werden, allerdings befinden sich die Protonen bei pH 0 in der NMR-Titration noch im Shift, sodass die chemische Verschiebung des LH_7 nicht genau erhalten werden kann. Somit können auch die Entschirmungskonstanten nicht korrekt berechnet werden.

Ein Versuch dieses Problem zu umgehen, erfolgte durch Verwendung der bereits bekannten Entschirmungskonstanten von *dapi*. Sudmeier und Reilley konnten anhand der Untersuchung einer großen Menge an Testverbindungen für unterschiedliche funktionelle Gruppen definierte Entschirmungskonstanten bestimmen.^[141] So erfahren z. B. die Methylenprotonen in CH_2NR_2 bei Protonierung des Stickstoffatoms einen Shift von 0,75 ppm, während die Methylenprotonen von CH_2COO^- bei Protonierung des Sauerstoffatoms einen Shift von 0,2 ppm erfahren. Es gelang ihnen eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Shifts für die verschiedenen Protonierungsstufen zu erhalten. Weiterhin gelang es, die Übereinstimmung der Entschirmungskonstanten von Polyaminen und deren entsprechenden Polyaminopolycarboxylaten zu zeigen, was unter anderem anhand des Liganden *edta* demonstriert wurde. So ergibt sich für Ethylendiamin bei Zugabe von zwei Äquivalenten Protonen ein Shift für die Methylenprotonen von 0,77 ppm, während sich für *edta* bei zweifacher Protonierung (ausschließlich Protonierung der Stickstoffatome) ein Wert von 0,75 ergibt.^[141] Da die Werte der Entschirmungskonstanten von cyclischen Verbindungen von denen der offenkettigen abweichen, ist es sinnvoll im vorliegenden Fall die Entschirmungskonstanten von *dapi* zu verwenden und nicht auf die für die von Sudmeier und Reilley bestimmten acyclischen Verbindungen zurückzugreifen. Dies ergaben auch Untersuchungen der makrozyklischen Liganden *dota* und *teta*.^[76] Zur Berechnung der Entschirmungskonstanten erwies es sich als sinnvoll auf Entschirmungskonstanten der entsprechenden underivatisierten makrozyklischen Polyamine zurückzugreifen, um eine gute Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell ermitteltem Wert zu bekommen. Auch ein Blick auf die NMR-Titration von *dapita* legt dies nahe, wenn betrachtet wird, wie unterschiedlich axiale und äquatoriale Protonen am gleichen C-Atom shiften.

Zur Untersuchung der Anteile der Protonierung an exocyclischem und endocyclischem Stickstoff wurden folgende Entschirmungskonstanten analog zu *dapi* verwendet^[28]:

$$C_{\beta\text{eq}}^{\text{tert}} = 0,297$$

$$C_{\beta\text{ax}}^{\text{tert}} = 0,490$$

$$C_{\gamma\text{eq}}^{\text{sec}} = 0,067$$

$$C_{\gamma\text{ax}}^{\text{sec}} = 0,071$$

$$C_{\text{aeq}}^{\text{sec}} = 0,604$$

$$C_{\text{aax}}^{\text{sec}} = 0,641$$

Anhand der Entschirmungskonstanten und des experimentell bestimmten Shifts für die erste Protonierung lässt sich nun berechnen, wie hoch der jeweilige Anteil der einzelnen Mikroteilchen ist. Für die erste Protonierung sind zwei Mikroteilchen möglich, da der Ligand entweder am primären oder am sekundären Stickstoff protoniert werden kann.

Tabelle 58: Berechnete und beobachtete Entschirmungskonstanten für [Hdapita]³⁻ und die sich daraus ergebenden Anteile an der Protonierung

Proton	$\Delta\delta$ [ppm] für 100% Protonierung am tertiären Amin	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta$ [ppm] für 100% Protonierung am sekundären Amin	Anteil [%] P_i	$\Delta\delta_i$
H1	0,297	53	0,067	47	0,19
H2	0,490	52	0,071	48	0,29
H4	0,149	56	0,604	44	0,35
H5	0,245	56	0,641	44	0,42
		\emptyset 54		\emptyset 46	

Anhand der vorgegebenen Entschirmungskonstanten und des experimentell ermittelten Shifts der Protonen lässt sich für die unterschiedlichen Protonen ein sehr gut übereinstimmendes Ergebnis erzielen. Mit den ursprünglich selbst berechneten Entschirmungskonstanten (hier nicht mehr aufgeführt) hingegen gab es eine sehr schlechte Übereinstimmung untereinander mit Werten zwischen 30 und 99% für die Protonierung am tertiären Stickstoff. Verglichen mit dapi, wo es im ersten Protonierungsschritt zu etwa 20 % Protonierung am endocyclischen Amin kommt, ist hier der Anteil höher, was aufgrund der sterischen Hinderung an den exocyclischen Aminen durch die eingeführten Gruppen erklärt werden könnte.

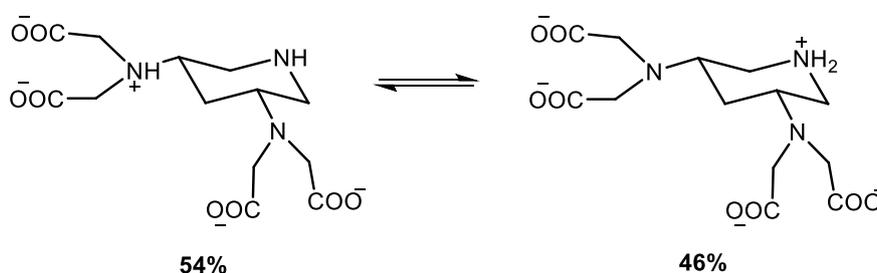


Abbildung 92: Anteile der Mikroteilchen für die erste Protonierung von dapita.

Für die zweite Protonierungsstufe wird analog verfahren. Hier besteht die Möglichkeit einer Protonierung an beiden tertiären Aminen oder an einem tertiären und einem sekundären Amin.

Tabelle 59: Berechnete und beobachtete Entschirmungskonstanten für $[\text{H}_2\text{dapita}]^{3-}$ und die sich daraus ergebenden Anteile an der Protonierung

Proton	$\Delta\delta$ [ppm] für Protonierung an beiden tertiären Amin	Anteil [%] für P_i	$\Delta\delta$ [ppm] für Protonierung an einem sekundären und einem tertiären Amin	Anteil [%] für P_i	$\Delta\delta_i$
H ₁	0,594	59	0,364	41	0,48
H ₂	0,980	31	0,561	69	0,69
H ₄	0,297	69	0,753	31	0,44
H ₅	0490	82 Ø 60	0,886	18 Ø 40	0,56

Die Diskrepanz der Werte untereinander ist groß, sodass mit den gemachten Näherungen hier nicht verfahren werden kann. Dabei ist auch anzumerken, dass im Fall von dapi , auf dessen Entschirmungskonstanten hier aufgebaut wird, sich für die zweite Protonierung schon relativ große Diskrepanzen von ca. 30 % ergeben.^[140] Auch wird hier die zuvor genannte Näherung gemacht, dass $C_{\text{ax/eq}}^{\text{tert}} = 9 * C_{\text{yax/eq}}^{\text{tert}}$ entspricht, welche auf experimentellen Untersuchungen linearer Liganden beruht.

Es können allerdings aufgrund der verschiedenen Protonenshifts einige Annahmen zur weiteren Protonierung gemacht werden. So ist zu vermuten, dass es bei der zweiten Protonierung des Liganden zu einer teilweisen Umlagerung vom sekundären Amin zum zweiten tertiären Amin kommt. Aufgrund der größeren räumlichen Nähe des sekundären und des tertiären Amins zueinander und der daraus resultierenden größeren elektrostatischen Abstoßung zwischen dem sekundären und tertiären Amin, wäre dies plausibel.

Um dies anhand der NMR-Titration zu zeigen, wird die Resonanz der Protonen H₆ betrachtet. Hierbei handelt es sich um die Protonen der CH₂-Gruppe des eingeführten Acetatrests. Diese sollten bei Protonierung des tertiären Amins einen Shift zeigen, jedoch von der Protonierung des sekundären Amins unbeeinträchtigt sein. Wird zunächst ein Blick auf den dritten Protonierungsschritt geworfen, zeigt sich, dass hier kein Shift von H₆ und somit keine Protonierung eines primären Amins vorliegt. Ebenso verhält es sich für H₁ und H₂. Somit sollte im dritten Schritt hauptsächlich sekundäres Amin protoniert werden. Da bereits im ersten Protonierungsschritt ein nicht unbedeutender Anteil des sekundären Amins protoniert wird und somit nicht im dritten Schritt hauptsächlich protoniert werden kann, muss

es beim zweiten Protonierungsschritt zur Protonierung des tertiären Amins kommen und das Proton des sekundären Amins teilweise umgelagert werden. Durch die Umlagerung shiften die betroffenen Protonen theoretisch zunächst wieder in die andere Richtung, allerdings ist dieser Effekt hier nicht zu sehen, da H_4 und H_5 , welche dies am deutlichsten spüren, auch von den primären Stickstoffen beeinflusst werden. Somit ist für H_4 und H_5 kaum ein Shift zu sehen, da beide Effekte sich nahezu aufheben. Eine Umlagerung vom sekundären zum primären Amin lässt sich mit den Shifts aller Protonen gut in Einklang bringen. Bei H_6 zeigt sich für die zweite Protonierung ein fast dreimal so starker Shift wie für die erste. Diese Beobachtung lässt sich nachvollziehen, wenn von einer Umlagerung und somit von mehr als 100% Protonierung am primären Amin ausgegangen werden kann. Auch eine einfache Berechnung verdeutlicht dies. Zwischen $n=0$ und $n=1$ shiftet das H_6 -Signal um 0,127 ppm. Zwischen $n=1$ und $n=2$ shiftet das Signal um weitere 0,377 ppm. Zusammen macht dies einen Shift von 0,504 für H_6 für die Protonierung der beiden tertiären Amine. Der Shift von 0,127 stellt dabei einen Anteil von 50,4 %, der nahe an den berechneten 54 % für die Protonierung am tertiären Amin im ersten Schritt liegt. Im dritten Protonierungsschritt wird dann fast ausschließlich das sekundäre Amin protoniert und lediglich H_3 , welches noch leicht von dem sekundären Amin beeinflusst wird, sowie H_4 und H_5 zeigen einen ausgeprägten Shift. Für H_1 ist hingegen ein leichter Shift in die entgegengesetzte Richtung zu sehen. Dies deutet darauf hin, dass sich als Nebenspezies ein Teilchen bildet, bei dem es zur Umlagerung vom primären Amin auf die Carbonsäure kommt (siehe Abbildung 93).

Interessant wird es auch im weiteren Verlauf der NMR-Titration. Im Bereich der nächsten Protonierung beginnt ein deutlicher Shift hin zu kleineren ppm-Werten aller Protonen außer H_6 . Eine Erklärung scheint hier wieder in einer Umlagerung zu liegen. Sind die Amine alle protoniert, wird als nächstes eine Carbonsäure protoniert, wodurch es, zur Minimierung der elektrostatischen Abstoßung, an dem entsprechenden Amin zu einer teilweisen Umlagerung des Protons an die zweite Carbonsäure kommt (Abbildung 94).

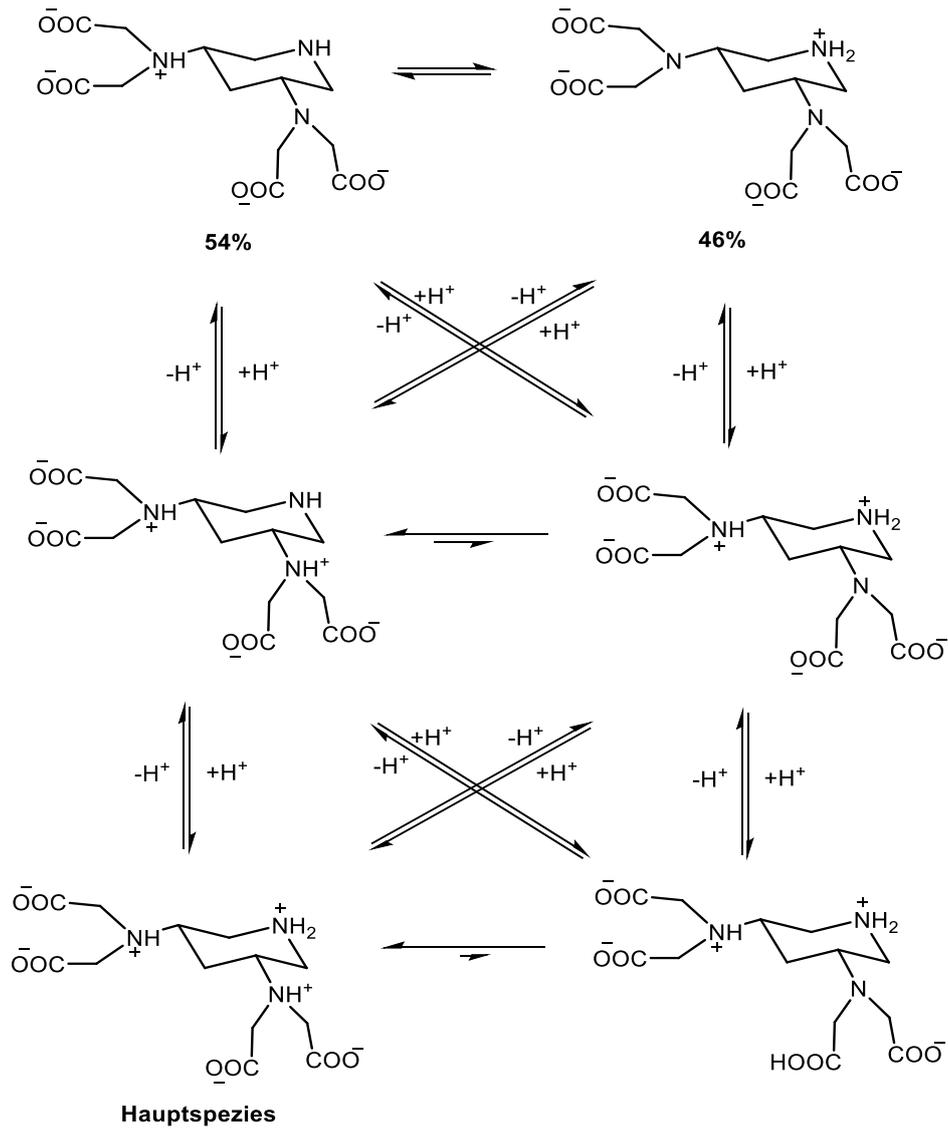


Abbildung 93: Mikroteilchen bei den ersten drei Protonierungsschritten von dapita.

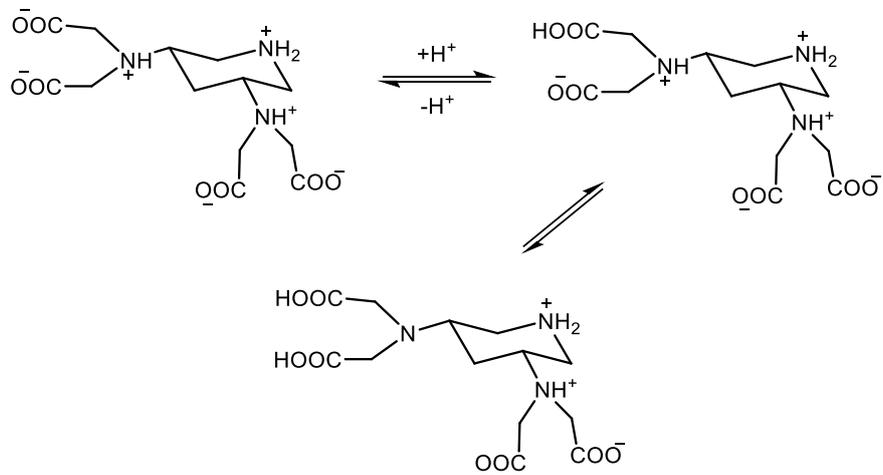


Abbildung 94: Umlagerung des Protons vom Amin zur Carbonsäure im vierten Protonierungsschritt.

Solche Shifts der Protonen zu kleineren ppm-Werten im Verlauf der Protonenzugabe wurden bereits für viele Verbindungen gefunden. Bei den Liganden dtpa^[142] und bopta^[89] wird bei Zugabe des ersten Äquivalentes an Protonen der mittlere Stickstoff bevorzugt protoniert, was sich an einem deutlichen Shift der Protonen der entsprechenden CH₂-Gruppe des Acetatrestes in Richtung höherer ppm-Werte zeigt. Kommt es zur zweiten Protonierung, verschieben die Protonen dieser Methylengruppe wieder zu kleineren ppm-Werten hin, da es nun zu einer Umlagerung des Protons hin zum äußeren Stickstoff kommt und nun auf Grund der elektrostatischen Abstoßung die beiden äußeren Amine protoniert sind. Bei anderen Polyaminopolycarboxylaten, wie z.B. edta oder dota, ist auch ein solcher Shift hin zu niedrigen ppm-Werten im Verlauf der Protonenzugabe bekannt,^[142] welcher allerdings im Zusammenhang mit der Protonierung der Carboxylate steht. Am Beispiel von edta tritt der Shift zu kleineren ppm bei den Ethylenprotonen im Bereich der dritten Protonierung auf. Als mögliche Ursache hierfür wurde zwar die Möglichkeit einer Umlagerung des Protons vom Stickstoff mit der Protonierung des Acetatrestes an den zweiten Acetatrest am selben Stickstoff diskutiert, jedoch wurde diese Theorie verworfen und eine andere Ursache diskutiert.^[143] Die Begründung beruht hier in der Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Ist das Amin protoniert, bilden die beiden Carboxylate am Amin Wasserstoffbrücken zu diesem Proton aus. Die Carboxylatgruppen sind dadurch nicht mehr frei beweglich und sind weiter vom Ethylengerüst entfernt. Wird nun die Carboxylatgruppe protoniert, löst sich die Wasserstoffbrücke und die protonierte Carboxylatgruppe bewegt sich vom Amin weg und befindet sich nun größtenteils in der Nähe des Ethylengerüsts. Dies soll einen Abschirmeffekt für die Protonen des Ethylengerüsts haben, wodurch die Protonen zu höherem Feld verschoben werden. Grund für die Verwerfung der Umlagerungstheorie ist der Shift der Methylenprotonen der Acetatreste. Wird ein Proton vom Stickstoff zum Acetatrest umgelagert, spürt die CH₂-Gruppe noch immer dieses Proton, allerdings ist der Einfluss auf den Shift geringer, als wenn das Proton am Stickstoff sitzt. Für die Protonierung am Carboxylat konnte experimentell ein Wert von etwa 0,2 ppm festgelegt werden, während der der Protonierung des Stickstoffs etwa viermal so groß ist. Dementsprechend wird gefolgert, dass die Methylenprotonen des Acetatrestes ebenfalls einen Shift zu kleineren ppm-Werten hin zeigen sollten und nicht zu größeren Werten hin. Genau betrachtet zeigt sie aber im relevanten Bereich vermutlich gar kein Shift. Da gerade im sauren Bereich die pK_S-Werte nah beieinander liegen und nicht mal eine pH-Einheit niedriger schon der nächste pK_S-Wert folgt und sich die Einflüsse somit überlagern, kann hier kein exakter Shift dem diskutierten pK_S-Wert zugeordnet werden. Es sieht allerdings so aus, als wenn der zu höherem Feld hin zu sehende Shift, der nächsten Protonierung zuzuordnen ist und es im Bereich des diskutierten pK_S-Wertes zu keinem merklichen Shift kommt bzw. könnte ein leichter Shift in

Richtung kleinerer ppm Werte stattfinden, welcher durch den Shift der nächsten Protonierung überlagert und aufgehoben wird.

Rein rechnerisch gesehen ist der zu erwartende Shift der Acetatprotonen hin zu hohem Feld bei der Umlagerungstheorie auch nur sehr gering. Von $n=0$ bis $n=2$ shiftet das Signal der Acetatprotonen im Gesamten um etwa 0,7 was einem Shift von 0,35 pro Protonierung entspricht. Wird der Shift der Ethylenprotonen von $n=0$ zu $n=2$ betrachtet, liegt dieser bei etwa 0,98, somit bei 0,49 für die einfache Protonierung. Der Shift ist hier größer, da die Ethylenprotonen jeweils im Einfluss beider primären Amine stehen, während die Methylenprotonen der Acetatreste nur die Protonierung der jeweils benachbarten Aminogruppe spüren. Der Shift hin zu niedrigen ppm-Werten liegt nun bei etwa 0,18, was somit einer Deprotonierung von ca. 37 % entspricht. Somit müssten die Acetat-Protonen durch die Deprotonierung des Amins um 0,13 ppm zu kleineren Werten shiften. Allerdings steht dem Gegenüber die Protonierung des Carboxylats durch das zugegebene Äquivalent an Protonen plus die Protonierung von 37 % des zweiten Carboxylats durch die Umlagerung. Das macht zusammen, wenn ein Wert von 0,05 ppm angenommen wird für eine vollständige Protonierung am Carboxylat (für die Protonierung an der Carbonsäure ergibt sich ein Shift von 0,2 ppm für die Acetatprotonen und da es vier solcher Reste gibt und davon nur eine Carbonsäure protoniert wird, ergibt sich ein Shift gemittelt aus allen vier Acetatgruppen zu 0,05), einen Gesamtshift von etwa 0,07. Abzüglich der 0,13 ppm durch die Deprotonierung des Amins sollten die Acetat-Protonen also theoretisch gerade mal einen Shift von 0,06 hin zu kleineren ppm-Werten aufweisen. Wenn betrachtet wird, dass nur kurz darauf die nächste Protonierung folgt, kann leicht davon ausgegangen werden, dass hier schon wieder weitere Einflüsse in Richtung größere ppm mitspielen, die den nur geringen Effekt hin zu kleineren ppm hin überlagern können. Die Umlagerungstheorie scheint somit nicht weniger plausibel als die von Letkeman und Martell aufgestellte Theorie, welche ebenfalls Schwächen aufzeigt. Besonders da auch die Kristallstrukturen von etaboa und ttaboa teilweise einen unprotonierten Stickstoff zeigen, während beide Acetatreste protoniert sind, scheint die Umlagerungstheorie hier doch naheliegend.

3.8.1.3 Kristallstruktur von $\text{dapita} \cdot 3 \text{HCl} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

Etwa 100 mg dapita wurden in konzentrierter HCl gelöst. Innerhalb weniger Tage entstanden Einkristalle von $\text{dapita} \cdot 3 \text{HCl}$, welche einer Röntgenstrukturanalyse zugeführt werden konnten. Ein Ausschnitt aus der Kristallstruktur zeigt den Liganden dapita in vollständig protonierter Form. Die derivatisierten Stickstoffe liegen in der äquatorialen Position. Es ist eindeutig zu sehen, dass unter diesen Umständen keine Wasserstoffbrücken zwischen den

Protonen an N12 bzw. N13 und den Acetatresten des benachbarten Stickstoffs gebildet werden können und somit auch keine besonders basischen pK_S -Werte erhalten werden.

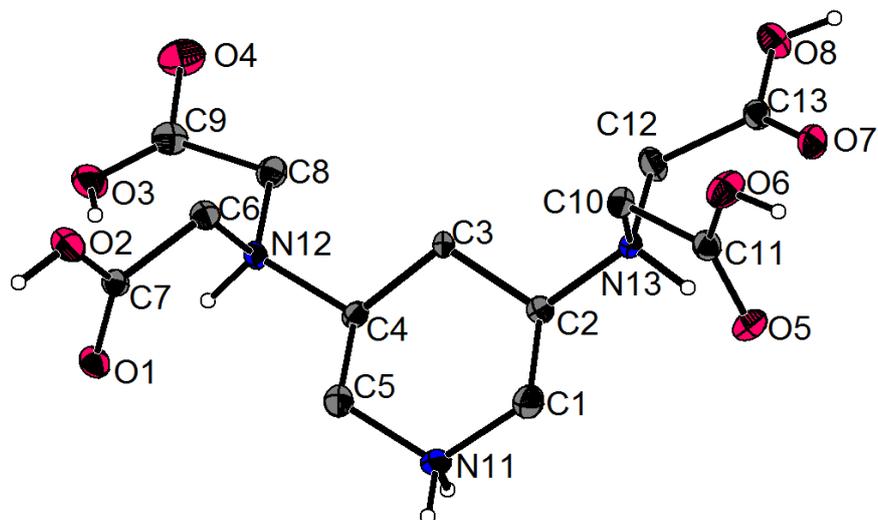


Abbildung 95: ORTEP Darstellung von $\text{dapita} \cdot 3 \text{HCl} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Wasserstoffatome sind mit willkürlichem Radius dargestellt.

Die Chlorid-Gegenionen verknüpfen die einzelnen dapita-Moleküle über Wasserstoffbrücken zu parallelen Ketten. Eine solche Kette und deren Verknüpfung ist in Abbildung 96 dargestellt. Die beiden Protonen des sekundären Stickstoffs N11 dienen für die zwei unterschiedlichen Chloridionen Cl2 und Cl3 als Wasserstoffbrückendonoren und bilden N-H-Cl Wasserstoffbrücken mit einem N-Cl-Abstand von 3,03 Å und 3,1 Å und Bindungswinkeln von 162,77 ° und 159,98 ° und stellen somit mittelstarke Wasserstoffbrücken dar. In Cl2 liegt ein Inversionszentrum vor und Cl2 bildet eine weitere Wasserstoffbrücke zu einem zweiten N11 und verknüpft somit zum nächsten dapita. Da Cl⁻ als vierfacher Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren kann, bildet Cl2 noch zwei weitere Wasserstoffbrücken zu je einem H-Atom eines Wassermoleküls, welche ebenfalls durch das Inversionszentrum ineinander überführt werden. Über Cl3 wird die Kette durch Wasserstoffbrücken, drei Wassermoleküle und zwei Cl1 zu einem nächsten Cl3 weitergeführt und die Einheit wiederholt sich.

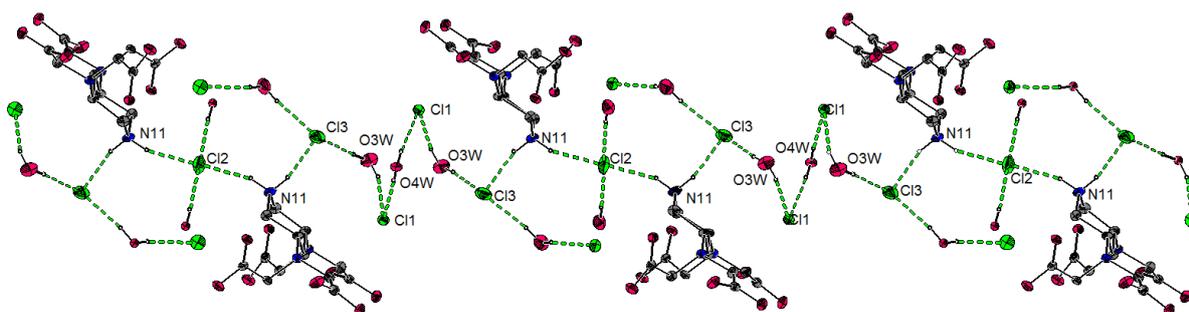


Abbildung 96: Verknüpfung der Einheiten von dapita über Wasserstoffbrücken zu Ketten in $\text{dapita} \cdot 3 \text{HCl} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$.

Stabilität von Gd³⁺ und dapita

Die Untersuchung der Stabilität der Komplexe von Gd³⁺ und dapita erfolgte im 0,1 M KCl Medium mit Konzentrationen von 1 mM an Metall und Ligand in einer direkten potentiometrischen Titration. Durch die Einführung von vier Acetatresten kann gegenüber dapitp mit drei Propionatresten eine deutlich höhere Stabilität erreicht werden. Wie mit dapitp bilden sich auch für dapita mit Gd³⁺ lediglich einkernige Teilchen. Für das unprotonierte Gd(dapita) wird eine Stabilitätskonstante von 11,92 und für das einfach protonierte Teilchen von 16,30 erhalten.

In der Teilchenverteilung ist zu sehen, dass zu Beginn der Titration nahezu ausschließlich freies Metall vorliegt, bis sich ab pH 3 langsam das einfach protonierte Gd(dapitaH) anfängt zu bilden. Dieses durchläuft bei etwa pH 4,4 sein Maximum mit ca. 30 % und nimmt dann kontinuierlich ab, bis bei etwa pH 6,5 die Konzentration nahezu gegen null geht. Gd(dapita) beginnt sich ab pH 3,5 zu relevanten Mengen zu bilden und liegt bei pH 7 zu fast 100 % vor. Die zu geringe Stabilität des Gd(dapita) ist offensichtlich an den Mengen an freiem Gd³⁺ während der Titration zu erkennen, so liegt die Konzentration bei pH 5 noch bei über 10 %.

Tabelle 60: Titrationsparameter und log β -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dapita und Gd³⁺ bei T = 25 °C.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(Gd) [mmol/L]	1
c(dapita) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	7
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,55-9,78
Anzahl der Messpunkte	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250-600
Anzahl der Messungen	4
pK _w	13,78
log β_{110}	11,92(2)
log β_{111}	16,30(5)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_x L_y H_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

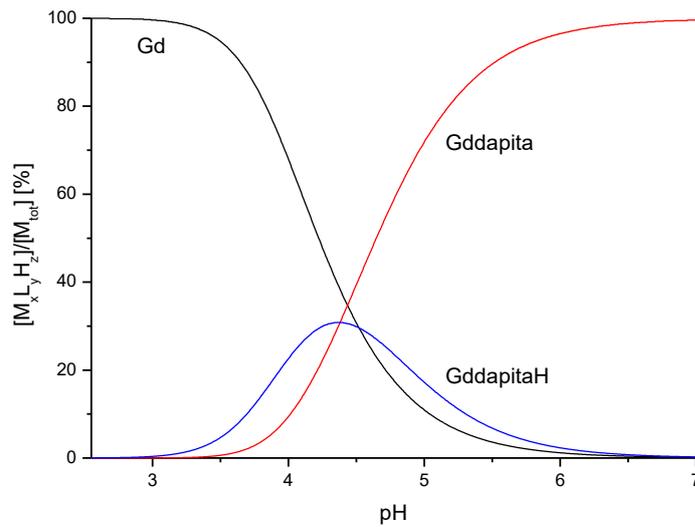


Abbildung 97: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von dapita und Gd^{3+} im 0,1 M KCl Medium, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Mögliche Strukturen für den einfach protonierten und den unprotonierten Komplex sind in Abbildung 98 dargestellt. Für das unprotonierte $\text{Gd}(\text{dapita})$ gibt es, wie auch zuvor bei dapitp beschrieben, die Möglichkeit, dass das exocyclische Amin nicht an der Komplexbildung beteiligt ist. Durch die vier Acetatreste kann Gd dann noch immer sechsfach komplexiert werden. Wird die Stabilitätskonstante mit der von edta verglichen, welche ebenfalls auf der Koordination von zwei Aminen mit je zwei Acetatresten beruht, fällt die deutlich geringere Konstante von über vier Einheiten auf. Zum einen bildet sich bei dapita durch die zusätzliche CH_2 -Gruppe zwischen den Aminen ein Chelatsechsring, und zum anderen muss Energie aufgebracht werden, damit sich durch Sesselinversion das sterisch ungünstigere Konformer mit diaxialen Aminen bildet. Für den protonierten Liganden ist es wahrscheinlich, dass das endocyclische Amin nicht koordiniert ist und protoniert vorliegt.

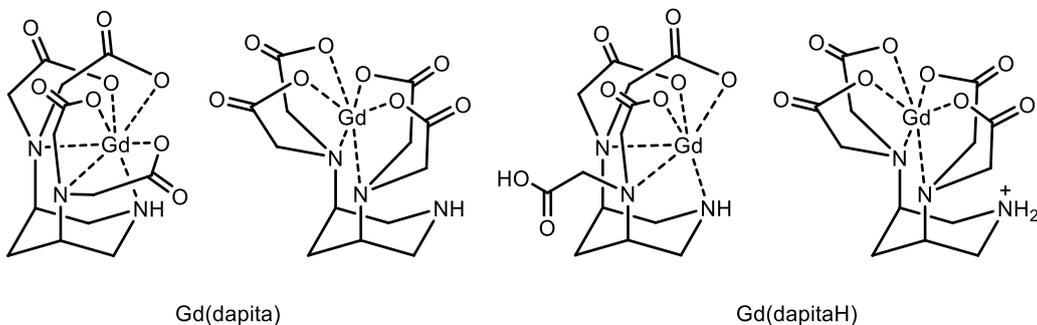


Abbildung 98: Strukturvorschläge für die Komplexe von Gd^{3+} mit dapita .

3.8.1.4 Dapitap

Aus dem zuvor synthetisierten dapita konnte in einem weiteren Umsetzungsschritt der sekundäre Stickstoff mit einem Propionatrest derivatisiert werden. Zunächst wurde der Ligand in Methanol gelöst und mit Triethylamin deprotoniert. Es kommt während der Zugabe zu einem Niederschlag, welcher sich bei weiterer Zugabe von Triethylamin wieder auflöst. Anschließend wird Acrylnitril zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur gerührt und das erhaltene Zwischenprodukt kann mit NaOH zur Carbonsäure verseift und über einen Kationenaustauscher aufgereinigt werden.

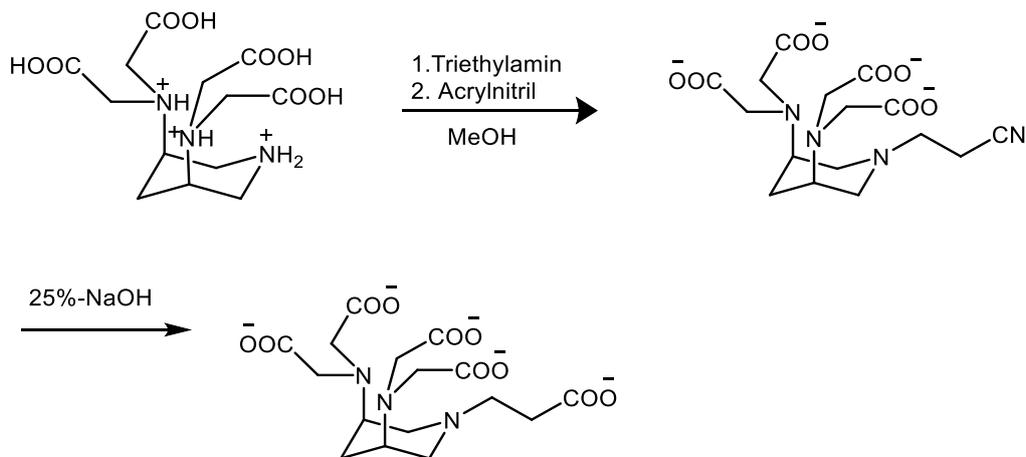


Abbildung 99: Syntheschema der Herstellung von dapitap aus dapita.

Die Charakterisierung des Produkts über ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigte, dass die Einführung des zusätzlichen Propionatrestes vollständig erfolgte. Im ^1H -Spektrum zeigen sich zusätzlich zu den bereits im Spektrum von dapita zu sehenden Signalen zwei weitere Signale, welche jeweils zu zwei integrieren. Diese spalten je zu einem Triplet auf, da die Spiegelebene des Moleküls durch den Propionatrest verläuft und somit die beiden Protonen pro C-Atom gleich sind.

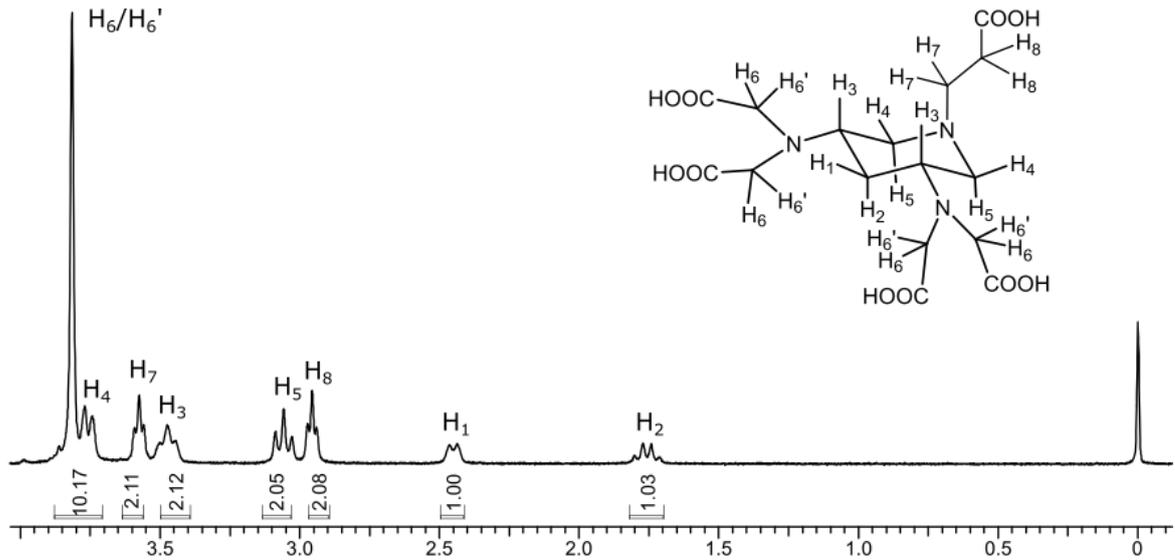


Abbildung 100: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von dapitap mit Zuordnung der Signale zu den entsprechenden Protonen in D_2O .

Bestimmung der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte von dapitap

Die Untersuchung der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte des Liganden dapitap erfolgte im 0,1 M KCl Medium bei 1 mM Ligandkonzentration. Es können insgesamt sechs $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte im untersuchten pH-Bereich bestimmt werden, wobei das LH_6 -Teilchen zu Beginn der Titration mit etwa 20 % vorliegt. Der basischste Wert liegt bei 9,48 und ist damit etwas niedriger im Vergleich zu dapita mit 9,98, während die drei darauffolgenden $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte für die beiden Liganden nahezu gleich sind.

Tabelle 61: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von dapitap bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(L) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	7
Titrationmittel	0,1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich
Startvolumen [mL]	50
gemessener pH-Bereich	2,53-10,80
Anzahl der Messpunkte	120
Mischzeit pro Punkt [s]	80
Anzahl der Messungen	6
pK_W	13,78
pK_{S1}, pK_{S2}	<2,2
pK_{S3}	2,2(1)
pK_{S4}	2,73(7)
pK_{S5}	3,05(1)
pK_{S6}	4,43(1)
pK_{S7}	7,02(1)
pK_{S8}	9,48(1)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = \frac{[LH_{x-i}] \cdot [H]}{[LH_{(x+1)-i}]}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Stabilität von Gd^{3+} und dapitap

Es erfolgte eine Untersuchung der Komplexstabilität des Liganden mit Gd^{3+} im 0,1 M KCl Medium im Verhältnis 1:1 und je 1 mM Konzentration an Ligand und Metall. Es werden insgesamt drei verschiedene Teilchen erhalten. Gd^{3+} bildet mit dapitap einen unprotonierten 1:1-Komplex sowie einen einfach und einen zweifach protonierten Komplex. Mit einer Stabilitätskonstante von 12,13 ist auch hier die Stabilität deutlich zu niedrig, als dass der $Gd(\text{dapitap})$ -Komplex als potentielles Kontrastmittel in Frage käme. Die Stabilitätskonstante ist kaum höher als bei dapita mit 11,92.

Die mit Hyss berechnete Teilchenverteilung zeigt, dass die beiden protonierten Spezies zu je maximal 20% auftauchen und ihr jeweiliges Maximum bei ca. pH 3,8 und pH 4,2 erreichen. Ab pH 3 beginnen sich langsam signifikante Mengen des unprotonierten Komplexes zu bilden, welcher bis pH 5 einen Anteil von etwa 90% erreicht. Wird die Konzentration an freiem Gadolinium verfolgt, zeigt dies analog zu dapita deutlich die unzureichende Komplexstabilität. Erst bei pH 5,7 fällt die Menge an freiem Metall unter 1%.

Tabelle 62: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titrationsen von dapitap und Gd^{3+} bei $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	0,1 M KCl
c(Gd) [mmol/L]	1
c(dapitap) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	8
Titrationsmittel	0,1 M KOH
Titrationsmethode	kontinuierlich
Startvolumen [ml]	50
gemessener pH-Bereich	2,44-9,76
Anzahl der Messpunkte	60
Mischzeit pro Punkt [s]	250-600
Anzahl der Messungen	5
pK_W	13,78
$\log \beta_{110}$	12,13(4)
$\log \beta_{111}$	16,0(1)
$\log \beta_{112}$	20,0(1)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

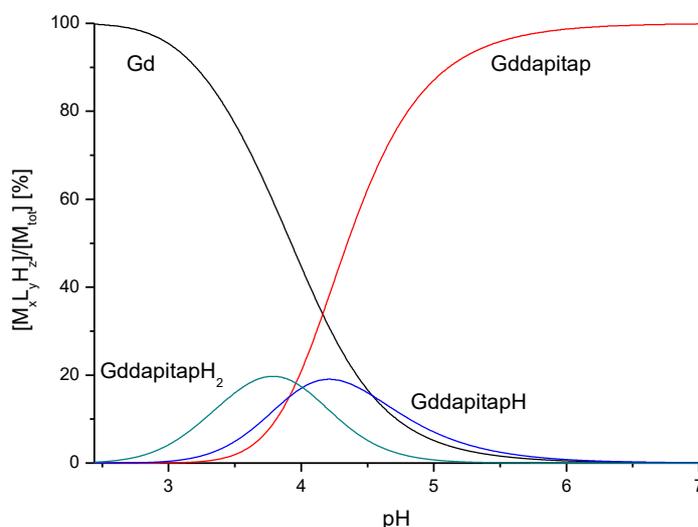


Abbildung 101: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von dapitap und Gd^{3+} im 0,1 M KCl Medium, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ im Verhältnis 1:1.

Verglichen mit dem Gd-Komplex von dapita kommt es nur zu einer sehr geringfügigen Erhöhung der Stabilitätskonstante und es ist nicht davon auszugehen, dass der zusätzlich eingeführte Rest an der Komplexbildung beteiligt ist. Dies würde auch zur Vermutung passen, dass das endocyclische Amin nicht an Gd^{3+} komplexiert wird, denn in Folge dessen wäre es naheliegend, dass auch der am Amin befindliche Propionatrest nicht koordiniert.

Während es bei dapita zur Bildung des unprotonierten und des einfach protonierten Gd-Komplexes kommt, wird bei dapitap noch der zweifach protonierte Komplex gefunden. Einige mögliche Strukturen des Gd(dapitapH₂) und des unprotonierten und einfach protonierten Komplexes sind in Abbildung 102 dargestellt. Für den zweifach protonierten Komplex scheint es am wahrscheinlichsten, dass das endocyclische Amin protoniert ist und nicht an der Komplexbildung beteiligt ist, ebenso der eingeführte Propionatrest. Wird der Komplex deprotoniert bestehen verschiedene Möglichkeiten. Es kann entweder der Propionsäurerest oder das endocyclische Amin deprotoniert werden.

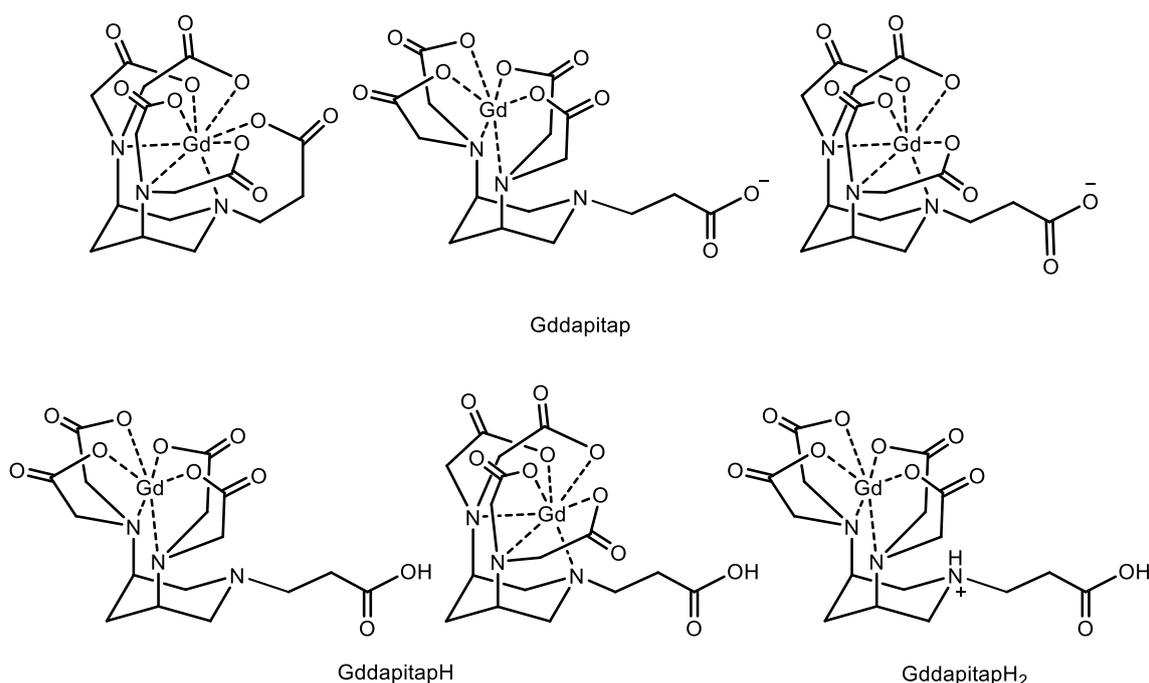


Abbildung 102: Strukturvorschläge für die Komplexe von Gd³⁺ und dapitap in den unterschiedlichen Protonierungsstufen.

Die verschiedenen Derivate von dapi konnten weder mehrkernige Komplexe bilden, noch konnten stabile einkernige Komplexe erhalten werden. Daher wurden weitere geeignete Liganden gesucht. Ein Grund für die schlechte Stabilität der Gd-Komplexe von dapitap und auch dapipa könnte in der vorgegebenen Größe der Kavität, bedingt durch den Sechsring liegen. Hier könnte für ein großes Metallion wie Gd³⁺ nicht genug Platz sein und die Stabilität ist durch die gegebene Vororientierung des Liganden zu gering. Bei Koordination von Gd³⁺ an das dapi-Grundgerüst bilden sich zwei Chelatfünfringe sowie ein Sechsring. Wie bereits erwähnt ist bekannt, dass mit Zunahme der Ringgröße von Chelat-Fünfringen zu Chelat-Sechsringen für viele Metallionen (mit Ausnahme sehr kleiner Ionen) die Komplexstabilität abnimmt. So sind Chelat-Fünfringe besonders günstig für große Metallionen mit einem Ionenradius im Bereich von 1,07 Å.^[35] Für den Liganden taci z.B., welcher in der Literatur eingehend untersucht wurde, konnte anhand vieler Untersuchungen gezeigt werden, dass

kleinere Kationen die triaxiale Koordination mit Chelatsechsringen bevorzugen, während größere Kationen und die Lanthanoide im allgemeinen eher Fünfringe bilden und die asymmetrische Koordination bevorzugen.^[144] Beim dapi sind nicht alle Amine exocyclisch und somit ist die Vororientierung etwas anders, jedoch scheint das dapi-Grundgerüst trotzdem ungünstige Voraussetzungen zu schaffen. Vielversprechend könnten hingegen im direkten Vergleich die Derivate von dap zu sein. Hier fehlt die CH₂-Gruppe zwischen den primären Aminen bei dapi, womit das Molekül auf einem Fünfring und keinem Sechsring beruht. Dies führt bei der Komplexbildung zur Ausbildung eines Fünfringes mehr anstelle eines Sechsrings mit dapita. Untersuchungen des Liganden dapta zeigten bereits eine deutlich höhere Stabilität des Gd-Komplexes mit einem log β_{110} von 16,70.^[108] Dieser ist deutlich höher als für Gd(dapita) mit 11,92. Da dapta nur ein siebenzähliger Ligand ist und am sekundären Amin ebenfalls noch ein weiterer Rest eingeführt werden kann, schien die weitere Derivatisierung vielversprechend, da der Komplex schon bereits an die Stabilitäten von beispielsweise Gd-dtpa-bma oder dtpa-bmea heranreicht.

Kuppert^[68] konnte am underivatisierten dap zeigen, dass dieses verschiedenen Möglichkeiten zur Koordination bietet. In Komplexen mit Pt, Pd und Cu agiert dap als zweizähliger Ligand und koordiniert lediglich mit seinen beiden primären Aminen, da die vorgegebene Konformation des Liganden eine tridentate Koordination erschwert. Dafür kann der Ligand mit dem endocyclischen Stickstoff an ein weiteres Metallzentrum koordinieren und so zur Bildung mehrkerniger Komplexe führen. Anhand von Kristallstrukturen konnte dies für einen Cu-Komplex in Form eines 4:3-Komplexes gezeigt werden. Möglich wäre in diesem Bereich auch die Bildung linearer Ketten. Weiterhin kann der Ligand auch tridentat koordinieren, was anhand eines Co(tach)(dap) Komplexes gezeigt wurde. In diesem Zusammenhang sind die Co-N-Bindungen ungewöhnlich lang, insbesondere die Bindung zum endocyclischen Stickstoff. Möglicherweise ist dies mit einem sehr großen Ion wie Gd deutlich günstiger. Daher wäre für das derivatisierte dap mit Gd³⁺ sowohl die Koordination über alle drei Amine, oder auch die Ausbildung von Ketten denkbar.

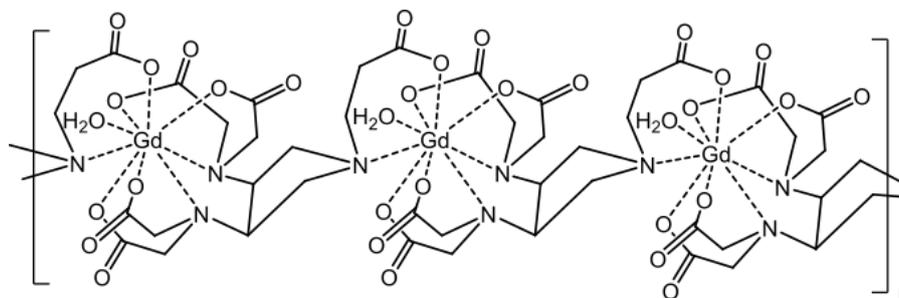


Abbildung 103: Mögliche Struktur linearer Ketten von Gd³⁺ und daptap.

3.8.1.5 Daptap

Es wurde zunächst versucht am endocyclischen Amin einen weiteren Acetatrest einzuführen. Da dies nicht gelang wurde nach literaturbekannter Synthese dap synthetisiert^[68] und hieraus analog zu dapita durch Umsetzung mit Bromessigsäureethylester der Ligand dapta. Dieser wurde in einem weiteren Schritt mit Triethylamin deprotoniert und mit Acrylnitril umgesetzt. Durch weitere Umsetzung mit NaOH konnte das Nitril zur Carbonsäure verseift werden. Neben dem Produkt liegen noch etwa 5-10 % Verunreinigungen vor, weshalb der Ligand zum Cu-Komplex umgesetzt und über eine anionische Sephadexsäule aufgereinigt wurde. Hier entsteht neben der Hauptbande noch eine weiter schwache Bande welche abgetrennt werden kann. Um den Liganden in reiner Form zu bekommen, ist es wichtig, dass der Ligand zunächst über Ausfällung von Kupfersulfid mit Natriumsulfid von Kupfer befreit wird, da dieses nicht komplett über den Kationenaustauscher abgetrennt werden kann.

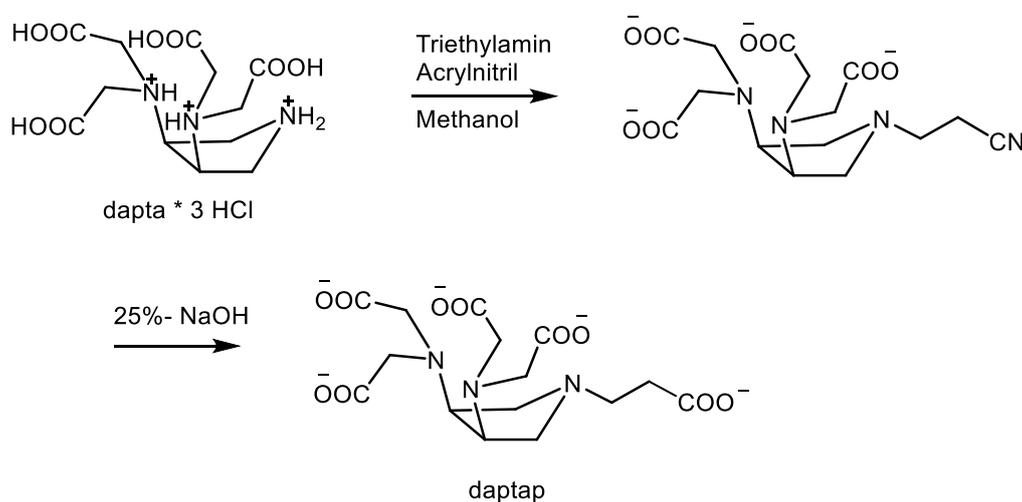


Abbildung 104: Synthese von daptap aus dapta.

Nach der Aufreinigung wurde das Produkt in sauberer Form erhalten und konnte mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Neben den Signalen, die im ^1H -Spektrum von dapta zu sehen sind, erscheinen nun noch zwei weitere Triplets, welche zu je zwei integrieren. Durch die durch das Molekül laufende Spiegelebene werden die beiden Protonen H_5 und die beiden Protonen H_6 jeweils ineinander überführt und integrieren somit zu einem Triplet.

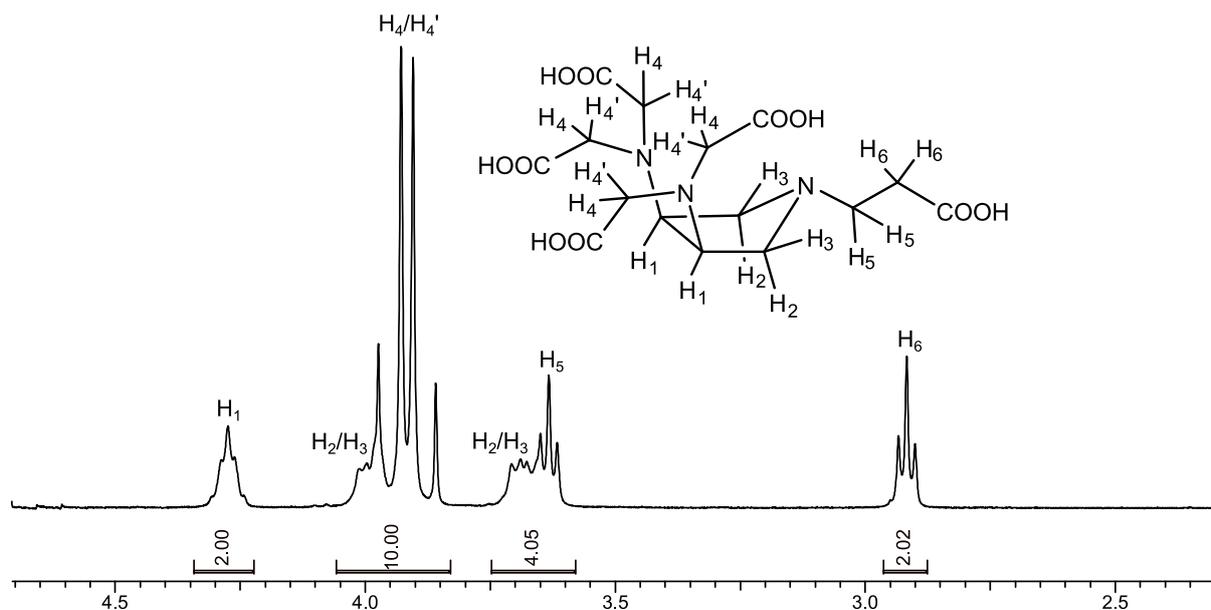


Abbildung 105: ¹H-NMR-Spektrum von daptap mit Zuordnung der Signale zu den entsprechenden Protonen.

pK_S- Werte von daptap

Von dem Liganden dapta war bereits bekannt, dass dieser im Gegensatz zu dapita deutlich basischere pK_S-Werte hat und dahingehend kann dies auch von daptap erwartet werden. Somit erfolgte die potentiometrische Bestimmung der pK_S-Werte im 1 M TMACl Medium. Um den basischen pK_S-Wert zu erfassen, wurden die Messungen teilweise mit einer Ligandkonzentration von 10 mM durchgeführt. Weitere Messungen erfolgten 1 mM, da die verfügbare Menge an Ligand begrenzt war. Für diese Messungen wurde der zuvor mit 10 mM Konzentration bestimmte basische pK_S-Wert vorgegeben. Insgesamt können sechs Werte bestimmt werden. Der für daptap erhaltene letzte pK_S-Werte ist wie zu erwarten sehr ähnlich zu dem von dapta im 1 M TMACl Medium erhaltenen Wert mit 11,70, während der nächste mit 6,48 fast eine Einheit niedriger liegt als für dapta mit 7,34.

Tabelle 63: Titrationsparameter und pK_S -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von daptap bei $T = 25\text{ °C}$.

Inertelektrolyt	1 M TMACI
c(L) [mmol/L]	1-10
c(H) [mmol/L]	6-60
Titrationmittel	1 M KOH
Titrationmethode	Kontinuierlich
Startvolumen [mL]	25
gemessener pH-Bereich	1,87-11,7
Anzahl der Messpunkte	100
Mischzeit pro Punkt [s]	80
Anzahl der Messungen	7
pK_W	13,78
pK_{S1}, pK_{S2}	<2
pK_{S3}	2,06(2)
pK_{S4}	2,77(2)
pK_{S5}	3,43(2)
pK_{S6}	4,11(2)
pK_{S7}	6,48(2)
pK_{S8}	11,66(2)

^[a] $pK_{S,i} = -\log K_{S,i}$; $K_{S,i} = [LH_{x-i}] \cdot [H] \cdot [LH_{(x+1)-i}]^{-1}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Stabilität von Gd-daptap

Die Ermittlung der Stabilitätskonstante von Gd^{3+} und daptap erfolgte als Konkurrenztitration mit edta. Bei den Messungen von Gd^{3+} und dapta lagen bereits nur knapp über 20% an freiem Metall zu Beginn der Titration vor, somit erschien es sinnvoll die Messungen als Konkurrenztitration durchzuführen, da eine höhere Stabilität erwartet wurde. Die Messungen erfolgten im 1 M TMACI Medium, da in diesem Medium auch die Bestimmung der pK_S -Werte zuvor erfolgte. Die Konzentrationen von Gd, edta und daptap betragen jeweils 1 mM. Neben dem unprotonierten 1:1-Teilchen können noch das einfach und das zweifach protonierte Teilchen in die Berechnungen mit eingezogen werden. Mit 17,52 liegt die erhaltene Stabilitätskonstante des $Gd(daptap)$ nur gering über der von $Gd(dapta)$ mit 16,70, sodass nicht die gewünschte Erhöhung der Stabilität des Komplexes durch Einführung des zusätzlichen Restes erreicht werden kann.

Tabelle 64: Titrationsparameter und $\log\beta$ -Werte^[a] der potentiometrischen Titration von daptap und Gd^{3+} bei $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

Inertelektrolyt	1 M TMACl
c(Gd) [mmol/L]	1
c(daptap) [mmol/L]	1
c(edta) [mmol/L]	1
c(H) [mmol/L]	7
Titrationmittel	1 M KOH
Titrationmethode	kontinuierlich, Konkurrenztitration
Startvolumen [mL]	25
gemessener pH-Bereich	2,61-11,26
Anzahl der Messpunkte	80
Mischzeit pro Punkt [s]	250-600
Anzahl der Messungen	6
pK_w	14,0
$\log \beta_{112}$	25,2(1)
$\log \beta_{111}$	21,9(2)
$\log \beta_{110}$	17,5(2)

^[a] $\beta_{xyz} = [M_xL_yH_z] \cdot [M]^{-x} \cdot [L]^{-y} \cdot [H]^{-z}$.

^[b] Die mit Hyperquad ermittelten Standardabweichungen einzelner Messungen sind mindestens dreimal kleiner als angegeben.

Die Konstante von Gd(daptap) liegt mit 17,52 höher als die von Gd(edta) , aber der Einfluss der pK_S -Werte spielt eine entscheidende Rolle. Diese sind für daptap im basischen Bereich höher als für edta und somit gewinnt edta über einen breiten pH-Bereich die Konkurrenz um Gd^{3+} . Erst ab einem pH von etwa 10,5 gewinnt daptap aufgrund der höheren Stabilitätskonstante die Konkurrenz um Gd^{3+} . Im Säuren tauchen zu geringen Anteilen noch die einfach und zweifach protonierte Spezies von Gddaptap auf, welche jedoch kaum 20 % erreichen.

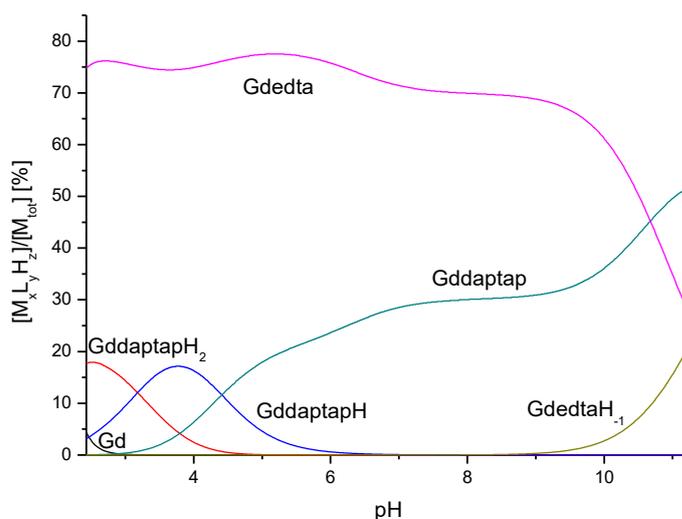


Abbildung 106: Mit Hyss berechnete Teilchenverteilung der Titration von daptap und Gd^{3+} im 1 M TMACl Medium, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Wie die verschiedenen Komplexe aussehen lässt sich auch hier nur vermuten, da aufgrund einer fehlenden Kristallstruktur keine konkreten Hinweise existieren. So besteht für den zweifach protonierten Komplex die Möglichkeit der Protonierung zweier Säuregruppen oder auch die Protonierung eines Amins und einer Säuregruppe. Für den einfach protonierten Komplex kann ebenfalls eine Säuregruppe protoniert werden, wobei am wahrscheinlichsten die Protonierung der Propionsäure am endocyclischen Amin ist, da diese bei Koordination einen etwas weniger günstigen Sechsring bildet. Aufgrund der nur geringfügigen Stabilitätsunterschiede von $Gd(dapta)$ und $Gd(daptap)$ ist es fragwürdig, ob es hier überhaupt zu einer Koordination kommt. So wäre auch möglich, dass das endocyclische Amin ebenfalls nicht an der Koordination beteiligt ist und anstelle der Säuregruppe protoniert ist. Für das unprotonierte Teilchen sind beispielhaft zwei Möglichkeiten dargestellt. Es könnten alle Donoren koordinieren oder auch die Propionsäure und das Amin nicht an der Koordination beteiligt sein.

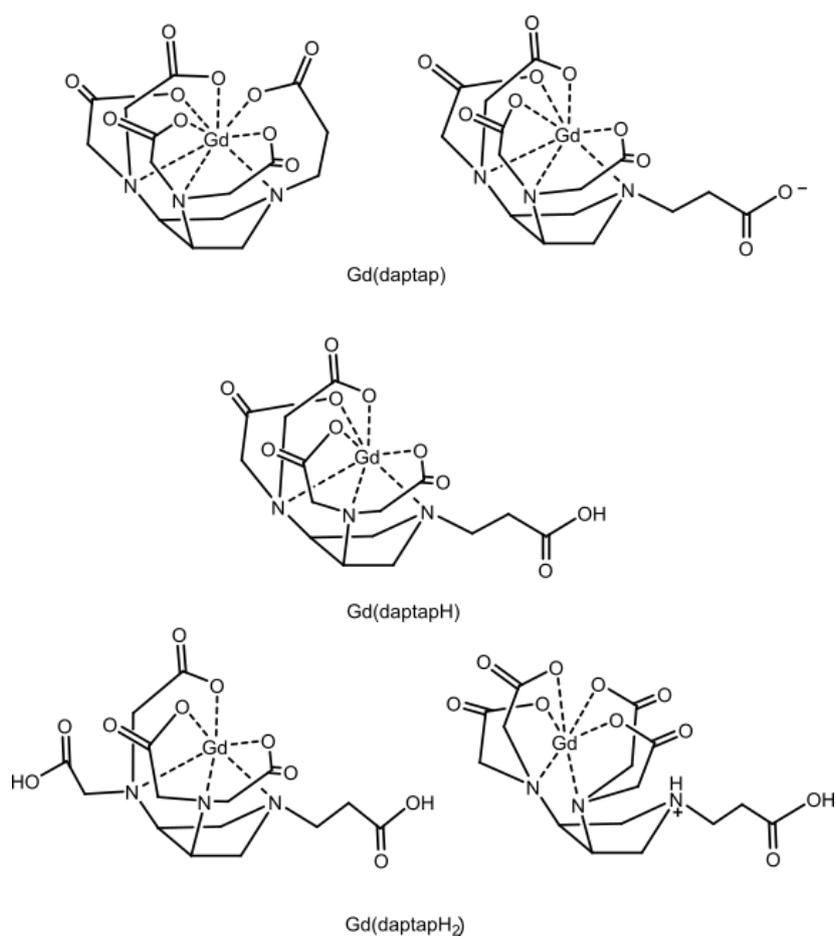


Abbildung 107: Strukturvorschläge für die verschiedenen protonierten Komplexe von Gd³⁺ und daptap.

4 Experimenteller Teil

4.1 Chemikalien

Für die Synthesen wurden handelsübliche Chemikalien der Firmen Sigma-Aldrich, Merck AG, Alfa Aesar und Fluka in hoher spezifischer Reinheit verwendet, welche vom zentralen Chemikalienlager der UdS bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurden. Wasserfreie Lösemittel wurden von den Firmen Acros Organics und Sigma-Aldrich über Molsieb getrocknet bezogen. Die übrigen Lösemittel wurden aus dem Bestand des Zentralen Chemikalienlagers der Universität des Saarlandes bezogen. Sowohl der zur potentiometrischen Titration verwendete Inertelektrolyt TMACl als auch Lösungen von TMAOH ($1.0 \text{ M} \pm 0,02 \text{ M}$), sowie der Feststoff Gd(III)-chlorid-Hexahydrat wurden von der Sigma-Aldrich Chemie GmbH erworben. Aus der TitriPUR[®] Produktfamilie der Firma Merck wurden 1 M KOH bzw. 0,1 M KOH und 1 M HCl verwendet. Deuterierte Lösemittel und NMR-Referenzsubstanzen wurden von den Firmen Euriso-Top (D₂O), Sigma Aldrich (CDCl₃, Aceton-d₆), Alfa Aesar (DCI), Fluka AG (TMS, TMSP) und Cambridge Isotope Laboratories (NaOD, KOD) bezogen. Als Ionentauscherharze wurden DOWEX[®] 50 WX-2 (Kationenaustauscher, 100 – 200 mesh, H⁺-Form) und DOWEX[®] 1X2 (Anionentauscher, 50–100 mesh, Cl⁻-Form) von der Firma Sigma Aldrich verwendet. Zur Säulenchromatographie wurde SP Sephadex A25 der Firma Sigma Aldrich verwendet. Für säulenchromatographische Aufreinigungen wurde Kieselgel 60 (40-63 µm) der Firma Sigma-Aldrich eingesetzt. Für Synthesen und für potentiometrische Titrations wurde entionisiertes Wasser verwendet, welches zusätzlich durch eine Millipore Synergie[®] Wasseraufbereitungssystem der Firma *Millipore GmbH* weiter entionisiert wurde.

Der Ligand dtpa wurde bei Sigma-Aldrich erworben. Die Liganden dtpa-bma sowie dota stammen von Waterstone Technology bzw. ABCR GmbH. Eob-dtpa, bt-do3a und bopta wurden von der Firma Bayer HealthCare als Pulver zur Verfügung gestellt. Dtpa-bmea, fosveset und hp-do3a wurden von Bayer HealthCare in Form der kommerziell erhältlichen Kontrastmittel bereitgestellt, daraus isoliert und mittels NMR-Spektroskopie und CHN-Analyse die Reinheit überprüft.

4.2 Analytik

Elementaranalysen (C, H, N) wurden von Frau Susanne Harling an einem CHN-900-Analysegerät der Firma LECO im Arbeitskreis für Anorganische Festkörperchemie von Prof. Dr. Guido Kickelbick durchgeführt.

NMR-Spektren wurden an einem Avance Ultrashield 400 der Firma Bruker (Resonanzfrequenz 400.20 MHz für ^1H - bzw. 100.6 MHz für ^{13}C -Kern) aufgenommen. Sofern nicht anders angegeben betrug die Messtemperatur 294 K. Als Lösungsmittel wurden D_2O und CDCl_3 verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die Referenzsubstanzen Natrium-3-(trimethylsilyl)-propionat-*d*4 (TMSP) für wässrige Lösungen und Tetramethylsilan (TMS) für nichtwässrige Medien. Die Multiplizitäten wurden folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett. Bei Spektren in Abhängigkeit vom pH* wurde dieser durch Zugabe von NaOD, KOD und DCI eingestellt und im wässrigen Medium mit einer kalibrierten Glaselektrode der Firma Metrohm (Dreipunktskalibrierung mit Standardpuffern bei pH 4.0, pH 7.0 und pH 10.0) gemessen. Die Auswertung der NMR-Titration erfolgte mit dem Programm NMR-tit.

Kristallstrukturanalysen wurden von Dr. Volker Huch am Institut für Anorganische Chemie an der Universität des Saarlandes an einem Bruker X8 Apex durchgeführt und von Dr. Bernd Morgenstern unter Verwendung der Programme SHELXS-97^[145] und SHELXL-97^[146] gelöst. Die Röntgenstrukturanalysen wurden entweder mit Hilfe der Direkt- oder der Patterson-Methode gelöst, verfeinert wurde jeweils gegen F^2 . Wenn nicht anders angegeben wurden alle Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert und die Positionen aller CH-Wasserstoffatome nach dem Riding-Modell berechnet. NH- und OH-Wasserstoffatome wurden auf einer Differenz-Fourier-Karte lokalisiert und isotrop verfeinert. Zur Darstellung der Strukturen wurde das Programm Diamond^[147] verwendet.

Potentiometrische Titrationsen wurden mittels pH/mV-Meter 713 oder 780 und vollautomatischer Kolbenburette 665 Dosimat oder 675 Dosimat der Firma Metrohm durchgeführt. Zur Potentialmessung wurden IoLine Glaselektroden der Firma Schott Instruments mit einem internen Iod/Iodid Referenzsystem verwendet. Es wurden jeweils 15, 25 oder 50 mL mit 0,1 M bzw. 1 M KOH, 1 M TMAOH und 0,1 M bzw. 1 M HCl der Firma Merck titriert. Um eine konstante Ionenstärke zu gewährleisten, wurde durch Zugabe von KCl bzw. TMAcI die Ionenstärke auf 0,1 M oder 1 M eingestellt. Vor und nach jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung der Elektrode durch Aufnahme einer Titrationskurve gegen 2 mM bzw. 20 mM HCl. Aus den Kalibrierungen wurde mit Hilfe des Programms Elektroden Kalibrierung^[148] E^0 , sowie der experimentelle pK_w bestimmt und für die Auswertungen jeweils

der Mittelwert aus Vor- und Nacheichung verwendet. Es wurden nur Messungen ausgewertet, bei denen der Elektrodendrift $\Delta E < 1$ mV war. Zur automatisierten Aufnahme der Daten und zur Steuerung der Zugabe des Titranden wurde das Programm Messlabor^[149] verwendet. Alle Messungen wurden in auf 25 °C thermostatisierten Gefäßen unter Stickstoffatmosphäre, welcher zuvor durch eine 0,1 M KCl- bzw. 1 M TMACl-Lösung geleitet wurde, durchgeführt. Zur Überprüfung des thermodynamischen Gleichgewichts wurde bei der gewählten Mischzeit je eine alkalimetrische Titration acidimetrisch rücktitriert. Die Einwaagen der Liganden wurden basierend auf den Molmassen aus den durchgeführten CHN-Analysen berechnet. Aufgrund der Hygroskopie der Liganden dtpa-bmea und daptap wurde jeweils eine Ligandstammlösung verwendet, deren Konzentration aus sechs einzelnen Titrationen bestimmt wurde. Die Bestimmung der Metallkomplexstabilität erfolgte auf zwei Wegen, kontinuierlich oder diskontinuierlich (Batch-Verfahren). Für das Batch-Verfahren wurden jeweils 10 mL der Ligand-Metall-Lösungen mit unterschiedlichen Mengen an 1 M KOH bzw. 1M TMAOH in thermostatisierten Gefäßen bei 25 °C für einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen bis zur Einstellung des Gleichgewichts unter Stickstoffatmosphäre luftdicht verschlossen, aufbewahrt. Die Gleichgewichtseinstellung wurde dabei in vier Gefäßen in regelmäßigen Abständen durch pH-Messungen untersucht.

Gleichgewichtskonstanten (Konzentrationskonstanten) wurden aus den erhaltenen Messwerten mit dem Computerprogramm Hyperquad 2008^[150, 151] bestimmt. Der Fehler bzw. die Standardabweichung der Potentialmessung betrug 0.3 mV. Der Fehler bzw. die Standardabweichung der Volumenzugabe betrug 0.005 mL. Dabei ist der pH-Wert als negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration definiert. Für das Ionenprodukt des Wassers wird, sofern nicht anders vermerkt, der experimentell bestimmte Wert verwendet. Zur Auswertung der Metalltitrationen wurde ein Teilchenmodell bestimmt und mit vorgegebenen Konzentrationen für M, L und H sowie der pK_s -Werte des Liganden die $\log\beta$ -Werte gefittet. Eine Verfeinerung der Ligand- und Metallkonzentration wurde nicht vorgenommen, lediglich die Protonenkonzentration wurde in manchen Fällen verfeinert. Anhand des σ -Wertes kann hierbei über die Güte des Fits entschieden werden. Das Programm HySS2008^[152, 153] wurde zur Errechnung der Teilchenverteilungen und zur Simulation solcher verwendet.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Konditionierung des Kationenaustauscherharzes

100 g Kationenaustauscherharz DOWEX 50 W-X2 wurde in 500 mL Wasser über Nacht gequell und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Die Säule wurde mit 1 L Wasser und 500 mL 6 M HCl eluiert. Anschließend wurde die Säule erneut mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Eluats gewaschen. Nach jeder Verwendung der Säule wurde mit 1 L 6 M HCl konditioniert und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen.

AAV 2: Konditionierung des Anionenaustauscherharzes

100 g Anionenaustauscherharz DOWEX 2-X8 wurden in 500 mL Wasser über Nacht gequell und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Die Säule wurde mit 1 L Wasser und 1 L 1 M NaOH eluiert und anschließend bis zur neutralen Reaktion des Eluats mit Wasser gewaschen. Nach Verwendung der Säule wurde diese zur Aufbewahrung mit 1 L 1 M HCl in die Cl^- -Form überführt und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Eluats gewaschen. Vor erneuter Verwendung der Säule wurde diese wieder mit 1 M NaOH in die OH^- -Form gebracht und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Eluats gewaschen.

AAV 3: Konditionierung des SP-Sephadex

50 g SP-Sephadex wurden über Nacht in 500 mL Wasser gequell und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Es wurde mit 1 L Wasser gewaschen. Nach Verwendung der Säule wurde diese mit 1 L des Elutionsmittels gespült und anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Eluats gewaschen.

4.4 Isolierung der Liganden aus dem Kontrastmittel

Da die Liganden fosveset, dtpa-bmea und hp-do3a lediglich in Form ihrer Kontrastmittel zugänglich waren, mussten diese zunächst aus den Kontrastmitteln isoliert werden. Hierzu wurden sie mit drei Äquivalenten Oxalsäure-Dihydrat zur Fällung von Gadoliniumoxalat versetzt und mindestens 24 h gerührt. Während dtpa-bmea aufgrund seiner Instabilität bei RT umgesetzt wurde, erfolgte die Fällung im Fall von fosveset bei 70 °C und für hp-do3a bei 100 °C. Bei fosveset musste sehr genau auf die Einstellung des richtigen pH-Wertes geachtet werden, da der Ligand selbst im Sauren ausfällt und dann nicht vom ausgefallenen Gadoliniumoxalat abgetrennt werden kann. Ist der pH allerdings nicht sauer genug, fällt

Gadoliniumoxalat nicht vollständig aus. Der pH wurde unter Zuhilfenahme von KOH bei 3,5 eingestellt und nach Umsetzung der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde nun unter Rühren langsam 1 M HCl zugetropft, sodass der Ligand ausgefällt wurde, da eine Reinigung über Ionenaustauscher nicht erfolgreich war. Das im Säuren ausgefallene fosveset kann abfiltriert und getrocknet werden und mittels NMR-Spektroskopie auf das Vorhandensein von Gd^{3+} überprüft werden. Meist mussten noch ein oder zwei weitere Fällungen mit Oxalsäure durchgeführt werden, da noch geringe Mengen an Gd^{3+} vorhanden waren. Für hp-do3a und dtpa-bmea erfolgte nach Umsetzung mit Oxalsäure eine Filtration um das ausgefallene Gadoliniumoxalat abzutrennen. Nachdem das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt wurde, konnte es je auf einen Kationenaustauscher, der zuvor mit 6,0 M HCl konditioniert wurde, aufgetragen werden. Das Rohprodukt wurde anschließend mit jeweils 1,5 L Wasser und HCl in steigender Konzentration (0,5 M, 1,0 M, 6,0 M) vom Kationenaustauscher eluiert. Die reinen Liganden konnten als Hydrochloride aus der 1,0 M HCl-Fraktion durch Entfernen des Lösemittels isoliert werden, wobei für dtpa-bmea dies aufgrund der Empfindlichkeit über Gefriertrocknung erfolgte. Der Ligand fosveset enthielt noch einen geringen Anteil KCl. Der Anteil wurde von T. Frenzel (Bayer, Berlin) zu 0,0643 mol% bestimmt. Der HCl-Gehalt von hp-do3a und dtpa-bmea wurde titrimetrisch bestimmt.

Elementaranalysen:

$H_6\text{fosveset} \cdot 3,3 H_2O \cdot 0,064 KCl$

$C_{33}H_{44}Cl_{0,064}K_{0,064}N_3O_{14}P \cdot 3,3 H_2O$; $M=801,92 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	49,43	6,36	5,24
% gefunden	49,39	5,88	4,95

$H_3\text{hp-do3a} \cdot 3 HCl$

$C_{17}H_{35}Cl_3N_4O_7$; $M=513,84 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	39,74	6,87	10,90
% gefunden	39,88	6,65	10,73

H₃dtpa-bmea * 3,9 HCl

C₂₀H₃₇N₅O₁₀ * 3,9 HCl ; M=649,73 g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	36,97	6,35	10,78
% gefunden	37,02	6,28	10,34

4.5 Synthesevorschriften

Synthese von meso-1,2,3,4 Butan-tetrabenzosulfonat ^[107]

6,12 g meso-Erythrit (50 mmol) wurde in 250 mL absolutem Pyridin gelöst, im Eisbad auf 0 °C gekühlt und 53,5 g Benzolsulfonylchlorid über eine Stunde bei 0 °C zugetropft. Hierbei färbt sich die Lösung gelb und es fällt ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt, am nächsten Tag der Feststoff abgesaugt, in 400 mL 0,5 M HCl aufgerührt und erneut abgesaugt. Das erhaltene Produkt wurde bei 60 °C im Hochvakuum getrocknet. Die NMR-Spektroskopie des Produktes zeigt noch Verunreinigungen neben den Hauptsignalen. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 23,98 g (35,1 mmol, 70,2 %)

¹H-NMR (CDCl₃): 3,96 (m, 2H, CH₂), 4,11 (m, 2H, CH₂), 4,73 (m, 2H, CH), 7,49 (m, 8H), 7,62 (m, 4H), 7,73 (m, 8H)

¹³C-NMR (CDCl₃): 66,20, 75,60, 128,09, 128,10, 129,47, 129,53, 134,34, 134,62, 134,71, 134,87

Synthese von meso-1,2,3,4-Tetraazidobutan

12,16 g meso-1,2,3,4-Butan-tetrabenzosulfonat (17,8 mmol) und 6,95 g (106,9 mmol) NaN₃ wurden in 200 mL absolutem DMF über 4 h auf 100 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Hierbei färbt sich die Lösung dunkelbraun. Anschließend wurde mit 150 mL Wasser verdünnt und viermal mit je 150 mL Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden zweimal mit je 200 mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde aufgrund der Explosivität nicht isoliert und charakterisiert, sondern direkt weiter umgesetzt.

Synthese von 1,2R,3S,4-Tetraaminobutan-tetrahydrochlorid (etab*4 HCl)

Die Ether-Azid-Lösung wurde auf die Hälfte eingengt und mit 150 mL Ethanol verdünnt. Anschließend wurden 500 mg 10 % Pd/C zugegeben und im Autoklav bei 4 bar H₂-Druck 48 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung auf die Hälfte eingengt. Unter Rühren wurde 6 M HCl im Überschuss zugegeben, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser wurde abgesaugt und anschließend in 1 M HCl umkristallisiert. Als Produkt wurde ein weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,15 g (11,1 mmol, 43,78 % über drei Stufen)

Elementaranalyse: C₄N₄H₁₈Cl₄ * 1,1 H₂O ; M=283,84 g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	16,93	7,17	19,74
% gefunden	17,34	7,16	19,31

¹H-NMR (D₂O), pD<2: 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,62 (m, 2H, CH₂), 4,17 (m, 2H, CH)

¹³C-NMR (D₂O), pD<2: 41,41, 52,93

Synthese von 1,2R,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäureethylester

2,0 g etab * 4 HCl * 1,1 H₂O (7,05 mmol) und 30 g K₃PO₄ (14,13 mmol) wurden in 80 mL wasserfreiem ACN suspendiert und mit 33,5 mL Bromessigsäureethylester (300,1 mmol) versetzt. Es wurde 48 h bei 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde abfiltriert und das Filtrat mit 150 mL 1 M HCl versetzt. Die saure Lösung wurde zweimal mit je 75 mL Ether ausgeschüttelt. Die HCl-Phase wurde unter Rühren im Eisbad so lange mit fester NaOH versetzt bis die Lösung stark basisch war (pH 14). Die Lösung wurde viermal mit je 75 mL Ether ausgeschüttelt und die vereinigten Etherphasen einrotiert. Zurück bleibt ein zähes gelbes Öl. Ausbeute: 1,21 g

¹H-NMR (CDCl₃): 1,25 (t, 12H), 1,26 (t, 12H), 3,01 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,54 (s, 8H), 3,64 (s, 8H), 4,12 (q, 8H), 4,13 (q, 8H)

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,21, 53,74, 54,01, 54,69, 60,27, 60,33, 62,29, 171,42, 172,18

Synthese von 1,2R,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäure

1,21 g des Esters wurde in 100 mL 6M HCl gelöst und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung bis zur Trockne einrotiert. Es wurden ca. 75 mL Wasser

zugegeben und die Lösung auf einen Kationenaustauscher adsorbiert. Es wurde mit je 1 L Wasser, 0,25 M, 0,5 M und 1 M HCl eluiert. Alle Phasen zeigten nach kurzer Zeit eine Trübung und wurden vereint und bis auf etwa 150 mL eingengt. Der weiße ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute: 0,710 g (1,18 mmol, 16,73 % über zwei Stufen)

Elementaranalyse: $C_{20}N_4O_{16}H_{30} \cdot 1,1 H_2O$; $M=602,29$ g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	39,88	5,39	9,30
% gefunden	39,83	5,15	9,20

1H -NMR (D_2O): $pD=14$; 2,59 (m, 2H, CH), 2,81 (m, 2H), 3,02 (m, 6H), 3,21 (d, 4H, $J=16,63$ Hz), 3,34 (d, 4H), 3,47 (d, 4H, $J=16,63$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O): $pD=14$; 57,85, 59,00, 61,73, 62,04, 182,51, 183,20

Synthese von threo-1,2,3,4-Butan-tetrabenzosulfonat

6,0 g Threit (49,2 mmol) wurden in 300 mL absolutem Pyridin gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden über eine Stunde 52,06 g Benzolsulfonylchlorid (294,8 mmol) zugetropft und bei RT bis zum nächsten Tag gerührt. Während der Reaktion färbte sich die Lösung orange und ein weißer Feststoff fiel aus. Dieser wurde abgesaugt und die orange Lösung unter Rühren auf eine Mischung aus HCl_{conc} /Eis (300 mL / 460 g) gegeben. Das entstandene orangene Öl wurde durch Abdekantieren der Lösung isoliert und mit Methanol/Aceton (360 mL / 72 mL) versetzt. Über Nacht entstand aus dem Öl dabei ein weißer Feststoff, welcher abgesaugt wurde und in 500 mL 0,5 M HCl aufgerührt und erneut abgesaugt wurde. Das Produkt wurde bei 60 °C im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 21,02 g

1H -NMR ($CDCl_3$): 4,09 (m, 4H, CH_2), 4,80 (m, 2H, CH), 7,55 (m, 8H), 7,69 (m, 4H), 7,78 (m, 8H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 66,03, 75,05, 127,90, 128,16, 129,52, 129,54, 134,37, 134,60, 134,75, 134,90

Synthese von threo-1,2,3,4-Tetraazido-butan

10,98 g threo-1,2,3,4-Butan-tetrabenzosulfonat (16,08 mmol) und 6,28 g NaN_3 (96,4 mmol) wurden in 200 mL absolutem DMF gelöst und über vier Stunden auf 100 °C erhitzt. Die rote Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit 150 mL Wasser verdünnt. Es wurde viermal mit je 150 mL Ether extrahiert und die vereinigten Ether-Phasen zweimal mit je 200 mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde aufgrund der Explosivität nicht isoliert und charakterisiert, sondern direkt weiter umgesetzt.

Synthese von threo-1,2S,3S,4-Tetraaminobutan-tetrahydrochlorid (ttab * 4HCl)

Die Ether-Azid-Lösung wurde auf etwa 250 mL eingengt und mit 150 mL Ethanol versetzt. Die Lösung wurde mit 400 mg Pd/C 10 % versetzt und im Autoklav bei 4 bar H_2 -Druck über 48 h hydriert. Im Anschluss wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung auf die Hälfte eingengt. Durch Zugabe von 6 M HCl unter Rühren wurde ein weißer Niederschlag ausgefällt. Es wurde so viel HCl zugegeben, bis die Fällung vollständig ist. Der Niederschlag wurde abfiltriert und in 1 M HCl umkristallisiert.

Ausbeute: 3,21 g (11,38 mmol, 44,27 % über drei Stufen)

Elementaranalyse: $\text{C}_4\text{N}_4\text{H}_{18}\text{Cl}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; $M=282,04$ g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	17,03	7,15	19,87
% gefunden	17,51	7,18	19,46

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 3.40 (m, 2H, CH_2), 3.60 (m, 2H, CH_2), 3.93 (m, 2H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 42,65, 52,97

Synthese von 1,2S,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäureethylester

1,4 g ttab * 4 HCl (4,96 mmol) und 21 g K_3PO_4 (98,93 mmol) wurden in 55 mL wasserfreiem ACN suspendiert und mit 23,1 mL Bromessigsäureethylester (208,9 mmol) versetzt. Es wurde 48 h bei 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde abfiltriert und das Filtrat mit 100 mL 1 M HCl versetzt. Die saure Lösung wurde zweimal mit je 75 mL Ether ausgeschüttelt. Die HCl-Phase wurde unter Rühren im Eisbad so lange mit fester NaOH versetzt bis die Lösung stark basisch war (pH 14). Die Lösung wurde zweimal mit je 75 mL Ether ausgeschüttelt und die vereinigten Etherphasen einrotiert. Zurück blieb ein zähes gelbes Öl.

Ausbeute: 2,31 g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, 12H), 1,26 (t, 12H), 3,02 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,54 (m, 12H),
3,79 (d, 4H), 4,11 (m, 16H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,16, 14,23, 53,15, 54,33, 54,42, 60,21, 60,24, 171,39, 172,31

Synthese von 1,2S,3S,4-Tetraaminobutanooctaessigsäure

2,31 g des Esters wurde in 100 mL 6 M HCl gelöst und 20 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde die Lösung bis zur Trockne einrotiert. Es wurden ca. 75 mL Wasser zugegeben und die Lösung auf einen Kationenaustauscher adsorbiert. Es wurde mit je 1,5 L Wasser, 0,25 M und 1 M HCl eluiert. Die 1 M Fraktion wurde bis zur Trockne einrotiert. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,55 g (2,44 mmol, 49,19 % über zwei Stufen)

Da der Ligand noch geringe Verunreinigungen enthält wurde er für die Untersuchungen mittels potentiometrischer Titration zur Aufreinigung zunächst noch einmal gelöst und auskristallisiert. Hierzu wurden 1,5 g ttaboa in 25 mL Wasser gelöst. Nach einigen Tagen konnten die entstandenen Kristalle abfiltriert und getrocknet werden.

Ausbeute: 1,05 g (1,65 mmol, 33,35 % über drei Stufen)

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{H}_{30} \cdot 2,9 \text{H}_2\text{O}$; $M=634,71 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	37,85	5,69	8,83
% gefunden	37,89	5,14	8,26

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , NaOD, $\text{pD}=3,5$): 3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,64 (d, $J=17,61 \text{ Hz}$, 4H),
3,71 (d, $J=17,61 \text{ Hz}$, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,89 (d, $J=16,63 \text{ Hz}$, 4H), 3,98 (d, $J=16,63 \text{ Hz}$, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , NaOD, $\text{pD}=3,5$): 56,42, 59,14, 61,09, 173,57, 178,76

Synthese von 3,5-Diaminopyridin-dihydrobromid

5 g Dibrompyridin (22 mmol), 0,17 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (6,8 mmol), 0,27 g Kupferpulver (4 mmol) und 35 mL 25%-ige Ammoniaklösung wurden in einem Bombenrohr für 18 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Rohr geöffnet und die Lösung mit ca. 3 g Magnesiumpulver entkupfert. Hierzu wurde die Suspension für ca. 30 min auf 80 °C erhitzt und anschließend 2 h bei RT gerührt. Das entstandene Kupfer und überschüssige Magnesiumpulver wurden abfiltriert und der Vorgang wiederholt, bis eine klare hellbraune Lösung entsteht. Nach Abfiltrieren wird die klare hellbraune Lösung bis zur Trockne einrotiert und der entstandene Feststoff im Vakuum getrocknet. Zu dem braunen Feststoff wurden ca. 100 mL 48%-ige Bromwasserstoffsäure gegeben. Hierbei entstand aus dem Rückstand ein beiger Feststoff, welcher abgesaugt und im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 5,38 g (19,86 mmol, 90,25 %)

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{Br}_2$; $M=270,95 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	22,16	3,35	15,51
% gefunden	22,64	3,06	15,13

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 7,19 (td, $J=2,20 \text{ Hz}$, 0,98 Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=2,20 \text{ Hz}$, 0,98 Hz, 2 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 119,79, 123,41, 146,66

Synthese von *cis*-3,5-Diaminopiperidin-trihydrochlorid (dapi*3HCl)

17,6 g (65 mmol) 3,5-Diaminopyridin-dihydrobromid wurden in 200 mL Wasser gelöst, mit 1 g Rhodium (5 %) auf Kohlenstoff versetzt und im Autoklav bei 5 bar Wasserstoffdruck 24 h hydriert.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das klare, fast farblose Filtrat wurde mit 400 mL Wasser verdünnt. Die Lösung wurde auf einen stark sauren Kationentauscher gegeben und mit 1 L Wasser, 1 L 0,5 M HCl und mit 1 L 3 M HCl eluiert. Die letzte Fraktion wurde bis zur Trockne einrotiert. Ausbeute: 7,21 g (32,1 mmol, 44,6 % über zwei Stufen)

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{N}_3\text{H}_{13} \cdot 3 \text{HCl}$; $M=224,56 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	26,74	7,18	18,71
% gefunden	26,42	6,71	18,90

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 1,99 (m, 1H), 2,71(m, 1 H), 3,21 (m, 2H), 3,85 (m, 4H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 33,66, 46,45, 46,89

Synthese von *cis*-3,5-Diaminopiperidin- $\text{N,N}^t,\text{N}^{tt}$ -tripropionsäure (dapitp)

1,50 g (6,68 mmol) dapi * 3 HCl wurde in 100 mL Methanol suspendiert und mit 2,70 g (4 äq, 26,72 mmol) Triethylamin versetzt. Es wurden 3,54 g (10 äq, 66,8 mmol) Acrylnitril zugegeben und die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde abrotiert, der Rückstand in 10 mL 25%-iger NaOH gelöst und 4 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde bis zum nächsten Tag bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 6 M HCl auf einen pH-Wert von 1 gebracht und auf einen Kationenaustauscher gegeben. Es wurde mit 1 L Wasser, 1 L 0,5 M HCl, 1 L 1 M HCl und 1 L 3 M HCl eluiert. In der 3 M Fraktion befand sich das Produkt. Ausbeute: 2,50 g

Aufreinigung von *cis*-3,5-Diaminopiperidin- $\text{N,N}^t,\text{N}^{tt}$ -tripropionsäure (dapitp) über anionische Sephadex

500 mg aufzureinigendes dapitp wurden mit 0,617 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (ca. 2 äq) versetzt und der pH auf 7 mit KOH eingestellt. Dabei bildete sich eine dunkelblaue Lösung. Die Lösung wurde auf die Säule aufgetragen und anschließend mit 0,1 M KCl-Lösung eluiert. Es bildeten sich neben der CuCl_2 -Bande eine sehr schwache Bande und eine starke Bande. Die Konzentration der Lösung wurde nach und nach auf 0,3 M KCl erhöht, sodass eine gute Trennung erreicht wurde. Die starke Bande wurde aufgefangen, einrotiert, anschließend mit HCl gelöst und auf einen Kationenaustauscher aufgetragen. Es wurde mit 2 L Wasser und anschließend mit je 1 L 0,5 M und 1 M HCl eluiert. Das Produkt befindet sich in der 1 M Fraktion. Ausbeute: 355 mg (0,81 mmol, 60,58 % über zwei Stufen)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{N}_3\text{O}_6\text{H}_{23} \cdot 2,8 \text{HCl} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$; $M=438,65 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	38,33	6,11	9,58
% gefunden	38,44	6,05	9,38

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 1,67 (q, $J=11,25 \text{ Hz}$, 1 H), 2,38 (t, 2 H), 2,49 (t, $J=7,34 \text{ Hz}$, 2 H), 2,61 (t, 4 H), 2,73 (d, $J=11,25 \text{ Hz}$, 1 H), 2,93 (t, $J=7,34 \text{ Hz}$, 2 H), 3,26 – 3,41 (m, 6 H), 3,42 – 3,52 (m, 2 H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), $\text{pD}<2$: 32,20, 35,16, 35,98, 45,19, 54,78, 55,21, 56,22

Synthese von *cis*-3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (dapita)

2,0 g dapi * 3 HCl (8,9 mmol) und 16,95 g K₃PO₄ (80 mmol) wurden in 85 mL Acetonitril suspendiert und mit 17,83 g Bromessigsäureethylester (160 mmol) versetzt. Es wurde 48 h bei 70 °C erhitzt. Die Lösung wurde abfiltriert und am Rotationsverdampfer das Lösemittel entfernt. Die erhaltene Lösung wurde mit 90 mL 3 M HCl versetzt. Die saure Lösung wurde zweimal mit je 70 mL Ether ausgeschüttelt. Die HCl-Phase wurde unter Rühren im Eisbad so lange mit fester NaOH versetzt bis die Lösung stark basisch war (pH 14). Die Lösung wurde viermal mit je 70 mL Ether ausgeschüttelt und die vereinigten Etherphasen einrotiert. Zurück blieb ein zähes gelbes Öl, welches in 100 mL 6 M HCl 24 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Anschließend wurde das Lösemittel entfernt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und auf einen Kationentauscher gegeben. Es wurde mit 1 L Wasser, 2 L 0,5 M HCl und 1,5 L 3 M HCl eluiert. Die 3 M Fraktion wurde bis zur Trockne einrotiert. Ausbeute: 2,7 g (5,3 mmol, 59,8 % über eine Stufe)

Elementaranalyse: C₁₃N₃O₈H₂₁ * 3 HCl * 2,8 H₂O ; M=507,15 g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	30,79	5,88	8,29
% gefunden	30,84	5,71	8,02

¹H-NMR (D₂O), pD<2: 1,88 (q, *J*=11,74 Hz, 1 H), 2,54 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H), 3,07 (t, *J*=11,98 Hz, 2 H), 3,57 – 3,65 (m, 2 H), 3,70 (d, *J*=11,98 Hz, 2 H), 3,95 (s, 8 H)

¹³C-NMR (D₂O), pD<2: 28,81, 45,32, 55,69, 59,70, 173,87

Synthese von *cis*-3,5-Diaminopiperidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N'-propionsäure (dapitap)

500 mg (1,05 mmol) dapita wurden in 30 mL Methanol gelöst und mit 2 mL (10,5 mmol, 10 äq) Triethylamin versetzt. Anschließend wurden 0,3 mL (3,15 mmol, 3,0 äq) Acrylnitril hinzugefügt und die Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,1 mL einer 25 %-igen NaOH-Lösung wurde die Reaktionslösung für 4 h unter Rückfluss und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 3 M HCl angesäuert und auf einem Kationentauscher adsorbiert, mit 2 L Wasser, je 1 L 0,25 M, 1 M und 6 M HCl eluiert. Im Eluat der 1 M HCl-Fraktion, welches am Rotationsverdampfer eingeeengt und unter Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet wurde, befand sich das Produkt als gelber Feststoff.

Ausbeute: 404 mg (0,69 mmol, 66 % über eine Stufe)

Elementaranalyse: $C_{16}N_3O_{10}H_{25} \cdot 2,9 HCl \cdot 2,9 H_2O$ $M=577,365$ g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	33,28	5,88	7,28
% gefunden	33,31	5,89	7,16

1H -NMR (D_2O), $pD < 2$: 1,74 (q, $J=12,23$ Hz, 1 H), 2,43 (d, $J=12,23$ Hz, 1 H), 2,94 (t, $J=6,60$ Hz, 2 H), 3,04 (t, $J=11,25$ Hz, 2 H), 3,37 – 3,52 (m, 2 H), 3,56 (t, $J=6,60$ Hz, 2 H), 3,74 (d, $J=11,25$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 8 H)

^{13}C -NMR (D_2O), $pD < 2$: 30,46, 31,58, 55,17, 55,78, 56,25, 58,98, 176,44, 176,77

Synthese von *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (dapta)

Zunächst wurde der Ligand *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin (dap) nach der Vorschrift von Kuppert synthetisiert. Anschließend wurden 2,5 g $dap \cdot 3 HCl$ (11,9 mmol) in 100 mL wasserfreiem Acetonitril mit 50 g K_3PO_4 (236 mmol) suspendiert und mit 39,5 mL Bromessigsäureethylester (355 mmol) versetzt. Es wurde bei 80 °C für 48 h erhitzt, im Anschluss der Feststoff abfiltriert und mit 50 mL Acetonitril nachgespült. Nach Abrotieren des Lösemittels wurde der Rückstand in 150 mL 1 M HCl aufgenommen und zwei Mal mit je 75 mL Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit festem NaOH unter Kühlung im Eisbad bis pH 14 versetzt. Anschließend wurde die Lösung dreimal mit je 75 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherphasen am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Zurück blieb ein zähes gelbes Öl, welches in 150 mL 6 M HCl aufgenommen und 24 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach Einengen der Lösung wurde diese auf einen Kationenaustauscher adsorbiert und mit je 1,5 L Wasser, 0,5 M, 1M und 6 M HCl eluiert. In der 1 M Phase befindet sich das Produkt und nach Einrotieren wurde ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute: 1,51 g (3,4 mmol, 28,7 % über eine Stufe)

Elementaranalyse: $C_{12}N_3H_{19}O_8 \cdot 3 HCl$; $M=442,68$ g/mol

Anteil	C	H	N
% berechnet	32,56	5,01	9,49
% gefunden	32,82	5,10	9,61

1H -NMR (D_2O), $pD < 2$: 3,69 (dd, $J=12,96, 6,60$ Hz, 2 H), 3,83 (dd, $J=12,96, 6,60$ Hz, 2 H), 3,98 (d, $J=12,96, 4$ H), 4,07 (d, $J=12,96, 4$ H), 4,38 – 4,47 (m, 2 H)

^{13}C -NMR (D_2O), $\text{pD} < 2$: 47,95, 57,55, 64,95, 175,30

Synthese von *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure (daptap)

0,630 g dapta * 3 HCl (0,14 mmol) wurden in 25 mL Methanol suspendiert und mit 2,01 mL Triethylamin (1,4 mmol) deprotoniert. Anschließend wurden 0,96 mL Acrylnitril (1,4 mmol) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach Einrotieren wurde der Rückstand in 20 mL 25%-iger NaOH aufgenommen, für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt und bis zum nächsten Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einrotieren des Lösemittels wurde der Rückstand in wenig 3 M HCl aufgenommen und das Produkt auf einen Kationenaustauscher adsorbiert. Es wurde mit je 1 L Wasser, 0,25 M HCl und 1 M HCl eluiert und die 1 M Fraktion einrotiert. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute 0,610 g

Aufreinigung von *cis*-3,4-Diaminopyrrolidin-N,N,N',N'-tetraessigsäure-N''-propionsäure (daptap) über anionische Sephadex

Da das Produkt ca. 5-10 % Verunreinigung besitzt, erfolgte eine Aufreinigung mittels anionischer Sephadexsäule. 600 mg daptap wurden mit 0,284 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (etwa 2 äq) in etwa 10 mL Wasser gelöst und mit KOH ein pH von 7 eingestellt. Die Lösung färbte sich hierbei dunkelblau. Nach Auftragen auf die Sephadexsäule wurde mit 0,1 M KCl-Lösung eluiert. Es bildeten sich neben einer CuCl_2 -Bande zwei sehr schwache Banden und eine starke Bande aus. Die Konzentration der KCl-Lösung wird schrittweise auf 0,5 M erhöht, sodass eine saubere Trennung der Banden erfolgt. Die starke Bande wurde aufgefangen und auf ca. 400 mL eingeengt. Durch Zugabe von Ethanol wird unter Rühren ein Teil des KCl ausgefällt, da die Salzkonzentration sehr hoch ist und die Aufreinigung über Kationenaustauscher dadurch gestört ist. Nach Abfiltrieren von KCl wurde die Lösung einrotiert und anschließend in ca. 100 mL 1 M HCl aufgenommen. Durch Zugabe von Na_2S -Lösung wurde unter Rühren Cu^{2+} als CuS ausgefällt, da der Ligand und Cu^{2+} zum großen Teil in der gleichen Fraktion eluiert werden. Nach Abfiltrieren von CuS wurde die Lösung noch einmal eingeengt und auf einen Kationenaustauscher aufgetragen. Es wurde mit 2 L Wasser, 2 L 0,25 M HCl und 1 L 1 M HCl eluiert und die 1 M Fraktion einrotiert. Es kann aus der 1 M Fraktion ein gelblicher Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 450 mg (0,87 mmol, 62 % über zwei Stufen)

Elementaranalyse: $C_{15}N_3O_{10}H_{23} \cdot 3 HCl \cdot 0,3 H_2O$; $M=520,14 \text{ g/mol}$

Anteil	C	H	N
% berechnet	34,64	5,16	8,08
% gefunden	34,71	5,56	8,00

1H -NMR (D_2O), $pD < 2$: 2,92 (t, $J=6,60 \text{ Hz}$, 1H), 3,64 (t, $J=6,60 \text{ Hz}$, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,91 (d, $J=18,10 \text{ Hz}$, 2H), 3,97 (d, $J=18,10 \text{ Hz}$, 2H), 4,00 (m, 1 H), 4,28 (m, 1H)

^{13}C -NMR (D_2O), $pD < 2$: 32,62, 54,54, 56,97, 57,36, 63,72, 176,43, 176,56

Synthese von $H_8ttaboa \cdot 5 H_2O$

100 mg $H_8ttaboa$ wurden in ca. 2 mL H_2O in der Hitze gelöst. Die entstandene Lösung hat einen stark sauren pH-Wert. Nach wenigen Tagen bildeten sich Einkristalle, welche röntgenkristallographisch untersucht werden konnten.

Synthese von $K_2H_6etaboa \cdot 3 H_2O$

100 mg $H_8etaboa$ wurden in ca. 2 mL H_2O suspendiert und unter Rühren erhitzt. Es wurde tropfenweise 1 M KOH zugesetzt bis der Niederschlag sich gerade löst (pH der Lösung ca. 4). Nach wenigen Tagen bildeten sich Einkristalle, welche röntgenkristallographisch untersucht werden konnten.

Synthese von $dapita \cdot 3 HCl \cdot 5 H_2O$

100 mg $dapita \cdot 3 HCl$ wurden in ca. 2 mL Wasser gelöst. Hierbei entstand eine stark saure Lösung, aus welcher sich nach einigen Tagen Einkristalle bildeten, welche röntgenkristallographisch untersucht werden konnten.

H₈ttaboa * 5 H₂O

Operator	Dr. V. Huch	
Summenformel	C ₂₀ H ₄₀ N ₄ O ₂₁	
Molmasse	672.56	
Temperatur	162(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Zellkonstanten	a = 11.470(2) Å	α = 90°.
	b = 15.025(4) Å	β = 92.673(7)°.
	c = 17.183(3) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	2958.0(10) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.510 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.137 mm ⁻¹	
F(000)	1424	
Kristallgröße	0.21 x 0.20 x 0.15 mm ³	
Theta-Bereich	1.78 to 26.48°.	
hkl-Bereich	-13<=h<=14, -18<=k<=18, -21<=l<=16	
Gemessene Reflexe	43785	
Unabhängige Reflexe	6024 [R(int) = 0.0636]	
Vollständigkeit bis theta = 26.48°	98.2 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max. und min. Transmission	0.9792 and 0.9720	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	6024 / 17 / 461	
Goodness-of-fit gegen F ²	1.037	
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0590, wR2 = 0.1370	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.1054, wR2 = 0.1622	
Restelektronendichte/größte Lücke	0.476 und -0.271 e.Å ⁻³	

Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²x 10³). U(eq) = 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors

	x	y	z	U(eq)
O N(1)	5094(2)	1800(2)	3656(1)	15(1)
N(2)	5907(2)	3396(2)	4281(1)	15(1)
N(3)	8132(2)	3412(2)	5355(1)	14(1)
N(4)	8949(2)	1808(2)	5995(1)	14(1)
O(1)	5382(2)	2321(2)	1599(1)	26(1)
O(2)	3822(2)	2171(2)	2327(1)	25(1)
(3)	2832(2)	346(1)	4370(1)	25(1)
O(4)	3508(2)	1657(2)	4829(1)	24(1)
O(5)	3505(2)	3287(2)	3918(1)	23(1)
O(6)	3125(2)	3847(2)	5095(1)	24(1)

O(7)	5345(2)	3988(2)	2648(1)	33(1)
O(8)	4855(2)	5159(2)	3355(2)	40(1)
O(9)	8628(2)	3829(2)	7054(1)	34(1)
O(10)	9227(2)	5056(2)	6520(1)	32(1)
O(11)	10478(2)	3249(1)	5779(1)	21(1)
O(12)	11009(2)	3938(2)	4702(1)	26(1)
O(13)	10494(2)	1627(1)	4776(1)	23(1)
O(14)	11276(2)	386(1)	5302(1)	20(1)
O(15)	10175(2)	2201(2)	7329(1)	24(1)
O(16)	8628(2)	2130(2)	8074(1)	28(1)
C(1)	5976(2)	1775(2)	4337(2)	16(1)
C(2)	6682(2)	2640(2)	4422(2)	14(1)
C(3)	7372(2)	2649(2)	5224(2)	13(1)
C(4)	8075(2)	1779(2)	5310(2)	14(1)
C(5)	5691(3)	1845(2)	2899(2)	18(1)
C(6)	4938(3)	2138(2)	2203(2)	18(1)
C(7)	4301(3)	1009(2)	3688(2)	18(1)
C(8)	3502(3)	1039(2)	4366(2)	18(1)
C(9)	5077(3)	3605(2)	4864(2)	19(1)
C(10)	3824(3)	3568(2)	4562(2)	17(1)
C(11)	6353(3)	4168(2)	3868(2)	19(1)
C(12)	5439(3)	4498(2)	3269(2)	22(1)
C(13)	7733(3)	4158(2)	5812(2)	19(1)
C(14)	8565(3)	4339(2)	6507(2)	22(1)
C(15)	9004(2)	3621(2)	4803(2)	17(1)
C(16)	10249(3)	3598(2)	5138(2)	17(1)
C(17)	9785(2)	1040(2)	5969(2)	16(1)
C(18)	10564(3)	1044(2)	5277(2)	17(1)
C(19)	8336(3)	1788(2)	6745(2)	17(1)
C(20)	9072(3)	2063(2)	7454(2)	19(1)
O(17)	1535(2)	2194(2)	3449(1)	27(1)
O(18)	8587(4)	5337(3)	2371(2)	81(1)
O(19)	2462(2)	2267(2)	6187(1)	26(1)
O(20)	2004(3)	5708(2)	1492(2)	45(1)
O(21)	3663(3)	4418(2)	1618(2)	69(1)

Bindungslängen [Å] und Winkel [°].

N(1)-C(7)	1.498(4)	O(17)-H(31)	0.835(18)	C(8)-C(7)-H(7A)	108.9
N(1)-C(5)	1.501(4)	O(17)-H(32)	0.843(18)	N(1)-C(7)-H(7B)	108.9
N(1)-C(1)	1.510(4)	O(18)-H(33)	0.85(2)	C(8)-C(7)-H(7B)	108.9
N(1)-H(23)	0.873(18)	O(18)-H(34)	0.87(2)	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.8
N(2)-C(9)	1.448(4)	O(19)-H(35)	0.847(18)	O(4)-C(8)-O(3)	126.5(3)
N(2)-C(2)	1.456(4)	O(19)-H(36)	0.846(18)	O(4)-C(8)-C(7)	122.5(3)
N(2)-C(11)	1.465(4)	O(20)-H(37)	0.866(19)	O(3)-C(8)-C(7)	111.1(3)
N(3)-C(15)	1.444(4)	O(20)-H(48)	0.862(19)	N(2)-C(9)-C(10)	113.7(2)
N(3)-C(3)	1.452(4)	O(21)-H(39)	0.856(19)	N(2)-C(9)-H(9A)	108.8

N(3)-C(13)	1.454(4)	O(21)-H(40)	0.84(2)	C(10)-C(9)-H(9A)	108.8
N(4)-C(19)	1.498(4)	C(7)-N(1)-C(5)	111.7(2)	N(2)-C(9)-H(9B)	108.8
N(4)-C(17)	1.502(4)	C(7)-N(1)-C(1)	109.8(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	108.8
N(4)-C(4)	1.511(4)	C(5)-N(1)-C(1)	110.8(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.7
N(4)-H(24)	0.912(18)	C(7)-N(1)-H(23)	106(2)	O(5)-C(10)-O(6)	125.1(3)
O(1)-C(6)	1.209(3)	C(5)-N(1)-H(23)	106(2)	O(5)-C(10)-C(9)	124.3(3)
O(2)-C(6)	1.308(4)	C(1)-N(1)-H(23)	113(2)	O(6)-C(10)-C(9)	110.6(3)
O(2)-H(25)	0.840(18)	C(9)-N(2)-C(2)	118.1(2)	N(2)-C(11)-C(12)	110.0(2)
O(3)-C(8)	1.294(4)	C(9)-N(2)-C(11)	114.7(2)	N(2)-C(11)-H(11A)	109.7
O(3)-H(26)	0.871(18)	C(2)-N(2)-C(11)	118.3(2)	C(12)-C(11)-H(11A)	109.7
O(4)-C(8)	1.222(4)	C(15)-N(3)-C(3)	119.9(2)	N(2)-C(11)-H(11B)	109.7
O(5)-C(10)	1.224(4)	C(15)-N(3)-C(13)	115.6(2)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.7
O(6)-C(10)	1.314(4)	C(3)-N(3)-C(13)	119.4(2)	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.2
O(6)-H(27)	0.854(18)	C(19)-N(4)-C(17)	109.6(2)	O(8)-C(12)-O(7)	123.6(3)
O(7)-C(12)	1.315(4)	C(19)-N(4)-C(4)	110.4(2)	O(8)-C(12)-C(11)	123.6(3)
O(7)-H(28)	0.92(5)	C(17)-N(4)-C(4)	110.9(2)	O(7)-C(12)-C(11)	112.8(3)
O(8)-C(12)	1.211(4)	C(19)-N(4)-H(24)	108.9(19)	N(3)-C(13)-C(14)	111.1(2)
O(9)-C(14)	1.210(4)	C(17)-N(4)-H(24)	106(2)	N(3)-C(13)-H(13A)	109.4
O(10)-C(14)	1.318(4)	C(4)-N(4)-H(24)	111(2)	C(14)-C(13)-H(13A)	109.4
O(10)-H(29)	0.845(18)	C(6)-O(2)-H(25)	109(2)	N(3)-C(13)-H(13B)	109.4
O(11)-C(16)	1.236(4)	C(8)-O(3)-H(26)	114(2)	C(14)-C(13)-H(13B)	109.4
O(12)-C(16)	1.282(4)	C(10)-O(6)-H(27)	116(2)	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.0
O(13)-C(18)	1.228(4)	C(12)-O(7)-H(28)	107(3)	O(9)-C(14)-O(10)	119.4(3)
O(14)-C(18)	1.282(3)	C(14)-O(10)-H(29)	115(3)	O(9)-C(14)-C(13)	120.6(3)
O(15)-C(20)	1.310(4)	C(20)-O(15)-H(30)	115(3)	O(10)-C(14)-C(13)	120.0(3)
O(15)-H(30)	0.821(18)	N(1)-C(1)-C(2)	112.7(2)	N(3)-C(15)-C(16)	114.5(2)
O(16)-C(20)	1.206(4)	N(1)-C(1)-H(1A)	109.1	N(3)-C(15)-H(15A)	108.6
C(1)-C(2)	1.534(4)	C(2)-C(1)-H(1A)	109.1	C(16)-C(15)-H(15A)	108.6
C(1)-H(1A)	0.9900	N(1)-C(1)-H(1B)	109.1	N(3)-C(15)-H(15B)	108.6
C(1)-H(1B)	0.9900	C(2)-C(1)-H(1B)	109.1	C(16)-C(15)-H(15B)	108.6
C(2)-C(3)	1.558(4)	H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8	H(15A)-C(15)-H(15B)	107.6
C(2)-H(2)	10.000	N(2)-C(2)-C(1)	109.2(2)	O(11)-C(16)-O(12)	124.6(3)
C(3)-C(4)	1.539(4)	N(2)-C(2)-C(3)	114.9(2)	O(11)-C(16)-C(15)	120.3(3)
C(3)-H(3)	10.000	C(1)-C(2)-C(3)	109.7(2)	O(12)-C(16)-C(15)	115.0(3)
C(4)-H(4A)	0.9900	N(2)-C(2)-H(2)	107.6	N(4)-C(17)-C(18)	114.7(2)
C(4)-H(4B)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2)	107.6	N(4)-C(17)-H(17A)	108.6
C(5)-C(6)	1.508(4)	C(3)-C(2)-H(2)	107.6	C(18)-C(17)-H(17A)	108.6
C(5)-H(5A)	0.9900	N(3)-C(3)-C(4)	110.4(2)	N(4)-C(17)-H(17B)	108.6
C(5)-H(5B)	0.9900	N(3)-C(3)-C(2)	114.8(2)	C(18)-C(17)-H(17B)	108.6
C(7)-C(8)	1.518(4)	C(4)-C(3)-C(2)	108.6(2)	H(17A)-C(17)-H(17B)	107.6
C(7)-H(7A)	0.9900	N(3)-C(3)-H(3)	107.6	O(13)-C(18)-O(14)	126.5(3)

C(7)-H(7B)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3)	107.6	O(13)-C(18)-C(17)	122.0(3)
C(9)-C(10)	1.507(4)	C(2)-C(3)-H(3)	107.6	O(14)-C(18)-C(17)	111.5(2)
C(9)-H(9A)	0.9900	N(4)-C(4)-C(3)	112.0(2)	N(4)-C(19)-C(20)	115.0(2)
C(9)-H(9B)	0.9900	N(4)-C(4)-H(4A)	109.2	N(4)-C(19)-H(19A)	108.5
C(11)-C(12)	1.518(4)	C(3)-C(4)-H(4A)	109.2	C(20)-C(19)-H(19A)	108.5
C(11)-H(11A)	0.9900	N(4)-C(4)-H(4B)	109.2	N(4)-C(19)-H(19B)	108.5
C(11)-H(11B)	0.9900	C(3)-C(4)-H(4B)	109.2	C(20)-C(19)-H(19B)	108.5
C(13)-C(14)	1.519(4)	H(4A)-C(4)-H(4B)	107.9	H(19A)-C(19)-H(19B)	107.5
C(13)-H(13A)	0.9900	N(1)-C(5)-C(6)	115.7(2)	O(16)-C(20)-O(15)	125.7(3)
C(13)-H(13B)	0.9900	N(1)-C(5)-H(5A)	108.4	O(16)-C(20)-C(19)	119.6(3)
C(15)-C(16)	1.515(4)	C(6)-C(5)-H(5A)	108.4	O(15)-C(20)-C(19)	114.8(3)
C(15)-H(15A)	0.9900	N(1)-C(5)-H(5B)	108.4	H(31)-O(17)-H(32)	111(4)
C(15)-H(15B)	0.9900	C(6)-C(5)-H(5B)	108.4	H(33)-O(18)-H(34)	109(6)
C(17)-C(18)	1.521(4)	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.4	H(35)-O(19)-H(36)	109(4)
C(17)-H(17A)	0.9900	O(1)-C(6)-O(2)	125.8(3)	H(37)-O(20)-H(48)	111(4)
C(17)-H(17B)	0.9900	O(1)-C(6)-C(5)	119.9(3)	H(39)-O(21)-H(40)	92(5)
C(19)-C(20)	1.507(4)	O(2)-C(6)-C(5)	114.3(2)		
C(19)-H(19A)	0.9900	N(1)-C(7)-C(8)	113.2(2)		
C(19)-H(19B)	0.9900	N(1)-C(7)-H(7A)	108.9		

Anisotropische Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der anisotropische Auslenkungsfaktorexponent nimmt die Form an:

$$-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	13(1)	16(1)	16(1)	-1(1)	1(1)	-2(1)
N(2)	12(1)	16(1)	16(1)	2(1)	0(1)	2(1)
N(3)	12(1)	14(1)	17(1)	-2(1)	4(1)	-2(1)
N(4)	14(1)	15(1)	13(1)	2(1)	0(1)	0(1)
O(1)	29(1)	33(1)	15(1)	1(1)	3(1)	-3(1)
O(2)	19(1)	36(1)	19(1)	6(1)	-1(1)	-1(1)
O(3)	22(1)	22(1)	32(1)	-6(1)	13(1)	-7(1)
O(4)	23(1)	23(1)	26(1)	-7(1)	8(1)	-6(1)
O(5)	18(1)	30(1)	19(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
O(6)	13(1)	27(1)	31(1)	-6(1)	4(1)	1(1)
O(7)	43(2)	33(1)	23(1)	-1(1)	-10(1)	4(1)
O(8)	45(2)	26(1)	49(2)	-1(1)	-11(1)	13(1)
O(9)	55(2)	27(1)	19(1)	2(1)	0(1)	-2(1)
O(10)	37(2)	27(1)	32(1)	5(1)	-11(1)	-11(1)
O(11)	16(1)	27(1)	20(1)	5(1)	-3(1)	-1(1)
O(12)	17(1)	30(1)	33(1)	11(1)	5(1)	-2(1)
O(13)	23(1)	25(1)	21(1)	7(1)	5(1)	4(1)
O(14)	17(1)	19(1)	24(1)	1(1)	5(1)	3(1)
O(15)	20(1)	38(1)	15(1)	-6(1)	-3(1)	-2(1)

O(16)	29(1)	42(2)	15(1)	2(1)	5(1)	2(1)
C(1)	15(2)	17(2)	15(2)	0(1)	-2(1)	-2(1)
C(2)	12(1)	16(2)	15(2)	0(1)	1(1)	0(1)
C(3)	11(1)	16(2)	13(2)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(4)	12(1)	16(1)	16(2)	-2(1)	-3(1)	1(1)
C(5)	15(2)	26(2)	14(2)	1(1)	4(1)	0(1)
C(6)	20(2)	17(2)	17(2)	-2(1)	3(1)	-1(1)
C(7)	21(2)	17(2)	17(2)	-3(1)	0(1)	-5(1)
C(8)	15(2)	20(2)	20(2)	2(1)	0(1)	0(1)
C(9)	17(2)	21(2)	19(2)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(10)	17(2)	14(2)	21(2)	3(1)	4(1)	2(1)
C(11)	19(2)	18(2)	19(2)	3(1)	1(1)	-1(1)
C(12)	23(2)	21(2)	22(2)	6(1)	-1(1)	-3(1)
C(13)	18(2)	17(2)	22(2)	-3(1)	1(1)	1(1)
C(14)	29(2)	19(2)	19(2)	-5(1)	4(1)	2(1)
C(15)	15(2)	21(2)	17(2)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(16)	16(2)	14(2)	21(2)	-3(1)	6(1)	-1(1)
C(17)	15(2)	17(2)	15(2)	1(1)	0(1)	3(1)
C(18)	14(2)	18(2)	18(2)	-2(1)	0(1)	-2(1)
C(19)	15(2)	22(2)	15(2)	3(1)	2(1)	3(1)
C(20)	22(2)	19(2)	16(2)	2(1)	2(1)	5(1)
O(17)	20(1)	38(2)	22(1)	7(1)	-1(1)	-5(1)
O(18)	97(3)	56(2)	85(3)	-7(2)	-47(2)	-6(2)
O(19)	23(1)	32(1)	22(1)	-1(1)	-2(1)	3(1)
O(20)	45(2)	60(2)	31(2)	-13(1)	6(1)	-18(2)
O(21)	91(3)	33(2)	79(2)	2(2)	-54(2)	-8(2)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(23)	4650(20)	2269(16)	3663(18)	18
H(24)	9390(20)	2313(15)	5980(18)	17
H(25)	3460(30)	2350(20)	1919(15)	29
H(26)	2270(20)	390(20)	4689(17)	29
H(27)	2395(17)	3840(20)	4971(19)	28
H(28)	4690(40)	4180(30)	2360(30)	69(15)
H(29)	9130(30)	5390(20)	6126(16)	39
H(30)	10580(30)	2370(20)	7709(15)	29
H(1A)	6518	1272	4267	19
H(1B)	5563	1669	4822	19
H(2)	7265	2642	4007	17
H(3)	6789	2652	5639	16
H(4A)	7531	1276	5378	17
H(4B)	8492	1673	4827	17
H(5A)	6012	1249	2787	22
H(5B)	6359	2261	2963	22
H(7A)	4781	462	3728	22

H(7B)	3819	976	3195	22
H(9A)	5245	4210	5068	23
H(9B)	5186	3182	5302	23
H(11A)	7071	4001	3605	22
H(11B)	6553	4649	4245	22
H(13A)	6947	4026	5997	23
H(13B)	7673	4696	5480	23
H(15A)	8842	4222	4588	21
H(15B)	8930	3192	4366	21
H(17A)	9331	479	5959	19
H(17B)	10286	1042	6454	19
H(19A)	8046	1176	6828	21
H(19B)	7649	2186	6696	21
H(31)	2010(30)	2613(19)	3500(20)	32
H(32)	1260(30)	2060(20)	3880(14)	32
H(33)	8830(50)	5340(40)	2845(15)	97
H(34)	8720(50)	5850(20)	2160(30)	97
H(35)	1910(20)	2640(20)	6130(20)	31
H(36)	2740(30)	2160(20)	5748(14)	31
H(37)	1540(30)	5430(30)	1160(20)	54
H(48)	1640(30)	5850(30)	1900(18)	54
H(39)	3100(40)	4790(30)	1650(30)	83
H(40)	3200(40)	3990(30)	1550(30)	83

Torsionswinkel [°]

C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	-170.3(2)	N(1)-C(7)-C(8)-O(4)	0.8(4)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	65.8(3)	N(1)-C(7)-C(8)-O(3)	179.9(2)
C(9)-N(2)-C(2)-C(1)	71.4(3)	C(2)-N(2)-C(9)-C(10)	-120.1(3)
C(11)-N(2)-C(2)-C(1)	-142.9(3)	C(11)-N(2)-C(9)-C(10)	93.1(3)
C(9)-N(2)-C(2)-C(3)	-52.3(3)	N(2)-C(9)-C(10)-O(5)	8.4(4)
C(11)-N(2)-C(2)-C(3)	93.4(3)	N(2)-C(9)-C(10)-O(6)	-173.9(2)
N(1)-C(1)-C(2)-N(2)	41.2(3)	C(9)-N(2)-C(11)-C(12)	-76.4(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	167.9(2)	C(2)-N(2)-C(11)-C(12)	136.8(3)
C(15)-N(3)-C(3)-C(4)	68.1(3)	N(2)-C(11)-C(12)-O(8)	104.3(4)
C(13)-N(3)-C(3)-C(4)	-138.2(3)	N(2)-C(11)-C(12)-O(7)	-75.4(3)
C(15)-N(3)-C(3)-C(2)	-55.1(3)	C(15)-N(3)-C(13)-C(14)	-82.7(3)
C(13)-N(3)-C(3)-C(2)	98.7(3)	C(3)-N(3)-C(13)-C(14)	122.5(3)
N(2)-C(2)-C(3)-N(3)	-60.1(3)	N(3)-C(13)-C(14)-O(9)	-71.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	176.5(2)	N(3)-C(13)-C(14)-O(10)	109.1(3)
N(2)-C(2)-C(3)-C(4)	175.8(2)	C(3)-N(3)-C(15)-C(16)	-119.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	52.4(3)	C(13)-N(3)-C(15)-C(16)	86.3(3)
C(19)-N(4)-C(4)-C(3)	70.0(3)	N(3)-C(15)-C(16)-O(11)	14.1(4)
C(17)-N(4)-C(4)-C(3)	-168.3(2)	N(3)-C(15)-C(16)-O(12)	-167.6(3)
N(3)-C(3)-C(4)-N(4)	42.0(3)	C(19)-N(4)-C(17)-C(18)	-173.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)-N(4)	168.7(2)	C(4)-N(4)-C(17)-C(18)	64.5(3)

C(7)-N(1)-C(5)-C(6)	74.3(3)	N(4)-C(17)-C(18)-O(13)	-1.1(4)
C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	-162.9(2)	N(4)-C(17)-C(18)-O(14)	178.2(2)
N(1)-C(5)-C(6)-O(1)	169.0(3)	C(17)-N(4)-C(19)-C(20)	73.6(3)
N(1)-C(5)-C(6)-O(2)	-10.8(4)	C(4)-N(4)-C(19)-C(20)	-164.0(2)
C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	-168.3(2)	N(4)-C(19)-C(20)-O(16)	174.6(3)
C(1)-N(1)-C(7)-C(8)	68.3(3)	N(4)-C(19)-C(20)-O(15)	-6.2(4)

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

Wasserstoffbindungen [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(1)-H(23)...O(5)	0.873(18)	2.072(19)	2.931(3)	168(3)
N(4)-H(24)...O(11)	0.912(18)	1.924(19)	2.822(3)	168(3)
O(7)-H(28)...O(21)	0.92(5)	1.74(5)	2.637(4)	165(4)
O(17)-H(31)...O(5)	0.835(18)	2.09(2)	2.877(3)	158(4)
O(19)-H(36)...O(4)	0.846(18)	2.00(2)	2.826(3)	167(4)
O(21)-H(39)...O(20)	0.856(19)	1.88(2)	2.717(5)	166(6)
O(2)-H(25)...O(19)#1	0.840(18)	1.76(2)	2.588(3)	169(4)
O(3)-H(26)...O(14)#2	0.871(18)	1.585(19)	2.454(3)	175(4)
O(6)-H(27)...O(12)#2	0.854(18)	1.641(19)	2.493(3)	174(4)
O(10)-H(29)...O(12)#3	0.845(18)	1.746(19)	2.591(3)	177(4)
O(15)-H(30)...O(17)#4	0.821(18)	1.769(19)	2.586(3)	173(4)
O(17)-H(32)...O(13)#2	0.843(18)	1.92(2)	2.758(3)	171(4)
O(18)-H(33)...O(10)#3	0.85(2)	2.51(5)	3.134(4)	131(5)
O(18)-H(34)...O(17)#5	0.87(2)	2.29(3)	3.127(5)	162(6)
O(19)-H(35)...O(11)#2	0.847(18)	1.95(2)	2.775(3)	164(4)
O(20)-H(37)...O(14)#6	0.866(19)	1.93(3)	2.724(3)	152(4)
O(20)-H(48)...O(9)#7	0.862(19)	1.90(2)	2.726(4)	160(4)
O(21)-H(40)...O(19)#1	0.84(2)	2.15(3)	2.960(4)	162(5)

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 $x, -y+1/2, z-1/2$ #2 $x-1, y, z$ #3 $-x+2, -y+1, -z+1$

#4 $x+1, -y+1/2, z+1/2$ #5 $-x+1, y+1/2, -z+1/2$ #6 $x-1, -y+1/2, z-1/2$

#7 $-x+1, -y+1, -z+1$

dapita * 3 HCl * 4 H₂O

Operator	Dr. V. Huch
Summenformel	C ₁₃ H ₃₂ Cl ₃ N ₃ O ₁₂
Molmasse	528.26
Temperatur	153(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C 2/c
Zellkonstanten	a = 17.0255(9) Å α = 90°. b = 16.5399(9) Å β = 108.589(2)°. c = 16.9441(10) Å γ = 90°.
Zellvolumen	4522.5(4) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1.552 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.469 mm ⁻¹
F(000)	2220
Kristallgröße	0.35 x 0.34 x 0.14 mm ³
Theta-Bereich	1.76 to 27.15°.
hkl-Bereich	-21<=h<=0, -21<=k<=0, -20<=l<=21
Gemessene Reflexe	5081
Unabhängige Reflexe	5081 [R(int) = 0.0000]
Vollständigkeit bis theta = 27.15°	99.4 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. und min. Transmission	0.9372 and 0.8538
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	5081 / 12 / 321
Goodness-of-fit gegen F ²	1.114
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0518, wR2 = 0.1426
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0658, wR2 = 0.1522
Restelektronendichte/größte Lücke	0.478 und -0.323 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²x 10³). U(eq) = 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	5183(1)	4838(1)	3938(1)	21(1)
Cl(2)	5000	0	5000	43(1)
Cl(3)	2813(1)	4637(1)	2109(1)	40(1)
N(11)	1885(2)	5110(2)	5280(2)	18(1)
N(12)	2987(2)	6562(2)	4271(2)	13(1)
N(13)	2957(2)	3535(2)	4360(2)	13(1)
O(1)	1762(1)	7667(1)	4162(1)	17(1)
O(2)	1252(2)	7570(1)	2771(1)	22(1)
O(3)	3709(2)	7980(1)	4106(2)	26(1)
O(4)	4842(1)	7378(2)	3969(2)	27(1)

O(5)	1792(1)	2376(1)	4218(1)	19(1)
O(6)	1508(2)	2298(1)	2840(1)	23(1)
O(7)	3514(2)	2084(1)	4003(2)	22(1)
O(8)	4763(1)	2588(1)	4077(2)	20(1)
C(1)	2016(2)	4317(2)	4916(2)	20(1)
C(2)	2861(2)	4323(2)	4787(2)	15(1)
C(3)	2998(2)	5043(2)	4287(2)	14(1)
C(4)	2840(2)	5809(2)	4717(2)	14(1)
C(5)	1971(2)	5828(2)	4776(2)	18(1)
C(6)	2366(2)	6739(2)	3433(2)	14(1)
C(7)	1760(2)	7385(2)	3504(2)	13(1)
C(8)	3861(2)	6552(2)	4240(2)	17(1)
C(9)	4116(2)	7390(2)	4094(2)	18(1)
C(10)	2334(2)	3378(2)	3519(2)	16(1)
C(11)	1850(2)	2620(2)	3563(2)	16(1)
C(12)	3826(2)	3476(2)	4345(2)	18(1)
C(13)	4017(2)	2627(2)	4126(2)	15(1)
O(3W)	5906(2)	-4052(2)	2874(2)	36(1)
O(1W)	-1219(2)	5236(2)	2485(2)	41(1)
O(2W)	5050(2)	1190(2)	3569(2)	32(1)
O(4W)	5000	3594(2)	2500	18(1)
O(5W)	4662(3)	1316(3)	6319(4)	28(1)
Cl(5)	4765(1)	1027(1)	6821(1)	24(1)

Bindungslängen [Å] und Winkel [°].

N(11)-C(5)	1.496(4)	O(1W)-H(1WA)	0.825(19)	N(12)-C(4)-C(3)	111.2(2)
N(11)-C(1)	1.497(4)	O(1W)-H(1WB)	0.86(2)	C(5)-C(4)-H(4)	108.0
N(11)-H(11A)	0.9200	O(2W)-H(2WA)	0.831(19)	N(12)-C(4)-H(4)	108.0
N(11)-H(11B)	0.9200	O(2W)-H(2WB)	0.811(19)	C(3)-C(4)-H(4)	108.0
N(12)-C(6)	1.504(4)	O(4W)-H(4W)	0.842(18)	N(11)-C(5)-C(4)	107.2(2)
N(12)-C(8)	1.506(4)	O(5W)-H(5W)	0.83(2)	N(11)-C(5)-H(5A)	110.3
N(12)-C(4)	1.518(4)	Cl(5)-Cl(5)#1	2.183(4)	C(4)-C(5)-H(5A)	110.3
N(12)-H(12)	0.9300	Cl(5)-H(5W)	1.17(8)	N(11)-C(5)-H(5B)	110.3
N(13)-C(12)	1.492(4)	C(5)-N(11)-C(1)	114.0(2)	C(4)-C(5)-H(5B)	110.3
N(13)-C(10)	1.503(4)	C(5)-N(11)-H(11A)	108.8	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.5
N(13)-C(2)	1.524(4)	C(1)-N(11)-H(11A)	108.8	N(12)-C(6)-C(7)	110.7(2)
N(13)-H(13)	0.9300	C(5)-N(11)-H(11B)	108.8	N(12)-C(6)-H(6A)	109.5
O(1)-C(7)	1.208(4)	C(1)-N(11)-H(11B)	108.8	C(7)-C(6)-H(6A)	109.5
O(2)-C(7)	1.304(4)	H(11A)-N(11)-H(11B)	107.7	N(12)-C(6)-H(6B)	109.5
O(2)-H(2A)	0.8400	C(6)-N(12)-C(8)	112.0(2)	C(7)-C(6)-H(6B)	109.5
O(3)-C(9)	1.201(4)	C(6)-N(12)-C(4)	116.8(2)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108.1
O(3)-H(3)	0.8400	C(8)-N(12)-C(4)	109.3(2)	O(1)-C(7)-O(2)	126.4(3)
O(4)-C(9)	1.318(4)	C(6)-N(12)-H(12)	106.0	O(1)-C(7)-C(6)	123.0(3)
O(5)-C(11)	1.214(4)	C(8)-N(12)-H(12)	106.0	O(2)-C(7)-C(6)	110.6(2)
O(6)-C(11)	1.291(4)	C(4)-N(12)-H(12)	106.0	C(9)-C(8)-N(12)	109.7(2)

O(6)-H(6)	0.8400	C(12)-N(13)-C(10)	112.1(2)	C(9)-C(8)-H(8A)	109.7
O(7)-C(13)	1.212(4)	C(12)-N(13)-C(2)	108.8(2)	N(12)-C(8)-H(8A)	109.7
O(8)-C(13)	1.301(4)	C(10)-N(13)-C(2)	116.6(2)	C(9)-C(8)-H(8B)	109.7
O(8)-H(8)	0.8400	C(12)-N(13)-H(13)	106.2	N(12)-C(8)-H(8B)	109.7
C(1)-C(2)	1.522(4)	C(10)-N(13)-H(13)	106.2	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.2
C(1)-H(1A)	0.9900	C(2)-N(13)-H(13)	106.2	O(3)-C(9)-O(4)	126.2(3)
C(1)-H(1B)	0.9900	C(7)-O(2)-H(2A)	109.5	O(3)-C(9)-C(8)	123.3(3)
C(2)-C(3)	1.523(4)	C(9)-O(3)-H(3)	109.5	O(4)-C(9)-C(8)	110.5(3)
C(2)-H(2)	10.000	C(11)-O(6)-H(6)	109.5	N(13)-C(10)-C(11)	109.1(2)
C(3)-C(4)	1.529(4)	C(13)-O(8)-H(8)	109.5	N(13)-C(10)-H(10A)	109.9
C(3)-H(3A)	0.9900	N(11)-C(1)-C(2)	109.0(3)	C(11)-C(10)-H(10A)	109.9
C(3)-H(3B)	0.9900	N(11)-C(1)-H(1A)	109.9	N(13)-C(10)-H(10B)	109.9
C(4)-C(5)	1.515(4)	C(2)-C(1)-H(1A)	109.9	C(11)-C(10)-H(10B)	109.9
C(4)-H(4)	10.000	N(11)-C(1)-H(1B)	109.9	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.3
C(5)-H(5A)	0.9900	C(2)-C(1)-H(1B)	109.9	O(5)-C(11)-O(6)	125.9(3)
C(5)-H(5B)	0.9900	H(1A)-C(1)-H(1B)	108.3	O(5)-C(11)-C(10)	121.6(3)
C(6)-C(7)	1.516(4)	C(1)-C(2)-C(3)	113.9(3)	O(6)-C(11)-C(10)	112.6(3)
C(6)-H(6A)	0.9900	C(1)-C(2)-N(13)	108.2(2)	N(13)-C(12)-C(13)	110.9(2)
C(6)-H(6B)	0.9900	C(3)-C(2)-N(13)	110.2(2)	N(13)-C(12)-H(12A)	109.5
C(8)-C(9)	1.496(4)	C(1)-C(2)-H(2)	108.1	C(13)-C(12)-H(12A)	109.5
C(8)-H(8A)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2)	108.1	N(13)-C(12)-H(12B)	109.5
C(8)-H(8B)	0.9900	N(13)-C(2)-H(2)	108.1	C(13)-C(12)-H(12B)	109.5
C(10)-C(11)	1.515(4)	C(2)-C(3)-C(4)	107.6(2)	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1
C(10)-H(10A)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	110.2	O(7)-C(13)-O(8)	127.0(3)
C(10)-H(10B)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3A)	110.2	O(7)-C(13)-C(12)	122.3(3)
C(12)-C(13)	1.513(4)	C(2)-C(3)-H(3B)	110.2	O(8)-C(13)-C(12)	110.6(3)
C(12)-H(12A)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3B)	110.2	H(3WA)-O(3W)-H(3WB)	106(5)
C(12)-H(12B)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.5	H(1WA)-O(1W)-H(1WB)	96(5)
O(3W)-H(3WA)	0.862(19)	C(5)-C(4)-N(12)	109.6(2)	H(2WA)-O(2W)-H(2WB)	112(5)
O(3W)-H(3WB)	0.861(19)	C(5)-C(4)-C(3)	111.9(3)	Cl(5)#1-Cl(5)-H(5W)	154(4)

Symmetrioperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,y,-z+3/2

Anisotropische Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der anisotropische Auslenkungsfaktorexponent nimmt die Form an:

$$-2\pi^2 [h^2 a^*2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cl(1)	22(1)	24(1)	18(1)	-1(1)	6(1)	-2(1)
Cl(2)	25(1)	44(1)	56(1)	15(1)	7(1)	-4(1)
Cl(3)	47(1)	48(1)	25(1)	8(1)	12(1)	-8(1)
N(11)	23(1)	16(1)	21(1)	0(1)	14(1)	-2(1)

N(12)	16(1)	9(1)	14(1)	-1(1)	5(1)	1(1)
N(13)	17(1)	9(1)	14(1)	2(1)	7(1)	1(1)
O(1)	21(1)	17(1)	13(1)	-2(1)	3(1)	3(1)
O(2)	27(1)	24(1)	12(1)	0(1)	2(1)	11(1)
O(3)	32(1)	18(1)	36(2)	-6(1)	21(1)	-4(1)
O(4)	15(1)	38(1)	29(1)	0(1)	9(1)	-5(1)
O(5)	19(1)	21(1)	16(1)	5(1)	6(1)	-1(1)
O(6)	29(1)	23(1)	16(1)	0(1)	4(1)	-7(1)
O(7)	25(1)	13(1)	32(1)	1(1)	16(1)	-2(1)
O(8)	16(1)	18(1)	25(1)	-3(1)	7(1)	2(1)
C(1)	25(2)	15(2)	22(2)	0(1)	10(1)	-3(1)
C(2)	21(2)	12(1)	16(1)	-1(1)	9(1)	0(1)
C(3)	20(2)	9(1)	18(2)	2(1)	11(1)	3(1)
C(4)	21(2)	11(1)	14(1)	1(1)	9(1)	-2(1)
C(5)	19(2)	15(2)	20(2)	2(1)	8(1)	1(1)
C(6)	16(1)	15(1)	10(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(7)	14(1)	11(1)	15(2)	-2(1)	7(1)	-2(1)
C(8)	17(2)	18(1)	15(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(9)	17(2)	20(2)	16(2)	-5(1)	4(1)	-4(1)
C(10)	18(2)	13(1)	18(2)	4(1)	7(1)	2(1)
C(11)	14(1)	15(1)	19(2)	2(1)	5(1)	2(1)
C(12)	19(2)	13(1)	25(2)	-3(1)	9(1)	2(1)
C(13)	19(2)	13(1)	12(1)	0(1)	4(1)	3(1)
O(3W)	45(2)	24(1)	46(2)	-4(1)	24(2)	-11(1)
O(1W)	35(2)	49(2)	35(2)	2(2)	5(1)	19(1)
O(2W)	30(1)	28(1)	34(2)	0(1)	6(1)	8(1)
O(4W)	24(2)	16(2)	17(2)	0	8(1)	0
O(5W)	25(3)	26(3)	33(3)	0(3)	11(2)	-6(2)
Cl(5)	22(1)	21(1)	27(1)	5(1)	7(1)	1(1)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(11A)	1364	5114	5333	22
H(11B)	2263	5156	5805	22
H(12)	2959	6996	4611	15
H(13)	2892	3121	4705	15
H(2A)	925	7931	2820	33
H(3)	3213	7844	4018	39
H(6)	1304	1848	2898	35
H(8)	4878	2105	4005	30
H(1A)	1576	4229	4377	24
H(1B)	1989	3871	5297	24
H(2)	3295	4336	5347	18
H(3A)	2613	5017	3709	17
H(3B)	3573	5041	4267	17
H(4)	3240	5817	5296	17

H(5A)	1881	6333	5049	21
H(5B)	1556	5802	4213	21
H(6A)	2059	6238	3202	17
H(6B)	2659	6923	3046	17
H(8A)	4240	6341	4772	20
H(8B)	3895	6192	3786	20
H(10A)	2621	3309	3100	19
H(10B)	1951	3844	3351	19
H(12A)	4214	3625	4897	22
H(12B)	3907	3860	3930	22
H(3WA)	5590(30)	-4230(30)	3140(30)	54
H(3WB)	6270(20)	-4420(20)	2910(30)	54
H(1WA)	-930(30)	4830(20)	2640(30)	61
H(1WB)	-1630(20)	5070(30)	2630(30)	61
H(2WA)	5060(30)	860(20)	3950(20)	48
H(2WB)	4680(20)	1090(30)	3142(19)	48
H(4W)	5020(30)	3934(18)	2874(19)	28
H(5W)	4800(60)	880(30)	6150(60)	41

Torsionswinkel [°].

C(5)-N(11)-C(1)-C(2)	55.7(3)	C(3)-C(4)-C(5)-N(11)	60.8(3)
N(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-53.1(3)	C(8)-N(12)-C(6)-C(7)	-132.3(3)
N(11)-C(1)-C(2)-N(13)	-176.0(2)	C(4)-N(12)-C(6)-C(7)	100.7(3)
C(12)-N(13)-C(2)-C(1)	-171.6(3)	N(12)-C(6)-C(7)-O(1)	-4.5(4)
C(10)-N(13)-C(2)-C(1)	60.5(3)	N(12)-C(6)-C(7)-O(2)	176.4(2)
C(12)-N(13)-C(2)-C(3)	63.4(3)	C(6)-N(12)-C(8)-C(9)	69.4(3)
C(10)-N(13)-C(2)-C(3)	-64.6(3)	C(4)-N(12)-C(8)-C(9)	-159.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	54.7(3)	N(12)-C(8)-C(9)-O(3)	8.3(5)
N(13)-C(2)-C(3)-C(4)	176.5(2)	N(12)-C(8)-C(9)-O(4)	-172.7(2)
C(6)-N(12)-C(4)-C(5)	-53.5(3)	C(12)-N(13)-C(10)-C(11)	115.8(3)
C(8)-N(12)-C(4)-C(5)	178.2(2)	C(2)-N(13)-C(10)-C(11)	-117.9(3)
C(6)-N(12)-C(4)-C(3)	70.7(3)	N(13)-C(10)-C(11)-O(5)	22.9(4)
C(8)-N(12)-C(4)-C(3)	-57.6(3)	N(13)-C(10)-C(11)-O(6)	-158.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-58.6(3)	C(10)-N(13)-C(12)-C(13)	-63.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(12)	178.4(2)	C(2)-N(13)-C(12)-C(13)	166.0(2)
C(1)-N(11)-C(5)-C(4)	-59.6(3)	N(13)-C(12)-C(13)-O(7)	-1.4(5)
N(12)-C(4)-C(5)-N(11)	-175.4(2)	N(13)-C(12)-C(13)-O(8)	177.2(3)

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,y,-z+3/2

K₂H₆etaboa * 3 H₂O**Table 1. Crystal data and structure refinement.**

Operator	Dr. V. Huch		
Summenformel	C20 H34 K2 N4 O19		
Molmasse	712.71		
Temperatur	152(2) K		
Wellenlänge	0.71073 Å		
Kristallsystem	Triklin		
Raumgruppe	P-1		
Zellkonstanten	a = 9.0647(6) Å	α = 70.296(3)°.	
	b = 11.6731(6) Å	β = 88.337(4)°.	
	c = 15.0833(10) Å	γ = 67.516(2)°.	
Zellvolumen	1379.16(15) Å ³		
Z	2		
Dichte (berechnet)	1.716 Mg/m ³		
Absorptionskoeffizient	0.442 mm ⁻¹		
F(000)	744		
Kristallgröße	0.18 x 0.13 x 0.04 mm ³		
Thetabereich	1.44 to 26.83°.		
Hkl-Bereich	-11<=h<=11, -14<=k<=13, -19<=l<=19		
Gemessene Reflexe	21720		
Unabhängige Reflexe	5787 [R(int) = 0.0590]		
Vollständigkeit bis theta = 26.83°	97.8 %		
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents		
Max. und min. Transmission	0.9843 and 0.9263		
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²		
Daten / Restraints / Parameter	5787 / 12 / 436		
Goodness-of-fit gegen F ²	1.025		
R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0557, wR2 = 0.1238		
R-Werte (all data)	R1 = 0.1031, wR2 = 0.1434		
Restelektronendichte/größte Lücke	0.581 and -0.584 e.Å ⁻³		

Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²x 10³). U(eq) = 1/3 der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
K(1)	7885(1)	9288(1)	5061(1)	19(1)
N(1)	3967(3)	6671(3)	6348(2)	13(1)
N(2)	4179(3)	6911(3)	4434(2)	12(1)
O(1)	5171(3)	8504(2)	5714(2)	19(1)
O(2)	6164(3)	8220(2)	7149(2)	21(1)
O(3)	1763(3)	8775(2)	6662(2)	18(1)
O(4)	-74(3)	7893(3)	6993(2)	27(1)
O(5)	6549(3)	8857(3)	3526(2)	26(1)
O(6)	3916(3)	9470(2)	3579(2)	18(1)
O(7)	1259(3)	8782(2)	4620(2)	15(1)

O(8)	285(3)	9178(3)	3151(2)	22(1)
C(1)	4432(4)	5603(3)	5125(2)	11(1)
C(2)	5030(4)	5503(3)	6093(2)	15(1)
C(3)	4904(4)	6842(3)	7062(2)	15(1)
C(4)	5439(4)	7954(3)	6585(3)	15(1)
C(5)	2411(4)	6603(3)	6646(2)	15(1)
C(6)	1263(4)	7868(4)	6781(2)	18(1)
C(7)	5605(4)	7142(3)	4118(2)	15(1)
C(8)	5386(4)	8589(4)	3722(2)	16(1)
C(9)	2819(4)	7477(3)	3715(2)	13(1)
C(10)	1387(4)	8548(3)	3891(2)	13(1)
K(2)	8664(1)	6266(1)	8491(1)	26(1)
N(3)	11010(4)	2312(3)	8763(2)	17(1)
N(4)	8262(4)	1713(3)	9701(2)	21(1)
O(9)	8570(3)	4455(3)	7724(2)	31(1)
O(10)	9413(4)	4359(3)	6338(2)	34(1)
O(11)	11733(3)	4344(3)	8898(2)	27(1)
O(12)	13569(3)	2992(3)	10159(2)	28(1)
O(13)	8930(4)	3751(3)	9881(2)	40(1)
O(14)	7470(4)	3829(3)	11090(2)	30(1)
O(15)	6061(4)	3904(3)	8380(2)	50(1)
O(16)	4725(4)	2857(3)	8074(2)	40(1)
C(11)	9910(4)	737(4)	9844(3)	18(1)
C(12)	10701(5)	1080(4)	8940(3)	19(1)
C(13)	11181(5)	2899(4)	7740(2)	20(1)
C(14)	9574(5)	3997(4)	7214(3)	21(1)
C(15)	12427(5)	2005(4)	9419(3)	21(1)
C(16)	12581(5)	3220(4)	9501(3)	22(1)
C(17)	7703(5)	2194(4)	10478(3)	25(1)
C(18)	8088(5)	3343(4)	10444(3)	22(1)
C(19)	7076(5)	1564(4)	9166(3)	32(1)
C(20)	5849(5)	2818(5)	8509(3)	35(1)
O(17)	9606(4)	6686(3)	5126(2)	37(1)
O(18)	8330(4)	8910(3)	8370(2)	35(1)
O(19)	5255(4)	397(3)	1411(2)	39(1)

Table 3. Bindungslängen [Å] und Winkel [°].

K(1)-O(17)	2.802(3)	O(7)#1-K(1)-O(7)#2	71.98(8)	O(2)-K(2)-O(12)#6	83.74(8)
K(1)-O(7)#1	2.828(3)	O(1)#1-K(1)-O(7)#2	133.74(7)	O(13)-K(2)-O(12)#6	75.85(8)
K(1)-O(1)#1	2.894(3)	O(5)-K(1)-O(7)#2	101.87(7)	O(18)-K(2)-O(12)#6	73.19(8)
K(1)-O(5)	2.914(3)	O(3)#1-K(1)-O(7)#2	64.74(7)	O(11)-K(2)-O(4)#2	86.34(8)
K(1)-O(3)#1	2.917(3)	O(1)-K(1)-O(7)#2	154.53(7)	O(9)-K(2)-O(4)#2	101.72(9)
K(1)-O(1)	2.972(3)	O(17)-K(1)-O(6)#1	135.14(9)	O(2)-K(2)-O(4)#2	70.48(8)
K(1)-O(7)#2	2.985(2)	O(7)#1-K(1)-O(6)#1	63.15(7)	O(13)-K(2)-O(4)#2	151.81(9)
K(1)-O(6)#1	2.997(3)	O(1)#1-K(1)-O(6)#1	63.88(7)	O(18)-K(2)-O(4)#2	57.64(8)
K(1)-O(4)#2	3.062(3)	O(5)-K(1)-O(6)#1	127.41(8)	O(12)#6-K(2)-O(4)#2	129.82(8)

K(1)-K(1)#3	4.7043(16)	O(3)#1-K(1)-O(6)#1	112.71(7)	O(11)-K(2)-O(13)#6	63.29(8)
K(1)-K(1)#1	4.8321(16)	O(1)-K(1)-O(6)#1	66.35(7)	O(9)-K(2)-O(13)#6	135.81(8)
N(1)-C(5)	1.491(4)	O(7)#2-K(1)-O(6)#1	129.32(7)	O(2)-K(2)-O(13)#6	134.45(8)
N(1)-C(3)	1.500(4)	O(17)-K(1)-O(4)#2	75.84(8)	O(13)-K(2)-O(13)#6	84.12(9)
N(1)-C(2)	1.504(4)	O(7)#1-K(1)-O(4)#2	74.44(7)	O(18)-K(2)-O(13)#6	66.16(8)
N(1)-H(1N)	0.886(18)	O(1)#1-K(1)-O(4)#2	135.31(7)	O(12)#6-K(2)-O(13)#6	78.20(8)
N(2)-C(9)	1.450(4)	O(5)-K(1)-O(4)#2	144.00(8)	O(4)#2-K(2)-O(13)#6	89.95(8)
N(2)-C(7)	1.455(4)	O(3)#1-K(1)-O(4)#2	129.88(8)	O(11)-K(2)-C(16)#6	108.71(9)
N(2)-C(1)	1.464(4)	O(1)-K(1)-O(4)#2	95.68(7)	O(9)-K(2)-C(16)#6	131.48(10)
O(1)-C(4)	1.236(4)	O(7)#2-K(1)-O(4)#2	74.98(7)	O(2)-K(2)-C(16)#6	101.94(9)
O(1)-K(1)#1	2.894(3)	O(6)#1-K(1)-O(4)#2	71.50(7)	O(13)-K(2)-C(16)#6	71.98(9)
O(2)-C(4)	1.273(4)	O(17)-K(1)-K(1)#3	100.04(8)	O(18)-K(2)-C(16)#6	70.21(9)
O(2)-K(2)	2.763(3)	O(7)#1-K(1)-K(1)#3	37.11(5)	O(12)#6-K(2)-C(16)#6	21.43(8)
O(3)-C(6)	1.262(4)	O(1)#1-K(1)-K(1)#3	111.70(6)	O(4)#2-K(2)-C(16)#6	126.62(9)
O(3)-K(1)#1	2.917(3)	O(5)-K(1)-K(1)#3	126.11(6)	O(13)#6-K(2)-C(16)#6	57.15(8)
O(4)-C(6)	1.236(4)	O(3)#1-K(1)-K(1)#3	58.89(5)	O(11)-K(2)-K(2)#6	54.98(6)
O(4)-K(2)#4	2.939(3)	O(1)-K(1)-K(1)#3	162.16(6)	O(9)-K(2)-K(2)#6	104.83(6)
O(4)-K(1)#4	3.062(3)	O(7)#2-K(1)-K(1)#3	34.87(5)	O(2)-K(2)-K(2)#6	156.15(7)
O(5)-C(8)	1.212(4)	O(6)#1-K(1)-K(1)#3	97.49(6)	O(13)-K(2)-K(2)#6	45.54(7)
O(6)-C(8)	1.304(4)	O(4)#2-K(1)-K(1)#3	70.99(5)	O(18)-K(2)-K(2)#6	101.18(6)
O(6)-K(1)#1	2.997(3)	O(17)-K(1)-K(1)#1	116.02(8)	O(12)#6-K(2)-K(2)#6	72.54(6)
O(6)-H(6)	0.821(19)	O(7)#1-K(1)-K(1)#1	108.62(6)	O(4)#2-K(2)-K(2)#6	123.49(6)
O(7)-C(10)	1.212(4)	O(1)#1-K(1)-K(1)#1	35.07(5)	O(13)#6-K(2)-K(2)#6	38.57(5)
O(7)-K(1)#1	2.828(3)	O(5)-K(1)-K(1)#1	68.13(6)	C(16)#6-K(2)-K(2)#6	54.33(7)
O(7)-K(1)#4	2.985(2)	O(3)#1-K(1)-K(1)#1	102.13(5)	O(11)-K(2)-H(32)	109.6(9)
O(8)-C(10)	1.316(4)	O(1)-K(1)-K(1)#1	34.02(5)	O(9)-K(2)-H(32)	139.2(6)
O(8)-H(8)	0.8400	O(7)#2-K(1)-K(1)#1	165.78(5)	O(2)-K(2)-H(32)	65.9(10)
C(1)-C(2)	1.524(5)	O(6)#1-K(1)-K(1)#1	59.31(5)	O(13)-K(2)-H(32)	154.6(7)
C(1)-C(1)#5	1.552(6)	O(4)#2-K(1)-K(1)#1	119.12(6)	O(18)-K(2)-H(32)	16.8(4)
C(1)-H(1)	10.000	K(1)#3-K(1)-K(1)#1	143.81(4)	O(12)#6-K(2)-H(32)	89.5(5)
C(2)-H(2A)	0.9900	C(5)-N(1)-C(3)	113.5(3)	O(4)#2-K(2)-H(32)	40.9(4)
C(2)-H(2B)	0.9900	C(5)-N(1)-C(2)	113.3(3)	O(13)#6-K(2)-H(32)	72.5(9)
C(3)-C(4)	1.506(5)	C(3)-N(1)-C(2)	109.1(3)	C(16)#6-K(2)-H(32)	86.8(4)
C(3)-H(3A)	0.9900	C(5)-N(1)-H(1N)	107(2)	K(2)#6-K(2)-H(32)	110.5(9)
C(3)-H(3B)	0.9900	C(3)-N(1)-H(1N)	106(2)	C(13)-N(3)-C(15)	113.6(3)
C(5)-C(6)	1.523(5)	C(2)-N(1)-H(1N)	107(2)	C(13)-N(3)-C(12)	110.2(3)
C(5)-H(5A)	0.9900	C(9)-N(2)-C(7)	116.1(3)	C(15)-N(3)-C(12)	109.7(3)
C(5)-H(5B)	0.9900	C(9)-N(2)-C(1)	115.0(3)	C(13)-N(3)-H(3N)	108(2)
C(7)-C(8)	1.523(5)	C(7)-N(2)-C(1)	117.0(3)	C(15)-N(3)-H(3N)	110(2)
C(7)-H(7A)	0.9900	C(4)-O(1)-K(1)#1	117.7(2)	C(12)-N(3)-H(3N)	105(2)
C(7)-H(7B)	0.9900	C(4)-O(1)-K(1)	107.4(2)	C(19)-N(4)-C(11)	116.7(3)

C(9)-C(10)	1.511(5)	K(1)#1-O(1)-K(1)	110.91(8)	C(19)-N(4)-C(17)	116.2(3)
C(9)-H(9A)	0.9900	C(4)-O(2)-K(2)	121.8(2)	C(11)-N(4)-C(17)	116.9(3)
C(9)-H(9B)	0.9900	C(6)-O(3)-K(1)#1	131.2(2)	C(14)-O(9)-K(2)	124.3(2)
K(2)-O(11)	2.747(3)	C(6)-O(4)-K(2)#4	136.8(2)	O(10)#7-O(10)-C(14)	0(10)
K(2)-O(9)	2.759(3)	C(6)-O(4)-K(1)#4	102.4(2)	C(16)-O(11)-K(2)	141.2(2)
K(2)-O(13)	2.901(3)	K(2)#4-O(4)-K(1)#4	115.32(9)	C(16)-O(12)-K(2)#6	99.2(2)
K(2)-O(18)	2.925(3)	C(8)-O(5)-K(1)	112.4(2)	C(18)-O(13)-K(2)	136.9(3)
K(2)-O(12)#6	2.933(3)	C(8)-O(6)-K(1)#1	127.5(2)	C(18)-O(13)-K(2)#6	95.2(2)
K(2)-O(4)#2	2.939(3)	C(8)-O(6)-H(6)	107(3)	K(2)-O(13)-K(2)#6	95.88(9)
K(2)-O(13)#6	3.321(3)	K(1)#1-O(6)-H(6)	78(3)	C(18)-O(14)-H(14)	109.5
K(2)-C(16)#6	3.364(4)	C(10)-O(7)-K(1)#1	124.4(2)	C(20)-O(15)-H(15)	109.5
K(2)-K(2)#6	4.6277(17)	C(10)-O(7)-K(1)#4	107.4(2)	N(4)-C(11)-C(12)	109.3(3)
K(2)-H(32)	2.85(5)	K(1)#1-O(7)-K(1)#4	108.02(8)	N(4)-C(11)-C(11)#8	115.1(4)
N(3)-C(13)	1.493(4)	C(10)-O(8)-H(8)	109.5	C(12)-C(11)-C(11)#8	109.6(4)
N(3)-C(15)	1.497(5)	N(2)-C(1)-C(2)	109.1(3)	N(4)-C(11)-H(11)	107.5
N(3)-C(12)	1.504(5)	N(2)-C(1)-C(1)#5	116.0(3)	C(12)-C(11)-H(11)	107.5
N(3)-H(3N)	0.902(18)	C(2)-C(1)-C(1)#5	110.0(3)	C(11)#8-C(11)-H(11)	107.5
N(4)-C(19)	1.458(5)	N(2)-C(1)-H(1)	107.1	N(3)-C(12)-C(11)	112.1(3)
N(4)-C(11)	1.459(5)	C(2)-C(1)-H(1)	107.1	N(3)-C(12)-H(12A)	109.2
N(4)-C(17)	1.462(5)	C(1)#5-C(1)-H(1)	107.1	C(11)-C(12)-H(12A)	109.2
O(9)-C(14)	1.253(5)	N(1)-C(2)-C(1)	111.1(3)	N(3)-C(12)-H(12B)	109.2
O(10)-O(10)#7	0.000(7)	N(1)-C(2)-H(2A)	109.4	C(11)-C(12)-H(12B)	109.2
O(10)-C(14)	1.238(4)	C(1)-C(2)-H(2A)	109.4	H(12A)-C(12)-H(12B)	107.9
O(11)-C(16)	1.267(5)	N(1)-C(2)-H(2B)	109.4	N(3)-C(13)-C(14)	110.0(3)
O(12)-C(16)	1.245(4)	C(1)-C(2)-H(2B)	109.4	N(3)-C(13)-H(13A)	109.7
O(12)-K(2)#6	2.933(3)	H(2A)-C(2)-H(2B)	108.0	C(14)-C(13)-H(13A)	109.7
O(13)-C(18)	1.223(5)	N(1)-C(3)-C(4)	110.1(3)	N(3)-C(13)-H(13B)	109.7
O(13)-K(2)#6	3.321(3)	N(1)-C(3)-H(3A)	109.6	C(14)-C(13)-H(13B)	109.7
O(14)-C(18)	1.298(4)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.6	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.2
O(14)-H(14)	0.8400	N(1)-C(3)-H(3B)	109.6	O(10)#7-C(14)-O(10)	0.0(3)
O(15)-C(20)	1.304(5)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.6	O(10)#7-C(14)-O(9)	126.9(4)
O(15)-H(15)	0.8400	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.2	O(10)-C(14)-O(9)	126.9(4)
O(16)-C(20)	1.205(5)	O(1)-C(4)-O(2)	126.2(3)	O(10)#7-C(14)-C(13)	117.3(3)
C(11)-C(12)	1.526(5)	O(1)-C(4)-C(3)	119.5(3)	O(10)-C(14)-C(13)	117.3(3)
C(11)-C(11)#8	1.567(7)	O(2)-C(4)-C(3)	114.3(3)	O(9)-C(14)-C(13)	115.8(3)
C(11)-H(11)	10.000	N(1)-C(5)-C(6)	112.6(3)	N(3)-C(15)-C(16)	114.3(3)
C(12)-H(12A)	0.9900	N(1)-C(5)-H(5A)	109.1	N(3)-C(15)-H(15A)	108.7
C(12)-H(12B)	0.9900	C(6)-C(5)-H(5A)	109.1	C(16)-C(15)-H(15A)	108.7
C(13)-C(14)	1.532(5)	N(1)-C(5)-H(5B)	109.1	N(3)-C(15)-H(15B)	108.7
C(13)-H(13A)	0.9900	C(6)-C(5)-H(5B)	109.1	C(16)-C(15)-H(15B)	108.7
C(13)-H(13B)	0.9900	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8	H(15A)-C(15)-H(15B)	107.6

C(14)-O(10)#7	1.238(4)	O(4)-C(6)-O(3)	127.0(3)	O(12)-C(16)-O(11)	126.5(4)
C(15)-C(16)	1.521(5)	O(4)-C(6)-C(5)	115.7(3)	O(12)-C(16)-C(15)	115.4(3)
C(15)-H(15A)	0.9900	O(3)-C(6)-C(5)	117.3(3)	O(11)-C(16)-C(15)	118.1(3)
C(15)-H(15B)	0.9900	N(2)-C(7)-C(8)	115.5(3)	O(12)-C(16)-K(2)#6	59.4(2)
C(16)-K(2)#6	3.364(4)	N(2)-C(7)-H(7A)	108.4	O(11)-C(16)-K(2)#6	99.8(2)
C(17)-C(18)	1.494(5)	C(8)-C(7)-H(7A)	108.4	C(15)-C(16)-K(2)#6	112.6(2)
C(17)-H(17A)	0.9900	N(2)-C(7)-H(7B)	108.4	N(4)-C(17)-C(18)	113.2(3)
C(17)-H(17B)	0.9900	C(8)-C(7)-H(7B)	108.4	N(4)-C(17)-H(17A)	108.9
C(19)-C(20)	1.484(6)	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.5	C(18)-C(17)-H(17A)	108.9
C(19)-H(19A)	0.9900	O(5)-C(8)-O(6)	124.1(3)	N(4)-C(17)-H(17B)	108.9
C(19)-H(19B)	0.9900	O(5)-C(8)-C(7)	119.4(3)	C(18)-C(17)-H(17B)	108.9
O(17)-H(31)	0.840(19)	O(6)-C(8)-C(7)	116.5(3)	H(17A)-C(17)-H(17B)	107.7
O(17)-H(30)	0.836(19)	N(2)-C(9)-C(10)	112.9(3)	O(13)-C(18)-O(14)	124.1(4)
O(18)-H(32)	0.846(19)	N(2)-C(9)-H(9A)	109.0	O(13)-C(18)-C(17)	123.3(4)
O(18)-H(33)	0.842(19)	C(10)-C(9)-H(9A)	109.0	O(14)-C(18)-C(17)	112.6(3)
O(19)-H(34)	0.847(19)	N(2)-C(9)-H(9B)	109.0	N(4)-C(19)-C(20)	115.4(4)
O(19)-H(35)	0.838(19)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.0	N(4)-C(19)-H(19A)	108.4
O(17)-K(1)-O(7)#1	134.29(9)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.8	C(20)-C(19)-H(19A)	108.4
O(17)-K(1)-O(1)#1	140.85(9)	O(7)-C(10)-O(8)	124.6(3)	N(4)-C(19)-H(19B)	108.4
O(7)#1-K(1)-O(1)#1	83.43(7)	O(7)-C(10)-C(9)	124.6(3)	C(20)-C(19)-H(19B)	108.4
O(17)-K(1)-O(5)	70.22(9)	O(8)-C(10)-C(9)	110.8(3)	H(19A)-C(19)-H(19B)	107.5
O(7)#1-K(1)-O(5)	139.74(8)	O(11)-K(2)-O(9)	74.97(8)	O(16)-C(20)-O(15)	119.8(4)
O(1)#1-K(1)-O(5)	72.66(7)	O(11)-K(2)-O(2)	148.80(9)	O(16)-C(20)-C(19)	122.9(4)
O(17)-K(1)-O(3)#1	111.73(8)	O(9)-K(2)-O(2)	89.21(8)	O(15)-C(20)-C(19)	117.2(4)
O(7)#1-K(1)-O(3)#1	65.85(7)	O(11)-K(2)-O(13)	66.37(9)	K(1)-O(17)-H(31)	126(4)
O(1)#1-K(1)-O(3)#1	69.57(7)	O(9)-K(2)-O(13)	65.64(9)	K(1)-O(17)-H(30)	117(4)
O(5)-K(1)-O(3)#1	75.49(7)	O(2)-K(2)-O(13)	131.11(9)	H(31)-O(17)-H(30)	102(5)
O(17)-K(1)-O(1)	87.61(9)	O(11)-K(2)-O(18)	116.46(9)	K(2)-O(18)-H(32)	77(4)
O(7)#1-K(1)-O(1)	129.09(7)	O(9)-K(2)-O(18)	153.26(9)	K(2)-O(18)-H(33)	105(4)
O(1)#1-K(1)-O(1)	69.09(8)	O(2)-K(2)-O(18)	68.66(8)	H(32)-O(18)-H(33)	118(5)
O(5)-K(1)-O(1)	71.61(7)	O(13)-K(2)-O(18)	140.54(9)	H(34)-O(19)-H(35)	103(5)
O(3)#1-K(1)-O(1)	132.95(7)	O(11)-K(2)-O(12)#6	127.46(8)		
O(17)-K(1)-O(7)#2	67.24(9)	O(9)-K(2)-O(12)#6	120.71(9)		

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,-y+2,-z+1 #2 x+1,y,z #3 -x+2,-y+2,-z+1

#4 x-1,y,z #5 -x+1,-y+1,-z+1 #6 -x+2,-y+1,-z+2

#7 x,y,z #8 -x+2,-y,-z+2

Anisotropische Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der anisotropische Auslenkungsfaktorexponent nimmt die Form an:

$$-2\pi^2 [h^2 a^*2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
K(1)	19(1)	17(1)	19(1)	-7(1)	3(1)	-6(1)
N(1)	19(2)	5(1)	10(1)	-2(1)	1(1)	-1(1)
N(2)	12(2)	9(2)	13(2)	-2(1)	-2(1)	-1(1)
O(1)	27(2)	14(1)	16(1)	-4(1)	3(1)	-8(1)
O(2)	28(2)	14(1)	21(1)	-4(1)	-5(1)	-9(1)
O(3)	17(1)	12(1)	22(1)	-5(1)	4(1)	-1(1)
O(4)	17(1)	27(2)	38(2)	-14(1)	12(1)	-6(1)
O(5)	25(2)	22(2)	37(2)	-14(1)	12(1)	-14(1)
O(6)	23(1)	8(1)	21(1)	-4(1)	2(1)	-5(1)
O(7)	18(1)	14(1)	13(1)	-7(1)	3(1)	-2(1)
O(8)	16(1)	20(2)	21(1)	-10(1)	-4(1)	7(1)
C(1)	14(2)	6(2)	12(2)	-4(1)	3(1)	-2(1)
C(2)	17(2)	7(2)	16(2)	-4(1)	2(2)	1(2)
C(3)	16(2)	12(2)	14(2)	-4(1)	1(1)	-3(2)
C(4)	12(2)	4(2)	21(2)	-3(2)	3(2)	3(1)
C(5)	16(2)	13(2)	15(2)	-4(2)	1(1)	-5(2)
C(6)	16(2)	20(2)	13(2)	-3(2)	0(2)	-4(2)
C(7)	12(2)	14(2)	17(2)	-5(2)	1(1)	-4(2)
C(8)	23(2)	18(2)	11(2)	-9(2)	5(2)	-9(2)
C(9)	14(2)	10(2)	15(2)	-7(1)	-2(1)	-1(2)
C(10)	14(2)	9(2)	15(2)	-2(1)	0(1)	-5(2)
K(2)	26(1)	19(1)	27(1)	-8(1)	-1(1)	-3(1)
N(3)	20(2)	16(2)	14(2)	-4(1)	3(1)	-8(1)
N(4)	19(2)	15(2)	26(2)	-9(1)	0(1)	-2(1)
O(9)	29(2)	26(2)	32(2)	-11(1)	3(1)	-4(1)
O(10)	46(2)	29(2)	19(2)	-1(1)	-3(1)	-13(2)
O(11)	29(2)	18(2)	34(2)	-9(1)	0(1)	-9(1)
O(12)	32(2)	24(2)	28(2)	-8(1)	-5(1)	-12(1)
O(13)	56(2)	32(2)	46(2)	-22(2)	29(2)	-27(2)
O(14)	50(2)	22(2)	28(2)	-14(1)	16(1)	-23(2)
O(15)	52(2)	36(2)	55(2)	-8(2)	-1(2)	-16(2)
O(16)	26(2)	54(2)	28(2)	-8(2)	-4(1)	-11(2)
C(11)	22(2)	16(2)	19(2)	-6(2)	2(2)	-11(2)
C(12)	26(2)	17(2)	19(2)	-7(2)	6(2)	-12(2)
C(13)	26(2)	18(2)	14(2)	-3(2)	5(2)	-9(2)
C(14)	29(2)	18(2)	19(2)	-7(2)	2(2)	-11(2)
C(15)	21(2)	20(2)	24(2)	-8(2)	3(2)	-10(2)
C(16)	23(2)	19(2)	24(2)	-7(2)	5(2)	-9(2)
C(17)	28(2)	20(2)	31(2)	-13(2)	9(2)	-11(2)
C(18)	27(2)	20(2)	19(2)	-6(2)	4(2)	-10(2)
C(19)	27(2)	35(3)	26(2)	-7(2)	0(2)	-8(2)
C(20)	34(3)	36(3)	33(3)	-7(2)	8(2)	-17(2)
O(17)	61(2)	25(2)	29(2)	-9(1)	5(2)	-21(2)
O(18)	39(2)	46(2)	22(2)	-12(2)	4(1)	-20(2)
O(19)	51(2)	30(2)	30(2)	-11(2)	6(2)	-7(2)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	3740(40)	7380(30)	5830(18)	15
H(6)	3960(50)	10200(30)	3380(30)	27
H(8)	-446	9830	3233	33
H(1)	3359	5546	5178	14
H(2A)	5050	4676	6579	18
H(2B)	6140	5463	6086	18
H(3A)	5854	6009	7367	18
H(3B)	4225	7043	7561	18
H(5A)	2625	5848	7249	18
H(5B)	1892	6437	6161	18
H(7A)	5982	6749	3624	18
H(7B)	6462	6667	4660	18
H(9A)	2500	6763	3695	16
H(9B)	3150	7853	3088	16
H(3N)	10120(30)	2880(30)	8900(30)	20
H(14)	7661	4501	11023	44
H(15)	5990	4055	8890	75
H(11)	10509	812	10354	22
H(12A)	11732	329	8990	23
H(12B)	9996	1210	8394	23
H(13A)	11529	2201	7455	24
H(13B)	12012	3269	7680	24
H(15A)	13418	1499	9196	25
H(15B)	12348	1430	10058	25
H(17A)	8202	1461	11088	30
H(17B)	6524	2460	10457	30
H(19A)	6517	1083	9621	38
H(19B)	7650	1006	8794	38
H(31)	9520(60)	6000(30)	5500(30)	56
H(30)	9650(60)	6560(50)	4610(20)	56
H(32)	8790(60)	8820(50)	7890(20)	52
H(33)	7330(30)	9360(40)	8290(40)	52
H(34)	4800(60)	1210(20)	1080(30)	59
H(35)	5640(60)	410(50)	1910(20)	59

Table 6. Torsionswinkel [°].

O(17)-K(1)-O(1)-C(4)	82.3(2)	C(4)-O(2)-K(2)-O(13)#6	178.7(2)
O(7)#1-K(1)-O(1)-C(4)	-67.8(2)	C(4)-O(2)-K(2)-C(16)#6	-126.0(3)
O(1)#1-K(1)-O(1)-C(4)	-129.9(2)	C(4)-O(2)-K(2)-K(2)#6	-120.6(3)
O(5)-K(1)-O(1)-C(4)	152.2(2)	O(11)-K(2)-O(9)-C(14)	-48.1(3)
O(3)#1-K(1)-O(1)-C(4)	-159.9(2)	O(2)-K(2)-O(9)-C(14)	104.7(3)
O(7)#2-K(1)-O(1)-C(4)	73.4(3)	O(13)-K(2)-O(9)-C(14)	-118.6(3)

O(6)#1-K(1)-O(1)-C(4)	-60.2(2)	O(18)-K(2)-O(9)-C(14)	71.4(4)
O(4)#2-K(1)-O(1)-C(4)	6.8(2)	O(12)#6-K(2)-O(9)-C(14)	-173.1(3)
K(1)#3-K(1)-O(1)-C(4)	-33.8(3)	O(4)#2-K(2)-O(9)-C(14)	34.8(3)
K(1)#1-K(1)-O(1)-C(4)	-129.9(2)	O(13)#6-K(2)-O(9)-C(14)	-67.4(3)
O(17)-K(1)-O(1)-K(1)#1	-147.87(10)	C(16)#6-K(2)-O(9)-C(14)	-150.0(3)
O(7)#1-K(1)-O(1)-K(1)#1	62.07(11)	K(2)#6-K(2)-O(9)-C(14)	-94.8(3)
O(1)#1-K(1)-O(1)-K(1)#1	0.0	O(9)-K(2)-O(11)-C(16)	-84.4(4)
O(5)-K(1)-O(1)-K(1)#1	-77.93(9)	O(2)-K(2)-O(11)-C(16)	-146.3(4)
O(3)#1-K(1)-O(1)-K(1)#1	-30.00(13)	O(13)-K(2)-O(11)-C(16)	-14.8(4)
O(7)#2-K(1)-O(1)-K(1)#1	-156.76(13)	O(18)-K(2)-O(11)-C(16)	121.6(4)
O(6)#1-K(1)-O(1)-K(1)#1	69.68(8)	O(12)#6-K(2)-O(11)-C(16)	33.1(4)
O(4)#2-K(1)-O(1)-K(1)#1	136.62(9)	O(4)#2-K(2)-O(11)-C(16)	172.5(4)
K(1)#3-K(1)-O(1)-K(1)#1	96.03(19)	O(13)#6-K(2)-O(11)-C(16)	80.7(4)
O(17)-K(1)-O(5)-C(8)	97.2(3)	C(16)#6-K(2)-O(11)-C(16)	44.9(4)
O(7)#1-K(1)-O(5)-C(8)	-126.4(2)	K(2)#6-K(2)-O(11)-C(16)	36.4(4)
O(1)#1-K(1)-O(5)-C(8)	-70.1(3)	O(11)-K(2)-O(13)-C(18)	167.4(4)
O(3)#1-K(1)-O(5)-C(8)	-142.8(3)	O(9)-K(2)-O(13)-C(18)	-109.0(4)
O(1)-K(1)-O(5)-C(8)	3.0(2)	O(2)-K(2)-O(13)-C(18)	-43.6(4)
O(7)#2-K(1)-O(5)-C(8)	157.5(3)	O(18)-K(2)-O(13)-C(18)	63.9(4)
O(6)#1-K(1)-O(5)-C(8)	-35.1(3)	O(12)#6-K(2)-O(13)-C(18)	24.8(4)
O(4)#2-K(1)-O(5)-C(8)	76.8(3)	O(4)#2-K(2)-O(13)-C(18)	-177.2(3)
K(1)#3-K(1)-O(5)-C(8)	-174.7(2)	O(13)#6-K(2)-O(13)-C(18)	104.0(4)
K(1)#1-K(1)-O(5)-C(8)	-33.1(2)	C(16)#6-K(2)-O(13)-C(18)	46.7(4)
C(9)-N(2)-C(1)-C(2)	-144.1(3)	K(2)#6-K(2)-O(13)-C(18)	104.0(4)
C(7)-N(2)-C(1)-C(2)	74.5(4)	O(11)-K(2)-O(13)-K(2)#6	63.38(8)
C(9)-N(2)-C(1)-C(1)#5	91.1(4)	O(9)-K(2)-O(13)-K(2)#6	146.91(11)
C(7)-N(2)-C(1)-C(1)#5	-50.4(5)	O(2)-K(2)-O(13)-K(2)#6	-147.61(9)
C(5)-N(1)-C(2)-C(1)	75.6(3)	O(18)-K(2)-O(13)-K(2)#6	-40.14(17)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-156.9(3)	O(12)#6-K(2)-O(13)-K(2)#6	-79.28(8)
N(2)-C(1)-C(2)-N(1)	50.8(4)	O(4)#2-K(2)-O(13)-K(2)#6	78.80(19)
C(1)#5-C(1)-C(2)-N(1)	179.1(3)	O(13)#6-K(2)-O(13)-K(2)#6	0.0
C(5)-N(1)-C(3)-C(4)	-130.9(3)	C(16)#6-K(2)-O(13)-K(2)#6	-57.33(9)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	101.7(3)	C(19)-N(4)-C(11)-C(12)	78.4(4)
K(1)#1-O(1)-C(4)-O(2)	-93.4(4)	C(17)-N(4)-C(11)-C(12)	-137.4(3)
K(1)-O(1)-C(4)-O(2)	32.5(4)	C(19)-N(4)-C(11)-C(11)#8	-45.4(5)
K(1)#1-O(1)-C(4)-C(3)	87.5(3)	C(17)-N(4)-C(11)-C(11)#8	98.8(4)
K(1)-O(1)-C(4)-C(3)	-146.6(2)	C(13)-N(3)-C(12)-C(11)	-158.5(3)
K(2)-O(2)-C(4)-O(1)	-129.7(3)	C(15)-N(3)-C(12)-C(11)	75.6(4)
K(2)-O(2)-C(4)-C(3)	49.5(4)	N(4)-C(11)-C(12)-N(3)	70.1(4)
N(1)-C(3)-C(4)-O(1)	-4.7(4)	C(11)#8-C(11)-C(12)-N(3)	-162.9(3)
N(1)-C(3)-C(4)-O(2)	176.1(3)	C(15)-N(3)-C(13)-C(14)	-140.3(3)

C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	62.1(4)	C(12)-N(3)-C(13)-C(14)	96.1(3)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-172.7(3)	O(10)#7-O(10)-C(14)-O(9)	0.0(4)
K(2)#4-O(4)-C(6)-O(3)	-124.2(4)	O(10)#7-O(10)-C(14)-C(13)	0.0(4)
K(1)#4-O(4)-C(6)-O(3)	84.8(4)	K(2)-O(9)-C(14)-O(10)#7	-99.7(4)
K(2)#4-O(4)-C(6)-C(5)	56.1(5)	K(2)-O(9)-C(14)-O(10)	-99.7(4)
K(1)#4-O(4)-C(6)-C(5)	-94.9(3)	K(2)-O(9)-C(14)-C(13)	78.6(4)
K(1)#1-O(3)-C(6)-O(4)	-102.1(4)	N(3)-C(13)-C(14)-O(10)#7	-163.2(3)
K(1)#1-O(3)-C(6)-C(5)	77.5(4)	N(3)-C(13)-C(14)-O(10)	-163.2(3)
N(1)-C(5)-C(6)-O(4)	177.3(3)	N(3)-C(13)-C(14)-O(9)	18.3(5)
N(1)-C(5)-C(6)-O(3)	-2.4(4)	C(13)-N(3)-C(15)-C(16)	72.0(4)
C(9)-N(2)-C(7)-C(8)	61.5(4)	C(12)-N(3)-C(15)-C(16)	-164.1(3)
C(1)-N(2)-C(7)-C(8)	-157.5(3)	K(2)#6-O(12)-C(16)-O(11)	78.9(4)
K(1)-O(5)-C(8)-O(6)	88.0(4)	K(2)#6-O(12)-C(16)-C(15)	-102.3(3)
K(1)-O(5)-C(8)-C(7)	-95.2(3)	K(2)-O(11)-C(16)-O(12)	-101.7(5)
K(1)#1-O(6)-C(8)-O(5)	-92.4(4)	K(2)-O(11)-C(16)-C(15)	79.6(5)
K(1)#1-O(6)-C(8)-C(7)	90.7(3)	K(2)-O(11)-C(16)-K(2)#6	-42.7(4)
N(2)-C(7)-C(8)-O(5)	173.3(3)	N(3)-C(15)-C(16)-O(12)	167.9(3)
N(2)-C(7)-C(8)-O(6)	-9.6(4)	N(3)-C(15)-C(16)-O(11)	-13.3(5)
C(7)-N(2)-C(9)-C(10)	-114.6(3)	N(3)-C(15)-C(16)-K(2)#6	102.3(3)
C(1)-N(2)-C(9)-C(10)	103.6(3)	C(19)-N(4)-C(17)-C(18)	-129.0(4)
K(1)#1-O(7)-C(10)-O(8)	-87.0(4)	C(11)-N(4)-C(17)-C(18)	86.7(4)
K(1)#4-O(7)-C(10)-O(8)	40.4(4)	K(2)-O(13)-C(18)-O(14)	-55.5(6)
K(1)#1-O(7)-C(10)-C(9)	94.2(4)	K(2)#6-O(13)-C(18)-O(14)	48.8(4)
K(1)#4-O(7)-C(10)-C(9)	-138.4(3)	K(2)-O(13)-C(18)-C(17)	126.5(4)
N(2)-C(9)-C(10)-O(7)	-11.3(5)	K(2)#6-O(13)-C(18)-C(17)	-129.1(4)
N(2)-C(9)-C(10)-O(8)	169.8(3)	N(4)-C(17)-C(18)-O(13)	-7.2(6)
C(4)-O(2)-K(2)-O(11)	64.9(3)	N(4)-C(17)-C(18)-O(14)	174.6(3)
C(4)-O(2)-K(2)-O(9)	6.4(3)	C(11)-N(4)-C(19)-C(20)	-141.5(4)
C(4)-O(2)-K(2)-O(13)	-49.6(3)	C(17)-N(4)-C(19)-C(20)	74.1(5)
C(4)-O(2)-K(2)-O(18)	171.0(3)	N(4)-C(19)-C(20)-O(16)	-174.3(4)
C(4)-O(2)-K(2)-O(12)#6	-114.6(3)	N(4)-C(19)-C(20)-O(15)	8.6(6)
C(4)-O(2)-K(2)-O(4)#2	109.1(3)		

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,-y+2,-z+1 #2 x+1,y,z #3 -x+2,-y+2,-z+1

#4 x-1,y,z #5 -x+1,-y+1,-z+1 #6 -x+2,-y+1,-z+2

#7 x,y,z #8 -x+2,-y,-z+2

Wasserstoffbindungen [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(6)-H(6)...O(2)#1	0.821(19)	1.70(2)	2.518(3)	172(4)

O(8)-H(8)...O(3)#9	0.84	1.67	2.503(3)	173.2
N(1)-H(1N)...O(7)	0.886(18)	2.54(3)	3.210(4)	132(3)
O(14)-H(14)...O(11)#6	0.84	1.68	2.505(4)	168.4
N(3)-H(3N)...O(13)	0.902(18)	2.11(3)	2.920(4)	149(3)
O(18)-H(33)...O(19)#5	0.842(19)	2.30(3)	3.071(5)	152(5)
O(18)-H(32)...O(4)#2	0.846(19)	2.02(3)	2.827(4)	158(5)
O(19)-H(34)...O(12)#10	0.847(19)	1.96(2)	2.802(4)	170(5)
O(19)-H(35)...O(5)#11	0.838(19)	2.43(4)	3.085(4)	135(5)
O(17)-H(30)...O(10)#12	0.836(19)	2.05(3)	2.833(4)	157(5)
O(17)-H(31)...O(10)#7	0.840(19)	1.95(2)	2.784(4)	177(5)

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome:

#1 $-x+1, -y+2, -z+1$ #2 $x+1, y, z$ #3 $-x+2, -y+2, -z+1$ #4 $x-1, y, z$ #5 $-x+1, -y+1, -z+1$ #6 $-x+2, -y+1, -z+2$ #7 x, y, z #8 $-x+2, -y, -z+2$ #9 $-x, -y+2, -z+1$ #10 $x-1, y, z-1$ #11 $x, y-1, z$ #12 $-x+2, -y+1, -z+1$

Literaturverzeichnis

1. Lauffer, R.B., *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 901.
2. Hendee, W.R. and C.J. Morgan, *Western Journal of Medicine*, **1984**, *141*, 491.
3. Pykett, I.L., J.H. Newhouse, F.S. Buonanno, T.J. Brady, M.R. Goldman, J.P. Kistler, and G.M. Pohost, *Radiology*, **1982**, *143*, 157-168.
4. Merbach, A.S. and É. Tóth, *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. 2001: John Wiley & Sons.
5. Chavhan, G.B., *MRI made easy*. 2013: JP Medical Ltd.
6. Schild, H., „*MRI made easy*.“*Schering Aktiengesellschaft*. 1990, ISBN 3-921817-41-2.
7. Caravan, P., J.J. Ellison, T.J. McMurry, and R.B. Lauffer, *Chemical reviews*, **1999**, *99*, 2293-2352.
8. Werner, E.J., A. Datta, C.J. Jocher, and K.N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2008**, *47*, 8568-8580.
9. Laurent, S., D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, and R.N. Muller, *Chemical reviews*, **2008**, *108*, 2064-2110.
10. Corot, C., P. Robert, J.-M. Idée, and M. Port, *Advanced drug delivery reviews*, **2006**, *58*, 1471-1504.
11. Wang, Y.M., S.T. Lin, Y.J. Wang, and R.S. Sheu, *Polyhedron*, **1998**, *17*, 2021-2028.
12. Caravan, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 512-523.
13. Werner, E.J., A. Datta, C.J. Jocher, and K.N. Raymond, *Angewandte Chemie*, **2008**, *120*, 8696-8709.
14. Idée, J.-M., M. Port, I. Raynal, M. Schaefer, S. Le Greneur, and C. Corot, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **2006**, *20*, 563 - 576.
15. Kirchin, M.A., G.P. Pirovano, and A. Spinazzi, *Investigative Radiology*, **1998**, *33*, 798-809.
16. Bellin, M.-F. and A.J. Van Der Molen, *European Journal of Radiology*, **2008**, *66*, 160-167.
17. ZECH, C.J., K.A. HERRMANN, M.F. REISER, and S.O. SCHOENBERG, *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **2007**, *6*, 43-52.
18. Rapp, J.H., S.D. Wolff, S.F. Quinn, J.A. Soto, S.G. Meranze, S. Muluk, J. Blebea, S.P. Johnson, N.M. Rofsky, and A. Duerinckx, *Radiology*, **2005**, *236*, 71-78.
19. Goyen, M., *Vascular health and risk management*, **2008**, *4*, 1.
20. Idée, J.M., M. Port, C. Robic, C. Medina, M. Sabatou, and C. Corot, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **2009**, *30*, 1249-1258.

21. Port, M., J.-M. Idée, C. Medina, C. Robic, M. Sabatou, and C. Corot, *Biometals*, **2008**, *21*, 469-490.
22. Frenzel, T., P. Lengsfeld, H. Schirmer, J. Hütter, and H.-J. Weinmann, *Investigative Radiology*, **2008**, *43*, 817-828.
23. Marckmann, P., L. Skov, K. Rossen, A. Dupont, M.B. Damholt, J.G. Heaf, and H.S. Thomsen, *Journal of the American Society of Nephrology*, **2006**, *17*, 2359-2362.
24. Grobner, T., *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2006**, *21*, 1104-1108.
25. Balogh, E., R. Tripier, P. Fousková, F. Reviriego, H. Handel, and É. Tóth, *Dalton Transactions*, **2007**, 3572-3581.
26. Sherry, A.D., P. Caravan, and R.E. Lenkinski, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **2009**, *30*, 1240-1248.
27. Pálincás, Z.n., Z. Baranyai, E. Brücher, and B.I. Rózsa, *Inorganic Chemistry*, **2011**, *50*, 3471-3478.
28. Baranyai, Z., E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, I. Tóth, M. András, A. Gáspár, L. Zékány, and S. Aime, *Chemistry—A European Journal*, **2015**, *21*, 4789-4799.
29. Sieber, M.A., P. Lengsfeld, T. Frenzel, S. Golfier, H. Schmitt-Willich, F. Siegmund, J. Walter, H.-J. Weinmann, and H. Pietsch, *European radiology*, **2008**, *18*, 2164-2173.
30. Ersoy, H. and F.J. Rybicki, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **2007**, *26*, 1190-1197.
31. Baranyai, Z., E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, I. Tóth, M. András, A. Gáspár, L. Zékány, and S. Aime, *Chemistry-a European Journal*, **2015**, *21*, 4789-4799.
32. Meyer, D., M. Schaefer, and B. Bonnemain, *Investigative Radiology*, **1988**, *23*, S232-S235.
33. Kumar, K., T. Jin, X. Wang, J.F. Desreux, and M. Tweedle, *Inorganic Chemistry*, **1994**, *33*, 3823-3829.
34. Riedel, E., *Moderne Anorganische Chemie*. 2007: de Gruyter.
35. Hancock, R.D. and K. Hegetschweiler, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, **1993**, 2137-2140.
36. Hancock, R.D., *J. Chem. Educ*, **1992**, *69*, 615.
37. Desreux, J.F., *Inorganic Chemistry*, **1980**, *19*, 1319-1324.
38. Kumar, K., *Journal of alloys and compounds*, **1997**, *249*, 163-172.
39. Nicolle, G.M., É. Tóth, H. Schmitt-Willich, B. Radüchel, and A.E. Merbach, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 1040-1048.
40. Aime, S., M. Botta, and E. Terreno, *Advances in Inorganic Chemistry*, **2005**, *57*, 173-237.
41. Powell, D.H., O.M.N. Dhubhghaill, D. Pubanz, L. Helm, Y.S. Lebedev, W. Schlaepfer, and A.E. Merbach, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 9333-9346.

42. Cacheris, W.P., S.C. Quay, and S.M. Rocklage, *Magnetic Resonance Imaging*, **1990**, *8*, 467-481.
43. Caravan, P., *Accounts of chemical research*, **2009**, *42*, 851-862.
44. Jászberényi, Z., A. Sour, É. Tóth, M. Benmelouka, and A.E. Merbach, *Dalton Transactions*, **2005**, 2713-2719.
45. Laus, S., R. Ruloff, E. Toth, and A.E. Merbach, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 3555-3566.
46. Chong, H.-S., K. Garmestani, L.H. Bryant, D.E. Milenic, T. Overstreet, N. Birch, T. Le, E.D. Brady, and M.W. Brechbiel, *Journal of medicinal chemistry*, **2006**, *49*, 2055-2062.
47. Polášek, M., J. Rudovský, P. Hermann, I. Lukeš, L. Vander Elst, and R.N. Muller, *Chemical Communications*, **2004**, 2602-2603.
48. Kubíček, V., J. Rudovský, J. Kotek, P. Hermann, L. Vander Elst, R.N. Muller, Z.I. Kolar, H.T. Wolterbeek, J.A. Peters, and I. Lukeš, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 16477-16485.
49. Aime, S., L. Calabi, C. Cavallotti, E. Gianolio, G.B. Giovenzana, P. Losi, A. Maiocchi, G. Palmisano, and M. Sisti, *Inorganic Chemistry*, **2004**, *43*, 7588-7590.
50. Aime, S., M. Botta, L. Frullano, S. Geninatti Crich, G. Giovenzana, R. Pagliarin, G. Palmisano, F.R. Sirtori, and M. Sisti, *Journal of medicinal chemistry*, **2000**, *43*, 4017-4024.
51. Datta, A. and K.N. Raymond, *Accounts of chemical research*, **2009**, *42*, 938-947.
52. Costa, J., É. Tóth, L. Helm, and A.E. Merbach, *Inorganic Chemistry*, **2005**, *44*, 4747-4755.
53. Kobayashi, H. and M.W. Brechbiel, *Molecular Imaging*, **2003**, *2*, 1-10.
54. Wang, S.J., M. Brechbiel, and E.C. Wiener, *Investigative Radiology*, **2003**, *38*, 662-668.
55. Longmire, M., P.L. Choyke, and H. Kobayashi, *Current topics in medicinal chemistry*, **2008**, *8*, 1180-1186.
56. Ladd, D.L., R. Hollister, X. Peng, D. Wei, G. Wu, D. Delecki, R.A. Snow, J.L. Toner, K. Kellar, and J. Eck, *Bioconjugate chemistry*, **1999**, *10*, 361-370.
57. Laus, S., B. Sitharaman, É. Tóth, R.D. Bolskar, L. Helm, L.J. Wilson, and A.E. Merbach, *The Journal of Physical Chemistry C*, **2007**, *111*, 5633-5639.
58. Mikawa, M., H. Kato, M. Okumura, M. Narazaki, Y. Kanazawa, N. Miwa, and H. Shinohara, *Bioconjugate chemistry*, **2001**, *12*, 510-514.
59. Shu, C.-Y., L.-H. Gan, C.-R. Wang, X.-I. Pei, and H.-b. Han, *Carbon*, **2006**, *44*, 496-500.
60. Alric, C., J. Taleb, G.L. Duc, C. Mandon, C. Billotey, A.L. Meur-Herland, T. Brochard, F. Vocanson, M. Janier, and P. Perriat, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 5908-5915.

61. Moriggi, L., C. Cannizzo, E. Dumas, C.R. Mayer, A. Ulianov, and L. Helm, *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 10828-10829.
62. Sitharaman, B., K.R. Kissell, K.B. Hartman, L.A. Tran, A. Baikalov, I. Rusakova, Y. Sun, H.A. Khant, S.J. Ludtke, and W. Chiu, *Chemical Communications*, **2005**, 3915-3917.
63. Hartman, K.B., S. Laus, R.D. Bolskar, R. Muthupillai, L. Helm, E. Toth, A.E. Merbach, and L.J. Wilson, *Nano letters*, **2008**, *8*, 415-419.
64. Ananta, J.S., B. Godin, R. Sethi, L. Moriggi, X. Liu, R.E. Serda, R. Krishnamurthy, R. Muthupillai, R.D. Bolskar, and L. Helm, *Nature nanotechnology*, **2010**, *5*, 815-821.
65. Datta, A., J.M. Hooker, M. Botta, M.B. Francis, S. Aime, and K.N. Raymond, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 2546-2552.
66. Zimmer, A., *Dissertation*, **2000**, Universität des Saarlandes.
67. Morgenstern, B., *Dissertation*, **2003**, Universität des Saarlandes.
68. Kuppert, D., J. Sander, C. Roth, M. Wörle, T. Weyhermüller, G.J. Reiss, U. Schilde, I. Müller, and K. Hegetschweiler, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2001**, *2001*, 2525-2542.
69. Kumar, K., C.A. Chang, L.C. Francesconi, D.D. Dischino, M.F. Malley, J.Z. Gougoutas, and M.F. Tweedle, *Inorganic Chemistry*, **1994**, *33*, 3567-3575.
70. Stetter, H. and W. Frank, *Angew. Chem.*, **1976**, *88*, 760.
71. Clarke, E.T. and A.E. Martell, *Inorganica Chimica Acta*, **1991**, *190*, 27-36.
72. Bianchi, A., L. Calabi, G. C., P. Losi, P. Mariani, P. Paoli, P. Rossi, B. Valtancoli, and M. Virtuani, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 697-705.
73. Burai, L., I. Fabian, R. Kiraly, E. Szilagyi, and E. Brücher, *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, **1998**, 243-248.
74. Moreau, J., E. Guillon, J.-C. Pierrard, J. Rimbault, M. Port, and M. Aplincourt, **2004**, *10*, 5218-5232.
75. Csajbók, É., Z. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király, A. Müller-Fahrnow, J. Platzek, B. Radüchel, and M. Schäfer, *42*, **2003**, 2342-2349.
76. Desreux, J.F., E. Merciny, and M.F. Loncin, *Inorg. Chem*, **1981**, *20*, 987-991.
77. Cacheris, W.P., S.K. Nickle, and A.D. Sherry, *Inorg. Chem*, **1987**, *26*, 960-962.
78. Wu, S.L. and W.D. Horrocks Jr., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1497-1502.
79. Wang, Y.J., T. Jin, V. Comblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, and J.F. Desreux, **31**, **1992**, 1095-1099.
80. Tweedle, M.F., J.J. Hagan, K. Kumar, S. Mantha, and C.A. Chang, *Magnetic Resonance Imaging*, **1991**, *9*, 409-415.
81. Tóth, É., R. Kiraly, J. Platzek, B. Radüchel, and E. Brücher, *Inorganica Chimica Acta*, **1996**, *249*, 191-199.

82. Schmitt-Willich, H., M. Brehm, C.L.J. Ewers, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, O. Petrov, J. Platzek, B. Radüchel, and D. Sülzle, *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 1134-1144.
83. Caravan, P., C. Comuzzi, W. Crooks, T.J. McMurry, G.R. Choppin, and S.R. Woulfe, *Inorganic Chemistry*, **2001**, *40*, 2170-2176.
84. Sherry, A.D., W.P. Cacheris, and K.-T. Kuan, *Magnetic Resonance Imaging*, **1988**, *8*, 180-190.
85. Baranyai, Z., Z. Palinkas, F. Uggeri, and E. Brucher, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2010**, 1948-1956.
86. Gerales, C.F.G.C., A.M. Urbano, M.C. Alpoim, A.D. Sherry, K.-T. Kuan, R. Rajagopalan, F. Maton, and R.N. Muller, *Magnetic Resonance Imaging*, **1995**, *13*, 401-420.
87. Bianchi, A., L. Calabi, L. Ferrini, P. Losi, F. Uggeri, and B. Valtancoli, *Inorganica Chimica Acta*, **1996**, *249*, 13-15.
88. Imura, H., G.R. Choppin, W.P. Cacheris, L.A. deLearie, T.J. Dunn, and D.H. White, *Inorganica Chimica Acta*, **1997**, *258*, 227-236.
89. Uggeri, F., S. Aime, P.L. Anelli, M. Botta, M. Brocchetta, C. Dehaen, G. Ermondi, M. Grandi, and P. Paoli, *Inorganic Chemistry*, **1995**, *34*, 633-642.
90. Karpf, A., *Bachelorarbeit*, **2012**, Saarbrücken.
91. Scharding, T., *Masterarbeit*, **2014**, Saarbrücken.
92. Jochem, A.-R., *Master-Arbeit*, **2012**, Universität des Saarlandes.
93. Jameson, R.F. and M.F. Wilson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 2607-2610.
94. Gans, P., A. Sabatini, and A. Vacca, *Talanta*, **1996**, *43*, 1739-1753.
95. Clarke, E.T. and A.E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, *44*, 617-620.
96. Sipos, P., I. Bódi, P.M. May, and G.T. Hefter, *Talanta*, **1997**, *44*, 617-620.
97. Scharding, T., *unveröffentlichte Ergebnisse*, **2015**, Saarbrücken, Universität des Saarlandes.
98. Martell, A.E. and R.M. Smith, *Critical Stability Constants ; Plenum Press: New York and London*, **1974**, Vol. 1.
99. Martell, A.E. and R.M. Smith, *Critical Stability Constants; Plenum Press: New York and London*, **1989**, Vol. 6.
100. Hancock, R.D. and A.E. Martell, *Chemical Reviews*, **1989**, *89*, 1875-1914.
101. Whitmore, F.C., H.S. Mosher, R.A. Adams, R.B. Taylor, E.C. Chapin, C. Weisel, and W. Yanko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 725-731.
102. Lauria, S., *Dissertation*, **2013**, Universität des Saarlandes.
103. Loussouarn, A., M. Duflos, E. Benoist, J.F. Chatal, G. Le Baut, and J.F. Gestin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, *1*, 237-241.

104. Studer, M. and C.F. Meares, *Bioconjugate Chem.*, **1992**, 3, 420-423.
105. Wang, X., J. Zhao, X. Yao, and W. Chen, *Journal of Colloid and Interface Science*, **2014**, 279, 548-551.
106. Florini, N., Arnaud, G.F., Kónya, B., Zucchi, C., Pályi G., *Tetrahedron*, **2009**, 20, 1036-1039.
107. Zimmer, A., Müller, I., Reiß, G.J., Caneschi, A., Gatteschi, D., und Hegetschweiler, K., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1998**, 2079-2086.
108. Becker, M., *Dissertation*, **2015**, Universität des Saarlandes.
109. Steiner, T., *Angew. Chem.*, **2002**, 41, 48-76.
110. Abrahams, S.C. and J. Kalnajs, *Acta Crystallographica*, **1955**, 8, 503-506.
111. Yélamos, C., M.J. Heeg, and C.H. Winter, *Inorganic Chemistry*, **1998**, 37, 3892-3894.
112. Okaya, Y., *Acta Crystallographica*, **1965**, 19, 879-882.
113. Mutterties, E.L. and L.J. Guggenberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1748-1756.
114. Porai-Koshits, M.A. and L.A. Aslanov, *Zhurnal Strukturnoi-Khimii*, **1972**, 13, 266-276.
115. Basters, M., *NMR-Titration*, **2012**, unveröffentlicht, Universität des Saarlandes.
116. Szakács, Z., M. Kraszni, and B. Noszál, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, 378, 1428-1448.
117. Glasoe, P.K. and F.A. Long, *J. Phys. Chem*, **1960**, 64, 188-190.
118. Basters, M., *NMR Titration (unveröffentlicht)*, **2012**, Ak Hegetschweiler; Universität des Saarlandes.
119. Smith, R.M., A.E. Martell, R.J. Motekaitis, K. Hegetschweiler, and S. Stucky, *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes, NIST Standard Reference Database*, **2009**.
120. Kimura, E., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6175-6217.
121. Bell, T.W., H.-J. Choi, and W. Harte, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7427.
122. Kodama, M. and E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, 1720-1724.
123. Riedo, T.J. and T.A. Kaden, *Helvetica Chimica Acta*, **1979**, 62, 1089-1096.
124. Zompa, L.J., *Inorg. Chem*, **1978**, 17, 2531-2536.
125. Kodama, M. and E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1977**, 2269-2275.
126. Bianchi, A., M. Micheloni, and P. Paoletti, *Coordination Chemistry Reviews*, **1991**, 110, 17-113.
127. Wieghardt, K., S. Brodka, K. Peters, E.M. Peters, and A. Simon, **1987**, 42, 279-281.
128. Allscher, T., P. Klüfers, and C. Neumann, *Acta Cryst.*, **2009**, E65, o1734.

129. Kodama, M. and E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1980**, 327-333.
130. Leugger, A., L. Hertli, and T.A. Kaden, *Helvetica Chimica Acta*, **1978**, 61, 2296-2306.
131. Nave, C. and M.R. Truter, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1974**, 2351-2354.
132. Jones, P.G., Dix, I., *CSD Communication*, **2004**, Refcode: BIBWAL; CCDC (2017). CSD web interface - intuitive, cross-platform, web-based access to CSD data. Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK
133. Aime, S., A. Barge, J.I. Bruce, M. Botta, J.A. Howard, J.M. Moloney, D. Parker, A.S. De Sousa, and M. Woods, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, 121, 5762-5771.
134. Shkolnikova, L., S. Sotman, and A. Poznyak, *Kristallografiya*, **1993**, 38, 77-83.
135. Duesler, E.N., R.E. Tapscott, M. Garcia-Basallote, and F. González-Vílchez, *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, **1985**, 41, 678-681.
136. Frenzel, T., *schriftliche Mitteilung zu Ergebnissen im Rahmen des Projektes*, **2014**.
137. Burkhardt, E.R. and B.M. Coleridge, *Tetrahedron letters*, **2008**, 49, 5152-5155.
138. Xu, D., K. Prasad, O. Repic, and T.J. Blacklock, *Tetrahedron letters*, **1995**, 36, 7357-7360.
139. Tei, L., G.A. Rolla, G. Gugliotta, and M. Botta, *Organic & biomolecular chemistry*, **2012**, 10, 2525-2527.
140. Pauly, J.W., J. Sander, D. Kuppert, M. Winter, G.J. Reiss, F. Zürcher, R. Hoffmann, T.F. Fässler, and K. Hegetschweiler, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 2830-2846.
141. Sudmeier, J.S. and C.N. Reilley, *Analytical Chemistry*, **1964**, 36, 1698-1706.
142. Letkeman, P. and A.E. Martell, *Inorganic Chemistry*, **1979**, 18, 1284-1289.
143. Fujiwara, Y. and C.N. Reilley, *Analytical Chemistry*, **1968**, 40, 890-894.
144. Hegetschweiler, K., *Chemical Society Reviews*, **1999**, 28, 239-249.
145. Sheldrick, G.M., *Program for Crystal Structure Solution, SHELXS-97, Editor*, **1997**, Göttingen.
146. Sheldrick, G.M., *Program for Crystal Structure Refinement, SHELXL-97, Editor*, **1997**, Göttingen.
147. Brandenburg, K., *Diamond 3.0, Crystal Impact GbR. Bonn, Germany*, **2004**.
148. Basters, M., *Elektroden Kalibrierung (unveröffentlicht)*, **2012**, AK Hegetschweiler; Universität des Saarlandes.
149. GmbH, S.T., *Messlabor*, **2002**, Saarbrücken.
150. Software, P., *Hyperquad 2008*, **2008**.
151. Gans, P., Sabatini, A., Vacca, A., *Talanta*, **1996**, 43, 1739-1753.

152. Software, P., *HySS 2008*, **2008**.
153. Alderighi, L., Gans, P., Ienco, A., Peters, D., Sabaini, A., Vacca, A., *Coordination Chemistry Reviews*, **1999**, 311-318.