

Studien zur Generierung der parawasserstoffinduzierten Kernspinhyperpolarisation am Beispiel von organischen Säuren und aromatischen Systemen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften der Otto-von-Guericke-Universität

Magdeburg

von Dipl.-Ing. Denise Lego

geboren am 10. Oktober 1984 in Zwickau

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding

Prof. Dr. rer. nat. Jan-Bernd Hövener

eingereicht am 18.06.2019

verteidigt am: 09.12.2019

Zusammenfassung	i
Abstract.....	ii
Abbildungsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1. Einleitung.....	1
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	1
1.2 Aufgabenstellung.....	4
2. Grundlagen	6
2.1 Physikalische Grundlagen.....	6
2.2 Relaxationsprozesse	9
2.2.1 Spin-Gitter-Relaxation (T_1).....	9
2.2.2 Spin-Spin-Relaxation (T_2).....	12
2.3 Kern-Overhauser-Effekt.....	14
2.4 Fouriertransformation.....	15
2.5 2D-NMR-Spektren mittels HSQC	17
2.6 Methodik PHIP und SABRE	18
2.6.1 Spinisomere des molekularen Wasserstoffs	18
2.6.2 NMR mit molekularem Wasserstoff.....	20
2.6.3 NMR-Spektroskopie mit Parawasserstoff: PHIP	21
2.6.4 PASADENA	22
2.6.5 ALTADENA	23
2.6.6 Hydrierreaktion mit Parawasserstoff	24
2.6.7 Relaxation von PHIP-hyperpolarisierten Zuständen	25
2.6.8 SABRE.....	26
2.6.9 Molekulare Pinzetten	28
2.7 Polarisationstransfer auf Heterokerne und Field Cycling.....	29
3. Material und Methoden.....	31
3.1 Experimenteller Teil.....	31
3.1.1 Parawasserstoffanreicherung.....	31
3.1.2 Probenvorbereitung und Aufnahme	32
3.2 Verwendete Substanzen.....	33
3.2.1 Verwendete Lösungsmittel und Substrate	33
3.2.2 Verwendete Katalysatorsysteme.....	35
3.3 Bestimmung der Relaxationszeiten	38
3.3.1 Relaxationszeitbestimmung der thermisch polarisierten Probe.....	38

3.3.2.	Relaxationszeitbestimmung der PHIP-polarisierten Probe	39
3.4	Bestimmung der Signalverstärkung.....	40
4.	Messergebnisse und Diskussion	41
4.1	Hyperpolarisation größerer Moleküle.....	41
4.1.1	Hydrierung einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen.....	43
4.1.2	Hydrierung von Steroidverbindungen	56
4.1.3	Hydrierung von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten.....	60
4.2	Valproinsäure und strukturell ähnliche Verbindungen	68
4.2.1	Hydrierung von 4-Pentinsäure	70
4.2.2	Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure	89
4.2.3	Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure.....	92
4.3	Additiver Effekt.....	97
4.3.1	Hyperpolarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül.....	97
4.3.2	Kombination aus PHIP und SABRE.....	120
5.	Zusammenfassung.....	136
6.	Ausblick	140
7.	Literaturverzeichnis	141
8.	Eigene Publikationen	158
9.	Anhang.....	161
9.1	Zuordnung der thermischen Signale aus den NMR-Spektren	161
9.1.1	Hyperpolarisation einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen.....	161
9.1.2	Hyperpolarisation von Steroidverbindungen	165
9.1.3	Hyperpolarisation von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten.....	166
9.1.4	Hyperpolarisation von 4-Pentinsäure.....	169
9.1.5	Hyperpolarisation von 2-Hexyl-4-pentinsäure	174
9.1.6	Hyperpolarisation von 2-Propyl-4-pentinsäure.....	175
9.1.7	Polarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül.....	177
9.1.8	Kombination aus PHIP und SABRE.....	181
9.2	Auswertung der Messdaten der Relaxationszeiten	186
9.2.1	Hyperpolarisation einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen.....	186
9.2.2	Hyperpolarisation von Steroidverbindungen	197
9.2.3	Hyperpolarisation von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten.....	201
9.2.4	Hyperpolarisation von Valproat und strukturell ähnliche Verbindungen	205
9.2.5	Polarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül.....	209

Zusammenfassung

Den Magnetresonanzverfahren liegt aufgrund des geringen Besetzungsunterschiedes der Kernspinniveaus im thermischen Gleichgewicht eine geringe Nachweisempfindlichkeit zugrunde. Eine von der Boltzmann-Verteilung abweichende Besetzung kann mit Hilfe von Hyperpolarisationstechniken erreicht werden, die eine selektive Besetzung von bestimmten Kernspinzuständen ermöglichen. Theoretisch können so erzeugte NMR-Signale eine Polarisation von 100 % erreichen. Bei der klassischen parawasserstoffinduzierten Hyperpolarisation (PHIP) wird die Überbesetzung bestimmter Kernspinniveaus durch die Addition von Parawasserstoff an eine ungesättigte Verbindung hervorgerufen. Im Gegensatz dazu wird die Polarisation bei dem Verfahren der Signalverstärkung durch reversiblen Austausch (SABRE) weitestgehend ohne direkte Übertragung des Parawasserstoffs transferiert. Bei diesem parawasserstoffinduzierten Verfahren wird die Polarisation ohne Hydrierung auf das Zielsubstrat transferiert. Die aus der PHIP-Methode resultierende Signalverstärkung und damit einhergehende Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses ermöglichen die In-vivo-Detektion der hyperpolarisierten Substrate innerhalb weniger Sekunden. Letztere werden als hyperpolarisierte Marker bereits erfolgreich für die Bildgebung im Tiermodell eingesetzt.

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es, relevante Substrate für die klassische PHIP-Methode zu erschließen. Mit Hilfe von Testverbindungen wurden zunächst Machbarkeitsstudien an verschiedenen Vorstufen durchgeführt. Im Rahmen dieser Studien gelang es z. B. erstmals Valproinsäure zu polarisieren. In diesem Zusammenhang veranschaulichen die ausführlichen Vorversuche an strukturell vergleichbaren Molekülen, wie der 4-Pentinsäure, eine mögliche Anwendbarkeit von Valproat für die MR-Bildgebung. Neben der Untersuchung kleiner Moleküle wurden Studien zur Polarisierbarkeit größerer Verbindungen, mit dem Ziel, Steroidverbindungen auf ihre Hyperpolarisierbarkeit hin zu untersuchen, durchgeführt. Darüber hinaus konnte die Eignung von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten für das PHIP-Verfahren veranschaulicht werden. Die verwendeten Derivate weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu Substraten wie 3,3'-[(2-Fluor-1,4-phenylen)di(E)-2,1-ethendiy]bis(6-hydroxybenzoessäure) (FSB) oder 3,3'-[(2-Brom-1,4-phenylen)di(E)-2,1-ethendiy]bis(6-hydroxybenzoessäure) (BSB) auf. Diese Strukturen sind durch ihre Bindung an Amyloid-Plaques, die in Verbindung mit der Alzheimer-Krankheit stehen, von hohem Interesse. Die NMR-Spektren der polarisierten Bis(phenylethynyl)benzenderivate belegen einen gelungenen Polarisationstransfer von den übertragenen Wasserstoffen auf die Fluorkerne dieser Verbindungen. Die Anwendung der PHIP auf diese Verbindungen könnte deren Detektion durch die verstärkten Signale deutlich verbessern. Ein weiterer wesentlicher Aspekt dieser Arbeit lag in der Überprüfung eines möglichen neuen Konzeptes, mit dem erstmalig die Kombination zweier parawasserstoff-induzierter Hyperpolarisationsmethoden untersucht wurde. Mit Machbarkeitsstudien, die sowohl die klassische PHIP als auch das SABRE-Verfahren beinhalten, wurde überprüft, inwieweit sich die Intensität der Polarisation der erzeugten Substrate beeinflussen lässt. Zu dieser Problematik wurden zwei Ansätze verfolgt: Zum einen wurde die beidseitige Hydrierung des Substratmoleküls (doppelte PHIP) untersucht. Zum anderen wurde geprüft, ob sich die Polarisation unter Verwendung eines Katalysators über die klassische PHIP- und zeitgleich mit der SABRE-Methode auf das Zielsubstrat überträgt. In diesem Zusammenhang wurde eine Vielzahl von Hydrierexperimenten durchgeführt, um den Einfluss der chemischen Struktur der Verbindungen zu untersuchen.

Abstract

All magnetic resonance methods are based on low population differences of the nuclear spin states in thermal equilibrium which cause a low detection sensitivity. A deviation from the Boltzmann distribution can be achieved with the help of hyperpolarization techniques which allow a selective population of nuclear spin states. Consequently, the generated NMR signals can reach a theoretically achievable polarization of 100%. In the case of classical parahydrogen induced polarization (PHIP), the overpopulation of nuclear spin states is caused by the addition of parahydrogen to an unsaturated compound. In contrast, the polarization is predominantly transferred without the direct transfer of parahydrogen in the process of signal amplification by reversible exchange (SABRE). In this parahydrogen induced process, the polarization is transferred to the target molecule without hydrogenation. The signal amplification resulting from the PHIP method and the associated increase in signal-to-noise ratio enable the *in vivo* detection of the hyperpolarized substrates within a few seconds. The latter are already successfully used as hyperpolarized markers for imaging in animal models.

A major goal of this work was to develop biomedical substrates for the classical PHIP methodology. By means of test compounds, feasibility studies were carried out using various precursors. In the course of these studies, valproic acid could be polarized for the first time. In this context, the detailed preliminary experiments of structurally similar molecules such as 4-pentynoic acid demonstrate the possible application of valproic acid for MR imaging. Besides the examination of small molecules, studies of larger substrates were carried out to examine their polarizability with the objective of examine steroid compounds to their hyperpolarizability. In addition, the suitability of bis(phenylethynyl)benzene derivatives for the PHIP method could be illustrated. The derivatives which are used have a structural similarity to substrates such as (E,E)-1-fluoro-2,5-bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy)styrylbenzene (FSB) or (E,E)-1-bromo-2,5-bis(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy)styrylbenzene (BSB). These structures are of great interest because they are known to qualify for a binding to amyloid plaques which are associated with Alzheimer's disease. The NMR spectra of the polarized bis(phenylethynyl)benzene derivatives demonstrates a successful polarization transfer from the transferred hydrogens to the fluorine nuclei of these compounds. The application of PHIP on these compounds could significantly improve their detection by the amplification of the signals. Another important aspect of this work was the examination of a possible new concept which was used to investigate the combination of two parahydrogen induced hyperpolarization methods for the first time. With feasibility studies, which included the classical PHIP as well as the SABRE method, it was investigated, how far the intensity of the polarization of the substrate can be affected. Addressing this issue, two approaches have been pursued. On the one hand, the double-sided hydrogenation of the substrate molecule (double PHIP) was investigated. On the other hand, it was examined whether the polarization is transferred to the target substrate by the classical PHIP and simultaneously with the SABRE method by using one catalyst. In this context, a variety of hydrogenation experiments has been carried out with the purpose of adapting the chemical structure of the compounds for this method.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Darstellung des Präzessionskegels für Kerne mit Spin $I = 1/2$	8
Abbildung 2.2:	Auslenkung des Magnetisierungsvektors	10
Abbildung 2.3:	Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Quermagnetisierung	13
Abbildung 2.4:	Darstellung der Energieniveauschemata für ein AX-Spinsystem.....	15
Abbildung 2.5:	Darstellung einer einzelnen NMR-Aufnahme	16
Abbildung 2.6:	Darstellung der HSQC-Pulssequenz	18
Abbildung 2.7:	Energieniveauschema für Ortho- und Parawasserstoff in die Triplet- und in den Singulettzustand.	20
Abbildung 2.8:	Energieniveauschema für Ortho- und Parawasserstoff nach der Überführung in ein AX-Spinsystem	21
Abbildung 2.9:	Besetzungsschema der Energieniveaus von molekularem Wasserstoff und resultierendes NMR-Spektrum	21
Abbildung 2.10:	Schematische Darstellung PASADENA	23
Abbildung 2.11:	Schematische Darstellung ALTADENA	23
Abbildung 2.12:	Homogen katalysierte Hydrierung	24
Abbildung 2.13:	Katalysezyklus der katalytischen Hydrierung.....	25
Abbildung 2.14:	Schematische Darstellung der SABRE-Methode	27
Abbildung 3.1:	Darstellung der Inversion-Recovery-Methode	39
Abbildung 4.1:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von Ethinylbenzol.....	44
Abbildung 4.2:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von Ethinylbenzol.....	45
Abbildung 4.3:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Ethinyl-naphthalin.....	46
Abbildung 4.4:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Ethinyl-naphthalin.....	47
Abbildung 4.5:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 9-Ethinylphenanthren	49
Abbildung 4.6:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 9-Ethinylphenanthren	50
Abbildung 4.7:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 1-Ethinylpyren.....	51
Abbildung 4.8:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 1-Ethinylpyren.....	52

Abbildung 4.9:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol	57
Abbildung 4.10:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol.....	58
Abbildung 4.11:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol.....	59
Abbildung 4.12:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol.....	61
Abbildung 4.13:	^{19}F -NMR-Spektren der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol.....	62
Abbildung 4.14:	^{19}F -NMR-Spektren der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol.....	63
Abbildung 4.15:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol	65
Abbildung 4.16:	^{19}F -NMR-Spektren der Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol	66
Abbildung 4.17:	Chemische Strukturen der verwendeten Substrate 4-Pentinsäure, 2-Hexyl-4-pentinsäure, 2-Propyl-4-pentinsäure.....	69
Abbildung 4.18:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	71
Abbildung 4.19:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	72
Abbildung 4.20:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	73
Abbildung 4.21:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators.....	74
Abbildung 4.22:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators.....	75
Abbildung 4.23:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	76
Abbildung 4.24:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	77
Abbildung 4.25:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	78

Abbildung 4.26:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	80
Abbildung 4.27:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	81
Abbildung 4.28:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3 \cdot 3\text{Na}^+)_3$ -Katalysators.....	82
Abbildung 4.29:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 4-Pentinsäure in D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	83
Abbildung 4.30:	^1H - T_1 -Inversion-Recovery-Relaxationszeitmessungen und Bestimmung der thermischen Signale der 4-Pentensäure.....	86
Abbildung 4.31:	^1H - T_1 -Look-Locker-Relaxationszeitmessung und Bestimmung der hyperpolarisierten Signale der 4-Pentensäure	87
Abbildung 4.32:	^1H -MR-Aufnahmen der 4-Pentensäure.....	89
Abbildung 4.33:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	90
Abbildung 4.34:	^{13}C -PHIP-NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	91
Abbildung 4.35:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	93
Abbildung 4.36:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	94
Abbildung 4.37:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure in Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	95
Abbildung 4.38:	Vereinfachte Reaktionsgleichung zum „Additiven Effekt“	98
Abbildung 4.39:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol	99
Abbildung 4.40:	^{13}C -PHIP-NMR-Spektrums (75 MHz) bei der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol	100
Abbildung 4.41:	HSQC-NMR-Spektrum von 1-Pentin-3-ol	101
Abbildung 4.42:	Molekülumlagerung von 1-Pentin-3-ol.....	103
Abbildung 4.43:	Molekülkoordination am Rhodiumkatalysator nach Trost und Halpern	104
Abbildung 4.44:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol	105

Abbildung 4.45:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol	107
Abbildung 4.46:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol	108
Abbildung 4.47:	^1H -NMR-Verlaufsspektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol	109
Abbildung 4.48:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol	110
Abbildung 4.49:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol.....	112
Abbildung 4.50:	Darstellung der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol.....	113
Abbildung 4.51:	^1H -NMR-PHIP-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol.....	114
Abbildung 4.52:	^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol.....	115
Abbildung 4.53:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid.....	117
Abbildung 4.54:	Darstellung der Hydrierungen von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid und 3-Methyl-1-pentin-3-ol	118
Abbildung 4.55:	^1H -NMR-Spektrendes $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in Aceton- d_6	119
Abbildung 4.56:	Kombination aus der PHIP- und der SABRE-Methode	121
Abbildung 4.57:	^1H -NMR-Spektren eines SABRE Experimentes mit Pyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators.....	122
Abbildung 4.58:	^1H -NMR-Spektren eines SABRE Experimentes mit Pyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des IMes-Katalysators	123
Abbildung 4.59:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	125
Abbildung 4.60:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton- d_6 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators.....	127
Abbildung 4.61:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators.....	128
Abbildung 4.62:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysators.....	129
Abbildung 4.63:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in D_2O /Methanol- d_4 in Gegenwart des IMes-Katalysators	130
Abbildung 4.64:	^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des IMes-Katalysators	132

Abbildung 4.65: ^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 in
Gegenwart des IMes-Katalysators133

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Spinquantenzahl I , magnetisches Moment μ , gyromagnetisches Verhältnis γ , relative Empfindlichkeit, natürliches Vorkommen ausgewählter Kerne.	6
Tabelle 3.1: Liste der verwendeten Substrate.	33
Tabelle 4.1: Zusammenfassung der Signalverstärkungen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.....	53
Tabelle 4.2: Zusammenfassung der Relaxationszeiten der PHIP- und der thermisch polarisierten Probe der aromatischen Verbindungen.....	54
Tabelle 4.3: Signalverstärkungen der ^1H - und ^{13}C -Signale der 4-Pentensäure	85
Tabelle 4.4: Zusammenfassung der Relaxationszeiten der PHIP- und der thermisch polarisierten Probe der 4-Pentensäure.	88
Tabelle 4.5: Zuordnung der Pyridin-Signale.	124

Abkürzungsverzeichnis

α, β	Kernspinzustände
δ	chemische Verschiebung
B_0	Flussdichte des externen Magnetfeldes
P	Eigendrehimpuls
h	Plancksches Wirkungsquantum ($h = 6,6256 \times 10^{-34}$ Js)
I	Kernspinquantenzahl
μ	Magnetisches Moment
γ	Gyromagnetisches Verhältnis [$\text{rad s}^{-1}\text{T}^{-1}$]
m	Magnetische Quantenzahl
ν_0	Larmorkreisfrequenz / Lamor-Frequenz
\hbar	reduziertes Plancksches Wirkungsquantum ($\hbar = h/2\pi = 1,0545716 \times 10^{-34}$ Js)
k	Boltzmann-Konstante ($k = 1,3805 \times 10^{-23}$ JK ⁻¹)
χ	quadrupolare Kopplungskonstante
η	Kern-Overhauser Verstärkungsfaktor
\hat{H}	Hamiltonoperator
Ψ	Gesamtwellenfunktion
AAB	<i>ansa</i> -Aminoboran
ALTADENA	Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment
BSB	3,3'-[(2-Bromo-1,4-phenylene)di(E)-2,1-ethenediyl]bis(6-hydroxybenzoic acid) – 3,3'-[(2-Brom-1,4-phenylen)di(E)-2,1-ethendiyl]bis(6-hydroxybenzoesäure)
CIDNP	Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Chemical Shift Anisotropy
D	Dichte
DD	Dipol-Dipol-Relaxation
DNP	Dynamic Nuclear Polarization
FC	Diabatic Field Cycling
FFT	Fast Fourier Transformation
FID	Free Induction Decay
FLASH	Fast Low Angle Shot
FSB	1-Fluoro-2,5-bis(3-carboxy-4-hydroxystyryl)benzene – 3,3'-[(2-Fluor-1,4-phenylen)di(E)-2,1-ethendiyl]bis(6-hydroxybenzoesäure)
HETCOR	Heteronuclear Chemical-Shift Correlation
HP	Hyperpolarisation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
INEPT	Insensitive Nuclei Enhancement by Polarisation Transfer
LAC	Level-Anticrossings
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MR	Magnetresonanz
MW	Molekulargewicht
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
o-H ₂	Orthowasserstoff
PASADENA	Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHIP	ParaHydrogen Induced Polarisation – parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisation
p-H ₂	Parawasserstoff
SABRE	Signal Amplification By Reversible Exchange
SABRE-SHEATH	SABRE-SHield Enables Alignment Transfer to Heteronuclei
SAMBADENA	Synthesis Amid the Magnet Bore, A Dramatically Enhanced Nuclear Alignment
SE	Signal Enhancement
SEOP	Spin-Exchange Optical Pumping
SNR	Signal-to-noise ratio – Signal-Rausch-Verhältnis
SOT	Spin Order Transfer
SPECT	Photon Emission Computed Tomography – Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TOCSY	Total Correlated Spectroscopy
RF-Puls	Radiofrequenzpuls

1. Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Das physikalische Prinzip der Kernspinresonanz bildet die Grundlage für die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese Verfahren haben sich sowohl in der Spektroskopie als auch in den bildgebenden Verfahren zu bedeutsamen Untersuchungsmethoden entwickelt. Die magnetische Kernresonanz hat den Vorteil ohne Radiopharmaka auszukommen und erzeugt die kontrastreichen Bilder stattdessen mittels Magnetfeldern und Radiowellen. Voraussetzung für die Signalerzeugung sind die magnetischen Eigenschaften NMR-aktiver Atomkerne, die in einem Magnetfeld mittels Radiowellen entsprechend angeregt werden können. Die Anwendungsgebiete der NMR-Spektroskopie sind vielseitig. So wird diese bspw. für die Strukturaufklärung von Proteinen und Molekülen oder für die Identifizierung der Zusammensetzung unbekannter Proben genutzt.[1,2] Zudem können Molekülwechselwirkungen wie die Ligandenbindung an Proteinrezeptoren aufgeklärt werden.[3] In der Medizin hat sich die MRT zu einem wichtigen Verfahren in der bildgebenden Diagnostik entwickelt. Sie erlaubt die nichtinvasive, anatomische Darstellung von Gewebe und Organen. Der zusätzliche Einsatz von spezifischen gadolinium- und manganhaltigen Kontrastmitteln ermöglicht zudem die bessere Detektion von Tumorgewebe oder Entzündungsherden.[4,5] Außerdem findet die MRT in der molekularen Bildgebung Anwendung, die u. a. bei In-vivo-Messungen die Untersuchung molekularer und zellulärer Prozesse erlaubt.[6] Für diese sog. molekulare Bildgebung (*molecular imaging*) eignen sich außerdem Methoden, wie die Einzelphotonen-Emissions-computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET).[7,8] Bei der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) handelt es sich um ein spektroskopisches Bildgebungsverfahren. In Verbindung mit der MR-Bildgebung können intrazelluläre Metaboliten *in vivo*, mit einer Detektionsgrenze von ca. 1 mmol/kg [9], detektiert sowie zusätzliche Informationen über deren Konzentration erhalten werden. Die Kombination beider Methoden ermöglicht damit die Untersuchung von Stoffwechselfvorgängen, wie bspw. der Neurochemie im Gehirn.[10,11] Ein wesentlicher Nachteil der Kernspinresonanz ist jedoch die begrenzte Empfindlichkeit dieser Methode. Die Anwendung von Hyperpolarisationstechniken kann die Sensitivität der MR-Verfahren dagegen deutlich steigern. Zu den wichtigsten Verfahren zählen: das optische Pumpen mit Spinaustausch (*spin-exchange optical pumping* – SEOP), die chemisch induzierte dynamische Kernspinpolarisation (*chemically induced dynamic nuclear polarization* – CIDNP), die dynamische Kernspinpolarisation (*dynamic nuclear polarization* – DNP) sowie die parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisation (*parahydrogen induced polarization* – PHIP).[12–19] Seit ihrer Entdeckung hat sich auf dem Gebiet der Hyperpolarisation (HP) eine enorme Entwicklung vollzogen, um diese Technik für die biomedizinische Forschung zugänglich zu machen. Bei dem SEOP-Verfahren konnten unter Verwendung von hyperpolarisierten Edelgasen wie ^3He und ^{129}Xe bereits Ende der neunziger Jahre erste funktionelle Messungen der Lunge und des Gehirns erfolgreich durchgeführt werden.[20] Der Einsatz dieser Verbindungen erlaubt zudem die Abbildung morphologischer Informationen der Lunge, d. h. es lassen sich pathologische Veränderungen in hoch aufgelösten MR-Bildern detektieren.[21] Die bei der CIDNP-Spektroskopie durch ein Radikalpaar erzeugte Kernspinpolarisation wird für Studien von Reaktionsmechanismen freier Radikale verwendet. Mit der photo-CIDNP Technik lässt sich zudem die Struktur von einigen

Proteinen aufklären sowie deren Wechselwirkung mit Molekülen analysieren.[22–24] Eine weitere Methode zur Strukturaufklärung ist die dynamische Kernpolarisation, die im Fall der Festkörper-NMR z. B. für die Strukturaufklärung von Membranproteinen genutzt wird.[25] In der Dissolution-DNP werden die Kerne kleiner organischer Moleküle, wie bspw. ^1H , ^{15}N , ^{19}F oder ^{31}P hyperpolarisiert, wobei jedoch hauptsächlich der ^{13}C -Kern für Studien genutzt wird.[26] Die Anwendungen dieser hyperpolarisierten Substrate reichen von Perfusionsstudien [27] über Angiographien [28] bis hin zu präklinischen Studien in der Tumordiagnostik [29,30]. In den Jahren 2013 und 2016 wurde schließlich die Realisierbarkeit des DNP-Verfahrens mit den ersten humanen Bildgebungsstudien nachgewiesen.[31,32] In diesem Zusammenhang konnte hyperpolarisiertes, ^{13}C -angereichertes Pyruvat zur nicht-invasiven Detektion von Prostatakrebs erfolgreich eingesetzt werden.[31] Kurze Zeit später wurde dieses Substrat auch für die Aufnahme von hyperpolarisierten MR-Bildern des Metabolismus des menschlichen Herzens verwendet.[32] Die parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisation hat von den Anfängen der ersten PHIP-hyperpolarisierten Substrate [19,33,34] bis hin zu den innovativen Studien zur Relaxationszeitverlängerung [35–38] ein enormes Wachstum erfahren. Bereits kurz nach der Entdeckung des PHIP-Effekts im Jahre 1986 [18] wurde die Übertragung der Polarisation von ^1H auf Heterokerne nachgewiesen. Die in diesem Zusammenhang stehenden Erkenntnisse wurden zunächst vor allem für die Untersuchung von homogenkatalytischen Hydrierungen und die Aufklärung anorganischer Reaktionsmechanismen verwendet.[39–44] Neben Studien zur Überprüfung der Hydrier- und Hyperpolarisierbarkeit verschiedener Molekülklassen [45–47] wurden zudem theoretische Beschreibungen zur Polarisationsübertragung bei PHIP-Experimenten entwickelt [48–50]. Seitdem steigt das Interesse, das PHIP-Verfahren auch für die molekulare Bildgebung zu erschließen, stetig. Unter Berücksichtigung aller HP-Verfahren gelang der Durchbruch in der MR-Hyperpolarisation *in vivo* erstmalig mit einem PHIP-hyperpolarisierten Substrat.[51] Diese Studie, in der die hyperpolarisierten Heterokerne (^{13}C) für die erste Angiographie mittels Hyperpolarisations-MRT genutzt wurden, belegt das hohe Potenzial dieses Verfahrens.[52] Seitdem wird das MR-aktive Kohlenstoffisotop für die In-vivo-Detektion hyperpolarisierter Substrate in zahlreichen präklinischen Studien genutzt.[53–60] Durch die Weiterentwicklungen der PHIP-Methode in den vergangenen Jahren unter Verwendung kontrollierter Versuchsbedingungen konnten u. a. die biologisch relevanten Substrate Phospholactat, sowie Succinat erfolgreich hyperpolarisiert und für In-vivo-Studien in der MR-Bildgebung im Tiermodell verwendet werden.[56,61–65] Ein Durchbruch in der automatischen Versuchsführung wurde mit dem sog. PASADENA-Polarisator erreicht.[57] Die so erzeugten hyperpolarisierten Substrate weisen eine enorm gesteigerte Signalintensität auf und ermöglichen zudem einen optimalen Transfer auf Heterokerne.[58] Die Weiterentwicklung des Polarisators gestattet die vollständige Steuerung des Hyperpolarisationsprozesses und stellt die medizinische Anwendung des PHIP-Verfahrens für die molekulare Bildgebung in Aussicht.[66] Neben dem klassischen PHIP-Verfahren hat sich das Verfahren der Signalverstärkung durch reversiblen Austausch (*signal amplification by reversible exchange* – SABRE) als bedeutende Innovation für die Hyperpolarisation von stickstoffhaltigen Substraten, wie z. B. Pyridin oder auch Aminosäuren erwiesen.[67–70] Im Gegensatz zur klassischen PHIP-Methode werden beim SABRE-Verfahren keine ungesättigten Substratvorstufen für die Reaktion benötigt und zudem kann das verwendete Substrat mehrfach mit dem Katalysator zur Reaktion gebracht. In dem letzten Jahrzehnt hat auch das SABRE-Verfahren eine rasante Weiterentwicklung erfahren.[71,72] So ist es inzwischen gelungen, das SABRE-Verfahren für die Bildgebung und für Experimente im wässrigen Medium zugänglich zu machen.[73,74] Vor einigen Jahren gelang der Nachweis des PHIP-Effekts auch bei

heterogenen katalysierten Reaktionen. Der Vorteil im Hinblick auf die In-vivo-MR-Bildgebung ist hierbei die Herstellung katalysatorfreier hyperpolarisierter Flüssigkeiten und Gase.[75–77] Eine aktuelle Studie stellt die Verwendung von hyperpolarisierten Propangas mit einem neuen Ansatz zur Verlängerung der Lebensdauer der Hyperpolarisation für die pulmonale MR-Bildgebung in Aussicht. Hierbei wurde die Hydrierung zunächst in organischen Lösungsmitteln durchgeführt und das generierte Substrat anschließend in hyperpolarisierter Form von der Lösung in die Gasphase überführt.[78]

Die PHIP, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, beruht i. d. R. auf der paarweisen Addition von Parawasserstoff (klassische PHIP), der mit Hilfe einer katalysierten Hydrierreaktion auf ein ungesättigtes Substrat, mit einer C=C-oder C≡C-Bindung, übertragen wird.[19] Eine seltene Ausnahme stellt die sog. one-hydrogen (oneH) PHIP dar, bei der nur ein Wasserstoffatom des Parawasserstoffmoleküls auf das Zielmolekül übertragen wird.[79] Bei dem seit 2009 verwendeten SABRE-Verfahren wird die Polarisation (laut gängiger Theorie) weitestgehend ohne direkte Übertragung des Parawasserstoffs auf das Zielsubstrat transferiert.[67,80] Der wesentliche Mechanismus des Polarisationstransfers kann durch die Bildung eines Komplexes, bestehend aus Katalysator, Parawasserstoff und Substratmolekül, beschrieben werden, bei dem die Polarisation schließlich über skalare Kopplungen auf das Substrat übertragen wird.[67] Das eingesetzte Substrat bleibt somit in seiner Struktur gänzlich unverändert. Beobachtungen zeigen jedoch auch bei dieser Methode, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine Wasserstoffaustauschreaktion nachweisbar ist.[81] Die Zeitspanne für die Detektion der hyperpolarisierten Signale wird jedoch grundsätzlich durch Relaxationsprozesse begrenzt. Einen wichtigen Aspekt für die Anwendung hyperpolarisierter Substrate als Kontrastmittel stellt demnach die Länge der Relaxationszeiten dar. Für den ^1H -Kern liegen die Relaxationszeiten gewöhnlich bei nur wenigen Sekunden.[82 S.159] Um das Zeitfenster für die Detektion zu vergrößern sind Heterokerne, wie der ^{13}C -Kern, der deutlich längere Relaxationszeiten besitzt, attraktiv. Neben dem ^{13}C -Kern eignet sich auch der ^{19}F -Kern, durch seine hohe MR-Empfindlichkeit und der geringen physiologischen Häufigkeit, für die MR-Bildgebung.[82 S.159ff,83] Die generierte Polarisation kann dabei z. B. mit Hilfe von Pulssequenzen oder durch die *field cycling* (FC)-Methode von den ^1H -Kernen auf die Heterokerne transferiert werden.[84,85] Bei der FC-Methode wird das Magnetfeld derart variiert, dass es zu einer starken Kopplung der beteiligten Kerne und damit zu einem optimierten Polarisationstransfer von den ^1H - auf die Heterokerne kommt. Daraus resultieren schließlich verstärkte In-Phasen-Signale im NMR-Spektrum.[83] Diese Magnetfeldvariationen werden mit Hilfe eines μ -Metallzylinders erreicht, der die Abschirmung vom Erdmagnetfeld erzeugt.[85] Nach erfolgter PHIP-Reaktion weisen die im NMR-Spektrometer detektierbaren Signale einzelner Kerne Verstärkungen von bis zu 10^5 auf.[33,40,86] Durch die enorme Signalüberhöhung können mitunter kontrastreiche MR-Bilder aufgenommen und relevante Verbindungen erfasst bzw. deren Verteilung im Körper detektiert werden.[87,88] Die Vorteile der parawasserstoffinduzierten Verfahren gegenüber den anderen genannten HP-Verfahren sind die schnelle, radikalfreie und relativ kostengünstige Herstellung hyperpolarisierter Substanzen. Ein Nachteil der klassischen PHIP-Methode ist jedoch die für den Hydrierprozess notwendige ungesättigte Substratvorstufe, was in Folge eine Vielzahl an Verbindungen für diese Methode ausschließt.[89] Mit der Entwicklung des SABRE-Verfahrens konnte diese Einschränkung deutlich minimiert und die Anzahl biologisch relevanter Verbindungen für die parawasserstoffinduzierten Verfahren erweitert werden. Aufzuzählen sind hier u. a. Substrate wie: Nikotinamid [67], Pyrazinamid und Isoniazid [90], Metronidazol [91] oder Imidazol [92], deren Eignung *in vitro* bereits nachgewiesen wurde.

Da nicht jeder Patient in gleicher Weise auf ein und dieselbe Therapie anspricht, müssen individuelle Behandlungen entwickelt werden, die ihrerseits wiederum das Verständnis über den Stoffwechsel einer verabreichten Substanz voraussetzen. Hierbei kann der Einsatz hyperpolarisierter Kontrastmittel behilflich sein, da der eingesetzte Marker mit dieser Methode *in vivo* nachverfolgt werden kann. Neben der Vielzahl präklinisch durchgeführter Studien veranschaulichen besonders die ersten humanen Bildgebungsstudien mit hyperpolarisierten, ^{13}C -angereicherten Pyruvat eindrucksvoll das hohe Potenzial dieser neuen Kontrastmittel-Klasse.[31,32]

1.2 Aufgabenstellung

Das grundlegende Problem der geringen Nachweisempfindlichkeit der magnetischen Kernresonanz kann mit Hilfe von Hyperpolarisationsverfahren zum Teil behoben werden. Daraus resultiert das ununterbrochene Interesse, diese Methoden für die biomedizinische Anwendung nutzbar zu machen. Die Weiterentwicklung der parawasserstoffinduzierten Verfahren macht diese Methode im Zusammenhang mit den erfolgreich generierten hyperpolarisierten Substraten für die medizinische Bildgebung besonders attraktiv. Neben der Entwicklung eines kommerziellen Aufbaus für die Erzeugung hyperpolarisierter Substrate sowie der Herstellung von physiologisch verträglichen Lösungen ist die Erschließung neuer Substanzen ein grundlegender Bestandteil der Weiterentwicklung der PHIP-Verfahren. Zudem muss das Signal des *in vivo* zu detektierenden Kerns über längere Zeit (mind. 10 s) intensitätsstark (SE in der Größenordnung von mind. 10^4) sein, um die Verteilung des Kontrastmittels im Organismus *in vivo* verfolgen zu können. Im Bereich der Hyperpolarisation ist dies mit der Notwendigkeit langer Relaxationszeiten verbunden. Die Lebensdauer der Polarisation wird neben der longitudinalen Relaxation (T_1 -Zeit) des zu detektierenden Kerns und der Experimentführung, auch von dem eingesetzten Katalysator, der Temperatur und von dem Lösungsmittel, beeinflusst. Zudem haben u. a. die Molekülgröße und die Art der zu hydrierenden Mehrfachbindung einen nachweisbaren Effekt auf die zu erreichende Signalstärke und damit indirekt auf die Zeitspanne innerhalb der die Polarisation detektiert werden kann. Heterokerne, wie das Kohlenstoffisotop ^{13}C oder das Fluoridion ^{19}F , erweisen sich als äußerst nützlich im Hinblick auf die Erzeugung derartiger Marker.

In der vorliegenden Arbeit soll daher der Polarisationstransfer von den addierten Wasserstoffen auf ^{13}C - und ^{19}F -Kerne NMR-spektroskopisch analysiert werden. Um die Hydrier- und Hyperpolarisierbarkeit der hier verwendeten Substrate zu überprüfen, werden in den ersten Experimenten zunächst die ^1H -Kerne auf mögliche Polarisierungssignale untersucht. Für ausgewählte Fragestellungen wird die FC-Methode eingesetzt, um die erzeugte Polarisation auch auf die ^{13}C - und ^{19}F -Kerne zu übertragen. Die Erschließung neuer relevanter Verbindungen setzt umfangreiche Machbarkeitsstudien voraus, da sich die Substanzen im Hydrier- und Relaxationsverhalten stark voneinander unterscheiden. Demzufolge werden im Rahmen dieser Arbeit ausgewählte Substrate detailliert studiert. Dazu wird die Erwärmung der Probenlösung als Möglichkeit für die Steigerung der Umsatzrate und Intensivierung der Signalverstärkung in Erwägung gezogen. Im Hinblick auf physiologisch verträgliche Lösungen müssen die Substrate in D_2O hydrierbar sein. Da die Signalüberhöhung jedoch stark vom Lösungsmittel abhängt, muss zunächst die optimale Katalysator-/Lösungsmittel-Kombination ermittelt werden. Entsprechend der jeweiligen Fragestellung werden ergänzend die Relaxationszeiten der thermischen und/oder der PHIP-polarisierten Probe analysiert und verglichen. Durch optimierte Reaktionsbedingungen sollen schließlich Substanzen, die für biologisch relevante Fragestellungen in Betracht kommen, für die

parawasserstoffinduzierte Kernspinhyperpolarisation erschlossen werden. Für die Weiterentwicklung der PHIP-Methode müssen außerdem neue Ansätze berücksichtigt werden, die die Steigerung der Signalintensität ermöglichen und somit das Detektionszeitfenster der Marker verlängern. So ist ein weiterer wesentlicher Aspekt dieser Arbeit die Überprüfung eines alternativen Ansatzes, in dem zwei parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisationsmethoden kombiniert werden, was nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt wurde. Hier soll zunächst allgemein geklärt werden, ob die Kombination der PHIP- mit der SABRE-Methode z. B. Auswirkungen auf die Polarisation hat oder welche Konsequenz die beidseitige Hydrierung eines Substratmoleküls (doppelte PHIP) z. B. auf den Verlauf der Reaktion hat. In diesem Kontext wird der Einfluss der chemischen Struktur der Substrate umfangreich untersucht. Als Anwendungsmöglichkeit soll hier die Erhöhung der Signalverstärkung in Betracht gezogen werden.

Die in dieser Arbeit studierten Hydrierexperimente werden in drei Teile gegliedert.

In dem ersten Abschnitt zur Hyperpolarisation größerer Moleküle wird die Intensität der Polarisationssignale in Abhängigkeit von der Größe des zu hydrierenden Moleküls und den Relaxationszeiten studiert. Die hier verwendeten aromatischen Verbindungen besitzen eine unterschiedliche Anzahl an Benzolringen und jeweils eine hydrierbare terminale Dreifachbindung. Bezug nehmend auf die Vorversuche werden im Anschluss größere Substrate auf ihr Hydrierverhalten hin untersucht.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgt die Untersuchung der physiologisch aktiven Substanz Valproinsäure auf ihre Hydrierbarkeit. Unter Verwendung geeigneter strukturell ähnlicher Substrate, wie der 4-Pentinsäure, deren grundsätzliche Polarisierbarkeit für ^1H bereits nachgewiesen wurde [93 S.89ff], und der 2-Hexyl-4-pentinsäure, werden zunächst Vorversuche durchgeführt. Anschließend erfolgen Studien mit der direkten Valproatvorstufe 2-Propyl-4-pentinsäure.

Im dritten Kapitel wird ein alternativer Ansatz geprüft, die Polarisation in einem Molekül sowohl mit der klassischen PHIP- als auch mit dem SABRE-Verfahren zu intensivieren. Zum einen wird die Hydrierung eines Substrats von mehreren Seiten (an mehreren ungesättigten Bindungen) durchgeführt. Zum anderen wird überprüft, ob ein Katalysatorsystem die Polarisation über zwei parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisationsmethoden gleichzeitig überträgt.

2. Grundlagen

2.1 Physikalische Grundlagen

Atomkerne bestimmter Isotope, wie bspw. ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , und ^{31}P besitzen einen Eigendrehimpuls, den sog. Kernspin \mathbf{P} . In der klassischen Betrachtung rotiert der Atomkern um die Kernachse. Nach der Quantentheorie ist der Kernspin jedoch gequantelt, d. h. er kann nur diskrete Werte annehmen [82 S.2] (fettgedruckte Größen repräsentieren nachfolgend Vektoren):

$$\mathbf{P} = \sqrt{I(I+1)} \hbar \quad (2.1.1)$$

Dabei ist \hbar das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum ($\hbar = h/2\pi = 1,0545716 \times 10^{-34}$ Js), h das Plancksche Wirkungsquantum ($h = 6,6256 \times 10^{-34}$ Js) und I die Kernspinquantenzahl, die ganz- oder halbzahlige Werte ($I = 0, 1/2, 1, 3/2, 2, 5/2, 3$ usw.) annehmen kann [82 S.2]. Das mit dem Kernspin verbundene magnetische Moment $\boldsymbol{\mu}$ macht Kerne mit $I \neq 0$ für die NMR-Technik zugänglich. Den Zusammenhang zwischen dem Eigendrehimpuls \mathbf{P} und dem magnetischen Moment $\boldsymbol{\mu}$ stellt die folgende Gleichung dar [82 S.2]:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \cdot \mathbf{P} = \gamma \sqrt{I(I+1)} \hbar \quad (2.1.2)$$

Hieraus wird deutlich, dass Kerne mit Kernspinquantenzahl 0, wie z. B. ^{12}C und ^{16}O , kein magnetisches Moment besitzen und folglich NMR-spektroskopisch nicht detektiert werden können. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine charakteristische Stoffkonstante, die für jedes Isotop spezifisch ist.

An dieser Stelle sollen beispielhaft für einige Kerne deren Spinquantenzahl, das magnetische Moment, das gyromagnetische Verhältnis, die relative Empfindlichkeit, sowie das natürliche Vorkommen aufgelistet werden:

Tabelle 2.1: Spinquantenzahl I , magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu}$, gyromagnetisches Verhältnis γ , relative Empfindlichkeit, natürliches Vorkommen ausgewählter Kerne. Modifiziert nach [94 S.17].

Isotop	Spin- quanten- zahl I	magnet. Moment $\boldsymbol{\mu}$	gyromagnet. Verhältnis γ [$10^8 \text{ rad s}^{-1}\text{T}^{-1}$]	relative Empfindlichkeit bei konst. Feld	natürliches Vorkommen [%]
^1H	1/2	2,79277	2,675	1,000	99,98
^2H	1	0,85735	0,411	0,009	0,015
^{13}C	1/2	0,70216	0,673	0,016	1,108
^{15}N	1/2	-0,28298	-0,271	0,001	0,365
^{19}F	1/2	2,6273	2,517	0,843	100,0
^{31}P	1/2	1,1316	1,083	0,066	100,0

Je nachdem welchen Wert γ besitzt wird der Kern als NMR-empfindlich (^1H , ^{19}F) bzw. als NMR-unempfindlich (^{13}C , ^{15}N) bezeichnet.[82 S.2]

In einem statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 richtet sich der Drehimpuls eines Atomkerns ($I \neq 0$) bzgl. der Feldachse aus [82 S.4]:

$$P_z = m \cdot \hbar \quad (2.1.3)$$

Hierbei ist P_z die Komponente des Drehimpulsvektors in Feldrichtung. Die Richtungsquantelung, d. h. die Orientierung eines Drehimpulses im Raum, kann mit Hilfe der magnetischen Quantenzahl m beschrieben werden, die folgende Werte besitzen kann:

$$m = -I, -(I-1), \dots, 0, \dots, (I-1), +I.$$

Daraus folgt, dass jeder Kern $(2I+1)$ Orientierungsmöglichkeiten annehmen kann. Das magnetische Moment in Feldrichtung μ_z kann schließlich in dieser Weise dargestellt werden [82 S.4]:

$$\mu_z = m \cdot \gamma \cdot \hbar \quad (2.1.4)$$

Die $m = (2I+1)$ Zustände unterschiedlicher Energie werden als Kern-Zeeman-Niveaus bezeichnet [82 S.5]:

$$E_m = -\mu_z \cdot B_0 = -\gamma \cdot P_z \cdot B_0 = -\gamma \cdot m \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (2.1.5)$$

Da alle Parameter aus Gleichung (2.1.5), bis auf die magnetische Quantenzahl m , einen für den jeweiligen Kern konstanten Wert besitzen, ist die Energie des Systems nur von m abhängig, d. h. die Energie ist gequantelt und kann verschiedene Werte annehmen. Für Atomkerne mit Kernspin $I = 1/2$ ergeben sich zwei verschiedene magnetische Quantenzahlen $m = +1/2$ und $m = -1/2$. In Anwesenheit eines äußeren Magnetfeldes B_0 richtet sich das magnetische Moment des Spin-1/2-Kerns bzgl. der Feldachse (z-Achse) aus, wobei es sich sowohl parallel ($m = +1/2$, α) als auch antiparallel ($m = -1/2$, β) anordnen kann.[95 S.13ff] Die parallele Orientierung entspricht dem energieärmeren Zustand ($m = +1/2$, α), der geringfügig stärker besetzt wird. Die Präzession der Kernspins erfolgt dabei mit der Larmorfrequenz ν_0 [82 S.4]:

$$\nu_0 = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| B_0 \quad (2.1.6)$$

Aus Gleichung (2.1.6) resultiert die notwendige Resonanzbedingung für Kerne mit $I \neq 0$ im Magnetfeld, um mit Hilfe eines Radiofrequenzpulses (RF-Pulses) der entsprechenden Larmorfrequenz von dem energieärmeren in den energiereicheren Zustand ($m = -1/2$, β) überzugehen.[82 S.7] Die Resonanzfrequenzen für den ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -Kern bei einer Feldstärke von 7 T ergeben sich nach Gleichung (2.1.6) zu etwa 300 MHz, 75 MHz und 282,5 MHz.

Der Energieunterschied ΔE der zwei Zustände kann dabei mit folgender Gleichung beschrieben werden [82 S.5]:

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (2.1.7)$$

Unter Verwendung der Boltzmann-Verteilung wird der Besetzungsunterschied der Kerne im thermischen Gleichgewicht bestimmt [82 S.6]:

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{kT}\right) \approx 1 - \frac{\Delta E}{kT} = 1 - \frac{\gamma\hbar B_0}{kT} \quad (2.1.8)$$

Hierbei ist T die absolute Temperatur, angegeben in Kelvin, und k die Boltzmann-Konstante ($k = 1,3805 \cdot 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$). N_α ist die Besetzungszahl der Kernspinzustände im energieärmeren Niveau ($m = +1/2$) und N_β ist die Besetzungszahl der Kernspinzustände im energiereicheren Niveau ($m = -1/2$). Da die Energiedifferenz ΔE der zwei Zustände sehr klein ist, sind die Energieniveaus nahezu gleich besetzt und der Überschuss des energieärmeren Niveaus liegt lediglich im ppm-Bereich. Bei Raumtemperatur (293,15 K) und einer Feldstärke von 7 T ergibt sich für den ^1H -, den ^{19}F - und den ^{13}C -Kern im thermischen Gleichgewicht eine Polarisation von 24,4 ppm, 2,30 ppm und 6,14 ppm. Dieser kleine Besetzungsüberschuss ist die messbare Magnetisierung, auch Nettomagnetisierung genannt. Sie trägt zum Gesamt-NMR-Signal bei und ist proportional zum Besetzungsunterschied der Energieniveaus. Um den Besetzungsunterschied und damit die Signalintensität zu erhöhen, können höhere Magnetfelder, niedrigere Temperaturen oder Hyperpolarisationsverfahren angewendet werden.[82 S.5ff,96 S.8ff]

Abbildung 2.1 stellt die physikalischen Aussagen anhand des Doppelpräzessionskegels für Kerne mit Spin = 1/2 dar. Befinden sich Kerne in einem statischen Magnetfeld \vec{B}_0 , kommt es zur Spinpräzession. Aufgrund der Energieaufspaltung der Kernspins erfolgt ein Besetzungsüberschuss und infolgedessen entsteht eine makroskopische Magnetisierung \vec{M} längs der z-Achse. In diesem Zustand sind die Spins im Gleichgewicht und geben nach außen kein messbares Signal ab.

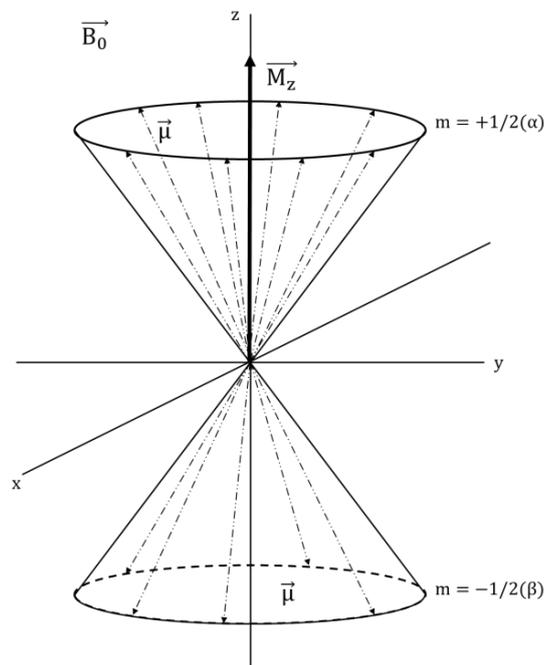


Abbildung 2.1: Darstellung des Präzessionskegels für Kerne mit Spin $I = 1/2$. Aus der Summe der magnetischen Momente $\vec{\mu}$ folgt der Magnetisierungsvektor \vec{M} in z-Richtung. Modifiziert nach [82 S.6].

Durch Einstrahlung eines kurzen Hochfrequenzimpulses (bspw. 90° -Puls), entsprechend der Resonanzbedingung, werden die Kernspins aus ihrem Gleichgewicht gebracht. Die Auslenkung der Magnetisierung erfolgt nun in xy-Ebene und die Spins präzedieren in Phase. Diese präzedierende Quermagnetisierung induziert eine Spannung in der Spule, die im NMR-Experiment als Signal

gemessen werden kann. Anschließend kehrt das System durch Relaxationsprozesse in seinen Gleichgewichtszustand zurück.

2.2 Relaxationsprozesse

Wird ein Spinsystem durch ein statisches Magnetfeld aus seinem thermischen Gleichgewicht gebracht, resultiert ein Besetzungsunterschied zwischen den Kernspinniveaus. Kehrt das Spinsystem anschließend wieder in seinen Gleichgewichtszustand zurück, wird die frei werdende Energie durch verschiedene Relaxationsprozesse wieder an die Umgebung abgegeben. Dieser in die Boltzmann-Verteilung rückläufige Prozess wird Relaxation genannt; die Zeitkonstante, mit der das Spinsystem wieder in seinen Gleichgewichtszustand zurückkehrt, Relaxationszeit. Hierbei kann grundlegend zwischen zwei Arten unterschieden werden: der longitudinalen Relaxationszeit (T_1), die maßgebend für den Gleichgewichtszustand des Systems ist, und der transversalen Relaxationszeit (T_2), die den Verlust der Phasenkohärenz der Kerne beschreibt.[95 S.20ff]

2.2.1 Spin-Gitter-Relaxation (T_1)

Die Spin-Gitter- oder auch longitudinale Relaxationszeit ist die Zeit, die das Spinsystem benötigt, um in seinen Grundzustand zurückzukehren. Dieser Prozess ist mit der Energieabgabe der angeregten Protonen an das umliegende Gitter verbunden.[95 S.20ff] Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 entspricht der Zeit, die die z-Komponente des Magnetisierungsvektors, d. h. die longitudinale Magnetisierung M_z , benötigt, um nach einem 90° -Puls wieder 63 % [97 S.21] ihres Ausgangswertes zu erreichen. Im thermischen Gleichgewicht ist der Magnetisierungsvektor M_0 zunächst parallel zu B_0 orientiert. Nach der Einstrahlung eines 90° -Pulses wird der Magnetisierungsvektor M_0 in die $x'y'$ -Ebene (rotierendes Koordinatensystem mit x',y',z) ausgelenkt, wobei die Magnetisierung in z-Richtung Null wird ($M_z = 0$). Anschließend kehrt das Spinsystem in seinen Ausgangszustand zurück und die Längsmagnetisierung M_z baut sich durch die Energieabgabe des Systems an die Umgebung wieder auf. Abbildung 2.2 zeigt diese Auslenkung des Magnetisierungsvektors M_0 nach einem 90° -Puls mit nachfolgender Rückkehr zur Gleichgewichtsmagnetisierung in einem rotierenden Koordinatensystem, mit der z-Achse (raumfest) sowie der x' - und y' -Achse (rotierend).[97 S.21ff] Die Rückkehr in den Gleichgewichtszustand, d. h. die zeitliche Änderung von M_z , folgt einem exponentiellen Verlauf und wird mit der Zeitkonstante T_1 beschrieben [98 S.38]:

$$\frac{dM_z}{dt} = - \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.2.1.1)$$

Mit der Lösung der Differentialgleichung ergibt sich [98 S.38]:

$$M_z(t) = M_z(0) \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right) + M_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right)\right) \quad (2.2.1.2)$$

Das heißt, dass die Magnetisierung von ihrem Ausgangswert $M_z = 0$ zur Zeit $t = 0$, bis zu ihrem Endwert $M_z = M_0$ zur Zeit t , zunimmt. Nach $3 \cdot T_1$ hat M_z etwa 95 % von M_0 und nach $5 \cdot T_1$ etwa 100 % von seinem Ausgangswert vor dem 90° -Puls erreicht.[97 S.21ff]

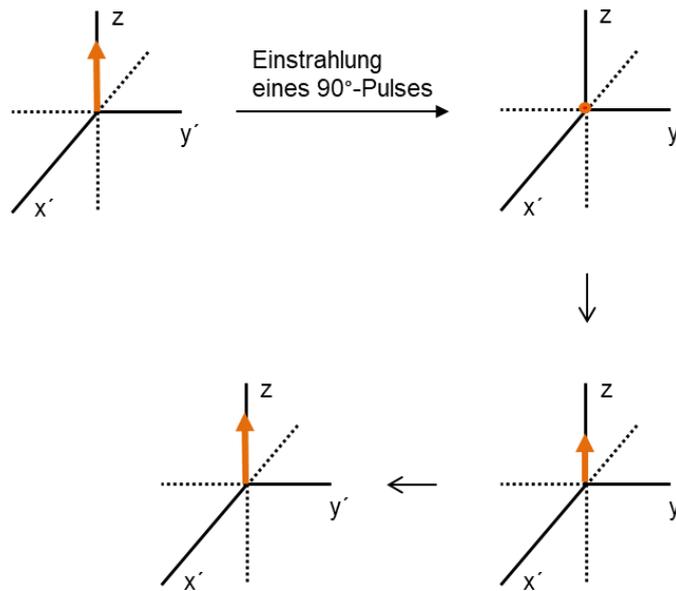


Abbildung 2.2: Auslenkung des Magnetisierungsvektors vor ($M_z = 100\%$) sowie nach einem 90° ($\pi/2$)-Puls ($M_z = 0$) und anschließende Rückkehr in den Gleichgewichtszustand ($M_z = 65\%$ und $M_z = 100\%$) in einem rotierenden Koordinatensystem (x', y', z). Modifiziert nach [99].

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt wurde, kann das Spinsystem nur in den Gleichgewichtszustand zurückkehren, wenn die frei werdende Energie durch Wechselwirkung der Kerne mit ihrer Umgebung abgegeben wird.[100 S.209] Hierbei werden durch Molekülbewegungen, wie bspw. Rotationen oder Vibrationen, fluktuierende, lokale Magnetfelder in der Umgebung des Spinsystems erzeugt. Diese Zusatzfelder induzieren die Relaxation des Spinsystems, wenn die Frequenzen den Übergängen der Kernspinzustände entsprechen.[93 S.24] Daraus folgt schließlich die Übertragung der Energie an die Umgebung. Es existieren unterschiedliche Mechanismen, die an der Spin-Gitter-Relaxation beteiligt sind. Auf die wichtigsten wird nachfolgend eingegangen.

Spin-Rotationsrelaxation (*spin rotation* – SR)

Die Relaxation durch Spin-Rotation ist ein stark temperaturabhängiger Mechanismus, wobei T_1 bei höheren Temperaturen kleiner wird. Eine schnelle Rotation der Moleküle oder Molekülgruppen führt zu kürzeren Korrelationszeiten und damit schließlich zu lokal induzierten Magnetfeldern. Die Korrelationszeit beschreibt die molekulare Beweglichkeit eines Moleküls um die eigene Achse in Lösung und ist die Zeit, die ein Molekül für eine Drehung um einen Radiant benötigt.[94 S.213] Die Relaxation durch den SR-Mechanismus kann für kleine Moleküle in Lösung durch folgende Gleichung bestimmt werden [100 S.219]:

$$R_1^{SR} = \frac{1}{T_1^{SR}} = \frac{2I_M kT}{\hbar^2} [C_0^2 + 2(\Delta C)^2] \tau_j \quad (2.2.1.3)$$

Hierbei sind I_M das Trägheitsmoment, $\hbar = h/2\pi$ das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum, k die Boltzmann-Konstante, C_0 und ΔC die isotropen und anisotropen Teile des Spin-Rotationstensors und τ_j ist die Drehimpuls-Korrelationszeit. Der SR-Mechanismus ist vor allem bei dem ^{13}C -Kern in Methylgruppen der maßgebliche Mechanismus, der einen Beitrag zu der Spin-Gitter-Relaxation liefert.[100 S.219ff]

Relaxation durch Anisotropie der Abschirmung (*chemical shift anisotropy – CSA*)

Die Relaxation durch Anisotropie der chemischen Verschiebung wird maßgeblich von der Abschirmkonstante und der chemischen Verschiebung beeinflusst. Folgende Gleichung stellt den CSA-Mechanismus dar [100 S.216]:

$$R_1^{\text{CSA}} = \frac{1}{T_1^{\text{CSA}}} = \frac{2}{15} \gamma^2 B_0^2 (\sigma_{\parallel} - \sigma_{\perp})^2 \tau_c \quad (2.2.1.4)$$

Hierbei sind γ das gyromagnetische Verhältnis, B_0 die Magnetfeldstärke, τ_c die Korrelationszeit und $\sigma_{\parallel, \perp}$ der Abschirmungstensor. Bei hohen Magnetfeldern ist der Einfluss des CSA-Mechanismus deutlich stärker ausgeprägt als bei niedrigen Feldern. Aus diesem Grund ist die T_1 -Relaxationszeit in hohen Magnetfeldern deutlich kürzer. Bei Kernen wie bspw. ^{13}C , ^{15}N und ^{31}P , die einen hohen chemischen Verschiebungsbereich und ein kleines magnetisches Moment besitzen, trägt dieser Mechanismus hauptsächlich zur Spin-Gitter-Relaxation bei. [100 S.215ff]

Dipolare Relaxation (*dipole-dipole relaxation – DD*)

Die Dipol-Dipol-Relaxation wird zwischen zwei gleichen oder zwei ungleichen Kernen in einem Molekül hervorgerufen. Der Prozess der DD-Relaxation wird bei stärker abgeschirmten Kernen, wie bspw. dem ^{13}C -Kern, durch die intramolekularen Wechselwirkungen bestimmt. [94 S.212ff] Die Relaxation durch den DD-Mechanismus liefert den wichtigsten Beitrag zur T_1 -Relaxation und kann für einen ^{13}C -Kern mit benachbartem ^1H -Kern durch folgende Gleichung verdeutlicht werden [94 S.213]:

$$R_1^{\text{DD}} = \frac{1}{T_1^{\text{DD}}} = \hbar^2 \gamma_{^{13}\text{C}}^2 \gamma_{^1\text{H}}^2 r_{\text{CH}}^{-6} \tau_c \quad (2.2.1.5)$$

Hierbei sind $\hbar = h/2\pi$ das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum, γ das gyromagnetische Verhältnis des ^{13}C - bzw. ^1H -Kerns, τ_c ist die Korrelationszeit und r_{CH} ist der Abstand zwischen den zwei betrachteten Kernen. Aus Gleichung (2.2.1.5) wird zum einen die starke Abhängigkeit der Entfernung der Kopplungspartner zueinander deutlich, wobei der Einfluss der DD-Relaxation bei direkt koppelnden Kernen im Molekül am größten ist. Zum anderen ist der Einfluss der DD-Relaxation stark von der Korrelationszeit abhängig. Je schneller sich ein Molekül oder eine Molekülgruppe bewegen, desto kürzer ist die Korrelationszeit. In diesem Zusammenhang nimmt der Einfluss der DD-Relaxation insgesamt ab und die T_1 -Relaxationszeit wird schließlich länger. [99]

Skalare Relaxation (*scalar relaxation – SC*)

Die skalare Relaxation entsteht durch die Spin-Spin-Kopplung (auch skalare oder J-Kopplung genannt) eines Kerns Y mit Spin $I = 1/2$ zu seinem Nachbarkern X. Der SC-Mechanismus ist an der Spin-Gitter-Relaxation beteiligt, wenn sich das magnetische Zusatzfeld der koppelnden Kerne, entweder durch chemischen Austausch oder durch Relaxation, zeitlich ändert. [100 S.217 ff] Die skalare Relaxation R_1 eines Kerns Y ($I = 1/2$) mit seinem Nachbarkern, Kern Y koppelt mit einem großen Wert von J an einen schnell relaxierenden, quadrupolaren Kern X ($I > 1/2$), wird wie folgt beschrieben [100 S.218]:

$$R_1^{SC} = \frac{1}{T_1^{SC}} = \frac{8\pi^2 J^2}{3} I(I+1) \frac{T_1^X}{1 + (\nu_y - \nu_x)^2 (T_1^X)^2} \quad (2.2.1.6)$$

Hierbei sind ν_x und ν_y die Larmorfrequenzen der zwei koppelnden Kernspins, I der Kernspin von X und J die Kopplungskonstante zwischen den Kernen Y und X . Der SC-Mechanismus trägt in diesem Fall zur T_1 -Relaxation bei, wenn die Resonanzfrequenzen der zwei Kopplungspartner nah beieinander liegen, wie bspw. bei dem ^{13}C - und dem ^{79}Br -Kern. Die maximale Abweichung der Resonanzfrequenzen beträgt hier 0,054 MHz (bei 1,4 T).[100 S.217ff]

Quadrupolrelaxation (*quadrupolar relaxation* – QR)

Die QR kommt bei Kernen mit $I \geq 1$ zum Tragen, die zusätzlich zu ihrem magnetischen- ein Quadrupolmoment besitzen. Die Molekülbewegungen verursachen in diesem Fall fluktuierende elektrische Felder, die Übergänge in den Kern-Quadrupolenergieniveaus erzeugen. Die Relaxation durch den QR -Mechanismus kann durch folgende Gleichung dargestellt werden [100 S.216]:

$$R_1^{QR} = \frac{1}{T_1^{QR}} = \frac{3\pi^2}{10} \frac{2I+3}{I^2(2I-1)} \chi^2 \tau^2 \quad (2.2.1.7)$$

Hierbei ist I der Kernspin, χ die quadrupolare Kopplungskonstante und τ die Korrelationszeit. Dieser Relaxationsprozess ist bei Kernen wie z. B. ^2H oder ^{14}N maßgeblich an der Relaxation beteiligt.[100]

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit wird durch die genannten Parameter entsprechend beeinflusst. Die Gesamtrelaxationsrate setzt sich schließlich additiv aus den einzelnen Relaxationsraten zusammen [100 S.222]:

$$R_1^{\text{Gesamt}} = R_1^{\text{SR}} + R_1^{\text{CSA}} + R_1^{\text{DD}} + R_1^{\text{SC}} + R_1^{\text{QR}} \quad (2.2.1.8)$$

Diese Gleichung ist jedoch aufgrund von Kreuzkorrelationseffekten, wie bspw. die Wechselwirkung des DD- und dem CSA-Mechanismus, nur eine hinreichende Näherung.[100 S.222]

Eine weitere Möglichkeit, die T_1 -Relaxationszeit zu beeinflussen, ist die Anwesenheit von paramagnetischen Substanzen in der Probenlösung. Diese können zum einen durch dipolare Wechselwirkungen und zum anderen durch skalare Kopplungen mit ihren ungepaarten Elektronen, einen Beitrag zur Relaxation der Kerne leisten. So kann bereits eine kleine Menge von molekularem Sauerstoff (O_2) die T_1 -Relaxationszeiten von einem ^1H - oder einem ^{13}C -Kernen deutlich verkürzen.[100 S.220ff] Dieser Einfluss kann vermindert werden, wenn die Probe vor der NMR-Messung, bspw. mit Argon, entgast wird.

2.2.2 Spin-Spin-Relaxation (T_2)

Bei dem Prozess der Spin-Spin- oder auch transversalen Relaxation erfolgt die Energieabgabe mit der Übertragung der Energie zwischen den Kernspins und nicht, wie zuvor beschrieben, an die Umgebung.[95 S.20ff] Die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 ist die Zeit nach einem HF-Puls, die benötigt wird, bis die x' - und y' -Komponente des Magnetisierungsvektors, d. h. die Quermagnetisierung $M_{x'y'}$ ausgehend von ihrem Ausgangswert über irreversible Prozesse auf 37 % zerfällt.[97 S.25ff] Im

thermischen Gleichgewicht ist der Magnetisierungsvektor M_0 zunächst parallel zu B_0 orientiert (siehe Abbildung 2.3 a)). Nach der Einstrahlung eines 90° -RF-Pulses ist der Magnetisierungsvektor M_z null und die entstandene Quermagnetisierung M_{xy} hat ihren maximalen Wert (siehe Abbildung 2.3 b)). Die Phasenkohärenz der Kernspins geht mit zunehmender Zeit durch die Auffächerung der gebündelt präzedierenden Spins verloren. Durch diese Dephasierung der magnetischen Momente der Kernspins nimmt die Quermagnetisierung M_{xy} ab (siehe Abbildung 2.3 c und d)) und das zu detektierende NMR-Signal wird infolgedessen schwächer.[82 S.169ff]

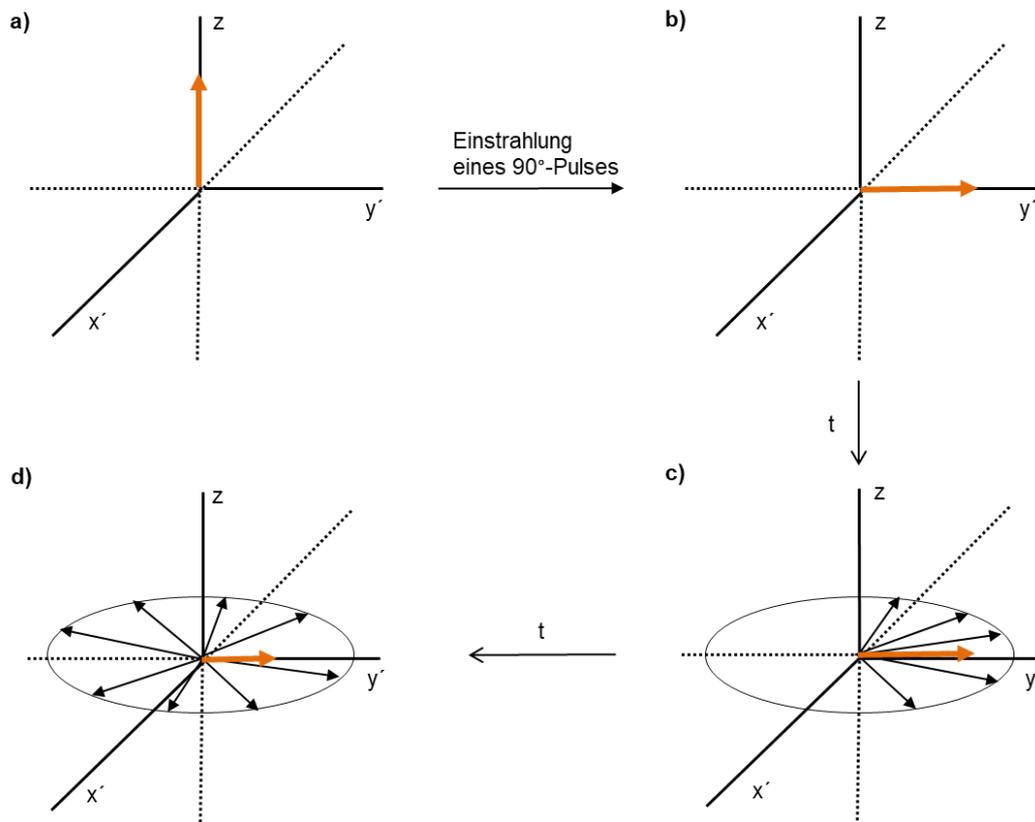


Abbildung 2.3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Quermagnetisierung M_{xy} in einem rotierenden Koordinatensystem. Die Quermagnetisierung hat ihren maximalen Wert nach einem 90° ($\pi/2$)-Puls, bei $M_z = 0$ (b). Der Quermagnetisierungsvektor wird durch die Dephasierung der magnetischen Momente der Kernspins kleiner (c und d). Nach [82 S.171].

Die transversale Relaxation wird maßgeblich von zwei Effekten hervorgerufen. Wenn Kernspins in einem Magnetfeld B_0 rotieren, können Inhomogenitäten des Feldes dazu beitragen, dass die Kerne mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen präzedieren und die Quermagnetisierung infolgedessen verloren geht. Die zweite Ursache der transversalen Relaxation sind Molekülbewegungen, wie Drehungen oder Schwingungen, in deren Folge die Kernspins ihre Phasenbeziehung zueinander verlieren. Diese Bewegungen sind für die Spin-Spin-Relaxation verantwortlich, die als tatsächliche oder natürliche Relaxation bezeichnet wird.[97 S.27ff]

Die Quermagnetisierung M_{xy} setzt sich demzufolge aus beiden Prozessen zusammen [101 S.32]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2^i} + \frac{1}{T_2} \quad (2.2.2.1)$$

Demnach ist $1/T_2^*$ die Zeitkonstante aus der Summe der zwei Einzelprozesse: die Zeitkonstante $1/T_2^i$ beschreibt die Dephasierung aufgrund von Feldinhomogenitäten und $1/T_2$ die Spin-Spin-Relaxation.

Der Zerfall der Quermagnetisierung kann durch folgende Differentialgleichung beschrieben werden [98 S.39]:

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = \frac{-M_{x,y}}{T_2^*} \quad (2.2.2.2)$$

mit der Lösung der Differentialgleichung folgt [98 S.39]:

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \exp\left(\frac{-t}{T_2^*}\right) \quad (2.2.2.3)$$

Der Einfluss des Magnetfeldes \mathbf{B}_0 ist bei der longitudinalen Relaxationszeit T_1 höher als bei der transversalen Relaxationszeit T_2 [97 S.31]. Allgemein gilt für die Länge der zwei Relaxationszeiten die folgende Bedingung $T_1 \geq T_2$. [82 S.171]

2.3 Kern-Overhauser-Effekt

An dieser Stelle soll der Kern-Overhauser-Effekt (*nuclear Overhauser effect* – NOE) am Beispiel eines Zweispinsystems erklärt werden. Wie bereits in Kapitel 2.2.1 erläutert wurde, tragen bei Kernen mit Spin $I = 1/2$ hauptsächlich der DD- und der CSA-Mechanismus zur Spin-Gitter-Relaxation bei. Bei dem NOE-Effekt handelt es sich um eine Kreuzkorrelation. Da der NOE eine Konsequenz der DD-Relaxation ist, besteht eine starke Abhängigkeit vom Abstand der Kopplungspartner zueinander. Für die Beschreibung des NOE wird ein AX-Spinsystem betrachtet, wobei das Spinsystem keine skalare Kopplung aufweist. Nach der Einstrahlung eines RF-Pulses sind für beide Kerne erlaubte Übergänge im Energieniveauschema zugelassen (siehe Abbildung 2.4 links). Hierbei lässt sich jedoch in dem dazugehörigen NMR-Spektrum für jeden Kern aufgrund der Bedingung $J_{AX} = 0$ je nur ein Singulett detektieren. Betrachtet man nun die Wahrscheinlichkeiten W der Relaxationsübergänge, so werden zum einen vier Einquantenübergänge (W_1) beobachtet, die der T_1 -Relaxation zugesprochen werden können. Zum anderen werden Doppel- (W_2) und Nullquantenübergänge (W_0) (siehe Abbildung 2.4 rechts), die hauptsächlich von der DD-Relaxation dominiert werden, erfasst. W_2 und W_0 werden auch als Kreuzrelaxation beschrieben, da beide Prozesse die Signalintensität gleichzeitig beeinflussen. Bei einem NOE-Experiment kommt es durch die Übergangswahrscheinlichkeiten W_0 und W_2 bei der Relaxation schließlich zu einer Änderung der Besetzungsverteilung der Niveaus und damit zu veränderten Signalintensitäten im NMR-Spektrum. Die Relaxation gemäß W_2 führt dabei zu einer Vergrößerung der Intensität, wohingegen W_0 zu einer Verkleinerung führt. Je nachdem, welcher der beiden Prozesse dominiert, nimmt die Signalintensität zu oder entsprechend ab. Bei kleinen Molekülen dominiert W_2 , bei Makromolekülen W_0 . Zudem sind die Signalintensitäten durch den NOE vom Magnetfeld abhängig. [82 S.273ff] Die relative Intensitätsänderung eines stabilen Zustandes kann durch den Kern-Overhauser Verstärkungsfaktor η dargestellt werden [100 S.213]:

$$\eta = \frac{\gamma_A}{\gamma_X} \frac{W_2 - W_0}{W_0 + 2W_1 + W_2} \quad (2.2.1.9)$$

Hierbei sind W_1 die Übergangswahrscheinlichkeit für die Einquantenübergänge, W_2 und W_0 die Übergangswahrscheinlichkeiten für die Doppel- und Nullquantenübergänge und γ_X und γ_A die gyromagnetischen Verhältnisse von Kernen mit Spin $I = 1/2$, wie bspw. des ^{13}C - bzw. ^1H -Kerns.[82 S.273ff] Wird nur die DD-Relaxation berücksichtigt, kann ein maximaler Überhöhungsfaktor bestimmt werden, der angibt, um wie viel ein Signal durch den NOE-Effekt verstärkt wird [100 S.213]:

$$\eta = \frac{\gamma_A}{2 \gamma_X} \quad (2.2.1.10)$$

Die Gesamtintensität I kann über die folgende Gleichung verdeutlicht werden [82 S.277]:

$$I = (1 + \eta)I_0 \quad (2.2.1.11)$$

Hierbei ist I_0 die Signalverstärkung ohne den NOE und $(1 + \eta)$ der Verstärkungsfaktor.[82 S.273ff]

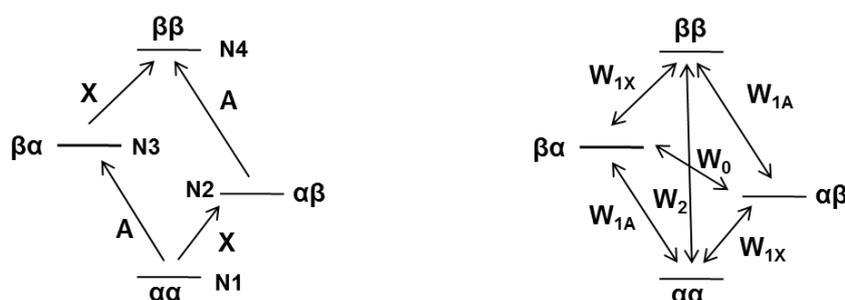


Abbildung 2.4: Darstellung der Energieniveauschemata für ein AX-Spinsystem mit $J_{AX} = 0$. Links: Erlaubte Übergänge nach der Einstrahlung eines RF-Pulses, mit N1 - N4 Besetzungszahlen der Energieniveaus und α, β -Zustände der Kernspins mit paralleler α, β und antiparalleler $\alpha\beta, \beta\alpha$ Ausrichtung. Rechts: Übergangswahrscheinlichkeiten W durch die Relaxationsprozesse. Nach [82 S.274].

Bereits in Kapitel 2.1 wurde erläutert, dass die Nettomagnetisierung eines NMR-Signals proportional zum Besetzungsunterschied der Energieniveaus ist. In Bezug auf das Relaxationsverhalten von Hyperpolarisationssignalen besitzt der NOE-Effekt einen großen Einfluss. Für die in dieser Dissertation verwendeten Moleküle sind Doppel- und Einquantenübergänge für die Relaxation maßgeblich.[93 S.24ff]

2.4 Fouriertransformation

Im Jahre 1966 gelang Ernst und Anderson der Durchbruch in der Kernspinresonanzspektroskopie mit der Anwendung der Fouriertransformation (FT) auf die NMR.[102] Im Gegensatz zu dem bis dahin verwendeten CW-Verfahren (*continuous-wave*), bei dem die Resonanzfrequenzen der Kerne nacheinander angeregt werden, erfolgt bei dem Puls-FT-Verfahren die Anregung aller Resonanzfrequenzen mit Hilfe von kurzen HF-Pulsen gleichzeitig. Mit der FT kann das (FID)-Signal (*free induction decay*) in ein NMR-Spektrum umgewandelt werden. Diese neue Methode ermöglichte neben der gesteigerten Empfindlichkeit der NMR-Experimente, zudem einen enormen Zeitvorteil bzgl. der Messdauer. Im Zuge dessen führte das Puls-FT-Verfahren zu einer breiteren

Anwendung der Kernspinresonanzspektroskopie.[103] Im Jahre 1976 gelang schließlich die Demonstration der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie, die erstmalig die Strukturanalyse von Makromolekülen mittels NMR ermöglichte.[104] Für die Entwicklung der hochauflösenden NMR-Spektroskopie wurde Richard R. Ernst der Nobelpreis für Chemie verliehen.[105]

Die in einem NMR-Experiment erzeugte Quermagnetisierung fällt am Ende des HF-Pulses wieder ab. Der Abfall des Signals ist die Folge der T_2 -Relaxation sowie der Feldinhomogenitäten des statischen B_0 -Feldes. Dieser Induktionsabfall wird als FID bezeichnet und im Empfänger als Signal gemessen. Abbildung 2.5 (links) zeigt beispielhaft den Kurvenverlauf als Funktion der Zeit $f(t)$, was dem NMR-Spektrum in der Zeitdomäne, dem FID, entspricht. In der rechten Abbildung ist die Kurve als Funktion der Frequenz $F(\nu)$ gezeigt, was einer Kernresonanzlinie in der Frequenzdomäne gleichkommt. Der Abstand zwischen zwei Maxima des FIDs ist dabei $1/\nu_0$, wobei ν_0 die Larmorfrequenz der Kerne ist.[94 S.222ff]

Das erzeugte FID-Signal $S(t)$ setzt sich aus dem Realteil ($S_x(t)$) und dem Imaginärteil ($iS_y(t)$) zusammen [106 S.4-2ff]:

$$S(t) = S_x(t) + iS_y(t) \quad (2.4.1)$$

Da es sich um den exponentiellen Abfall von T_2 handelt, folgt mit ω_0 als die gemessene Frequenz, für das FID-Signal [106 S.4-2ff]:

$$S(t) = S_0 \exp(i\omega_0 t) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.4.2)$$

Die Transformation des FID-Signals in die Frequenzdomäne erfolgt mit Hilfe der Fouriertransformation.[102,107]

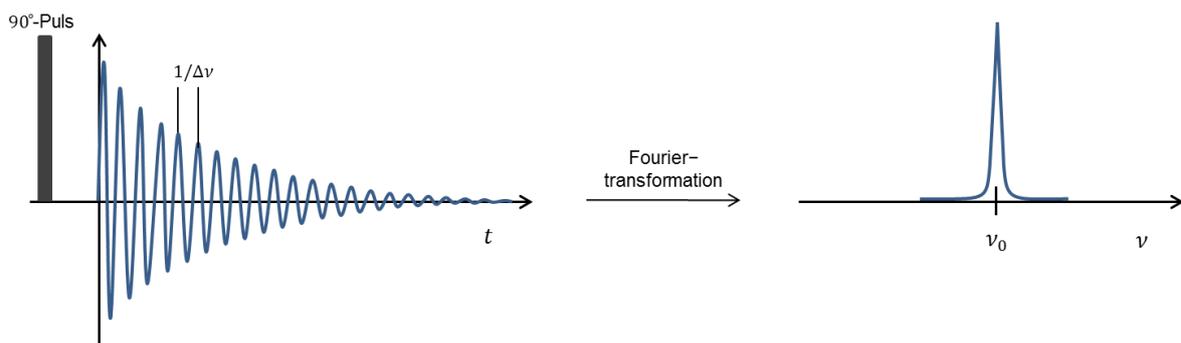


Abbildung 2.5: Darstellung einer einzelnen NMR-Aufnahme. Links: NMR-Spektrum in der Zeitdomäne (FID). Rechts: NMR-Spektrum in der Frequenzdomäne nach der Fouriertransformation. Modifiziert nach [82 S.15].

Die Funktion der Zeit $f(t)$ und die Funktion der Frequenz $F(\nu)$ sind durch die folgenden Gleichungen gegeben [94 S.224]:

$$\begin{aligned}
 f(t) &= \int_{-\infty}^{+\infty} F(\nu) \exp(+i2\pi\nu t) d\nu \\
 F(\nu) &= \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \exp(+i2\pi\nu t) dt
 \end{aligned}
 \tag{2.4.3}$$

Die Transformation von $f(t) \rightarrow F(\nu)$ erfolgt schließlich mit [94 S.225]:

$$F_j = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} T_k \exp\left(\frac{-2\pi i j k}{N}\right)
 \tag{2.4.4}$$

Hierbei ist N die Gesamtzahl der Punkte, F_j der j -te Punkt in der Frequenzdomäne und T_k der k -te Punkt in der Zeitdomäne. Mit Hilfe eines Algorithmus, der *fast fourier transformation* (FFT), kann Gleichung (2.4.4) gelöst und in ein NMR-Spektrum überführt werden.[94 S.222ff]

2.5 2D-NMR-Spektren mittels HSQC

Im vorherigen Kapitel wurde die Aufnahme einfacher eindimensionaler NMR-Experimente beschrieben. Im Gegensatz dazu existieren bei der 2D-NMR-Methode insgesamt drei Dimensionen, die sich aus zwei Frequenzachsen und der Signalintensität ergeben. Bei dieser Aufnahmetechnik NMR-Spektren erleichtert.[82 S.221ff,108] Neben dem HSQC-Experiment (*heteronuclear single quantum correlation*), gehören zu den zweidimensionalen NMR-Techniken u. a.: HMBC (*heteronuclear multiple bond correlation*), COSY (*correlated spectroscopy*), TOCSY (*total correlated spectroscopy*) und NOESY (*nuclear overhauser enhancement spectroscopy*). Für eine detaillierte Ausführung der einzelnen Messmethoden wird auf [109 S.353ff] verwiesen. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete HSQC-Experiment gehört zu den inversen heteronuklearen, zweidimensionalen NMR-Experimenten und soll nachfolgend erläutert werden.

Koppeln zwei Kerne in einem Molekül miteinander, entstehen insgesamt vier Kernspinzustände (siehe Kapitel 2.6). Die durch RF-Pulse induzierten Quantenübergänge eines Spinsystems beschreiben dabei die Wechselwirkung der Kernspins miteinander. Im Fall der vier Einquantenübergänge ändert jeweils immer nur ein Kern seinen Zustand, wobei der andere gleich bleibt.[109 S.187ff] Bei dem HSQC-Experiment werden diese Einquantenübergänge verwendet und zwei verschiedenartige Kerne in einem 2D-NMR-Experiment miteinander in Beziehung gebracht. Die Übertragung der Kernspinpolarisation erfolgt bei dem HSQC-Experiment auf Basis von zwei INEPT-Pulssequenzen (*insensitive nuclei enhancement by polarisation transfer*). Die INEPT-Methode eignet sich für den Polarisationstransfer eines empfindlichen (z. B. ^1H) auf einen unempfindlichen Kern (z. B. ^{13}C). Abbildung 2.6 stellt die HSQC-Pulssequenz, die aus einer Reihe von 90° - und 180° -Pulsen besteht, anhand der Kopplung eines Kohlenstoff zu seinem gebundenen Proton ($^1\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$) dar.

(A) INEPT-Pulsfolge von ^1H nach ^{13}C : Die erste Pulsfolge erzeugt eine Anti-Phasen-Magnetisierung des ^1H -Kerns in der $x'y'$ -Ebene während τ . Hierzu erfolgt zunächst ein 90° -Puls für den ^1H -Kern. Nach der Verzögerungszeit $\tau/2$, die mit der J-Kopplung korreliert, erfolgt für beide Kerne ein 180° -Puls, der die chemische Verschiebung beider Kerne refokussiert. Für beide Kerne folgt schließlich ein 90° -Puls, der die Polarisation von den ^1H - auf den ^{13}C -Kern über die J_{CH} -Kopplung überträgt.

(B) Entwicklung: Die Anti-Phasen-Magnetisierung des ^{13}C -Kerns entwickelt sich, sie rotiert während der Verzögerungszeit t_1 in der $x'y'$ -Ebene, was die indirekte Messung der chemischen Verschiebung erlaubt. Um die J_{CH} -Kopplung zu konzentrieren, wird in einem nachfolgenden Schritt in der Mitte von t_1 ein 180° -Puls für den ^1H -Kern geschaltet.

(C) *reverse* INEPT-Pulsfolge von ^{13}C nach ^1H : Die Polarisation wird mit der zweiten Pulsfolge mit Hilfe eines 90° -Pulses für beide Kerne wieder zurück auf den ^1H -Kern übertragen. In einem letzten Schritt wird mit einem 180° -Puls die Anti-Phasen-Magnetisierung zurück in die positive Phase gebracht.

(D) Die Aufnahme erfolgt schließlich mit einer ^{13}C -Entkopplung.[109 S.522ff,110]

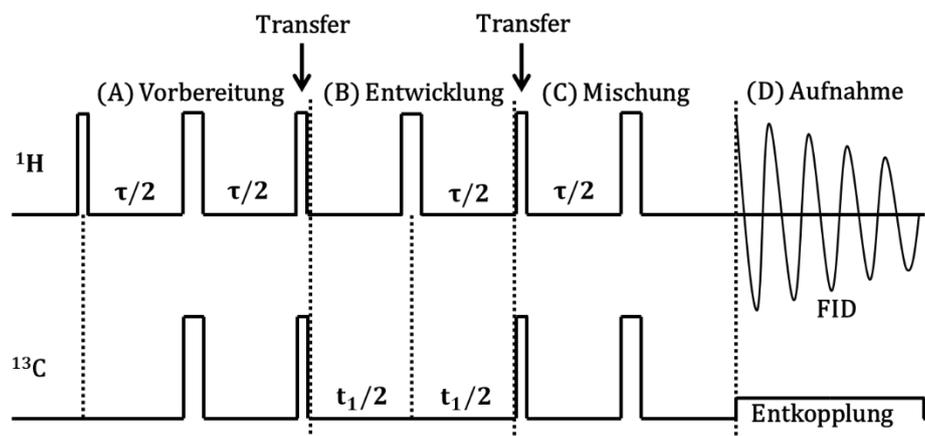


Abbildung 2.6: Darstellung der HSQC-Pulssequenz: Die schmalen Balken stellen einen 90° -Puls und die breiten Balken einen 180° -Puls dar. Die Verzögerungszeiten sind mit $\tau/2$ sowie mit t_1 angegeben, Letzteres wird in zwei Verzögerungszeiten $t_1/2$ unterteilt. Modifiziert nach [109 S.525].

2.6 Methodik PHIP und SABRE

2.6.1 Spinisomere des molekularen Wasserstoffs

Die Theorie der Kernspinisomere geht bis auf Pauli im Jahre 1925 [111] zurück, der mit seiner Idee die Grundlage für das Postulat von Heisenberg schuf, der seinerseits zwei Arten von Spinisomeren des Wasserstoffmoleküls voraussagte [112]. Der experimentelle Nachweis von der Umwandlung der Kernisomere des Wasserstoffmoleküls (H_2) wurde schließlich zwei Jahre später von den zwei Arbeitsgruppen Bonhoeffer und Harteck sowie Euken und Hiller erbracht.[113,114] Die zwei Wasserstoffisomere Ortho- und Parawasserstoff unterscheiden sich sowohl in ihrer Kernspinkonfiguration als auch in der Besetzung ihrer Rotationszustände. Bei paralleler Ausrichtung der Kernspins spricht man von Orthowasserstoff ($o\text{-H}_2$), bei antiparalleler Ausrichtung von Parawasserstoff ($p\text{-H}_2$).[86]

Der Hamiltonoperator \hat{H} für zwei Fermionen mit Spin-1/2 kann wie folgt definiert werden [86]:

$$\hat{H}_{\text{Gesamt}} = \hat{H}_E + \hat{H}_V + \hat{H}_T + \hat{H}_N + \hat{H}_R \quad (2.6.1.1)$$

Dabei ergibt sich der Hamiltonoperator \hat{H}_{Gesamt} aus der Summe der einzelnen Operatoren: \hat{H}_E steht für den Elektronenanteil, \hat{H}_V für den Vibrationsanteil, \hat{H}_T für den Translationsanteil, \hat{H}_N für den Kernanteil und \hat{H}_R für den Rotationsanteil. Dementsprechend ergibt sich für ein Molekül die Gesamtwellenfunktion Ψ aus den Wellenfunktionen der Moleküleigenschaften (separierbar nach der Born-Oppenheimer-Näherung) [86]:

$$\Psi = \Psi_E \Psi_V \Psi_T \Psi_N \Psi_R \quad (2.6.1.2)$$

Die Indizes geben hierbei die elektronischen- (E), vibratorischen- (V), translatorischen- (T), rotatorischen- (R) und die Kernspinzustände (N) an.[86]

Für ein zweiatomiges Molekül, wie bspw. H_2 , muss die Gesamtwellenfunktion bei Vertauschung der Kerne antisymmetrisch sein. Nach der Born-Oppenheimer-Näherung können die Bewegungen der Elektronen und die der Kerne getrennt voneinander betrachtet werden. Der elektronische Grundzustand für das H_2 -Molekül ist invariant, d. h. die Zustände Ψ_E , Ψ_V und Ψ_T sind symmetrisch und unbeeinflusst von der Vertauschung der Kerne. Lediglich der rotatorische- und der Kernspinzustand sind nicht invariant, d. h. das Produkt aus $\Psi_N \Psi_R$ muss unter Vertauschung der Kerne antisymmetrisch sein.[49] Ψ_R ist antisymmetrisch für Rotationszustände mit ungeraden und symmetrisch für Rotationszustände mit geraden Rotationsquantenzahlen. Daraus folgt, dass die ungeraden Rotationszustände mit den symmetrischen Kernzuständen kombiniert werden müssen und umgekehrt.[86] Neben diesen Voraussetzungen muss auch die Gesamtwellenfunktion die Symmetriebedingung bei der Vertauschung der Kerne erfüllen. Wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt wurde, existieren für das H_2 -Molekül $(2I+1)$ Eigenzustände. Für Parawasserstoff ergibt sich ein Gesamtspin von $I_{\text{ges}} = 0$ und für Orthowasserstoff ein Gesamtspin von $I_{\text{ges}} = 1$. Mit der magnetischen Quantenzahl ($m = I, I-1, -I$) bildet die Gesamtwellenfunktion des H_2 -Moleküls demnach vier Kernspinzustände: drei symmetrische Tripletzustände (T_{+1}, T_0, T_{-1}) und einen antisymmetrischen Singulettzustand (S) mit den folgenden Eigenfunktionen [49]:

$$\begin{aligned} |T_{+1}\rangle &= |\alpha\alpha\rangle \\ |T_0\rangle &= \frac{1}{\sqrt{2|\alpha\beta + \beta\alpha\rangle}} \\ |T_{-1}\rangle &= |\beta\beta\rangle \\ |S\rangle &= \frac{1}{\sqrt{2|\alpha\beta - \beta\alpha\rangle}} \end{aligned} \quad (2.6.1.3)$$

Die drei symmetrischen Tripletzustände $|\alpha\alpha\rangle$, $2^{-1/2}(|\alpha\beta + \beta\alpha\rangle)$ und $|\beta\beta\rangle$ können dem Orthowasserstoff zugeordnet werden und koppeln jeweils mit den antisymmetrischen Rotationszuständen mit ungeraden Rotationsquantenzahlen ($J = 1, 3, 5, \dots$). Der antisymmetrische Singulettzustand $2^{-1/2}(|\alpha\beta - \beta\alpha\rangle)$ entspricht dem Parawasserstoff und ist mit dem symmetrischen Rotationszustand mit geraden Rotationsquantenzahlen ($J = 0, 2, 4, \dots$) gekoppelt.[49] Aufgrund der unterschiedlichen Rotationszustände und dem daraus folgenden Energieunterschied kommt es zur Boltzmann-Verteilung der Wasserstoffisomere.[115] Aus dem Verhältnis der Kernspinzustände des H_2 -Moleküls ergibt sich die Zusammensetzung des molekularen Wasserstoffs, der bei

Raumtemperatur im thermischen Gleichgewicht zu 25 % aus Para- und zu 75 % aus Orthowasserstoff besteht.[86] Da Parawasserstoff auf $J = 0$, einem Zustand niedrigerer Energie, zugreifen kann, kann das Gleichgewicht der Wasserstoffisomere bei niedrigen Temperaturen zugunsten von Parawasserstoff verschoben werden.[115]

2.6.2 NMR mit molekularem Wasserstoff

Die energetische Aufspaltung der Spinisomere der drei vormals entarteten Tripletzustände erfolgt erst durch Anwesenheit eines äußeren Magnetfelds B_0 . Aufgrund des Zeeman-Effekts wird die Energie der Kernspinzustände $|\alpha\alpha\rangle$ erhöht und $|\beta\beta\rangle$ erniedrigt. Im Magnetfeld erfolgt die Besetzung der Zustände gemäß der Boltzmann-Verteilung. Dieser Besetzungsunterschied kann schließlich im NMR-Spektrum detektiert werden.[116] Abbildung 2.7 zeigt das Energieniveauschema für Ortho- und Parawasserstoff nach der energetischen Aufspaltung im Magnetfeld mit den zwei erlaubten Übergängen ΔE der gleichen Energie.

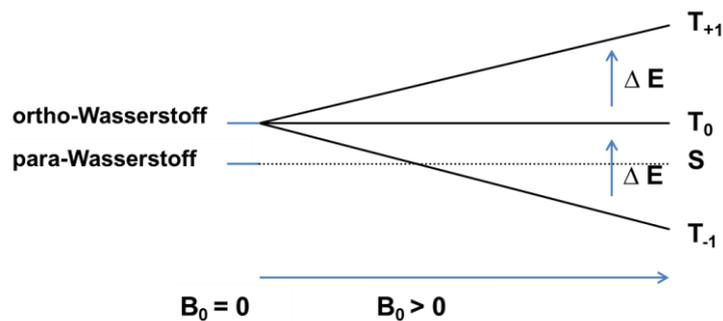


Abbildung 2.7: Energieniveauschema für Ortho- und Parawasserstoff nach der energetischen Aufspaltung der vier Kernspinzustände des A_2 -Spinsystems im Magnetfeld B_0 in die Triplet- (T_{+1} , T_0 , T_{-1}) und in den Singulettzustand (S). Die Besetzung erfolgt gemäß der Boltzmann-Verteilung, mit den erlaubten Übergängen ΔE . [117]

Das Übergangsverbot zwischen Singulett- und Tripletzuständen hat zur Folge, dass lediglich Orthowasserstoff bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4,5$ ppm im NMR-Spektrum detektiert werden kann.[18,33] Der isolierte Singulettzustand des Parawasserstoffs mit Gesamtkernspin Null, ist vor der T_1 -Relaxation geschützt und hat keine Wechselwirkung mit den externen Magnetfeldern, solange das Feld die Symmetrie nicht bricht. Demnach ist der Singulettzustand nicht sichtbar und NMR-inaktiv. Da sich die Kerne nicht voneinander unterscheiden lassen, wird molekularer Wasserstoff auch als A_2 -Spinsystem bezeichnet.[35]

Wenn die Symmetrie des Parawasserstoffs gebrochen wird, unterscheiden sich die Kerne voneinander und es kommt zu einer selektiven Besetzung der Energieniveaus im Produktmolekül. Der Symmetriebruch kann erreicht werden, indem bspw. molekularer Wasserstoff mit Hilfe einer Hydrierreaktion auf ein unsymmetrisches Molekül übertragen wird. Die Kerne besitzen nach dem Symmetriebruch keine magnetische Äquivalenz mehr, was dazu führt, dass die Zustände von Ortho- und Parawasserstoff mischen. Das A_2 -Spinsystem wird in ein AX -Spinsystem überführt und das Übergangsverbot zwischen Singulett- und Tripletzuständen entfällt (siehe Abbildung 2.8).[116] Nach der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff (Verhältnis von Ortho- zu Parawasserstoff bei Raumtemperatur 3:1) entstehen aus der partiellen Mischung des Singulett- und Tripletzustandes S/T_0 , die neuen Zustände $|\alpha\beta\rangle$ und $|\beta\alpha\rangle$.

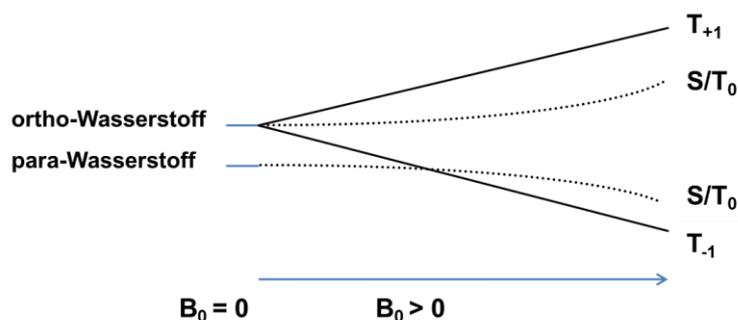


Abbildung 2.8: Energieniveauschema für Ortho- und Parawasserstoff nach der energetischen Aufspaltung der Kernspinzustände im Magnetfeld B_0 nach der Überführung in ein AX-Spinsystem. Die Besetzung erfolgt gemäß der Boltzmann-Verteilung, das Übergangsverbot zwischen Singulett- und Triplettzustand entfällt jedoch.[117]

Insgesamt resultieren schließlich vier mögliche Übergänge im AX-Spinsystem. Veranschaulicht sind die erlaubten Übergänge im Energieniveauschema in Abbildung 2.9 links. Durch die Kopplung der Spins zueinander (J-Kopplung) entsteht eine zusätzliche Energieverschiebung. Die Zustände sind weitestgehend gemäß der Boltzmann-Verteilung besetzt und im NMR-Spektrum können zwei Dubletts detektiert werden, deren Intensität proportional zum Besetzungsunterschied der Niveaus ist (siehe Gleichung 2.1.8 und Abbildung 2.9 rechts).[115,116]

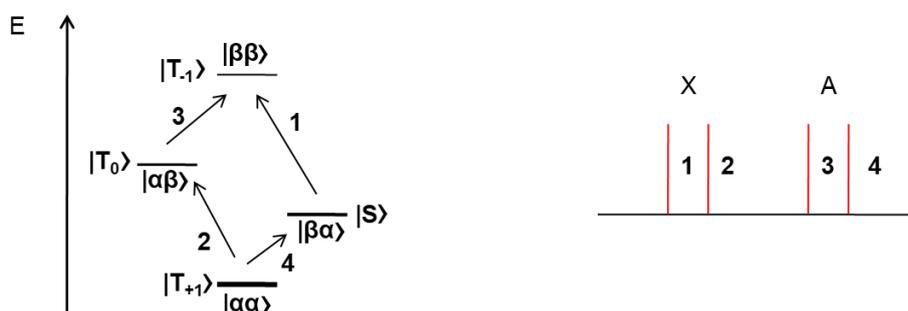


Abbildung 2.9: Links: Besetzungsschema der Energieniveaus im Magnetfeld B_0 gemäß der Boltzmann-Verteilung mit den erlaubten Übergängen 1 - 4 nach der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff. Rechts: schematische Darstellung des resultierenden NMR-Spektrums des AX-Spinsystems.[86]

2.6.3 NMR-Spektroskopie mit Parawasserstoff: PHIP

Die erste theoretische Voraussage im Hinblick auf eine mögliche Kernspinpolarisation in Molekülen durch die Addition von Parawasserstoff wurde 1986 getroffen. C. R. Bowers und D. P. Weitekamp postulierten, dass die Wasserstoffprotonen des Parawasserstoffmoleküls bei der homogenen Hydrierung paarweise addiert werden müssten, um eine Signalverstärkung beobachten zu können.[18] Diese zunächst als PASADENA-Effekt (*parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment*) berichtete Beobachtung im Hochfeld wurde 1987 schließlich von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen experimentell bestätigt [19,33]. Im gleichen Jahr wurde mit Hilfe einer anderen Experimentführung, der Hydrierung im schwachen Erdmagnetfeld mit anschließendem schnellem Transport in das homogene Feld des NMR-Spektrometers, der sog. ALTADENA-Effekt (*adiabatic longitudinal transport after dissociation engenders net alignment*) beschrieben [34]. Diese zwei Versuchsführungen werden als parawasserstoffinduzierte

Hyperpolarisation, kurz als klassischer PHIP-Effekt zusammengefasst. Die Hyperpolarisationsmethode erlaubt eine von der Boltzmann-Verteilung abweichende, selektive Besetzung von Kernspinzuständen. Hierbei findet die homogen katalysierte Hydrierung (siehe Kapitel 2.6.6) Anwendung, die es erlaubt, die Parawasserstoffprotonen unter Erhaltung ihrer Paarkorrelation an ein unsymmetrisches Spinsystem zu übertragen. Infolgedessen ist die Symmetrie des H₂-Moleküls im Hydrierprodukt gebrochen und das A₂-Spinsystem wird in ein AX-Spinsystem überführt. Die Singulett-Symmetrie des Parawasserstoffs wird in Kernspinpolarisation umgewandelt und die entsprechenden Kerne können letztendlich in Polarisation detektiert werden.[40,118] Im Produkt werden, vorausgesetzt, dass 100 % Parawasserstoff für die Hydrierreaktion verwendet wird, ausschließlich Singulettzustände besetzt. Aus dieser Überbesetzung bestimmter Kernspinniveaus kann eine Signalverstärkung mit einem Faktor von bis zu 10⁵ im NMR-Spektrum resultieren. Die Intensität der PHIP-Signale ist dabei proportional zu dem Besetzungsunterschied der Energieniveaus.[116]

Zusammenfassend lassen sich bei der klassischen PHIP-Methode demnach zwei magnetfeldabhängige Versuchsführungen unterscheiden: PASADENA (siehe Kapitel 2.6.5) und ALTADENA (siehe Kapitel 2.6.6). Die Kernspinzustände im Produktmolekül werden je nach Experimentführung unterschiedlich besetzt und es resultiert eine Überbesetzung dieser Niveaus. Diese Signalverstärkung kann im NMR-Spektrum mit unterschiedlicher Phasenlage detektiert werden.[40] Abhängig von der jeweilig verwendeten Versuchsführung liegt eine starke (ALTADENA) bzw. schwache (PASADENA) J-Kopplung der übertragenen Wasserstoffe im Produktspinsystem vor. Von einer starken Kopplung wird gesprochen, wenn die Differenz der chemischen Verschiebungen der koppelnden Kerne kleiner als die Kopplungskonstante ist, d. h. ($J(H_a-H_b) > \delta_a-\delta_b$). Für schwache J-Kopplungen gilt hingegen ($J(H_a-H_b) < \delta_a-\delta_b$).[119]

Zusätzlich zum klassischen PHIP-Verfahren wurden in den vergangenen Jahren zwei weitere parawasserstoffinduzierte Methoden entwickelt. Hier ist sowohl das SABRE-Verfahren [67] (siehe Kapitel 2.6.8) als auch die sog. *molecular tweezers* [120] (siehe Kapitel 2.6.9) zu nennen.

2.6.4 PASADENA

Bei der PASADENA-Methode wird die Probe innerhalb des hohen Magnetfeldes des NMR-Spektrometers bzw. des MR-Tomographens hydriert und anschließend in diesem Feld gemessen. Erfolgt die Verwendung von (theoretisch) reinem Parawasserstoff, ist vor dem Symmetriebruch nur dessen Singulettzustand besetzt. Nach dem Symmetriebruch wird das A₂-Spinsystem direkt in das AX-Spinsystem mit den daraus resultierenden vier Kernspinzuständen des schwach gekoppelten Zweispinsystems überführt. Durch die Mischung des Singulett- und Triplettzustandes kann das Hydrierprodukt in den neuen Singulettzustand übergehen und im Produktmolekül werden Zustände mit Singulettcharakter besetzt. Durch die Überpopulation der Kernspinzustände $|\alpha\beta\rangle$ und $|\beta\alpha\rangle$ resultieren im NMR-Spektrum zwei signalverstärkten Anti-Phase-Dubletts (siehe Abbildung 2.12). [117].

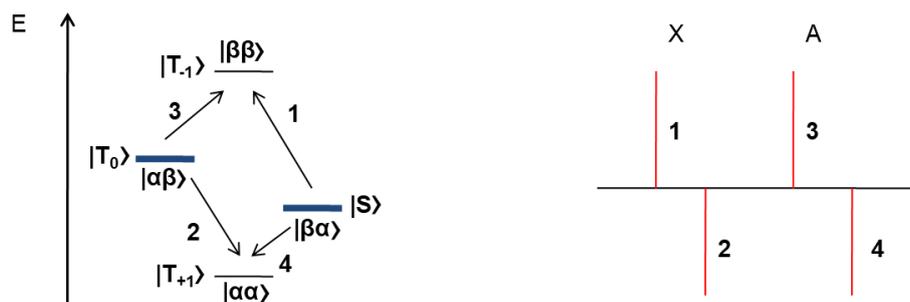


Abbildung 2.10: PASADENA. Links: Besetzungsschema der Energieniveaus im Magnetfeld B_0 . Nach der Hydrierreaktion mit Parawasserstoff erfolgt die selektive Besetzung der Kernspinniveaus mit Singulettcharakter und den Übergängen 1 - 4. Rechts: schematische Darstellung des resultierenden NMR-Spektrums des AX-Systems.[86,117]

2.6.5 ALTADENA

Bei der ALTADENA-Methode findet der Hydrierprozess außerhalb des NMR-Spektrometers bzw. des MR-Tomographen i. d. R. im schwachen Erdmagnetfeld statt, gefolgt von einem adiabatischen Transfer der Probe in das hohe Messfeld. Wie bei der PASADENA-Methode ist auch hier vor dem Symmetriebruch nur der Singulettzustand von Parawasserstoff besetzt. Da die Hydrierreaktion im niedrigen Feld durchgeführt wird, entsteht jedoch ein stark gekoppeltes Spinsystem, d. h. das Produktspinsystem ist zunächst als A_2 -Spinsystem mit nur einem Singulettzustand zu betrachten, sodass nur dieser besetzt wird. Nach dem adiabatischen Transfer in das Hochfeld entsteht das schwach gekoppelte AX-Spinsystem, in dem ausschließlich der Zustand $|\beta\alpha\rangle$ besetzt ist. Die selektive Besetzung führt zu dem typischen Signalmuster im NMR-Spektrum (siehe Abbildung 2.13).[86,117]

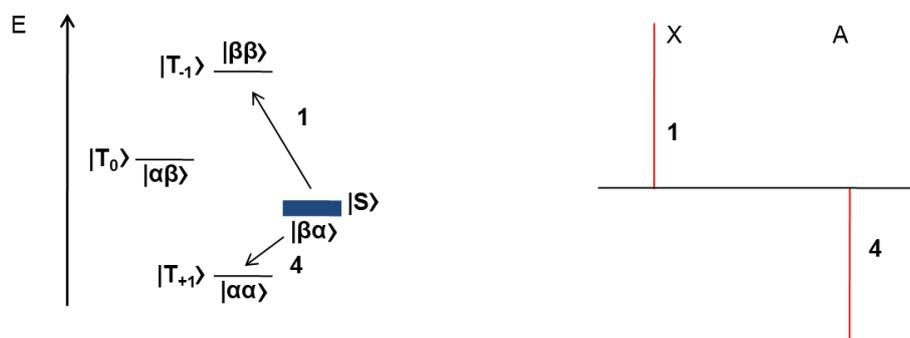


Abbildung 2.11: ALTADENA. Links: Besetzungsschema der Energieniveaus im Magnetfeld B_0 . Nach der Hydrierreaktion mit Parawasserstoff erfolgt die selektive Besetzung eines Kernspinniveaus mit Singulettcharakter und den Übergängen 1 und 4. Rechts: schematische Darstellung des resultierenden NMR-Spektrums des AX-Systems.[34,117]

Die durch die PHIP-Methode generierte Hyperpolarisation beschränkt sich nicht nur auf das oben betrachtete Zweispinsystem, sondern wird ausgehend von den übertragenen Wasserstoffen auch auf andere Kerne im Molekül transferiert. Neben der Detektion von Polarisationsignalen benachbarter Wasserstoffe [48,121], können Heterokerne, wie z. B. der ^{13}C - oder der ^{19}F -Kern von der Kernspinpolarisation profitieren [54,122,123]. Die genannten Heterokerne haben hinsichtlich der Anwendung für die MR-Bildgebung den Vorteil, dass sie den Kontrast und die Empfindlichkeit der NMR-Spektroskopie deutlich verbessern. Aufgrund des großen chemischen Verschiebungs-

bereichs und des optimalen Kontrasts wird ^{13}C vorwiegend für PHIP-Studien verwendet. Im Vergleich zu ^1H -Kernen, die relativ kurze Relaxationszeiten besitzen [82 S.159], weisen ^{13}C -Kerne, die nicht direkt mit Wasserstoff gebunden sind, wie bspw. quartäre, deuterierte oder Carbonyl-Kohlenstoffe, zudem lange Relaxationszeiten von bis zu 300 s auf.[82 S.166ff] Da der ^{13}C -Kern jedoch nur eine geringe natürliche Häufigkeit von 1,1 % sowie ein deutlich kleineres gyromagnetisches Verhältnis besitzt, sinkt die NMR-Nachweisempfindlichkeit gegenüber ^1H entsprechend. Aus diesem Grund hat sich der Einsatz isotope-markierter Vorstufen für Bildgebungsexperimente in der ^{13}C -MR-Hyperpolarisation etabliert.[52,57,62,124]

Neben dem Kohlenstoffkern eignet sich ebenfalls das ^{19}F -Isotop für Hyperpolarisationsexperimente. Trotz der relativ kurzen Relaxationszeiten von nur wenigen Sekunden ist der ^{19}F -Kern durch seine hohe natürliche Häufigkeit, der weitestgehenden Abwesenheit im Organismus und dem damit verbundenen hohen Kontrast äußerst attraktiv für die MR-Bildgebung.[83,125] Die generierte Hyperpolarisation der Heterokerne übersteigt die Polarisation der Kerne im Organismus, die sich im thermischen Gleichgewicht befinden, bei weitem. Für die Bildgebung ergibt sich daraus der Vorteil, dass lediglich die hyperpolarisierte Verbindung im MR-Bild erfasst wird und störende Hintergrundsignale eliminiert werden. Während der Lebensdauer der Hyperpolarisation ermöglicht der Marker die Detektion hochspezifischer Signale *in vivo* und trägt somit zu kontrastreichen MR-Aufnahmen bei.[54,51]

2.6.6 Hydrierreaktion mit Parawasserstoff

Wie bereits erwähnt, kann der antisymmetrische Singulettzustand des Parawasserstoffs durch eine chemische Reaktion in Kernspinpolarisation umgewandelt werden.[51] Bei der homogen katalysierten Hydrierung werden die Wasserstoffatome des Parawasserstoffmoleküls paarweise unter Erhalt ihrer Spinkorrelation an magnetisch nicht äquivalente Positionen einer ungesättigten organischen Verbindung übertragen. Abbildung 2.10 zeigt beispielhaft die Hydrierung eines Alkins (links) mit den zwei organischen Resten ($R_1 \neq R_2$). In einer ersten Reaktion entsteht durch die *cis*-Addition des Parawasserstoffs das hyperpolarisierte Alken (Mitte) und in einer Folgehydrierung wird schließlich das polarisierte Einfachbindungssystem (Alkan, rechts) gebildet.[126]

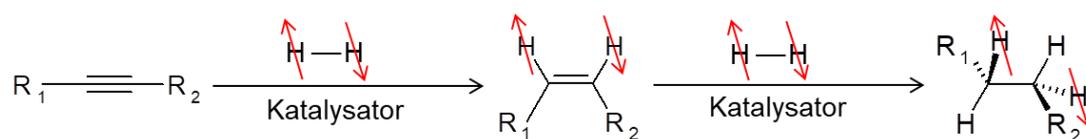


Abbildung 2.12: Homogen katalysierte Hydrierung: zwei aufeinanderfolgende Hydrierungen eines ungesättigten, organischen Moleküls, in Gegenwart eines Katalysators mit Parawasserstoff. Hier mit der antiparallelen Ausrichtung der Kernspins (rote Pfeile) dargestellt.

In dieser Arbeit wurden für die Hydrierexperimente unterschiedliche Katalysatorsysteme (siehe Kapitel 3.2.2) verwendet, wobei die Metallzentren der Katalysatoren entweder auf Rhodium (PHIP-Methode) oder auf Iridium (SABRE-Methode) basierten. Der Katalysezyklus einer Hydrierung kann über zwei Wege verlaufen: a) die Hydrid-Route und b) die Alken- oder ungesättigte Route. Die vereinfachte Darstellung des Reaktionsschemas mit den zwei Reaktionswegen kann Abbildung 2.11 entnommen werden. Bei der Hydrid-Route (in blau) bindet der Katalysator zunächst den Wasserstoff an sein Metallzentrum und anschließend das Substrat (Alken). Bei der Alken-Route

verläuft die Reaktion in der umgekehrten Reihenfolge: Im ersten Schritt wird das Substrat (Alken) an dem Metallzentrum gebunden und im Folgeschritt schließlich der Wasserstoff.

Demnach gibt es zwei Möglichkeiten, die Zwischenstufe, bestehend aus Katalysator, Wasserstoff und Substrat ($[\text{KatH}_2(\text{Alken})]$), zu erreichen. Welcher der beiden Wege abläuft, ist durch die Reihenfolge des Eintreffens von Wasserstoff und Substrat am Metallzentrum bedingt.[127 S.4ff] Bei beiden Reaktionswegen folgt letzten Endes die Freisetzung des Produktmoleküls (Alkan).[127 S.3ff]

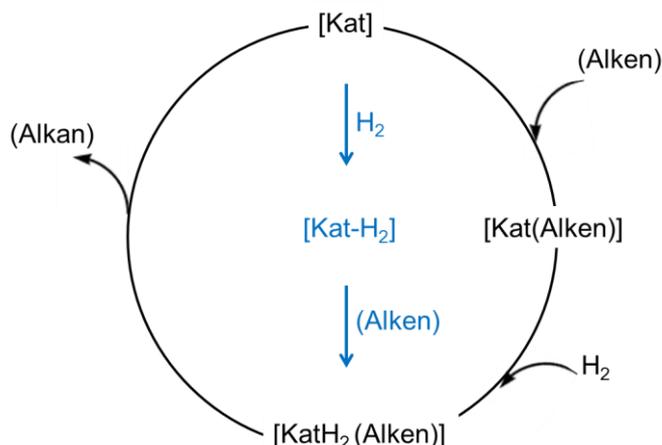


Abbildung 2.13: Katalysezyklus der katalytischen Hydrierung mit den zwei Reaktionswegen Hydrid-Route (in blau) und der Alken- oder ungesättigte-Route (für Details siehe Text). Entnommen aus [127 S.4].

2.6.7 Relaxation von PHIP-hyperpolarisierten Zuständen

Die mittels PHIP erzeugten Substrate befinden sich nur eine begrenzte Zeitdauer im hyperpolarisierten Zustand. Da diese Zustände dem Prozess der Relaxation unterliegen und nach ihrer Generierung zurück in den thermischen Gleichgewichtszustand relaxieren, ist das Zeitfenster für die Detektion relativ kurz. Bereits zum Zeitpunkt der Detektion ist ein Teil der erzeugten Polarisation wieder abgeklungen. Für die Nachverfolgung von hyperpolarisierten Markern *in vivo* sind jedoch lange Relaxationszeiten entscheidend. Zu dieser Problematik existieren verschiedene Ansätze, um den Zerfall der Polarisation zu unterdrücken und eine Relaxationszeitverlängerung zu erreichen. Neben der Deuterierung des Startsubstrats ist die Relaxationszeitverlängerung durch Symmetrienerhaltung eine weitere Möglichkeit die Lebensdauer und damit das Detektionszeitfenster hyperpolarisierter Substrate deutlich zu verlängern.

Die Relaxation durch den DD-Mechanismus liefert den wichtigsten Beitrag zur T_1 -Relaxation bei Kernen mit Spin $I = 1/2$ [82 S.161] – dies gilt demzufolge auch bei ^{13}C - mit benachbarten ^1H -Kernen. Das Relaxationsverhalten des ^{13}C -Kerns wird durch das magnetische Moment der gebundenen Wasserstoffe derart beeinflusst, dass die T_1 -Relaxationszeit des Kohlenstoffkerns mit steigender Anzahl an direkt gebundenen Wasserstoffen abnimmt. Eine Möglichkeit, die T_1 -Relaxationszeiten zu verlängern, ist demnach eine partielle Deuterierung des für die Detektion bevorzugten Kohlenstoffkerns. Da Deuterium ein kleineres magnetisches Moment besitzt, verringert sich die Wirksamkeit der DD-Relaxation und die T_1 -Relaxationszeit des ^{13}C -Kerns erhöht sich. Durch partielle oder vollständige Deuterierung kann die Relaxation somit generell stark unterdrückt werden.[82 S.166ff] In der Praxis wird diese Methode bereits erfolgreich eingesetzt.[57,62,64] So konnte bspw.

durch eine partielle Deuterierung des Startsubstrats von Succinat eine Relaxationszeitverlängerung von 6 auf bis zu 56 s erreicht werden.[63]

Eine weitere Möglichkeit der Relaxationszeitverlängerung stellt die Symmetriehaltung durch langlebige Kernspinzustände mit Singulettcharakter dar. So konnte an nicht äquivalenten Protonenpaaren gezeigt werden, dass die Lebensdauer der Singulettzustände die Spin-Gitter-Relaxationszeit mit einem Faktor von bis zu 37 deutlich übersteigt.[128] Langlebige Kernspinzustände erfordern ein Paar stark gekoppelter, magnetisch äquivalenter Spins mit $I = 1/2$. [129] Wesentlich hierbei ist zudem, dass die Symmetrie der Kerne nicht gebrochen wird, sodass die Zustände aufgrund ihrer Singulett-Symmetrie mit Spin Null von den Relaxationsmechanismen unbeeinflusst bleiben. Nach erfolgtem Symmetriebruch, der entweder mit Hilfe einer chemischen Reaktion oder auch durch eine Magnetfeldänderung erzeugt wird, kann der Singulettzustand nicht mehr aufrechterhalten werden. Begründet werden kann dies mit der chemischen Verschiebungsdifferenz zwischen den Spins bei hohen Magnetfeldern, die die kohärenten Singulett-Triplett-Übergänge erzeugt.[35] Parawasserstoff bildet vor der Übertragung auf ein Molekül selbst einen Singulettzustand. Demnach können die parawasserstoffinduzierten Verfahren auch langlebige Singulettzustände erzeugen und die Relaxationszeiten bspw. von Wasserstoff, die im Bereich von nur wenigen Sekunden liegen, deutlich verlängern.[51,129] Nach erfolgtem Symmetriebruch des Spinsystems wird die hyperpolarisierte Singulett-Ordnung durch die Singulett-Triplett-Übergänge in beobachtbare hyperpolarisierte Magnetisierung umgewandelt.[35] Die durch die Hydrierreaktion mit Parawasserstoff erzeugte hyperpolarisierte Kernspinordnung kann dabei unter bestimmten Bedingungen isoliert werden. So bleibt der Singulettcharakter von Parawasserstoff im Produktmolekül länger als die T_1 -Relaxationszeit erhalten, wenn die Hydrierreaktion bspw. im schwachen Magnetfeld mit Hilfe der *Low-field*-Anwendung stattfindet.[130] Neben dem FC-Verfahren kann die Verwendung entsprechender Pulssequenzen sowie RF-Pulse die Lebensdauer der hyperpolarisierten Verbindung verlängern [131,132,36,37]. Studien an PHIP-hyperpolarisierten Substraten konnten belegen, dass die PHIP-Relaxationszeit gegenüber der Spin-Gitter-Relaxationszeit um einen Faktor von bis zu drei verlängert wird.[46,38]

Eine andere Variante der Symmetriehaltung ist die Verwendung symmetrischer Spinsysteme.[133,129] Wie zuvor beschrieben, wird auch in diesem Fall der Kernspinzustand mit Singulettcharakter isoliert, indem die Singulett-Triplett-Übergänge unterdrückt werden. Im Gegensatz zu asymmetrischen Molekülen, die durch die Hydrierreaktion mit Parawasserstoff direkt in den Triplettzustand übergehen, kann der Singulettzustand bei der Verwendung völlig symmetrischer Moleküle jedoch gespeichert werden.[129] Bei dem von Warren et al. verwendeten völlig symmetrischen Molekül, das zunächst mit Hilfe der DNP-Methode hyperpolarisiert wurde, konnte die Überbesetzung des Singulettzustandes mittels eines Inversionspulses erreicht und der Symmetriebruch im Anschluss mit einer chemischen Reaktion initiiert werden. Für die Detektion des hyperpolarisierten Zustandes war demnach keine Änderung der Struktur notwendig.[133]

2.6.8 SABRE

Im Gegensatz zu der beschriebenen klassischen PHIP-Variante, bei der die Kernspinpolarisation durch Addition von Parawasserstoff auf dem Zielsubstrat generiert wird, erfolgt die Übertragung der Polarisation bei der SABRE-Methode über reversiblen Austausch. Die erste experimentelle Arbeit zur SABRE-Methode wurde 2009 von Adams und Kollegen publiziert und zunächst u. a. auf

Pyridin, Nicotinamid und 3-Fluorpyridin, unter Verwendung des Crabtree-Katalysators, der einen Monophosphan-Liganden besitzt, angewendet. Der Polarisationstransfer mittels SABRE konnte sowohl auf ^1H - als auch auf ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P und ^{19}F -Kernen nachgewiesen werden.[67] In demselben Jahr veröffentlichten Atkinson et al. eine SABRE-Studie mit Pyridin. Hierbei wurde u. a. der Einfluss anderer Katalysatorsysteme mit verschiedenen Phosphinliganden untersucht und die Abhängigkeit der Polarisation sowohl von der Temperatur als auch vom Magnetfeld beschrieben.[80] Zwei Jahre später wurde SABRE das erste Mal mit dem sog. (1,5-Cyclooctadien)(1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden)-iridium(I)chlorid, kurz IMes-Katalysator, der im Unterschied zum Crabtree-Katalysator einen Carben-Liganden besitzt, durchgeführt. Ein Vergleich der Effektivität der beiden SABRE-Katalysatoren zeigte, dass die Verwendung des IMes-Katalysators zu deutlich höheren Signalverstärkungen im NMR-Spektrum führt und eine optimale Austauschrate des Pyridinliganden für die Polarisationsübertragung gewährleistet ist.[134]

Abbildung 2.14 zeigt die schematische Darstellung der SABRE-Methode. Laut aktueller Theorie findet bei dem SABRE-Verfahren weitestgehend keine Hydrierreaktion statt, d. h. der Parawasserstoff wird nicht wie bei der klassischen PHIP-Methode an die Substratvorstufe addiert. Hierbei wird die Polarisation des Parawasserstoffs, der über eine reversible oxidative Addition an das Metallzentrum bindet, auf das Substrat übertragen. Bei SABRE wird der Singulettzustand des Parawasserstoffs gebrochen, indem dieser am Metallzentrum des Katalysators koordiniert, wobei es zur Bildung eines Dihydridkomplexes kommt.[135 S.40ff] Gleichzeitig bindet das Substrat am Metallzentrum, was den zeitweiligen Kontakt zwischen Substrat und Parawasserstoff ermöglicht. Letztendlich kann die Spinpolarisation von Parawasserstoff auf das Substratmolekül übertragen werden. Da es sich hierbei um einen Austauschvorgang handelt bei dem sowohl der Parawasserstoff als auch das Substrat temporär am Metallzentrum binden, kann schließlich das freie Substrat im hyperpolarisierten Zustand detektiert werden. Der Polarisationstransfer wird dabei durch das Gleichgewicht zwischen der skalaren Kopplung sowie den chemischen Verschiebungseffekten des Komplexes beeinflusst. Die Übertragung ist demnach feld- und zeitabhängig.[136 S.79ff,137 S.73ff] Aufgrund des hohen Einflusses des Magnetfeldes findet SABRE normalerweise in einem Bereich von 5-8 mT statt. Hier erfolgt eine optimale Übertragung der Kernspinordnung von Parawasserstoff auf das Zielsubstrat, da es in niedrigen Magnetfeldern zum sog. *level-anticrossing* (siehe Kapitel 2.7) kommt.[138] Zudem hängen der Transfer und der Aufbau der Polarisation entscheidend von der Aufenthaltszeit des Substrates am Komplex ab. So konnte gezeigt werden, dass die Austauschrate des Liganden, der am Metallzentrum koordiniert, einen enormen Einfluss auf die Signalintensität des Substrates hat.[49] Für die Übertragung der Polarisation im Hochfeld des NMR-Spektrometers bzw. des MR-Tomographens können entsprechende Transfersequenzen verwendet werden.[72,139]

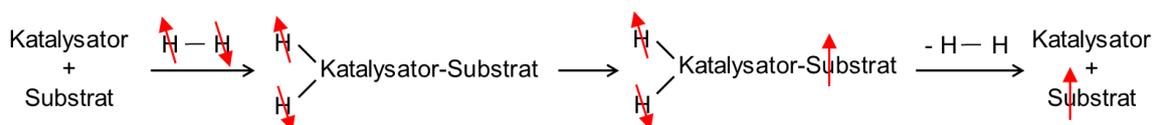


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung der SABRE-Methode: Polarisationsübertragung ausgehend von dem Parawasserstoffmolekül (mit der antiparallelen Ausrichtung der Kernspins, rote Pfeile) über den Parawasserstoff-Katalysator-Substrat-Komplex mit anschließender Freisetzung des hyperpolarisierten Substrats. Modifiziert nach [67,136 S.79].

Die Erzeugung der im vorherigen Kapitel beschriebenen langlebigen Singulettzustände gelang ebenfalls mit der SABRE-Methode. So konnte in einer Studie das hyperpolarisierte Signal noch 15 Minuten nach seiner Erzeugung mit RF-Pulsen durch die Probenlagerung im niedrigen Magnetfeld detektiert werden.[140]

Ein neuer Ansatz in der Polarisationserzeugung mit SABRE ist das sog. SABRE-SHEATH-Verfahren (*shield enables alignment transfer to heteronuclei*).[141] Im Gegensatz zu der SABRE-Methodik, bei der die hyperpolarisierten Substrate im niedrigen Magnetfeld bei etwa 5-8 mT [49,68,80] erzeugt werden, erfolgt die Durchführung von SABRE-SHEATH im μT -Bereich. Dabei wird der Parawasserstoff in das NMR-Röhrchen eingeleitet, während sich das Proberöhrchen in einem μ -Metallzylinder (0,7 μT) befindet. Die so erzeugte Signalverstärkung für freies Pyridin wurde mit einem Faktor von bis zu 30.000 für den ^{15}N -Kern angegeben.[141] Neben der enormen Signalverstärkung konnte auch für SABRE-SHEATH der Nachweis von langen Relaxationszeiten des ^{15}N -Kerns von bis zu mehreren Minuten erbracht werden.[142,143] Eine aktuelle Studie belegt zudem die Möglichkeit der gleichzeitigen Erzeugung von hyperpolarisierten ^{13}C -Acetat und ^{15}N -Imidazol durch das SABRE-SHEATH-Verfahren mit anschließender Hydrolyse.[144]

Mit dem erst kürzlich veröffentlichten SABRE-RELAY-Transfermechanismus ist es gelungen weitere Moleküle, wie bspw. Amide, Alkohole, Carbonsäuren oder Phosphate für das SABRE-Verfahren zu erschließen.[145] Da die Polarisation durch Protonenaustausch übertragen wird, entfällt die Bindung des Zielsubstrats an das Metallzentrum. Hierbei erfolgt in einem ersten Schritt zunächst die Polarisation eines Amins oder Ammoniaks. Anschließend werden die austauschbaren NH-Protonen dieser Verbindungen genutzt, um die Polarisation auf das entsprechende Zielsubstrat zu transferieren.[71]

2.6.9 Molekulare Pinzetten

Ein relativ neuer Ansatz der parawasserstoffinduzierten Verfahren basiert auf frustrierten Lewis-Paaren (FLPs) und wurde erstmals im Jahr 2013 mit PHIP in Verbindung gebracht [120].

Frustrierte Lewis-Paare (FLPs) fungieren aufgrund ihrer hohen Reaktivität als Katalysatoren [120]. Als Beispiel für FLPs seien *ansa*-Aminoborane (AABs) genannt, die aufgrund ihrer chemischen Struktur auch als molekulare Pinzetten (*molecular tweezers*) bezeichnet werden. Ihr struktureller Aufbau ähnelt einer molekularen Pinzette mit funktionellem Zentrum.[120,146] Wenn Parawasserstoff als Reagenz verwendet wird, zeigen diese Moleküle PHIP-Effekte. Bis zum aktuellen Zeitpunkt konnten Anti-Phasen-Signale der AABs sowohl für den ^1H - als auch für den ^{15}N -Kern detektiert werden [120,146,147]. Da die H_2 -Moleküle von den FLPs aufgenommen und auf andere Substrate transferiert werden können [120], kann eine erfolgreiche Kernspinhyperpolarisation von Zielmolekülen in zukünftigen Studien nicht ausgeschlossen werden.

Eine genaue Beschreibung der Polarisationsübertragung kann an dieser Stelle jedoch nicht gegeben werden, da eine detaillierte experimentelle und theoretische Analyse des Mechanismus der Parawasserstoffaktivierung durch die FLPs noch diskutiert wird [146]. Zum aktuellen Zeitpunkt wird vermutet, dass die molekularen Pinzetten die Hyperpolarisation sowohl ähnlich der klassischen PHIP-Variante als auch des SABRE-Verfahrens generieren.[147]

Die Herstellung einer physiologisch verträglichen Infusionslösung ist bisher durch die Verwendung von metallhaltigen Hydrierkatalysatoren stark eingeschränkt. Hier stellen molekulare Pinzetten eine mögliche metallfreie Perspektive für katalytische Hydrierungen und damit die Möglichkeit der metallfreien Erzeugung hyperpolarisierter Substrate für die parawasserstoffinduzierten Verfahren in Aussicht. Da dieses Verfahren jedoch nicht Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist, wird für ausführlichere Informationen auf [120,146,147] verwiesen.

2.7 Polarisationstransfer auf Heterokerne und Field Cycling

Wie bereits erwähnt wurde, kann die mittels Parawasserstoff generierte Polarisation auch auf andere Wasserstoffe oder Heterokerne im Produktmolekül übertragen werden. Der Transfer der Spinordnung von Parawasserstoff auf einen dritten Kern erfolgt dabei über skalare Kopplungen und spielt insbesondere im Hinblick auf die MR-Bildgebung eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 2.6.5).[42] Da die Heterokerne nach dem Transfer jedoch nicht polarisiert sind und lediglich in Anti-Phase detektiert werden können, sind die Signale für die Aufnahme von MR-Bildern zunächst ungeeignet.[52,51] Aus diesem Grund muss die generierte heteronukleare Polarisation in sog. Nettopolarisation überführt werden.[96 S.31] Um aus der hohen Kernspinordnung des Parawasserstoffs Nettopolarisation zu erzeugen, können bestimmte Pulssequenzen oder auch Magnetfeldvariationen angewandt werden.[42,83,148 S.133ff] So konnte bspw. unter Verwendung der FC-Methode Phip-hyperpolarisiertes Dimethyl-(2Z)-2-butendioat für die Aufnahme der ersten Angiographie verwendet werden.[52] Mit angepassten Pulssequenzen gelang zudem die Detektion von Succinat, Phospholactat, 2-Hydroxyethylpropionat und Tetrafluorpropylpropionat *in vivo* im Tiermodell.[56,65,149,150] In einer Veröffentlichung von Korchak et al. konnte für hyperpolarisiertes Ethanol eine Signalverstärkung von bis zu 34.000 für den ^{13}C -Kern generiert werden.[151] Die Intensität der Polarisation im Produktmolekül ist zum einen von der Größe der Kopplungskonstanten der übertragenen Wasserstoffe zum jeweiligen Heterokern sowie zum anderen vom Verhältnis der chemischen Verschiebungen abhängig.[96 S.30] Neben dem Polarisationstransfer zwischen direkt skalar gekoppelten Kernspins kann die Polarisation auch indirekt übertragen werden. Nach der Theorie von Ivanov erfolgt der Polarisationstransfer dabei über sog. *spacer-spins*, die ein Netzwerk gekoppelter Kernspins bilden, in dem das ganze Spinsystem durch Kopplungen verbunden ist. Durch die Wechselwirkung der Kernspins untereinander wird die Polarisation so auch ohne direkte Kopplung übertragen, vorausgesetzt wird jedoch jeweils eine starke Kopplung zum Nachbarkern.[121]

In der vorliegenden Arbeit wird neben dem spontanen Polarisationstransfer mit der FC-Methode gearbeitet, um die Polarisation von ^1H auf Heterokerne (bspw. ^{13}C) zu übertragen. Bei dieser Methode wird die Probenlösung in einem ersten Schritt im Erdmagnetfeld bei ca. 50 μT hydriert. Direkt nach der Hydrierreaktion wird die Probe einer diabatischen Feldänderung unterzogen, die mittels eines schnellen Transports des Probenröhrchens in das Feld eines μ -Metallzylinders (ca. 0,7 μT) erreicht wird. Hierbei kommt es durch isotropes Mischen zwischen ^1H und ^{13}C und zu einer Neuverteilung der Populationen der Zustände. In einem letzten Schritt erfolgt ein adiabatischer Transport zurück ins Erdmagnet- oder Detektionsfeld, d. h. das Probenröhrchen wird langsam in das Messfeld des NMR-Spektrometers überführt.[83,119] Diese Magnetfeldvariation (vom Erdmagnetfeld, über nahezu Nullfeld, zurück ins Erdmagnetfeld) führt dazu, dass das anfänglich schwach gekoppelte Spinsystem in ein stark gekoppeltes überführt wird. Durch die starke Kopplung der beteiligten Kerne kommt es schließlich zu einem optimierten Polarisationstransfer und zu

verstärkten In-Phasen-Signalen der Heterokerne im NMR-Spektrum.[85,123] Diese Nettopolarisation kann schließlich für Bildgebungsexperimente genutzt werden.[96 S.31]

Neben der FC-Methode eignen sich für die Umwandlung der hohen Spinordnung von Parawasserstoff in heteronukleare Polarisation auch Spin-Ordnungs-Transfer (SOT)-Sequenzen, die auf die PHIP-polarisierte Probe angewendet werden. Unter Verwendung der SOT-Sequenzen können bis zu 100 % Polarisation übertragen werden, wenn zwischen den übertragenen Wasserstoffen und dem Heterokern eine starke J-Kopplung vorhanden ist.[119] Bspw. seien hier die auf INEPT-basierten Pulssequenzen (siehe Kapitel 5) wie PH-INEPT, PH-INEPT+ oder auch L-PH-INEPT+ genannt, die sowohl für hohe als auch niedrige Magnetfelder entwickelt wurden.[42,152–154] Der Nachteil der SOT-Sequenzen ist, dass sie an jedes Substrat angepasst werden müssen, da für einen erfolgreichen Polarisationstransfer auf den Heterokern die Wahl der genauen Kopplungskonstanten für die optimierten Sequenzintervalle ausschlaggebend ist. Da die J-Kopplungen stark von der chemischen Umgebung abhängen, ist u. a. auch ein geeigneter pH-Wert für die maximal erzielbare Signalverstärkung entscheidend.[153] Um die Spinordnung von Parawasserstoff auf Heterokerne zu transferieren, können zudem die *hyper-SHIELDED* Sequenz oder auch die bereits erwähnten *level-anticrossings* (LACs) verwendet werden.[155,156] LACs entstehen aus dem Effekt der vermiedenen Kreuzung, wenn sich die Energieniveaus von Spins einander annähern, sich aber aufgrund der Spin-Spin-Wechselwirkungen nicht kreuzen. Für zwei Spin-1/2-Kerne gibt es genau einen LAC nahe dem Nullfeld. Bei diesen LAC-Feldern herrscht eine starke Kopplung, woraufhin es durch das Mischen der Spinzustände zum Transfer der Polarisation kommt.[157]

3. Material und Methoden

3.1 Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden jeweils bei Raumtemperatur an einem Bruker UltraShield™ 300 WB Spektrometer mit einer Feldstärke von 7 Tesla aufgenommen. Für Protonen ergibt sich daraus eine Resonanzfrequenz von 300 MHz, für den Kohlenstoffkern 75 MHz und für den Fluorkern 282,5 MHz. Die Aufnahme der MR-Bilder erfolgte mit einem 4,7 T Bruker BioSpec 47/20 Kleintiertomographen (20 cm Bohrung) mit einer auf ^1H oder ^{19}F abstimmbaren Kleintierspule DSI-1139 von Doty Scientific.

In den Experimenten der vorliegenden Arbeit wurde mit manueller Versuchsführung hauptsächlich unter ALTADENA-ähnlichen Bedingungen gearbeitet. Hierbei wurde die Hydrierung außerhalb des Magneten mit der Einleitung des Parawasserstoffs in das Probenröhrchen gestartet. Da die Hydrierreaktion nach dem Einbringen der Probe in das NMR-Spektrometer bzw. den MR-Tomographen jedoch nicht gestoppt wurde, sind PASADENA-typische Signalmuster in den erhaltenen Spektren zu erwarten.

Für die Darstellung in dieser Arbeit wurden jeweils die NMR-Spektren ausgewählt und ausgewertet, die von der gesamten Messreihe der Hydrierexperimente einer Substanz die größten Signalverstärkungen aufwiesen. Die Signalzuordnung der thermischen NMR-Spektren kann den Abbildungen 9.1 bis 9.46 im Anhang entnommen werden. Für die Zuordnung der einzelnen Signale in den NMR-Spektren wurde ACDLABS 12.0 verwendet, ein Simulationsprogramm mit dem vollständige NMR-Spektren, chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten simuliert werden können. Die Auswertung der ermittelten Messdaten und die Bestimmung der Relaxationszeiten erfolgt, wenn nicht anders beschrieben, in den grafischen Darstellungen im Anhang in den Abbildungen 9.47 bis 9.107.

Bei racemischen Gemischen wird auf die Zeichnung der Stereoisomerie verzichtet.

In der vorliegenden Arbeit wird die Abkürzung „PHIP“ nachfolgend für die klassische PHIP-Methode (ALTADENA und PASADENA) verwendet.

Der Begriff Hydrierexperiment wird für den jeweiligen Hydrierschritt verwendet, d. h. für die aufeinanderfolgenden Wasserstoffeinleitungen und damit die Initiierung der Hydrierreaktion. Als Hydrierstufen werden die möglichen Reaktionen des Substrats bezeichnet, bei denen die jeweiligen Hydrierprodukte gebildet werden.

3.1.1 Parawasserstoffanreicherung

Bei Raumtemperatur besteht molekularer Wasserstoff im thermischen Gleichgewicht zu 25 % aus Para- und zu 75 % aus Orthowasserstoff. Das Gleichgewicht zwischen den beiden Kernspinisomeren lässt sich durch Temperaturänderung verschieben, sodass eine Anreicherung von Parawasserstoff bei tiefen Temperaturen erfolgen kann. Der in dieser Arbeit verwendete Wasserstoff (99,9999 %)

wird zunächst mit einem Wasserstoffgenerator (HOGEN® GC 600 der Firma Proton®) erzeugt. Anschließend wird der Anteil des Parawasserstoffs mit Hilfe von flüssigem Stickstoff (ca. $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) und in Gegenwart von Aktivkohle auf annähernd 50 % erhöht.[158,159] Die Anreicherung erfolgt dabei über eines mit Aktivkohle gefüllten U-Rohrs, das in ein mit flüssigem Stickstoff gefülltes Dewargefäß getaucht wird. Der angereicherte Wasserstoff kann nach etwa einer Stunde, in der sich das neue Gleichgewicht (etwa 50 % Para- und 50 % Orthowasserstoff) einstellt, über ein Ventil entnommen werden.

3.1.2 Probenvorbereitung und Aufnahme

Im Folgenden wird die Versuchsführung beschrieben. Für die Hydrierexperimente wurden NMR-Probenröhrchen mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Länge von 17,8 cm (Wilmad-LabGlass, 513-7TRA-7) verwendet. Diese NMR-Röhrchen können mit einem Schraubdeckel mit Septum (PTFE/Silikon) verschlossen werden, was die Einleitung von Wasserstoff bzw. Argon ermöglicht. Die Probenvorbereitung umfasste bei jedem Experiment die gleichen Arbeitsschritte. So wurde vor Beginn der NMR-Experimente das abgewogene Substrat im NMR-Röhrchen zunächst vollständig in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst, der ebenfalls abgewogene Katalysator hinzugefügt und die Probenlösung anschließend mit Hilfe von Argon vollständig entgast. Letzteres wird als Inertgas zur Reduzierung bzw. Verdrängung des Sauerstoffanteils in Lösungen verwendet. Das deuterierte Lösungsmittel lag jeweils mit einem Probenvolumen von 2 ml vor. Nach der Probenvorbereitung erfolgte die erste Aufnahme eines thermischen NMR-Spektrums für die Zuordnung der Eduksignale. Das eigentliche PHIP-Experiment wurde mit der Einleitung des Parawasserstoffs in das NMR-Probenröhrchen gestartet. Der Parawasserstoff wurde dabei mit einer Injektionskanüle, die durch das Septum des NMR-Röhrchendeckels gestochen wird, mit einem Druck von ca. 5 bis 6 bar eingeleitet. Dabei wurde die Argonatmosphäre durch mehrmaliges Auf- und Zudrehen des Schraubdeckels durch den para-angereicherten Wasserstoff ersetzt. Die Initiierung der Hydrierreaktion wurde schließlich durch gleichmäßiges Schütteln des NMR-Röhrchens für etwa 10 s im Erdmagnetfeld bewirkt. Die Aufnahme der PHIP-NMR-Spektren erfolgte direkt nach dem Lock-Signal, wenn nicht anders beschrieben, etwa zehn Sekunden nach Überführung in das NMR-Spektrometer. In diesem Fall wurde die Messung insgesamt etwa 20 s nach Start der Hydrierreaktion begonnen. Die NMR-Spektren wurden mit einem einzigen Scan, für ^1H mit einem 45° -Puls, die ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren mit einem 90° -Anregungspuls, detektiert. Für die Bestimmung der Signalverstärkungen (siehe Kapitel 3.4) wurde, nachdem sich das thermische Gleichgewicht eingestellt hat, ein NMR-Spektrum mit gleichen Erfassungsparametern wie für die hyperpolarisierten Spektren aufgenommen.

Der Polarisationstransfer von den ^1H - auf die ^{13}C - oder ^{19}F -Kerne erfolgte mit Hilfe der FC-Methode, mit einem Feld von etwa $0,7\text{ }\mu\text{T}$, welches mit Hilfe eines doppelwandigen μ -Metallzylinders (Nickel-Eisen-Legierung) erzeugt wurde. Hierbei wurde das Probenröhrchen direkt nach der Initiierung der Hydrierreaktion vor dem Transfer in das NMR-Spektrometer möglichst schnell in den μ -Metallzylinder überführt und langsam wieder herausgenommen.

Die Durchführung der SABRE-Experimente erfolgte, wie bereits für die PHIP-Experimente erläutert, mit dem Unterschied, dass die Initiierung der Hydrierreaktion bei einer Feldstärke von 6 mT durchgeführt wurde und die Aufnahme der NMR-Spektren mit einem 90° -Anregungspuls erfolgten.

3.2 Verwendete Substanzen

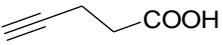
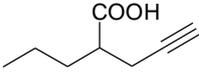
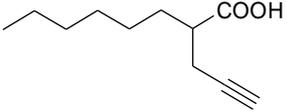
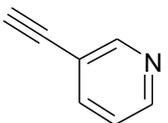
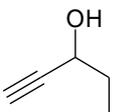
3.2.1 Verwendete Lösungsmittel und Substrate

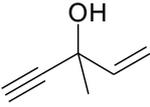
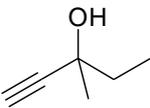
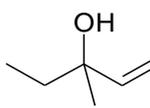
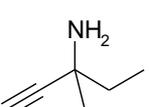
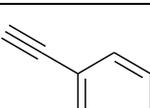
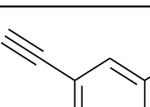
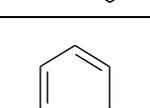
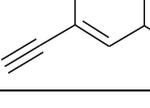
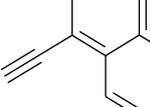
Die für die Hydrierexperimente verwendeten Lösungsmittel wurden mit einer Reinheit von > 94 % verwendet und u. a. von Sigma Aldrich® und von Deutero GmbH bezogen.

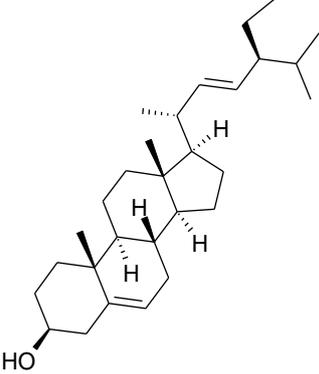
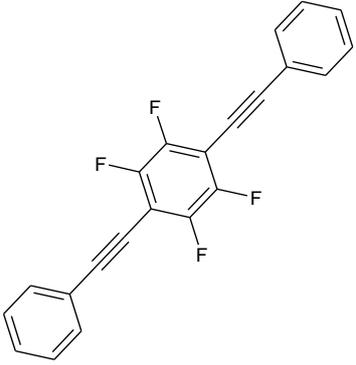
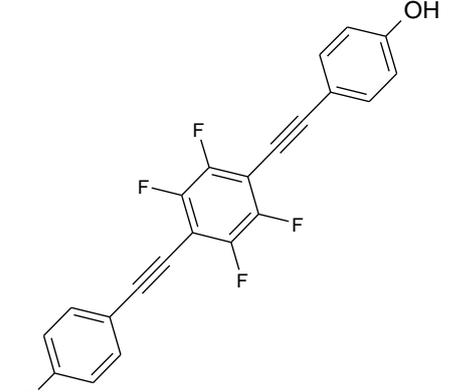
Aceton-d₆ (CAS: 666-52-4)
 Methanol-d₄ (CAS: 811-98-3)
 Ethanol-d₆ (CAS: 1516-08-1)
 D₂O (CAS: 7789-20-0)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nichtisotopenmarkierte Substrate für die PHIP-Studien eingesetzt. Eine Auflistung der Substrate kann Tabelle 3.1 mit den dazugehörigen CAS-Nummern sowie dem Molekulargewicht und falls vorhanden der Dichte entnommen werden.

Tabelle 3.1: Liste der verwendeten Substrate.

Struktur	Name Molekulargewicht (MW) Dichte (D)	CAS- Nummer	Kapitel, Seite
	4-Pentinsäure MW: 98,1 g/mol	6089-09-4	4.2.1, S. 70 ff.
	2-Propyl-4-pentinsäure MW: 140,18 g/mol D: 1,01 g/ml	24102-11-2	4.2.3, S. 92 ff.
	2-Hexyl-4-pentinsäure MW: 182,3 g/mol	96017-59-3	4.2.2, S. 89 ff.
	3-Ethynylpyridin MW: 103,12 g/mol	2510-23-8	4.3.2, S. 124 ff.
	Pyridin MW: 79,10 g/mol D: 0,98 g/ml	110-86-1	4.3.2, S. 121 ff.
	1-Pentin-3-ol MW: 84,12 g/mol D: 0,975 g/ml	4187-86-4	4.3.1, S. 99 ff.

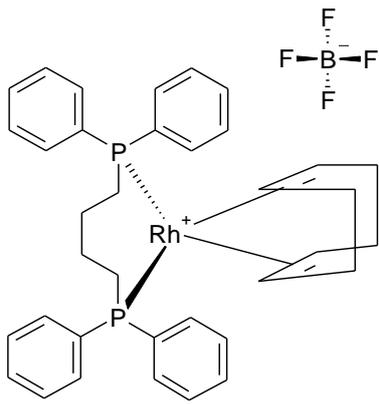
	3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol MW: 96,13 g/mol D: 0,89 g/ml	3230-69-1	4.3.1, S. 111 ff.
	3-Methyl-1-pentin-3-ol MW: 98,14 g/mol D: 0,866 g/ml	77-75-8	4.3.1, S. 107 ff.
	3-Methyl-1-penten-3-ol MW: 100,16 g/mol D: 0,838 g/ml	918-85-4	4.3.1, S. 105 ff.
	3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid MW: 133,62 g/mol	108575-32-2	4.3.1, S. 116 ff.
	Ethinylbenzol MW: 102,14 g/mol D: 0,9 g/ml	536-74-3	4.1.1, S. 43 ff.
	2-Ethinyl-naphthalin MW: 152,2 g/mol	2949-26-0	4.1.1, S. 45 ff.
	9-Ethinylphenanthren MW: 202,25 g/mol	32870-98-7	4.1.1, S. 48 ff.
	1-Ethinylpyren MW: 226,28 g/mol	34993-56-1	4.1.1, S. 50 ff.
	19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol MW: 296,40 g/mol	57-63-6	4.1.2, S. 56 ff.

	<p>(3β,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol MW: 412,69 g/mol</p>	<p>83-48-7</p>	<p>4.1.2, S. 58 ff.</p>
	<p>1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol MW: 350,31 g/mol</p>	<p>-</p>	<p>4.1.3, S. 60 ff.</p>
	<p>4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol MW: 382,31 g/mol</p>	<p>Auftrags-synthese</p>	<p>4.1.3, S. 64 ff.</p>

3.2.2 Verwendete Katalysatorsysteme

In den hier durchgeführten Experimenten wurden insgesamt sieben Katalysatorsysteme verwendet, die je nach Lösungsmittel und HP-Methode in den entsprechenden Versuchen zum Einsatz kamen. Zur Vereinfachung werden die Katalysatoren im Text mit ihren jeweiligen Abkürzungen verwendet. Neben dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator [160–162], der sich ausgesprochen gut für Hydrierversuche in zahlreichen organischen Lösungsmitteln eignet [86,163], wurden für die PHIP-Experimente der $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysator [63], der Wilkinson-Katalysator [75,164], der Ferrocen-Katalysator und der $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3 \cdot 3\text{Na}^+)_3$ -Katalysator [165] verwendet. Für die SABRE-Versuche wurden zwei Katalysatoren auf Iridiumbasis genutzt: der IMes- [166] und der Crabtree-Katalysator [67].

Die Struktur der Katalysatoren sowie deren CAS-Nummer, Summenformel, Verwendung und Molekulargewicht können den nachfolgenden Darstellungen entnommen werden.



Name: [1,4-Bis(diphenylphosphin)-butan](1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)tetrafluorborat

Trivialname: -

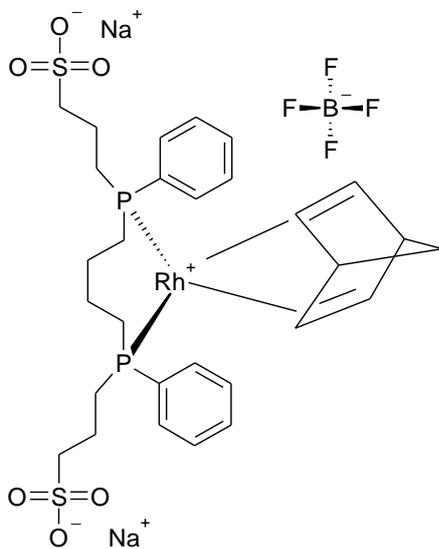
Abkürzung: [Rh(dppb)(COD)]BF₄

CAS-Nr.: 79255-71-3

Summenformel: C₃₆H₄₀BF₄P₂Rh

Molekulargewicht: 724,36 g/mol

verwendet in: Aceton-d₆, Methanol-d₄/D₂O, Ethanol-d₆/D₂O



Name: [1,4-Bis(phenyl-3-propansulfonat)phosphinbutan](2,5-norbornadien)-rhodium(I)tetrafluorborat

Trivialname: -

Abkürzung: [Rh(ppspb)(NBD)]BF₄

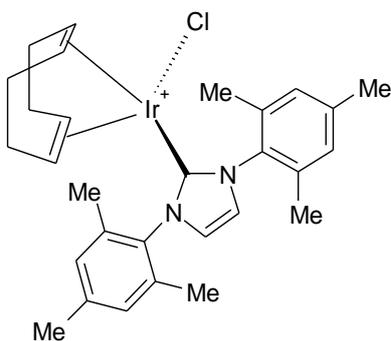
CAS-Nr.: -

Summenformel: C₂₉H₃₀BF₄Na₂O₆P₂RhS₂

Dargestellt nach: [63]

Molekulargewicht: 835,89 g/mol

verwendet in: D₂O



Name: (1,5-Cyclooctadien)(1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden)-iridium(I)chlorid

Trivialname: IMes-Katalysator

Abkürzung: [IrCl(COD)(IMes)]

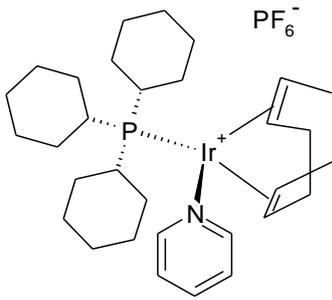
CAS-Nr.: -

Summenformel: C₂₉H₃₆ClIrN₂

Dargestellt nach: [167]

Molekulargewicht: 640,28 g/mol

verwendet in: Methanol-d₄, Methanol-d₄/D₂O



Name: (1,5-Cyclooctadien)(pyridin)(tricyclohexylphosphin)-iridium(I)hexafluorophosphat

Trivialname: Crabtree-Katalysator

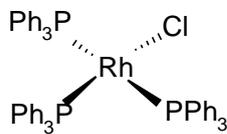
Abkürzung: -

CAS-Nr.: 64536-78-3

Summenformel: $C_{31}H_{50}F_6IrNP_2$

Molekulargewicht: 804,90 g/mol

verwendet in: Methanol- d_4 , Aceton- d_6



Name: Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I)

Trivialname: Wilkinson-Katalysator

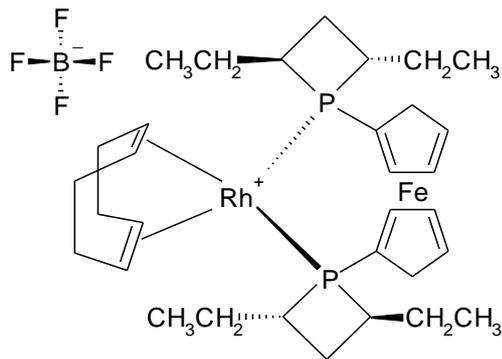
Abkürzung: -

CAS-Nr.: 14694-95-2

Summenformel: $C_{54}H_{45}ClP_3Rh$

Molekulargewicht: 925,24 g/mol

verwendet in: Aceton- d_6



Name: (-)-1,1'-Bis((2S,4S)-2,4 diethylphosphotane)ferrocen(1,5-cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat

Trivialname: Ferrocen-Katalysator

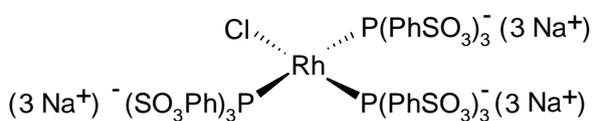
Abkürzung: -

CAS-Nr.: -

Summenformel: $C_{32}H_{48}BF_4FeP_2Rh$

Molekulargewicht: 740,24 g/mol

verwendet in: Aceton- d_6 , Ethanol- d_6/D_2O



Name: Chlorotris[(3,3',3''-phosphinidin-tris(benzosulfonat))]rhodium(I)neunfachnatrium salz-hydrat

Trivialname: -

Abkürzung: $RhCl(P(PhSO_3^-)_3 \cdot 3Na^+)_3$

CAS-Nr.: 109584-77-2

Summenformel: $C_{54}H_{36}ClNa_9O_{27}P_3RhS_9 \cdot xH_2O$

Molekulargewicht: 1843,62 g/mol (wasserfrei)

Verwendet in: D_2O

3.3 Bestimmung der Relaxationszeiten

Die Relaxationsprozesse wurden bereits in den Kapiteln 2.2 und 2.6.7 erläutert. In der vorliegenden Arbeit wurden die T_1 -Relaxationszeiten der thermisch polarisierten Probe mit dem Inversion-Recovery-Messverfahren ermittelt und die Bestimmung der T_1 -Zeit der PHIP-polarisierten Probe erfolgte mit Hilfe der Look-Locker-Methode. Beide Verfahren werden nachfolgend vorgestellt.

3.3.1 Relaxationszeitbestimmung der thermisch polarisierten Probe

Abbildung 3.1 stellt den Verlauf der der Inversion-Recovery-Methode dar. Zu Beginn der Messung befindet sich der Magnetisierungsvektor im thermischen Gleichgewicht und ist parallel zu B_0 orientiert. Nach einem 180° -Puls erfolgt die Invertierung des Magnetisierungsvektors in die negative z-Richtung. Aufgrund der Spin-Gitter-Relaxation nimmt der Betrag des Magnetisierungsvektors im Zeitverlauf ab. Zu den Zeiten τ_1 und τ_2 kann die z-Magnetisierung durch einen 90° -Puls, der den Magnetisierungsvektor in die negative- oder positive y' -Richtung invertiert, nachgewiesen werden. Zur Zeit τ_0 kann kein Signal im Spektrum detektiert werden. Die $5T_1-\pi-\tau-\pi/2$ -FID-Pulssequenz wird nach $T > 5 \cdot T_1$ erneut eingestrahlt, nachdem sich der

Magnetisierungsvektor wieder in seinem Gleichgewicht befindet. Insgesamt entsteht durch die Variation der Verzögerungszeiten τ ein Signalverlauf, der bei τ_0 seinen Nulldurchgang hat. Die so erhaltenen Signale differieren in ihrer Phase um 180° . [82 S.164ff, 94 S.218ff]

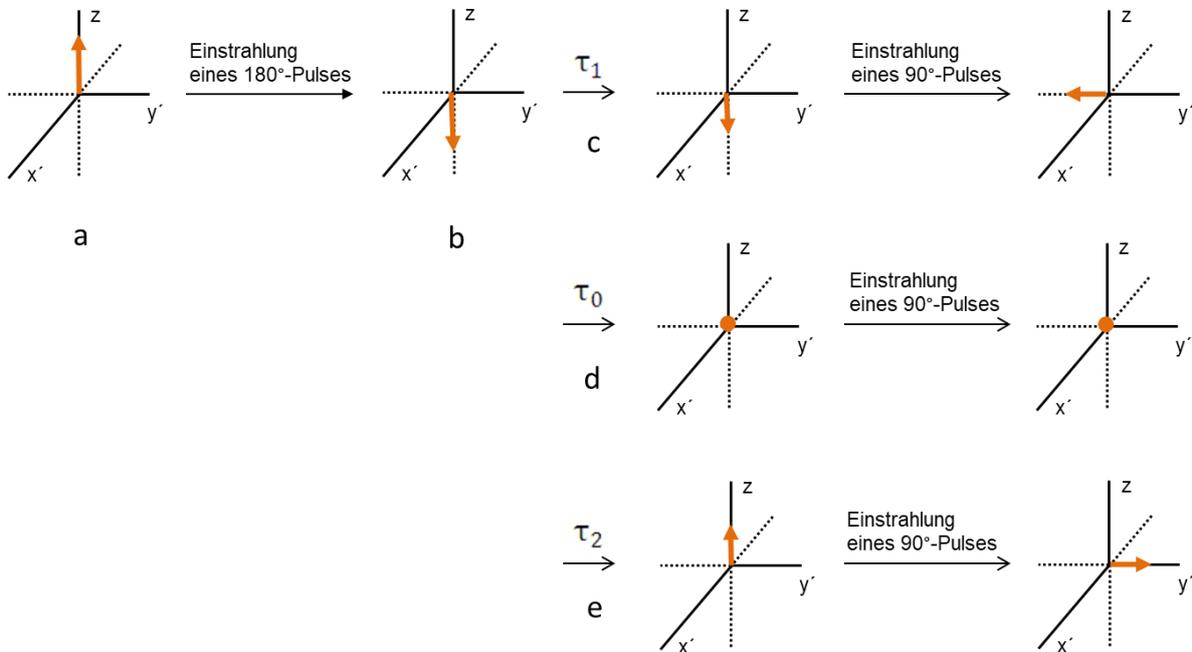


Abbildung 3.1: Darstellung der Inversion-Recovery-Methode. Der Magnetisierungsvektor ist zunächst parallel zu B_0 orientiert (a), infolge eines 180° -Pulses erfolgt die Invertierung in die $-z$ -Richtung (b), der Betrag des Magnetisierungsvektors nimmt aufgrund der Relaxation ab und wird nach den Verzögerungszeiten τ_1 , τ_0 und τ_2 mit einem 90° -Puls invertiert (c, d und e). Nach [94 S.218].

Die T_1 -Zeit kann aus den Signalverläufen der Messungen ermittelt werden, indem die Intensitätsänderung ($I_0 - I_z$) gegen die Zeit $t = \tau$ aufgetragen werden. Aus dem Anstieg der Geraden kann schließlich die T_1 -Relaxationszeit berechnet werden. [82 S.164ff] Mit den Signalintensitäten I_0 , der maximal messbaren Intensität des Signals und I_z , der Intensität für $t = \tau$ ergibt sich [82 S.164]:

$$\ln(I_0 - I_z) = \ln 2I_0 - \frac{\tau}{T_1} \quad (3.3.1.1)$$

3.3.2. Relaxationszeitbestimmung der PHIP-polarisierten Probe

Da die hohe Startpolarisation nach ihrer Generierung in den Gleichgewichtszustand relaxiert, irreversibel zerfällt und im Vergleich zu thermisch polarisierten Proben nicht wieder angeregt werden kann, erfolgt die Ermittlung der PHIP-Relaxationszeit nicht über eine Standardmessung. [96 S.41ff] Die Spin-Gitter-Relaxationszeit der PHIP-polarisierten Proben wird mit Hilfe der Methode von Look und Locker bestimmt. [168,169] Hierbei erfolgt eine zusammenhängende Messung mit Anregungspulsen mit kleinen Flipwinkeln ($\theta < 90^\circ$). Zu Beginn der Messung wird ein 180° -Puls eingestrahlt. Anschließend erfolgt eine Reihe von RF-Pulsen mit Anregungswinkeln θ , deren zeitlicher Abstand τ kleiner als T_1 und länger als $2 \cdot T_2$ ist. [96 S.41ff] Die Relaxation in den Gleichgewichtszustand hat für θ einen exponentiellen Verlauf, der jedoch mit einer verkürzten Relaxationszeit T_1^* , die von θ , τ und der realen T_1 -Zeit abhängig ist, korreliert. Die Relaxationszeit T_1^*

kann direkt aus der Relaxationskurve ermittelt und die tatsächliche Relaxationszeit T_1 schließlich über den folgenden Zusammenhang bestimmt werden [170]:

$$\frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} - \frac{\ln \cos \theta}{\tau} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_c} \quad (3.3.2.1)$$

mit der Korrekturzeit $T_c = -\frac{\tau}{\ln \cos \theta}$

3.4 Bestimmung der Signalverstärkung

Für die Ermittlung der Signalverstärkung (*signal enhancement* – SE) der polarisierten Proben wurden jeweils die Signale der PHIP- und die der thermischen ^1H -, ^{13}C - oder ^{19}F -NMR-Spektren derselben Probenlösung in ein Verhältnis zueinander gesetzt. In einem ersten Schritt wurden hierzu die NMR-Daten mit der Software MestReNova 7.1.2 von Mestrelab Research aufgearbeitet und anschließend in Matlab® 2007b von MathWorks® überführt. Das Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio* – SNR) ist das Verhältnis der vorhandenen Signal- zur vorhandenen Rauschleistung. Mit Hilfe der Signal-Akkumulation kann das SNR und damit die gewünschte Information gegenüber den Störeffekten verbessert werden.[95 S.239] Das SNR des hyperpolarisierten Spektrums (HP) und des entsprechenden thermischen Spektrums wurde im Anschluss herangezogen, um die Verstärkungsfaktoren mit Hilfe der folgenden Gleichung zu ermitteln:

$$SE = \frac{\text{Signal (HP)} \cdot \text{Rauschen (thermisch)}}{\text{Rauschen (HP)} \cdot \text{Signal (thermisch)}} \sqrt{ns} \quad (3.4.1)$$

Hierzu wurden die Absolutwerte der Integralflächen der jeweiligen Signale im Magnitudenspektrum genutzt und die Integralflächen der PHIP- und thermischen Spektren zur Berechnung herangezogen. Aufgrund der geringen eingesetzten Konzentrationen wurden, besonders im Fall der ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Spektren mit mehreren Mittlungen aufgenommen. Hierbei wurde die Anzahl der Mittlungen (ns) in Formel (3.4.1) berücksichtigt. Da die Hydrierreaktionen im Allgemeinen durch starkes Schütteln des Probenröhrchens gestartet wurden, kommt es neben der Bewegung der Probe unter Umständen auch zur Schaumbildung.

4. Messergebnisse und Diskussion

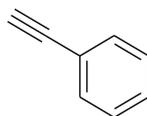
4.1 Hyperpolarisation größerer Moleküle

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Anwendung der PHIP-Methode auf eine große Anzahl relativ kleiner Moleküle beschränkt. Hierzu zählen z. B. Carbonsäuren [45,56,165,171], Neurotransmittervorstufen [47] und Alkine [41,46,54,172]. Die Verwendung größerer Substrate in Verbindung mit dem PHIP-Verfahren, wie bspw. von Peptiden [173–176] oder Polymere [177], ist hingegen deutlich geringer. Um eine breitere Anwendung und weitere physiologisch relevante Substanzen für die PHIP-Methode zugänglich zu machen, wurden in dem folgenden Kapitel Moleküle wie Steroide mit einem Molekulargewicht von 296,4 g/mol bis 412,67 g/mol auf ihre Hydrier- und Hyperpolarisierbarkeit hin untersucht. Zudem erfolgten Studien an Bis(phenylethynyl)benzenderivaten, die aufgrund ihrer Symmetrie (siehe Kapitel 2.6.7 symmetrische Spinsysteme) interessante Verbindungen für die PHIP-Methode darstellen.

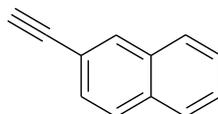
Für die schrittweise Annäherung an die Zielstrukturen erfolgten zunächst Experimente an einfachen und anellierten aromatischen Verbindungen (Molekulargewicht von 102,13 g/mol bis 226,28 g/mol). Die Ergebnisse werden nachfolgend in drei Abschnitte gegliedert. In dem ersten Teil werden die Hydrierexperimente folgender Substrate ausgewertet: Ethinylbenzol, 2-Ethinyl-naphthalin, 9-Ethinylphenanthren und 1-Ethinylpyren. Die aromatischen Verbindungen bestehen aus jeweils ein bis vier Benzolringen und haben je eine hydrierbare terminale Dreifachbindung. Anhand der Molekülgröße der Substrate sollte untersucht werden, inwieweit die Anzahl der Benzolringe im Molekül Einfluss auf die Intensität der Polarisations-signale hat. Neben den Signalverstärkungen wurden außerdem die $^1\text{H-T}_1$ -Relaxationszeiten der einzelnen Substrate ermittelt. Für die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden $5 \cdot 10^{-2}$ mmol des jeweiligen Substrats zusammen mit $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und die vollständig mit Argon entgaste Lösung im Anschluss mit Hilfe von Parawasserstoff zur Reaktion gebracht. Für die Aufnahme der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden die Substrat- und Katalysatorkonzentration angepasst.

Im ersten Kapitel werden die folgenden Substrate untersucht:

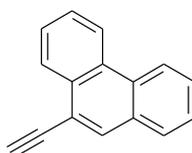
Ethinylbenzol



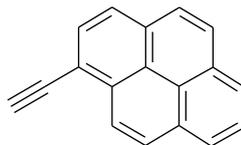
2-Ethinyl-naphthalin



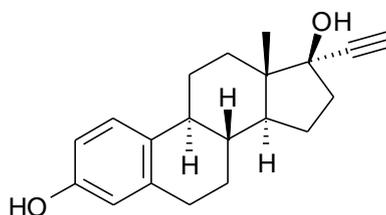
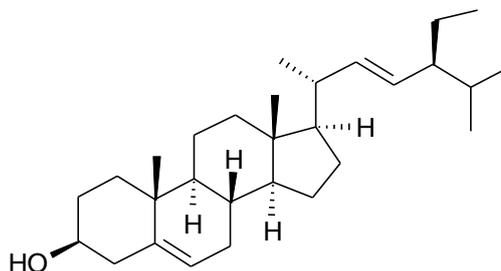
9-Ethinylphenanthren



1-Ethynylpyren

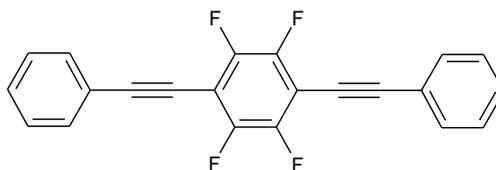


Im zweiten Abschnitt dieses Kapitels werden die Ergebnisse aus den Vorversuchen auf die zwei Steroidverbindungen Ethinylestradiol und Stigmasterin angewendet. Estradiol ist eines der wichtigsten natürlich vorkommenden Estrogene. Das Derivat 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol (Ethinylestradiol) wird als pharmazeutischer Wirkstoff zur Empfängnisverhütung eingesetzt. (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol (Stigmasterin) und dessen Hydrierprodukt (3 β)-Stigmast-5-en-3-ol (β -Sitosterin) sind ebenfalls zwei Steroidverbindungen, die strukturell dem Cholesterin ähneln, wobei letzterem eine cholesterinsenkende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte [178].

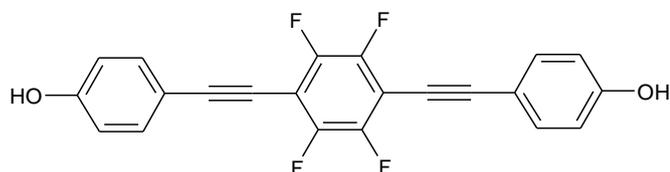
19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol
(Ethinylestradiol)(3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol
(Stigmasterin)

Die bei der Alzheimer-Krankheit in Erscheinung tretenden Amyloid-Plaques konnten in Studien mit Hilfe von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten, die hochspezifisch an Amyloid binden, markiert werden. Der Nachweis dieser Ligandenbindung wurde anhand von ^1H - und ^{19}F -MR-Bildern *in vivo* im Tiermodell erbracht. Eines dieser Substrate ist die Verbindung FSB (3,3'-[(2-Fluor-1,4-phenylen)di(E)-2,1-ethendiyl]bis(6-hydroxybenzoesäure)), die in der Lage ist die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die FSB besitzt drei Benzolringe, zwei Doppelbindungen, einen Fluorkern, zwei Hydroxygruppen und zwei COOH-Gruppen.[179] Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wurden zwei Derivate der FSB verwendet, das 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol und das 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiyl]diphenol. Letzteres ist kommerziell nicht erhältlich und wurde in einer Auftragsynthese hergestellt. Beide Substrate besitzen das gleiche Grundgerüst, unterscheiden sich jedoch strukturell durch die An- bzw. Abwesenheit der endständigen Hydroxygruppen. Der Vorteil der hier verwendeten FSB-Derivate, verglichen zur Zielstruktur FSB, ist zum einen die hohe Anzahl der Fluorkerne, was im NMR-Spektrum bzw. in der Bildgebung zu einer entsprechend gesteigerten Bildqualität führt. Zum anderen ist das Zielmolekül spiegelsymmetrisch in Bezug auf Fluor und stellt somit ein symmetrisches Spinsystem dar (siehe Kapitel 2.6.7).

1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol



4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol



4.1.1 Hydrierung einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen

Hydrierung von Ethinylbenzol

In diesem Kapitel werden die Hydrierexperimente der Substrate für die erste Messreihe (Ethinylbenzol, 2-Ethinyl-naphthalin, 9-Ethinylphenanthren und 1-Ethinylpyren) diskutiert. Die ersten Hydrierversuche wurden dabei mit Ethinylbenzol durchgeführt. Strukturell gesehen handelt es sich bei diesem Substrat um eine einfache aromatische Verbindung mit einem Substituenten, der eine Dreifachbindung enthält. Aufgrund der kleinen Molekülstruktur eignet sich sowohl Ethinylbenzol mit einem Molekulargewicht von 102,14 g/mol als auch dessen Hydrierprodukt Styrol mit einem Molekulargewicht von 104,15 g/mol sehr gut für Machbarkeits- und Modellstudien auf dem Gebiet der Hyperpolarisation [163,180–185]. So konnten Signalverstärkungen der übertragenen Wasserstoffe mit einem Faktor von bis zu 18 in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators erreicht werden.[158]

Abbildung 4.1 zeigt den Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der ersten Hydrierung von Ethinylbenzol zu Styrol. Das PHIP-NMR-Verlaufsspektrum (siehe Abbildung 4.1 oben) wurde nach etwa 50 s im NMR-Spektrometer detektiert. Im Spektrum lassen sich starke Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe erkennen. Die ermittelte Signalverstärkung für den addierten Wasserstoff der CH_2 -Gruppe (H_a^* , $\delta = 5,21$ ppm) beträgt 196 und für den addierten Wasserstoff der CH-Gruppe (H_b^* , $\delta = 6,75$ ppm) wurde ein Faktor von 132 bestimmt. Für den ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff der neu gebildeten CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,79$ ppm) wurde ein Überhöhungsfaktor von 62 berechnet. Dieser Wasserstoff erhält seine Polarisation durch den spontanen Polarisationstransfer, der durch die Kopplung der Kerne zueinander gegeben ist. Wie in dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ersichtlich ist, kann neben den zu erwartenden Polarisationsignalen der gebildeten Doppelbindung außerdem die Übertragung der Polarisation auf mindestens einen der direkt angrenzenden Wasserstoffe des Benzolrings in Anti-Phase detektiert werden. Diese Signale befinden sich laut Simulation mit ACDLABS 12.0 bei einer chemischen Verschiebung zwischen $\delta = 7,28$ ppm und $\delta = 7,54$ ppm. Aufgrund der Breite des Signals und der Überlagerung mit den Signalen des Katalysators kann eine Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Benzolrings jedoch nicht eindeutig vorgenommen werden. Des Weiteren können bereits nach dem ersten Hydrierexperiment die thermischen Produktsignale der CH_3 -Gruppe ($\delta = 1,22$ ppm) sowie der CH_2 -Gruppe ($\delta = 2,63$ ppm) des Einfachbindungssystems Ethylbenzol in Anti-Phase nachgewiesen

werden. Im Vergleich zu den intensitätsstarken PHIP-Signalen des Doppelbindungssystems sind diese im Spektrum allerdings kaum zu erkennen.

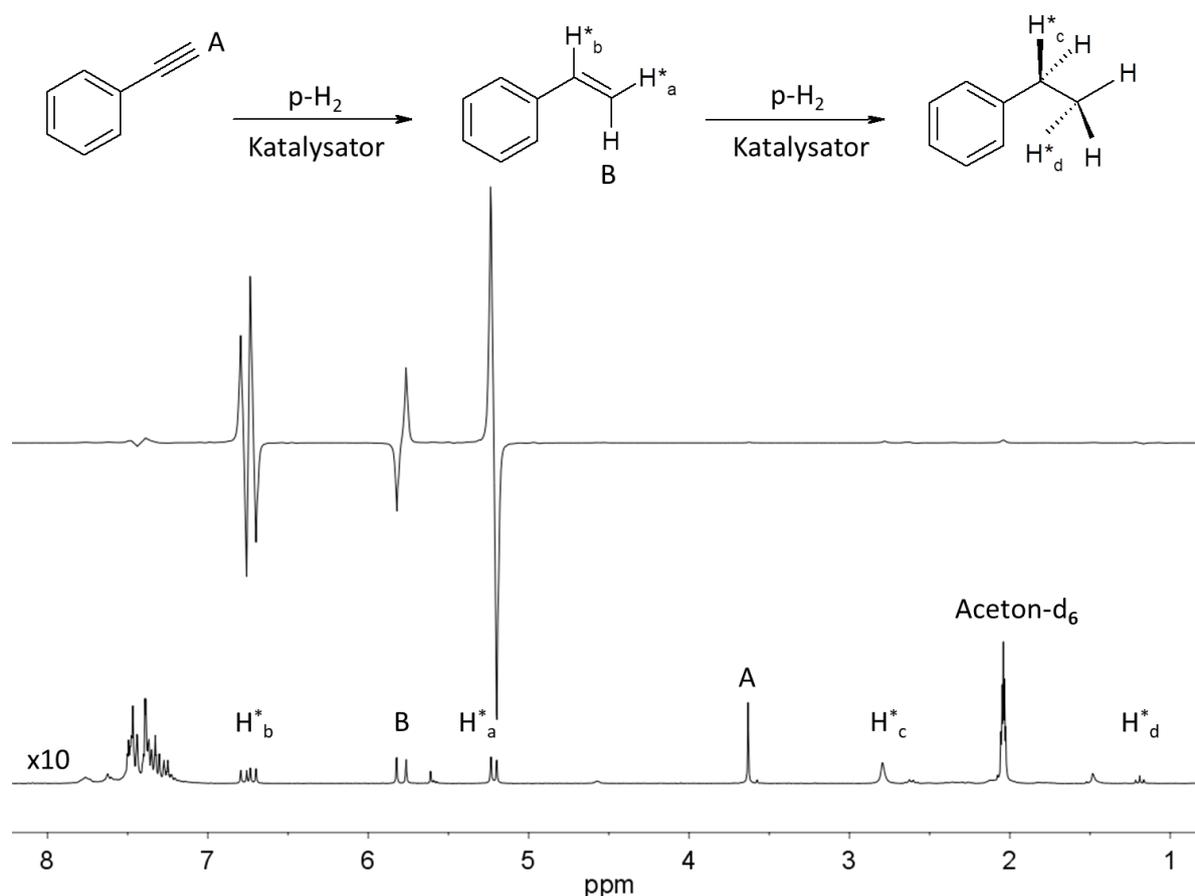


Abbildung 4.1: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von Ethinylbenzol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: H* a = 196, H* b = 132). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum, das ohne Mittelungen aufgenommen wurde und 10-fach vergrößert mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H* a, H* b, H* c und H* d dargestellt ist.

Für den Nachweis des Polarisationsstransfers auf die NMR-aktiven Kohlenstoffkerne wurden die Substratkonzentrationen des Ethinylbenzols auf 1,8 mmol und die des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators (0,1 mmol) erhöht. Weiterhin wurden 2 ml Aceton-d₆ als Lösungsmittel und ein NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser eingesetzt. Abbildung 4.2 zeigt die entsprechenden ¹³C-NMR-Spektren nach dem ersten Hydrierexperiment mit der erfolgreichen Detektion der Anti-Phasen-Signale des Hydrierprodukts. Das Spektrum wurde nach etwa 10 s, nachdem die Probe in das NMR-Spektrometer überführt wurde, detektiert. Für das Signal der neu gebildeten CH₂-Gruppe, die bei einer chemischen Verschiebung von δ = 114,1 ppm detektiert werden kann, wurde ein Verstärkungsfaktor von 73 und für das Anti-Phasen-Signal der CH-Gruppe, bei einer chemischen Verschiebung von δ = 137,6 ppm, eine Signalverstärkung von 87 ermittelt. Neben den zu erwartenden Polarisationsignalen der Doppelbindung lassen sich im ¹³C-NMR-Spektrum zusätzliche Anti-Phasen-Signale detektieren, die dem angrenzenden C-Atom im Aromaten zugeordnet werden können. So profitiert u. a. der quartäre Kohlenstoffkern (δ = 138,4 ppm) von der Polarisierung der übertragenen Wasserstoffe. Außerdem können die direkt angrenzenden C-Atome (δ = 125,9 ppm) sowie Kohlenstoffe in deren direkte Nachbarschaft (δ = 128 ppm) und der Kohlenstoffkern gegenüber dem Substituenten (δ = 127,5 ppm) den Signalen des Benzolrings zugeordnet werden. Die genaue Zuordnung der Signale der thermischen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren

kann den Abbildungen 9.1 und 9.2 im Anhang entnommen werden. Bei der Hydrierung des Ethinylbenzols wird die Polarisation nachweislich über das ganze Molekül transferiert.

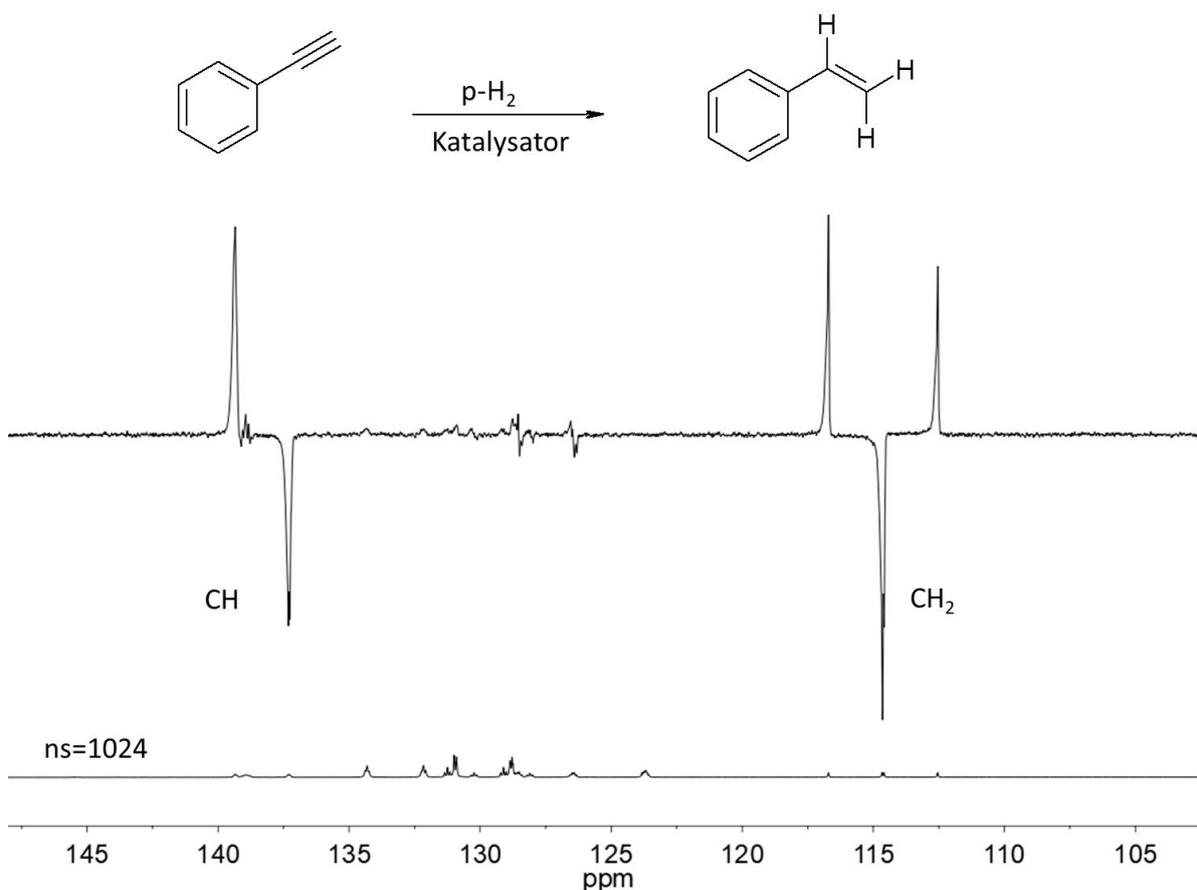


Abbildung 4.2: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von Ethinylbenzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum ohne Verwendung der FC-Methode nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale der gebildeten Doppelbindung (SE: CH = 87, CH₂ = 73). Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen mit 1024 Mittelungen und $d_1 = 120$ s.

Um die Molekülgröße der Reihe nach zu variieren, wurde in einem nächsten Schritt ein Substrat mit einem zusätzlichen Benzolring für die Experimente eingesetzt. Inwieweit sich die Überhöhungsfaktoren der Polarisationsignale verändern und die Verteilung der Polarisation über das Molekül verhält, soll anhand des 2-Ethinyl-naphthalins im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen in diesem Abschnitt diskutiert werden. Analog zu den vorangegangenen ^1H -NMR-Hydrierexperimenten wurden für diese Hydrierversuche die gleichen Konzentrationsverhältnisse verwendet.

Hydrierung von 2-Ethinyl-naphthalin

Abbildung 4.3 zeigt den Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums des ersten Hydrierexperimentes von 2-Ethinyl-naphthalin zu 2-Vinyl-naphthalin mit der Zuordnung der Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe des gebildeten Doppelbindungssystems, das nach etwa 50 s im NMR-Spektrometer erhalten wurde. Die addierten Wasserstoffe können bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,33$ ppm (H_a^*) und $\delta = 6,94$ ppm (H_b^*) mit einer Signalverstärkung von 35 und 34 detektiert werden. Die Signalüberhöhung des ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff

der neu gebildeten CH₂-Gruppe bei $\delta = 5,95$ ppm lässt sich in diesem Spektrum mit einem Faktor von 11 ermitteln. Des Weiteren lassen sich auch in diesem Experiment bereits bei dem ersten Hydrierexperiment kleine Anti-Phasen-Signale der Einfachbindung des 2-Ethyl-naphthalins im ¹H-NMR-Spektrum erkennen: $\delta = 1,30$ ppm (CH₃-Gruppe) und $\delta = 2,81$ ppm (CH₂-Gruppe). Im Vergleich zu den intensitätsstarken Anti-Phasen-Signalen der Doppelbindung sind die Wasserstoffsignale der Einfachbindung jedoch kaum zu erfassen.

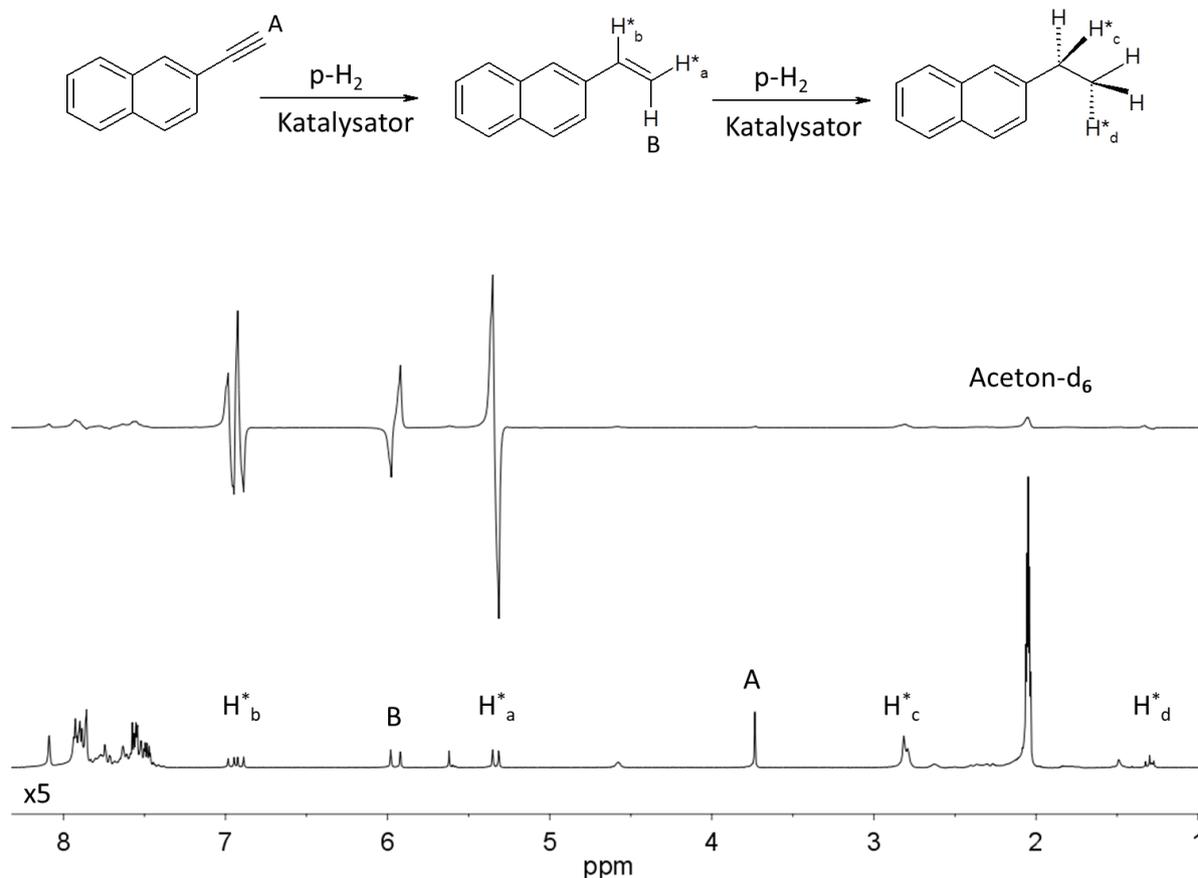


Abbildung 4.3: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 2-Ethynyl-naphthalin in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: H^{*}_a = 35, H^{*}_b = 34). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum, das ohne Mittelungen aufgenommen wurde und 5-fach vergrößert mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a, H^{*}_b, H^{*}_c und H^{*}_d dargestellt ist.

Vergleichbar mit dem ersten Hydrierexperiment dieser Messreihe können auch hier Polarisationsignale auf mindestens einem der aromatischen Wasserstoffe detektiert werden. Eine genaue Zuordnung kann aufgrund der Überlagerung mit den Signalen des Katalysators in diesem Verschiebungsbereich dennoch nicht getroffen werden.

Ein erster Vergleich der Überhöhungsfaktoren der Wasserstoffsignale aus den ¹H-NMR-Spektren bei der Hydrierreaktion von Ethynylbenzol (siehe Abbildung 4.1) mit den Signalen des 2-Vinylnaphthalins (siehe Abbildung 4.3) zeigt, dass die Signalverstärkungsfaktoren etwa um den Faktor fünf kleiner sind. Dieses erste Ergebnis belegt, dass bereits ein zusätzlich im Molekül vorhandener Benzolring nachweislichen Einfluss auf die Intensität der Polarisationsignale hat. Inwieweit sich dieses Ergebnis auch für die ¹³C-NMR-Spektren der Hydrierung des 2-Ethynyl-naphthalins bestätigt, soll nachfolgend geklärt werden.

Für dieses Experiment wurden 0,49 mmol des Startsubstrats in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators (0,1 mmol) in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vermessen. Das ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (siehe Abbildung 4.4) wurde etwa 10 s, nachdem die Probe in das NMR-Spektrometer überführt wurde, erhalten und zeigt den erfolgreichen Polarisationstransfer von den ^1H - auf die ^{13}C -Kerne. Für die Anti-Phasen-Signale des entstandenen Doppelbindungssystems können für das Signal der CH_2 -Gruppe ($\delta = 114,7$ ppm) und der CH -Gruppe ($\delta = 137,9$ ppm) Signalverstärkungen mit einem Faktor von 40 bzw. 45 ermittelt werden. Die im Ausschnitt abgebildeten Signale belegen auch in diesem Spektrum die Übertragung der Polarisation auf mindestens ein C-Atom der Benzolringe des 2-Vinylnaphthalins. Das Anti-Phasen-Signal des quartären Kohlenstoffkerns kann im ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum direkt neben den Signalen des neu gebildeten Doppelbindungssystems bei $\delta = 136,2$ ppm detektiert werden.

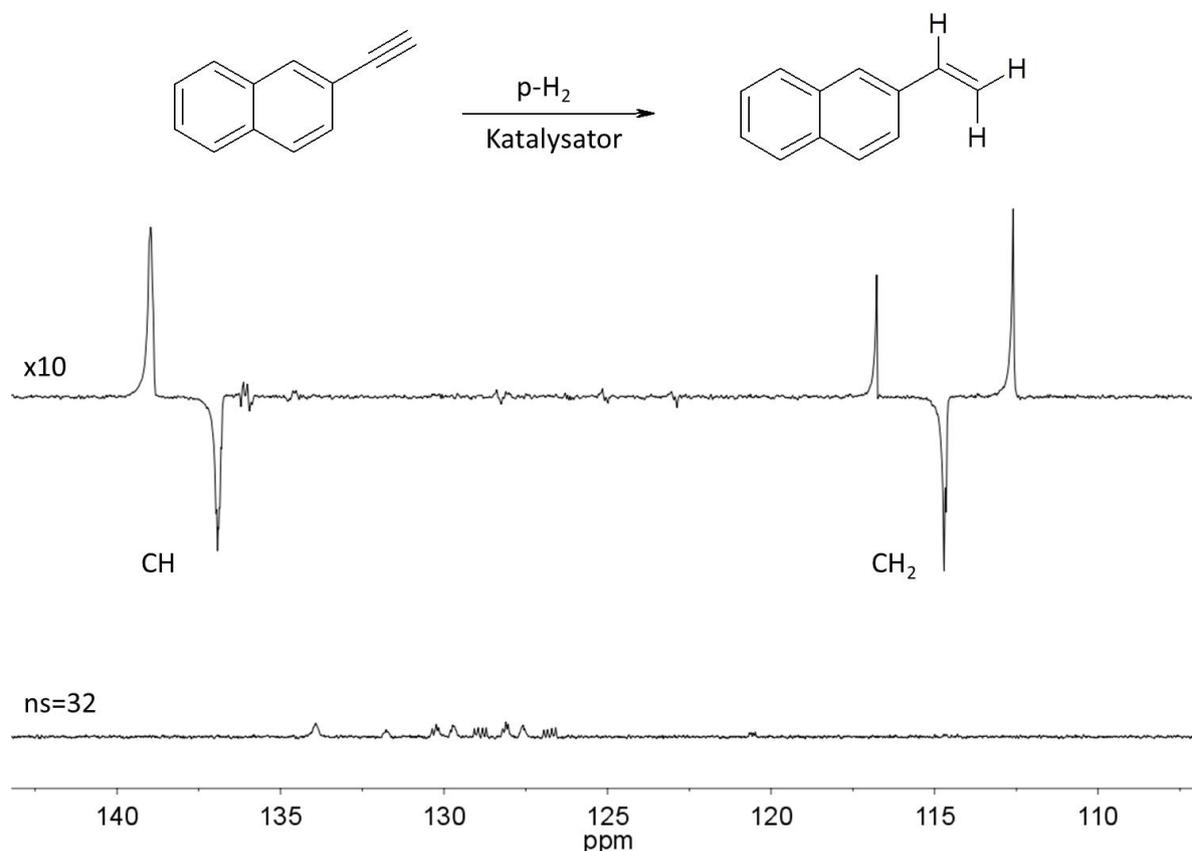


Abbildung 4.4: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 2-Ethynyl-naphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum ohne Verwendung der FC-Methode nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale der gebildeten Doppelbindung (SE: CH = 40, CH_2 = 45). Das Spektrum ist 10-fach vergrößert dargestellt. Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum, das mit 32 Mittelungen und $d_1 = 120$ s aufgenommen wurde.

Der direkte Vergleich der ersten zwei Substrate (Ethynylbenzol und 2-Ethynyl-naphthalin) zeigt, dass eine Änderung der Molekülgröße, in diesem Fall vier weitere C- und zwei weitere H-Atome im Produktmolekül, großen Einfluss auf die Überhöhungsfaktoren im ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum hat. Verglichen zu dem Ergebnis aus Abbildung 4.2 verringern sich die Signalverstärkungen etwa um einen Faktor 2.

Um dieses erste Resultat zu untermauern, wurde die Molekülgröße weiter variiert und zum einen 9-Ethynylphenanthren und zum anderen 1-Ethynylpyren in nachfolgenden Hydrierexperimenten untersucht. Die Substrate besitzen strukturell einen (Molekulargewicht 202,25 g/mol) bzw. zwei weitere Benzolringe (Molekulargewicht 226,28 g/mol) im Molekül.

Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren

Als nächstes Substrat in dieser Studie wurde die Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren zu 9-Vinylphenanthren untersucht. Strukturell gesehen, besitzt das Molekül insgesamt drei Benzolringe und eine Dreifachbindung als Substituenten. Um die Ergebnisse den vorherigen Messungen gegenüberzustellen, wurden für die Hydrierexperimente mit 9-Ethynylphenanthren die gleichen Substrat- sowie Katalysatorkonzentrationen wie bei den vorangegangenen Versuchen verwendet. Das Ergebnis des ersten Hydrierexperimentes ist in Abbildung 4.5 dargestellt und zeigt das

^1H -PHIP-NMR-Spektrum (oben), das nach etwa 50 s im NMR-Spektrometer detektiert wurde. Wie zu erwarten war, können im Vergleich zu den vorherigen Experimenten dieser Messreihe insgesamt nur kleine PHIP-Anti-Phasen-Signale erfasst werden. Diese können der CH_2 - (H^*_a , $\delta = 5,54$ ppm) und der CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 7,57$ ppm) der addierten Wasserstoffe des 9-Vinylphenanthrens zugeordnet werden. Da sich das Wasserstoffsignal der CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 7,57$ ppm) mit den Signalen der Benzolringe überlagert und zudem nur in sehr geringer Überhöhung zu detektieren ist, kann an dieser Stelle keine Angabe über die Höhe der Signalverstärkung getroffen werden. Jedoch können die Überhöhungsfaktoren für das Signal des addierten Wasserstoffs der CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 5,54$ ppm) mit einem Faktor von 4 berechnet werden. Anzumerken ist hier zudem, dass das Signal der CH_2 -Gruppe von den Signalen des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators bei $\delta = 5,56$ ppm überlagert wird. Für das Signal des ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoffs ($\delta = 5,95$ ppm) kann in diesem Spektrum ein Verstärkungsfaktor von etwa 2 ermittelt werden. Das Signal bei $\delta = 4,53$ ppm ist eine Überlagerung von dem Signal des Katalysators mit dem Signal des Orthowasserstoffs.[186] Wie bereits bei den ersten beiden untersuchten Substraten (Ethynylbenzol und 2-Ethynyl-naphthalin) gezeigt werden konnte, kann auch bei diesem Experiment die Bildung der Einfachbindung (9-Ethylphenanthren) bereits nach der ersten Hydrierung beobachtet werden. Da im Gegensatz zu den vorangegangenen Experimenten hier keine Anti-Phasen-Signale des Einfachbindungssystems im ^1H -PHIP-NMR-Spektrum detektiert werden können, ist dieser Ausschnitt des Spektrums in Abbildung 4.5 nicht dargestellt. Aufgrund der Überlagerung der Signale im ^1H -PHIP-NMR-Spektrum kann keine Zuordnung der einzelnen Wasserstoffe der Benzolringe getroffen werden und somit auch keine genaue Aussage darüber, ob der Wasserstoff in direkter Nachbarschaft zum Hydrierzentrum von der Polarisation profitiert.

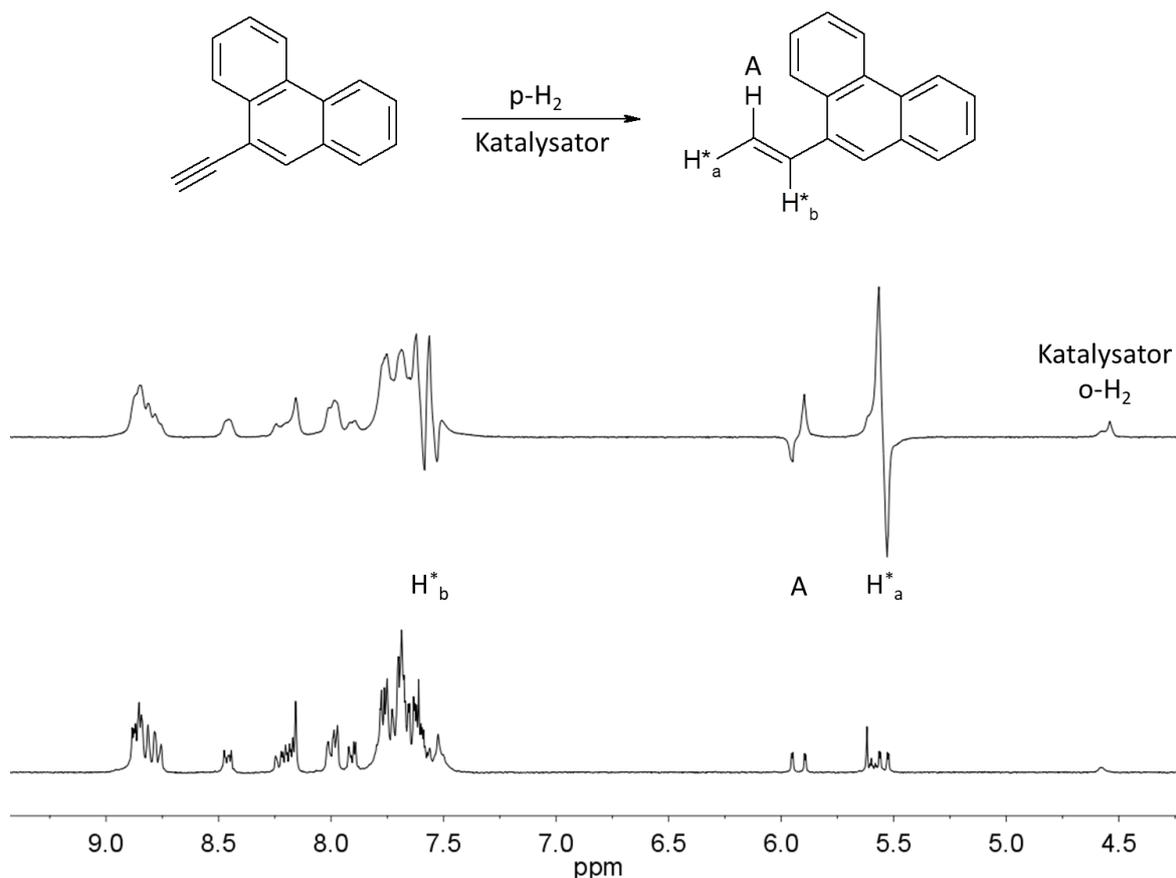


Abbildung 4.5: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: H^{*}_a = 4). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum, das ohne Mittelungen aufgenommen wurde und mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b dargestellt ist.

Alle drei bisher untersuchten Substrate zeigen, dass die jeweilige Einfachbindung bereits nach dem ersten Hydrierexperiment gebildet wird. Jedoch konnten lediglich die Signale der Einfachbindung bei der Hydrierung von Ethynylbenzol und 2-Ethynlnaphthalin (siehe Abbildung 4.1 und 4.3) in Anti-Phase detektiert werden. Bei der Hydrierung des 9-Ethynylphenanthren konnten hingegen keine Anti-Phasen-Signale im ¹H-PHIP-NMR-Spektrum erhalten werden. Die Gegenüberstellung zu den vorangegangenen Hydrierexperimenten lässt zudem erkennen, dass die Polarisationsignale der übertragenen Wasserstoffe bei der Hydrierung des 9-Ethynylphenanthrens zu 9-Vinylphenanthren sowohl von der CH- als auch von der CH₂-Gruppe im ¹H-NMR-Spektrum in ihrer Intensität insgesamt sehr viel schwächer sind. Im Vergleich zu dem ersten Hydrierexperiment mit Ethynylbenzol (SE, H^{*}_a = 196, siehe Abbildung 4.1) verringert sich die Signalverstärkung im ¹H-NMR-Spektrum bei der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren (SE, H^{*}_a = 4, siehe Abbildung 5) um den Faktor 49. Hier ist der Einfluss der zusätzlichen Atome im Molekül besonders stark. Das Molekulargewicht variiert bei den zwei verglichenen Substraten von 102,13 g/mol (Ethynylbenzol) bis 202,25 g/mol (9-Ethynylphenanthren).

Inwieweit sich die Polarisation von den ¹H- auf die ¹³C-Kerne bei der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren übertragen lässt, wurde in einem nachfolgenden NMR-Experiment analysiert. Hierzu wurden etwa 0,9 mmol Ethynylphenanthren in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators (0,1 mmol) in 2 ml Aceton-d₆ gelöst und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm

Durchmesser vermessen. Die Aufnahme des ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrums erfolgte etwa 10 s, nachdem die Probe in das NMR-Spektrometer überführt wurde. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 118,3$ ppm (CH_2 -Gruppe) und $\delta = 135,6$ ppm (CH -Gruppe) können relativ kleine Anti-Phasen-Signale der ^{13}C -Kerne der gebildeten Doppelbindung detektiert werden. In dem dazugehörigen thermischen Spektrum sind die Signale zudem kaum zu erfassen, weshalb die berechneten Signalverstärkungen als Minimalwert betrachtet werden. Die Verstärkungsfaktoren dieser relativ intensitätsschwachen Polarisierungssignale des 9-Vinylphenanthrens liegen bei 32 (CH_2 -Gruppe, $\delta = 118,3$ ppm) und 10 (CH -Gruppe, $\delta = 135,6$ ppm). Unter den hier vorliegenden Messbedingungen können in dem ^{13}C -NMR-Spektrum keine Anti-Phasen-Signale der ^{13}C -Kerne von den Benzolringen des 9-Vinylphenanthrens erkannt werden. Im ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum können keine Anti-Phasen-Signale des quartären Kohlenstoffatoms nachgewiesen werden. Aufgrund der insgesamt sehr geringen Signalverstärkung im Spektrum kann dennoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die Polarisierung auf das Ringsystem transferiert wird.

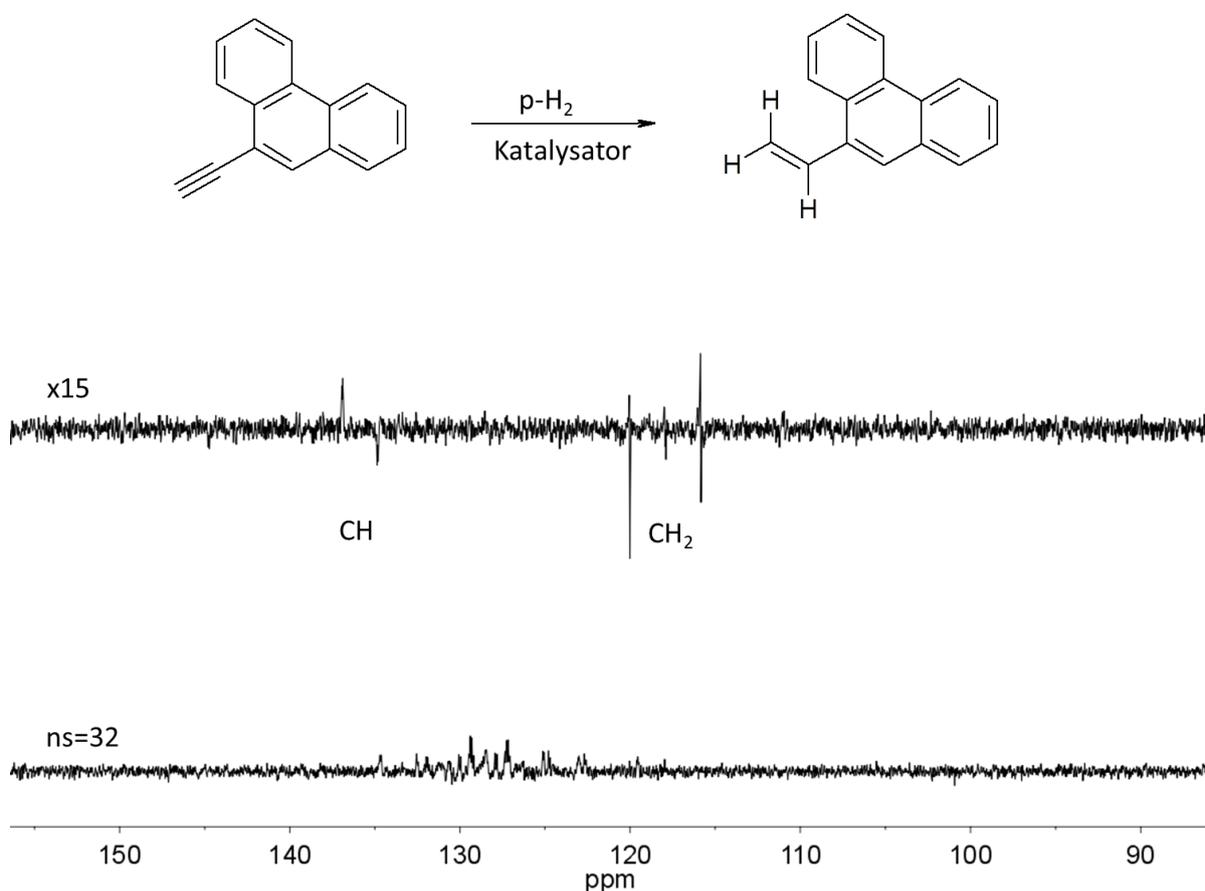


Abbildung 4.6: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum ohne Verwendung der FC-Methode nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale der gebildeten Doppelbindung (SE: $\text{CH} = 10$, $\text{CH}_2 = 32$). Das Spektrum ist 15-fach vergrößert dargestellt. Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum, das mit 32 Mittelungen und $d_1 = 20$ s aufgenommen wurde.

Hydrierung von 1-Ethynylpyren

Das letzte Substrat ist die aromatische Verbindung 1-Ethynylpyren. Mit insgesamt vier Benzolringen im Molekül und einem Molekulargewicht von 226,28 g/mol ist dieses Substrat das strukturell größte Molekül in dieser ersten Messreihe. Für die Hydrierexperimente wurden 50

$5 \cdot 10^{-2}$ mmol Substrat zusammen mit $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und anschließend in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vermessen. Die Aufnahme des ^1H -PHIP-NMR-Spektrums (siehe Abbildung 4.7) erfolgte bereits nach etwa 40 s im NMR-Spektrometer. In dem ersten Hydrierexperiment können die Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe des Doppelbindungssystems 1-Vinylpyren bei $\delta = 5,62$ ppm (H^*_a , CH_2 -Gruppe) und $\delta = 7,90$ ppm (H^*_b , CH-Gruppe) mit einer Signalverstärkung von 8 und 1,1 detektiert werden. Der Überhöhungsfaktor der CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 7,90$ ppm) muss jedoch als Minimalwert betrachtet werden, da sich die Anti-Phasen-Signale mit den thermischen Signalen des Katalysators sowie mit den Signalen des Ringsystems überlagern und den Faktor bei der Berechnung als solches verringern. Im Gegensatz dazu kann der Verstärkungsfaktor des im ursprünglichen Molekül vorhandenen Wasserstoffs bei $\delta = 6,07$ ppm in diesem ^1H -NMR-Spektrum mit einem Faktor von 1,4 angegeben werden. Die Bildung zur Einfachbindung (1-Ethylpyren) nach dem ersten Hydrierexperiment ist in diesem Fall mit sichtbaren Anti-Phasen-Signalen der übertragenen Wasserstoffe bei $\delta = 1,46$ ppm (CH_3 -Gruppe) und $\delta = 3,41$ ppm (CH_2 -Gruppe) verbunden.

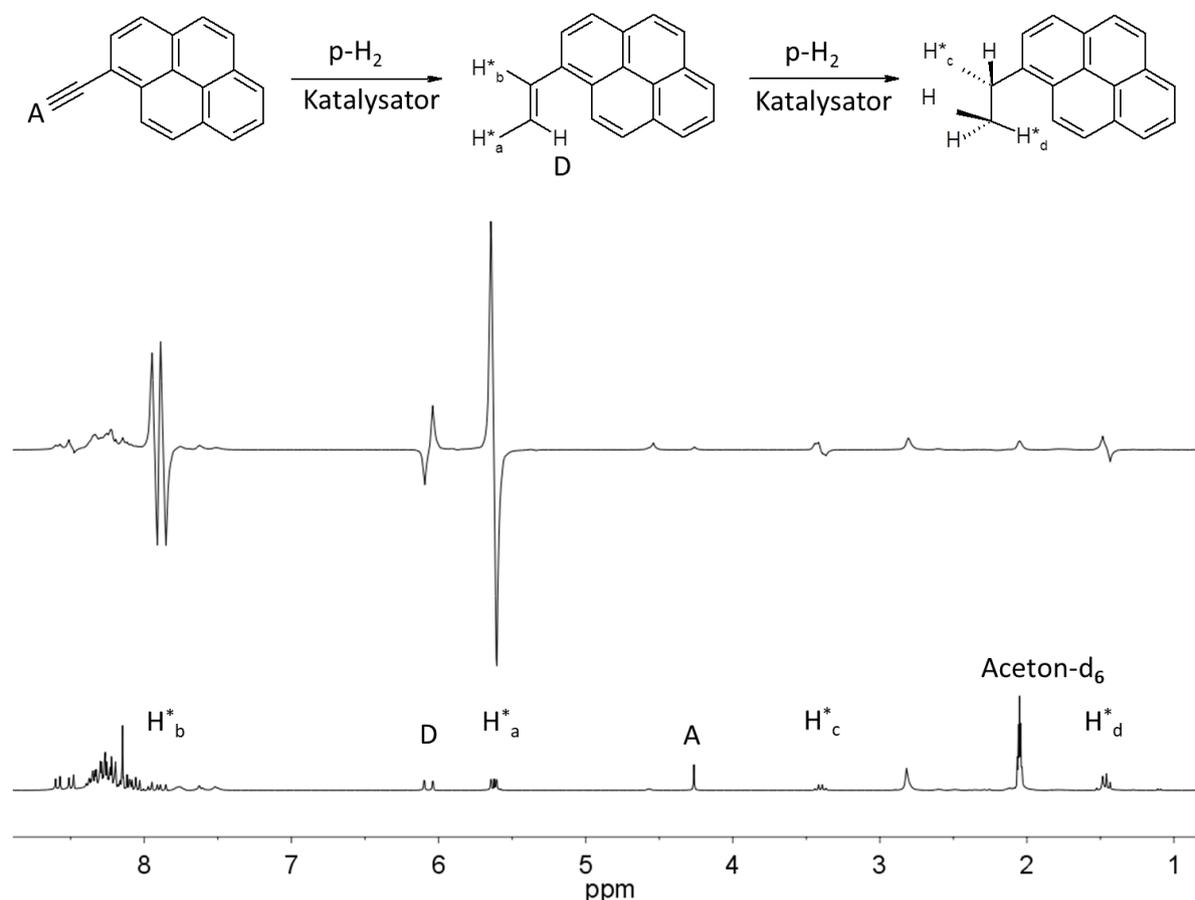


Abbildung 4.7: ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 1-Ethynylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}^*_a = 8$, $\text{H}^*_b = 1,1$). Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum, das ohne Mittelungen aufgenommen wurde und mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a , H^*_b , H^*_c und H^*_d dargestellt ist.

Wie in Abbildung 4.7 ersichtlich ist, überträgt sich die Polarisation auf mindestens einen der benachbarten Wasserstoffe im Ringsystem ($\delta = 8.5$ ppm). Aufgrund der Signalüberlagerungen in den ^1H -NMR-Spektren kann keine genaue Zuordnung der einzelnen Wasserstoffe der Benzolringe

getroffen werden und somit auch keine Aussage darüber, welcher der angrenzenden aromatischen Wasserstoffe von der Polarisation profitiert.

Zwischen den zwei Verbindungen 1-Ethynylpyren und 9-Ethynylphenanthren bestehen offenbar signifikante Unterschiede. Ob sich dieses Ergebnis auch auf den ^{13}C -Kernen nachweisen lässt, wurde in einem separaten Experiment untersucht. Dazu wurden etwa 0,9 mmol 1-Ethynylpyren in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators (0,1 mmol) in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und mit Parawasserstoff zur Reaktion gebracht. Abbildung 4.8 stellt den Ausschnitt des ersten Hydrierexperiments mit den Anti-Phasen-Signalen des 1-Vinylpyrens anschaulich dar. Das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde nach etwa 10 s im NMR-Spektrometer erhalten. Für die Anti-Phasen-Signale der MR-aktiven Kohlenstoffkerne bei $\delta = 117,7$ ppm (CH_2 -Gruppe) und $\delta = 135,0$ ppm (CH -Gruppe) kann ein Signalverstärkungsfaktor von 56 und 51 ermittelt werden. Wie bereits in den vorherigen ^{13}C -NMR-Spektren erwähnt wurde, müssen auch hier die berechneten Signalverstärkungen als Minimalwert betrachtet werden.

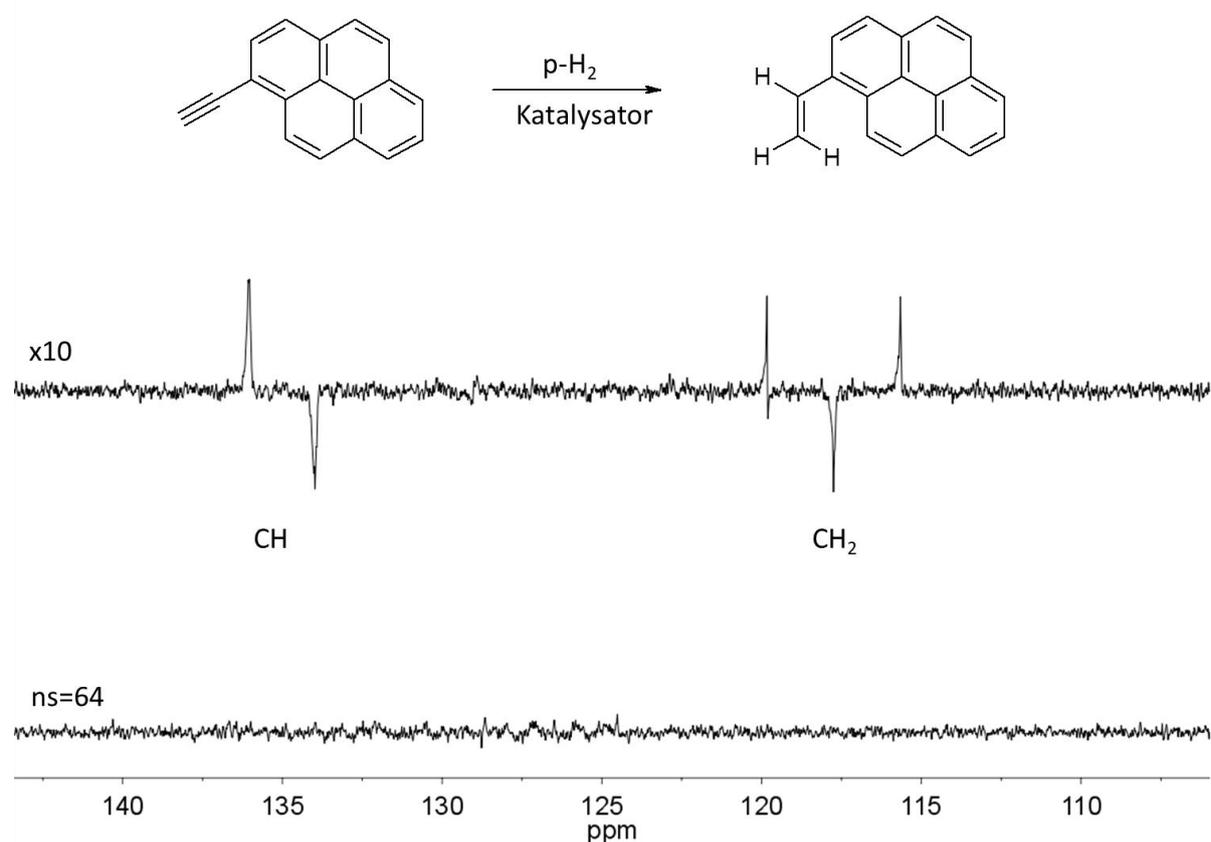


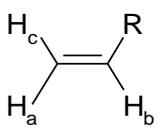
Abbildung 4.8: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 1-Ethynylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum ohne Verwendung der FC-Methode nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale der gebildeten Doppelbindung (SE: CH = 51, CH₂ = 56). Das Spektrum ist 10-fach vergrößert dargestellt. Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen mit 64 Mittelungen und $d_1 = 20$ s.

Insgesamt zeigt die Gegenüberstellung von 1-Ethynylpyren mit 9-Ethynylphenanthren, dass es einen sichtbaren Unterschied in der Umsatzrate der beiden Substrate gibt. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den ermittelten Signalverstärkungen wieder. Obwohl für beide Substrate nach der ersten Hydrierung zwar die Signale des Einfachbindungssystems im ^1H -NMR-Spektrum erfasst werden

konnten, ließen sich hingegen nur bei 1-Vinylpyren Anti-Phasen-Signale detektieren. Bei der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren zu 9-Vinylphenanthren scheint sich insgesamt die geringere Umsatzrate negativ auf die Signalverstärkungen auszuwirken. Ungeachtet des weiteren Benzolrings konnten bei der Hydrierung von 1-Ethynylpyren aufgrund der höheren Umsatzrate größere Verstärkungsfaktoren im NMR-Spektrum ermittelt werden. Hier wird der enorme Einfluss der Umsatzrate auf die Signalverstärkungen der entsprechenden Kerne deutlich.

Tabelle 4.1 fasst die ermittelten Signalverstärkungsfaktoren aus den Hydrierexperimenten der vier untersuchten Substrate sowohl für die ^1H - als auch ^{13}C -NMR-Spektren zusammen.

Tabelle 4.1: Zusammenfassung der Signalverstärkungen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aus den Hydrierexperimenten der jeweiligen Substrate.

 Substrat	Signalverstärkung				
	^1H (H_a)	^1H (H_b)	^1H (H_c)	^{13}C (CH_2)	^{13}C (CH)
Styrol	196	132	62	73	87
2-Vinylnaphthalin	35	34	11	45	40
9-Vinylphenanthren	4	-	2	32	10
1-Vinylpyren	8	1,1*	1,4	56	51

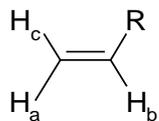
* Überschneidung des PHIP-Signals mit den Signalen des Katalysators und den Signalen der Ringsysteme, daher nur als Minimalwert angegeben.

Stellt man die Ergebnisse der Messungen gegenüber, lässt sich feststellen, dass das steigende Molekulargewicht der Edukte von 102,13 g/mol (Ethynylbenzol) bis zu 226,28 g/mol (1-Ethynylpyren) grundsätzlich Einfluss auf die Signalintensität der ^1H - sowie der ^{13}C -Kerne hat. Besonders stark wird dieser Effekt allerdings bei dem Vergleich der ^1H -Signalverstärkungen der untersuchten Systeme. Beispielhaft sollen hier die Verstärkungsfaktoren der übertragenen Wasserstoffe von Styrol mit einem Faktor von 196 (H_a^*) und 1-Vinylpyren mit einem Faktor von 8 (H_a^*) genannt werden. Der Einfluss der Molekülgröße auf die Signalverstärkung verringert sich jedoch signifikant bei dem Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren. Obwohl die letzten drei untersuchten Substrate (2-Vinylnaphthalin, 9-Vinylphenanthren und 1-Vinylpyren) relativ geringe Verstärkungen in den ^1H -NMR-Spektren aufweisen, scheint der Polarisationstransfer ausreichend effektiv abzulaufen, um vergleichsweise hohe Signalverstärkungen auf den C-Atomen zu generieren. Bei der Hydrierung dieser Substrate konnten im ^1H -NMR-Spektrum Signalverstärkungen von maximal 35 (2-Vinylnaphthalin, H_a^*) ermittelt werden, wohingegen diese bei der gleichen Verbindung im ^{13}C -Spektrum mit einem Faktor von bis zu 45 (2-Vinylnaphthalin, CH_2 -Gruppe) höher ausfallen. Zudem ist die Differenz zwischen den Überhöhungsfaktoren der untersuchten Systeme in den ^{13}C -PHIP-NMR-Spektren deutlich kleiner, verglichen mit den Ergebnissen der ^1H -PHIP-NMR-Spektren. So

konnte bspw. für Styrol ein Überhöhungsfaktor von 73 (CH₂-Gruppe) und für 1-Vinylpyren ein Faktor von 56 (CH₂-Gruppe) ermittelt werden.

Um die Ergebnisse der Hydrierexperimente genauer beurteilen zu können, wurden von allen vier Verbindungen sowohl von den Edukten als auch von den jeweiligen Hydrierprodukten des gebildeten Doppelbindungssystems die Relaxationszeiten ermittelt. In bereits veröffentlichten Studien konnte bei der Relaxationszeitmessung von PHIP-polarisierten Substraten ein großer Unterschied zwischen den PHIP- und den thermischen Relaxationszeiten für den ¹H-Kern nachgewiesen werden. Zur Erklärung können die bereits erwähnten langlebigen Kernspinzustände mit Singulettcharakter (siehe Kapitel 2.6.7) herangezogen werden, die in schwachen Magnetfeldern deutlich verlängerte Relaxationszeiten gegenüber der Spin-Gitter-Relaxationszeit T₁ aufweisen.[46,38] Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl die T₁-Relaxationszeiten der übertragenen Wasserstoffe sowie die PHIP-Relaxationszeiten ermittelt. Die Auswertung der Relaxationszeitmessungen ist in Tabelle 4.2 gegenübergestellt und im Anhang in den Abbildungen 9.47 bis 9.71 grafisch dargestellt.

Tabelle 4.2: Zusammenfassung der Relaxationszeiten der PHIP- (Look-Locker-Messung) und der thermisch (Inversion-Recovery-Messung) polarisierten Probe des jeweiligen Substrats in Aceton-d₆ bei Raumtemperatur.

	PHIP-Relaxationszeiten [sec]			thermische ¹ H-T ₁ -Relaxationszeiten [sec]		
	H _a	H _b	H _c	H _a	H _b	H _c
Substrat						
Ethynylbenzol	-	-	-	-	-	42,3 ± 2,2
Styrol	24,95±0,15	26,55±1,25	23,15±1,15	6,6±0,9	5,35±0,95	**
2-Ethynyl-naphthalin	-	-	-	-	-	34,6 ± 0,4
2-Vinyl-naphthalin	17,55±0,25	26,45±4,35	21,7±1,4	6,6±1,7	5,95±0,25	4,85±1,05
9-Ethynylphenanthren	-	-	-	-	-	19,4 ± 0,3
9-Vinylphenanthren	19,15±5,85	*	22,45±3,45	4,65±0,35	4,9±0,1	4,05±0,15
1-Ethynylpyren	-	-	-	-	-	21,5 ± 0,2
1-Vinylpyren	18,6±2,3	17,5±3,4	18,7±7,5	4,8±0,5	4,65±0,25	**

* Zu kleine PHIP-Signale, daher kein Wert ermittelbar. ** Zu kleine thermische Signale, daher kein Wert ermittelbar.

Die experimentelle Bestimmung der Relaxationszeiten erfolgte dabei mit der Look-Locker-(PHIP-polarisierte Proben) und der Inversion-Recovery-Methode (thermisch polarisierte Proben). Für die Relaxationszeitmessungen wurde der [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators jeweils mit einer Konzentration von 5 · 10⁻³ mmol das jeweilige Substrat mit 5 · 10⁻² mmol in 2 ml Aceton-d₆ gemischt und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser mit Hilfe des Parawasserstoffs zur Reaktion

gebracht. Anhand der Ergebnisse der Relaxationszeitmessungen der untersuchten Substrate wird offensichtlich, dass die ermittelten Signalverstärkungen der Hydrierexperimente (siehe Tabelle 4.1) zunächst nicht im direkten Zusammenhang mit den PHIP-Relaxationszeiten der übertragenen Wasserstoffe stehen. Die Gegenüberstellung in Tabelle 4.2 zeigt, dass sowohl die T_1 -Relaxationszeiten als auch die PHIP-Relaxationszeiten der vier Produktsysteme etwa in der gleichen Größenordnung liegen. Hier zeigt bspw. der Vergleich von Styrol mit 2-Vinylnaphthalin, dass die Relaxationszeiten zwar in dem gleichen Bereich liegen, die Signalverstärkungen der übertragenen Wasserstoffe weisen allerdings einen signifikanten Unterschied mit einem Faktor von bis zu 5 auf. Wie bereits erwähnt wurde, nimmt die Signalverstärkung der übertragenen Wasserstoffe mit steigender Molekülgröße deutlich ab. Jedoch scheint die Intensität der Polarisation in Kombination mit den langen PHIP-Relaxationszeiten auszureichen, um die Polarisation erfolgreich von ^1H auf die ^{13}C -Kerne zu transferieren. Insgesamt belegen die Ergebnisse der hier untersuchten Moleküle, dass ein Zusammenhang zwischen den Signalverstärkungen der ^{13}C -Kerne mit den ermittelten PHIP-Relaxationszeiten der übertragenen Wasserstoffe besteht. Diese Resultate stehen in guter Übereinstimmung mit vorangegangenen Veröffentlichungen. Hier konnte gezeigt werden, dass die J-Kopplung der beteiligten Kerne maßgebend für die Effektivität des Polarisationstransfers ist. Eine starke Kopplung der übertragenen Wasserstoffe führt demnach zu verlängerten Relaxationszeiten und zu intensitätsstarken Polarisationssignalen der Heterokerne in den NMR-Spektren.[93 S.126ff] Da die Hydrierungen in den hier durchgeführten Experimenten unter ALTADENA-ähnlichen Bedingungen erfolgte, weisen die übertragenen Wasserstoffe im Produktmolekül zunächst eine starke Kopplung auf.[119] Ergänzend hierzu konnte gezeigt werden, dass sich nicht nur die langen PHIP-Relaxationszeiten der Wasserstoffe positiv auf die Intensität der Polarisation der MR-aktiven Kohlenstoffkerne auswirken, sondern auch die Umsatzrate, die einen deutlichen Einfluss hat. So wird die Höhe der Signalverstärkung im Produktsystem durch die Kombination aus Molekülgröße, J-Kopplungen, Umsatzrate und PHIP-Relaxationszeiten bestimmt.[93 S.126ff] Anzumerken ist zudem, dass Variationen in den einzelnen Messergebnissen aufgrund der manuellen Versuchsführung nicht ausgeschlossen werden können. Trotz der Verwendung gleicher Konzentrationsverhältnisse konnten die Hydrierversuche, verglichen mit einer automatischen Versuchsführung, nicht vollständig identisch durchgeführt werden.

Um die sich scheinbar gegenseitig beeinflussenden Effekte genauer beurteilen zu können, sollten weitere Studien in Betracht gezogen werden. So muss zunächst untersucht werden, inwieweit eine gesteigerte Umsatzrate, bspw. durch Erwärmung der Probenlösung, die Signalverstärkungen der ^{13}C -Kerne der hier verwendeten Substrate beeinflusst. Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, warum die Signalverstärkungen der ^{13}C -Kerne nicht so stark von der Molekülgröße beeinflusst werden wie die Verstärkungsfaktoren der ^1H -Kerne. Für das weitere Verständnis sollten daher die T_1 -Relaxationszeiten sowie die PHIP-Relaxationszeiten der ^{13}C -Kerne bestimmt werden. Die Tatsache, dass verlängerte Relaxationszeiten von hyperpolarisierten Substraten nachgewiesen werden können, ist nicht nur auf die Wasserstoffsignale beschränkt. Dieser Effekt konnte in der Literatur ebenfalls bei hyperpolarisierten ^{13}C -Signalen in H_2O belegt werden. Im Vergleich zur T_1 -Relaxationszeit der thermisch polarisierten Probe ($T_1 = 18 \pm 2$ s) betrug die Relaxationszeit der PHIP-polarisierten Probe des ^{13}C -Kerns im Erdmagnetfeld bis zu 101 ± 7 s.[187] Der Vergleich der PHIP-Relaxationszeiten der ^{13}C -Kerne mit den bereits in dieser Arbeit ermittelten Verstärkungsfaktoren könnte eventuell weiteren Aufschluss zu diesen Ergebnissen liefern. So kann ein Zusammenhang der Signalintensitäten in den ^{13}C -NMR-Spektren mit eventuell verlängerten Relaxationszeiten der hyperpolarisierten ^{13}C -Kerne nicht ausgeschlossen werden.

4.1.2 Hydrierung von Steroidverbindungen

Hydrierung von 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol

Die Hydrierung von 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol wurde bereits in der Literatur beschrieben und unter ALTADENA-Bedingungen bei einer Feldstärke von 4,66 T auf Hydrierbarkeit hin untersucht. Hierbei konnten zwar auf ^1H Anti-Phasen-Signale detektiert, allerdings kein Polarisationstransfer auf ^{13}C festgestellt werden.[93 S.66ff]

Für die Hydrierexperimente der vorliegenden Arbeit wurde 4,5 mmol 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol zusammen mit $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})\text{BF}_4$ -Katalysators in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser in Gegenwart von Parawasserstoff zur Reaktion gebracht. In dem dazugehörigen ^1H -NMR-Verlaufsspektrum (siehe Abbildung 4.9 oben), das nach etwa 20 s im NMR-Spektrometer erhalten wurde, können kleine Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe detektiert werden. Die berechneten Signalverstärkungen der Anti-Phasen-Signale für dieses Spektrum fallen mit 2,6 (H^*_a , $\delta = 5,04$ ppm) und 1,5 (H^*_b , $\delta = 6,14$ ppm und für den ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff, $\delta = 5,17$ ppm) jedoch sehr gering aus. Die weitere Zuordnung der Signale kann Abbildung 9.9 im Anhang entnommen werden und erfolgte mit Hilfe von ACDLABS 12.0. Trotz wiederholter Hydrierversuche konnten keine größeren Anti-Phasen-Signale auf dem Doppelbindungssystem generiert werden. Aus diesem Grund erfolgte die Ermittlung der Relaxationszeiten sowohl des Eduktes als auch des Produkts. Die Relaxationszeiten der thermisch polarisierten Probe wurden mit der Inversion-Recovery-Methode und erhöhter Substratkonzentration (0,13 mmol) sowie in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators ($5 \cdot 10^{-3}$ mmol) in 2 ml Aceton- d_6 ermittelt. Für das Wasserstoffsignal des Eduktes der endständigen Dreifachbindung (CH , $\delta = 4,31$ ppm) konnte eine Relaxationszeit von $T_1 = 4,85 \pm 0,35$ s bestimmt werden. Für das Reaktionsprodukt wurden folgende T_1 -Relaxationszeiten der Wasserstoffe gemessen: $T_1 = 1,85 \pm 0,35$ s (H^*_a , $\delta = 5,04$ ppm), $T_1 = 1,85 \pm 0,65$ s (H^*_b , $\delta = 6,14$ ppm) und $T_1 = 1,6 \pm 0,2$ s (für den ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff, $\delta = 5,17$ ppm). Neben den ^1H - T_1 -Relaxationszeiten wurden zudem die Relaxationszeiten der PHIP-polarierten Probe des Produkts mit der Methode von Look und Locker experimentell bestimmt. Für die Wasserstoffe des Doppelbindungssystems der gebildeten CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 5,04$ ppm und für den ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff, $\delta = 5,17$ ppm) konnte jeweils eine Relaxationszeit von $14,45 \pm 3,95$ s ermittelt werden. Aufgrund der geringen Signalintensität des Anti-Phasen-Signals des addierten Wasserstoffs der CH -Gruppe (H^*_b , $\delta = 6,14$ ppm) kann die PHIP-Relaxationszeit hier nicht angegeben werden. Die Auswertung der Messdaten der Relaxationszeiten kann den grafischen Darstellungen in den Abbildungen 9.72 bis 9.76 des Anhangs entnommen werden.

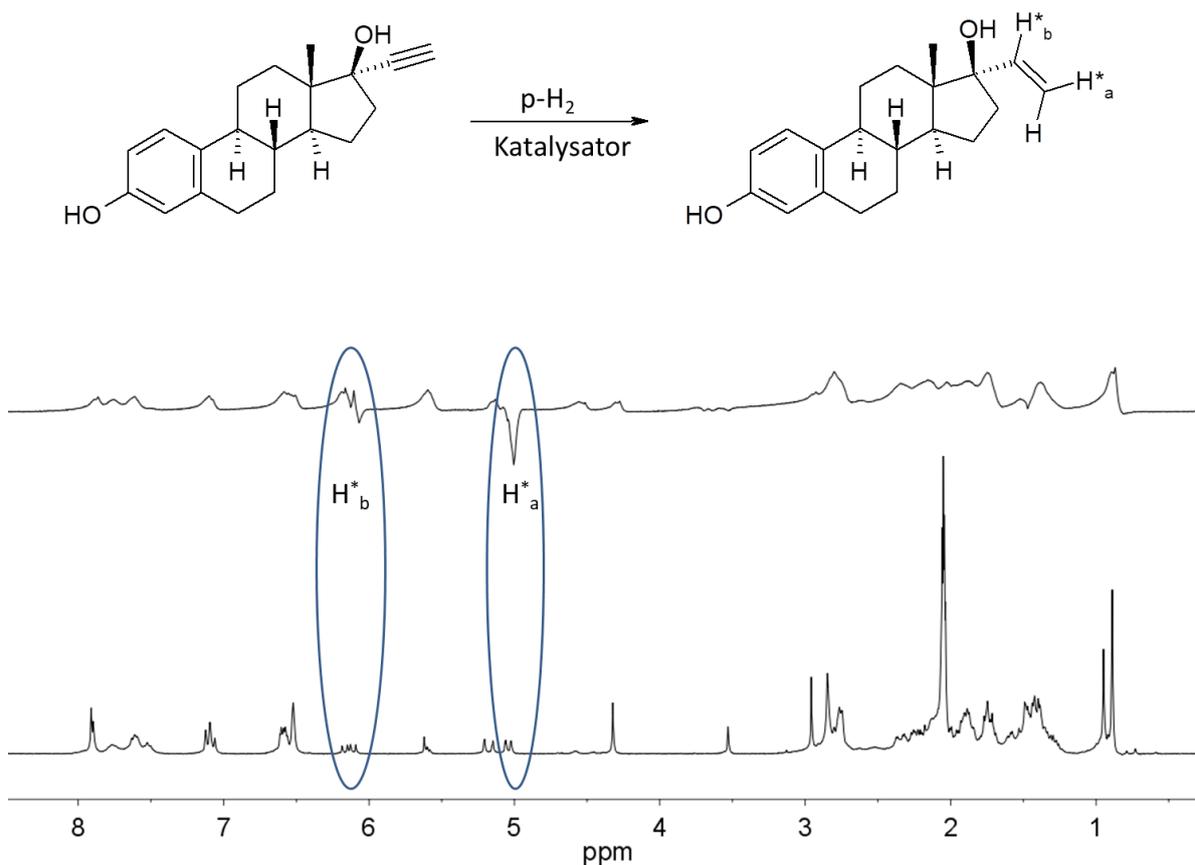


Abbildung 4.9: ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}^*_a = 2,6$, $\text{H}^*_b = 1,5$) mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b . Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen.

Im Vergleich zu den ermittelten Signalverstärkungen und Relaxationszeiten der Substrate aus den Vorversuchen konnte trotz mehrmaliger Hydrierversuche und der Verwendung der FC-Methode kein positives Ergebnis auf dem ^{13}C -Kanal erzielt werden. Obwohl die Relaxationszeiten und Signalverstärkungen der PHIP-polarisierten Probe den Ergebnissen von 9-Ethylphenanthren ($T_1 = 19,15 \pm 5,85$ s, SE = 4, siehe Tabelle 4.1 und 4.2) entsprechen, konnte keine Detektion von Anti-Phasen-Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum und damit auch kein erfolgreicher Transfer auf die ^{13}C -Kerne nachgewiesen werden. Ein erster Vergleich mit den Resultaten aus der Literatur deutet zunächst auf Unterschiede in der Umsatzrate hin. So wurden in der bereits veröffentlichten Studie intensive Polarisierungssignale der übertragenen Wasserstoffe in Zusammenhang mit einer guten Umsatzrate beschrieben.[93 S.66ff] In der hier vorliegenden Arbeit wird der enorme Einfluss der Umsatzrate auf die Höhe der Polarisierungssignale deutlich. Die in diesem Kontext ermittelten Verstärkungsfaktoren auf ^1H mit einem Faktor von maximal 2,6 sind für einen erfolgreichen Transfer der Polarisierung auf die ^{13}C -Kerne nicht ausreichend groß. Trotz der verlängerten PHIP-Relaxationszeiten von bis zu $14,45 \pm 3,95$ s lassen sich bei dem Hydrierprodukt des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diols keine Anti-Phasen-Signale auf ^{13}C nachweisen. Hier scheint sich die Molekülgröße und die schlechte Umsatzrate negativ auf den Polarisierungstransfer von den übertragenen Wasserstoffen auf die Heterokerne auszuwirken.

Hydrierung von (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol

(3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol besitzt im Gegensatz zu den bisher untersuchten Molekülen keine endständige, sondern eine Doppelbindung in der Seitenkette. Anhand dieses Substrats soll untersucht werden, ob sich ein Molekül mit *trans*-ständigen Wasserstoffen mit zwei hier ausgewählten Katalysatoren hydrieren lässt. Das erste Hydrierexperiment wurde mit 0,14 mmol des Substrats, in 2 ml Aceton-d₆ und in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators (1,9 · 10⁻² mmol) durchgeführt. In Abbildung 4.10 können die Anti-Phasen-Signale detektiert werden, die der Aktivierung des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators (δ = 1,49 ppm, Hydrierung von Cyclooctadien zu Cycloocten und anschließende Abspaltung des Cyclooctans) zugeordnet werden können.

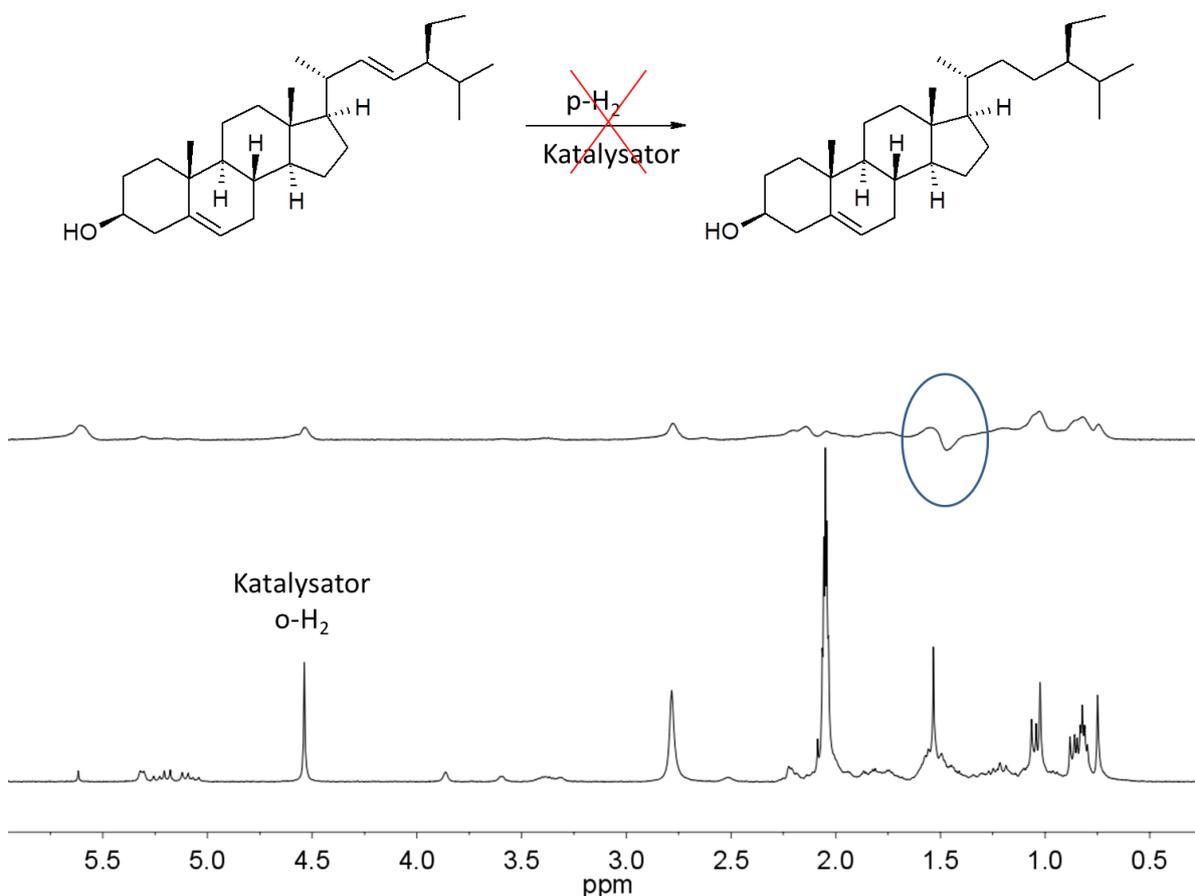


Abbildung 4.10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: $^1\text{H-PhIP-NMR}$ -Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit dem markierten Signal der Katalysator-Aktivierung. Unten: thermischen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment ohne Mittelungen aufgenommen.

Während der anschließenden Hydrierexperimente bestätigte sich die Vermutung, dass bei den Hydrierungen keinerlei Anti-Phasen-Signale erkannt werden konnten. Auch in dem dazugehörigen thermischen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, das nach dem dritten Hydrierexperiment aufgenommen wurde, lassen sich neben den Signalen des Eduktes sowie des Orthowasserstoffs (δ = 4,53 ppm, Gesamtkernspin $I_{\text{ges}} = 1$) [186] nur die Signale des Katalysators identifizieren. Die thermischen Signale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums sind in Abbildung 9.10 im Anhang zugeordnet. Der Vollständigkeit halber wurden die $^1\text{H-T}_1$ -Relaxationszeiten (Inversion-Recovery-Messung) ermittelt. Diese können für die thermisch polarisierte Probe des Eduktes mit den folgenden Werten angegeben werden: die

Signale der Doppelbindung bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,09$ ppm und $\delta = 5,23$ ppm besitzen Relaxationszeiten von $T_1 = 2,05 \pm 0,15$ s und $T_1 = 2,05 \pm 0,25$ s. Die Auswertung der ermittelten Messdaten der Relaxationszeiten kann den Abbildungen 9.77 und 9.79 im Anhang entnommen werden.

Um die ersten Ergebnisse der Hydrierexperimente zu bestätigen, wurde eine vergleichbare Messung mit dem Wilkinson-Katalysator durchgeführt. Hierzu wurden 0,14 mmol des (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ols in 2 ml Aceton-d₆ in Gegenwart des Katalysators ($1,9 \cdot 10^{-2}$ mmol) gelöst und in einem NMR-Röhrchen vermessen. Abbildung 4.11 (unten) zeigt das ¹H-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment. Wie im Spektrum zu sehen ist, kann auch mit der Verwendung des Wilkinson-Katalysators keine Hydrierung des (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ols nachgewiesen werden.

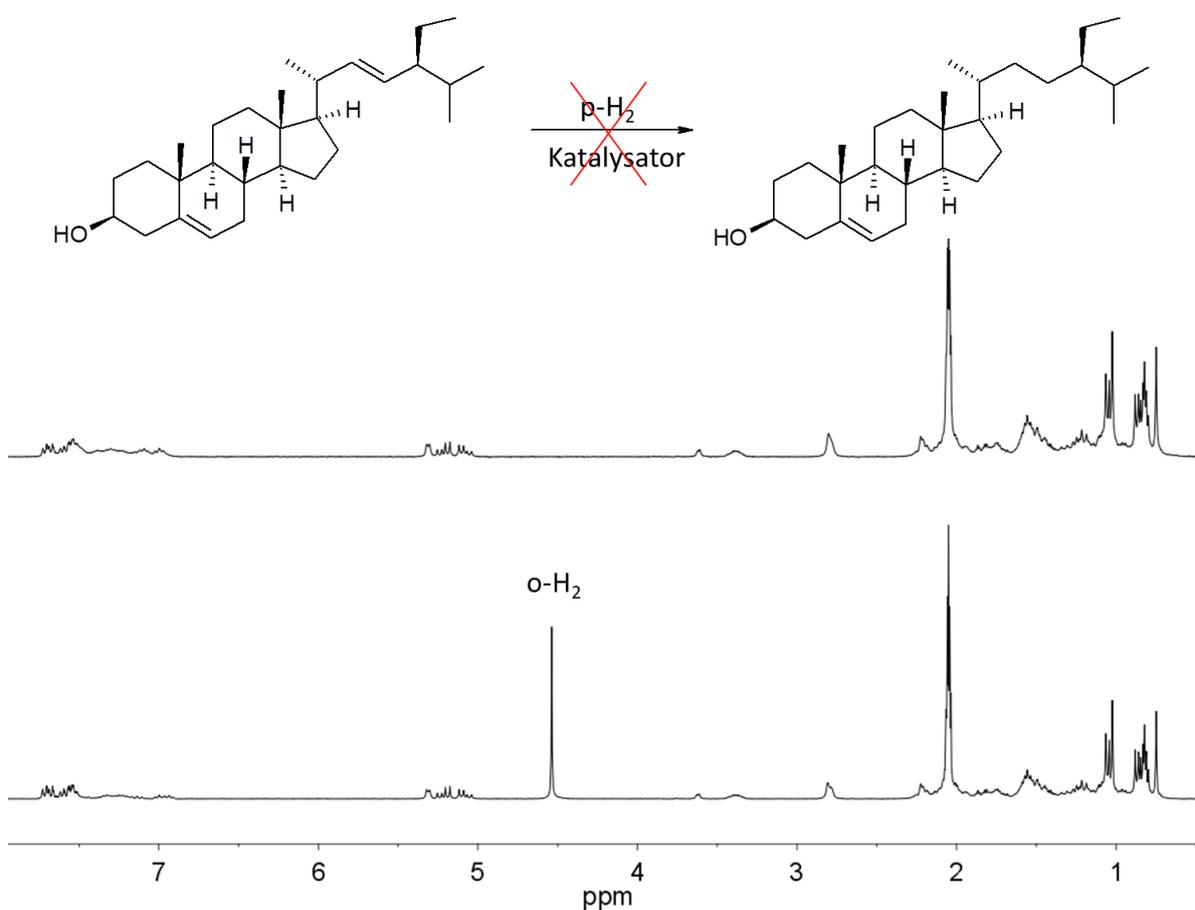


Abbildung 4.11: ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators. Oben: thermisches ¹H-NMR-Spektrum vor dem ersten Hydrierexperiment. Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment ohne Mittelungen aufgenommen.

Bei den Hydrierversuchen, (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol mit Hilfe der PHIP-Methode zu polarisieren, konnte kein positives Ergebnis generiert werden. Die Hydrierung des Substrats mit den hier ausgewählten Katalysatoren ist *cis*-stereospezifisch, d. h. mit den Katalysatoren können keine *trans*-Bindungen hydriert werden.[188 S.30ff] Aus diesem Grund konnten bei der Hydrierung der Verbindung weder Anti-Phasen-Signale in den ¹H-PHIP-NMR-Spektren noch Produktsignale in den thermischen ¹H-NMR-Spektren detektiert werden.

Da das β -Sitosterin aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Cholesterin eine sehr interessante Verbindung darstellt, soll an dieser Stelle eine mögliche Struktur angeführt werden, die es gestatten könnte, (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol mit der PHIP-Methode in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators zu polarisieren. Die erste Konsequenz, die aus den Ergebnissen gezogen werden muss, ist die Anwesenheit einer endständigen Mehrfachbindung im Molekül. So kann zunächst eine sterische Beeinträchtigung bei der Wechselwirkung mit dem notwendigen Hydrierkatalysator verhindert werden. Zusätzlich sollte das Ausgangssubstrat auch eine Dreifachbindung für die Hydrierung besitzen, um insgesamt eine höhere Umsatzrate und damit eine höhere Polarisierung zu generieren. Für eine bessere Detektion des ¹³C-Kerns sollte das Molekül zudem eine Isotopenmarkierung aufweisen. Hinsichtlich einer Verzögerung der Relaxationsprozesse ist eine Deuterierung der Substratvorstufe (siehe Kapitel 2.6.7) sehr erfolgversprechend. Mit dieser fiktiven Struktur ist eine Polarisierung des β -Sitosterins mit der PHIP-Methode vorstellbar.

Eine weitere Möglichkeit stellen Katalysatoren dar, mit denen die Hydrierung von Substraten unter *trans*-Stereoselektivität gelingt. Der sog. [Cp*₂Ru(Sorb)]TfI-Katalysator wurde in der Literatur bereits für PHIP-Experimente bei der Hydrierung von Alkinen zu *trans*-Alkenen, d. h. zum entsprechenden *trans*-Isomer erfolgreich eingesetzt. Mit diesem Katalysator ist die selektive Hydrierung von *trans*-Edukten zu *cis*-Produkten möglich.[188 S.33ff]

4.1.3 Hydrierung von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten

Da sich die untersuchten Steroidverbindungen nur eingeschränkt für die PHIP-Untersuchungen eignen, werden nachfolgend Moleküle betrachtet, mit denen strukturell gesehen auf symmetrische Spinsysteme abgezielt werden soll. Die Bis(phenylethynyl)benzenderivate besitzen im Vergleich zu dem hier angestrebten Zielsubstrat FSB, das an Amyloid-Plaques bindet und deren Detektion ermöglicht, vier Fluorkerne im Molekül, was zu einer vierfachen Signalintensität im NMR-Spektrum führt. In dieser Studie werden nachfolgend zwei dieser Derivate auf ihre Hydrierfähigkeit hin analysiert. Eine Signalverstärkung mittels PHIP und die daraus gesteigerte MR-Empfindlichkeit der Heterokerne könnten die Nachweisgrenze der Amyloid-Plaques, die im direkten Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit stehen [189], deutlich steigern, um so geeignete therapeutische Maßnahmen frühzeitig einzuleiten.

Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol

Um zunächst die Eignung von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten hinsichtlich einer erfolgreichen Hyperpolarisation zu prüfen, wurde 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol als Testsubstanz in einer ersten Machbarkeitsstudie vermessen. Neben der Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren wurde zudem der Transfer auf die MR-aktiven Fluorkerne untersucht.

Für das erste Experiment wurden etwa $8 \cdot 10^{-3}$ mmol 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol, zusammen mit etwa 10^{-4} mmol [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator in 2 ml Aceton-d₆ gelöst und mit Parawasserstoff zur Reaktion gebracht. Die Aufnahme des ¹H-PHIP-NMR-Spektrums (siehe Abbildung 4.12 oben) erfolgte nach etwa 20 s im NMR-Spektrometer. Die zwei übertragenen Wasserstoffe können bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6,47$ ppm (H^{*}_a) bzw. $\delta = 7,15$ ppm (H^{*}_b) mit einer Signalüberhöhung von 8 bzw. 7 detektiert werden. Nach dem ersten Hydrierexperiment wird zunächst eine Doppelbindung gebildet, wobei die Dreifachbindung auf der

gegenüberliegenden Seite erhalten bleibt (siehe Hydrierreaktion in Abbildung 4.12). Im Vergleich mit den zuvor ermittelten ^1H - T_1 -Relaxationszeiten des (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol ($T_1 = 2,05 \pm 0,15$ s) können für das Reaktionsprodukt des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol längere T_1 -Zeiten angegeben werden. Die liegen für die thermisch polarisierte Probe bei $T_1 = 8,9$ s (H^*_a , $\delta = 6,47$ ppm) und $T_1 = 5,7$ s (H^*_b , $\delta = 7,15$ ppm).

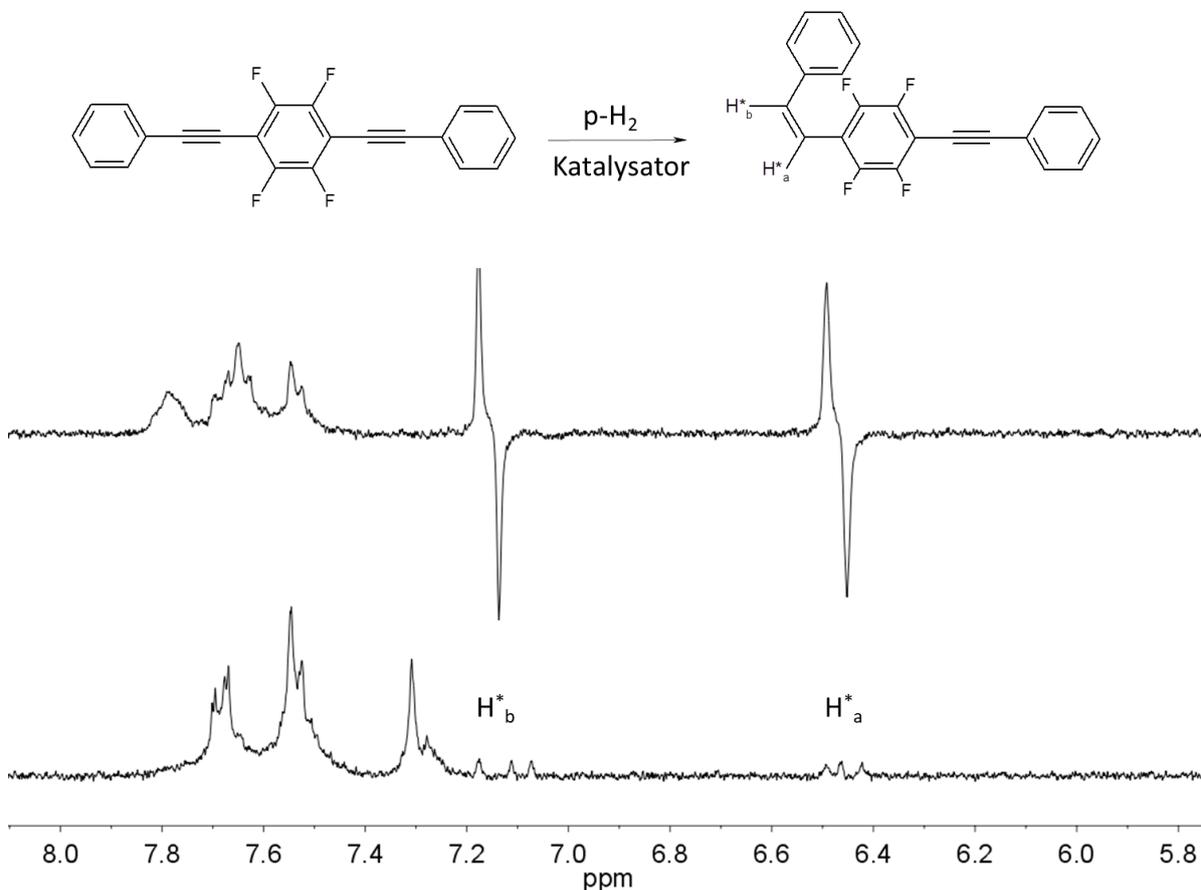


Abbildung 4.12: ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}^*_a = 8$, $\text{H}^*_b = 7$) mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b . Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen.

Die Tatsache, dass nach der ersten Hydrierung zunächst eine Doppelbindung entsteht und kein Produktgemisch in der Lösung vorliegt, belegt die gute Eignung dieser Struktur für weiterführende PHIP-Experimente. Aus diesem Grund wurde in einem Folgeexperiment der Polarisationstransfer von den ^1H - auf die ^{19}F -Kerne untersucht. Hierzu wurden etwa $1,9 \cdot 10^{-2}$ mmol des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzols in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und zusammen mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator (10^{-4} mmol) in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser mit Parawasserstoff hydriert. Das Startsubstrat 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol besitzt, wie in Abbildung 4.13 zu sehen, bzgl. der Fluorkerne einen spiegelsymmetrischen Zustand. Der Ausschnitt des ersten Hydrierexperiments ist im dazugehörigen ^{19}F -NMR-Spektrum dargestellt. Sowohl das Startsubstrat als auch die zweite Hydrierstufe weisen jeweils nur ein Signal im ^{19}F -NMR-Spektrum auf. Das in diesem Zusammenhang aufgenommene Fluorspektrum erlaubt eine genaue Zuordnung der einzelnen Hydrierstufen. Für die erste Hydrierstufe lassen sich zwei voneinander getrennte Signale erkennen, die jeweils zwei Fluorkernen zugeordnet werden können (siehe farbliche Markierung in Abbildung 4.13). Das Eduktsignal kann im NMR-Spektrum bei einer

chemischen Verschiebung von $\delta = -139,12$ ppm detektiert werden und das relativ kleine Fluorsignal im thermischen Spektrum bei $\delta = -141,6$ ppm, dem Molekül der zweiten Hydrierstufe mit zwei Doppelbindungen, zugewiesen werden. Die Polarisation von den Parawasserstoffen überträgt sich durch spontanen Transfer durch die Kopplung der Kerne untereinander. Die Anti-Phasen-Signale des ersten Hydrierprodukts besitzen eine chemische Verschiebung bei $\delta = -139,6$ ppm und $\delta = -140,7$ ppm. Die ermittelten Verstärkungsfaktoren der Polarisationsignale fallen mit 4 ($\delta = -139,6$ ppm) und 3 ($\delta = -140,7$ ppm) zwar relativ gering aus, müssen jedoch aufgrund der Überlagerung mit den thermischen Signalen als Minimalwert betrachtet werden.

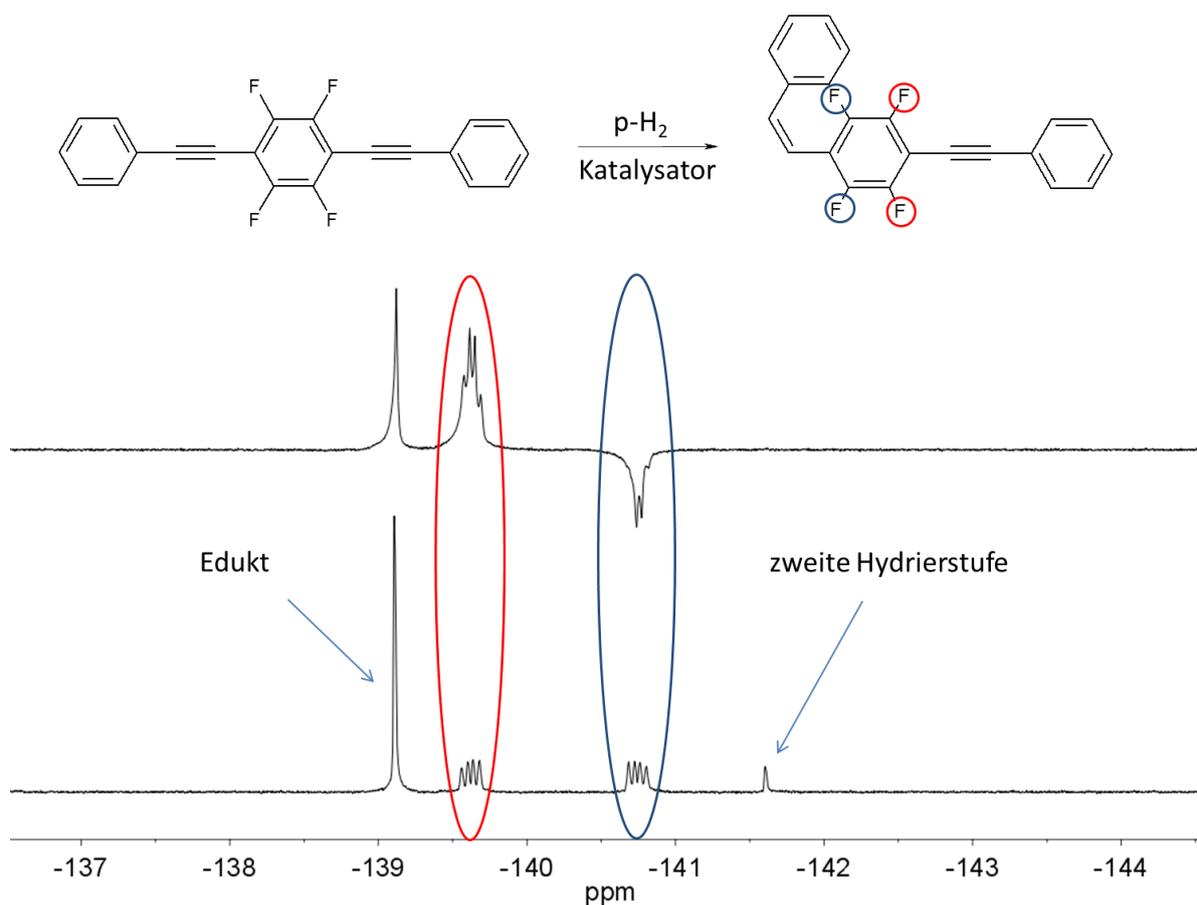


Abbildung 4.13: Ausschnitte der ^{19}F -NMR-Spektren (282,5 MHz) der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{19}F -PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Fluorsignale des gebildeten Doppelbindungssystems (SE = 4 ($\delta = -139,6$ ppm), SE = 3 ($\delta = -140,7$ ppm)). Unten: thermisches ^{19}F -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen.

Für die Ermittlung der thermischen Relaxationszeiten wurde die Inversion-Recovery-Methode verwendet. Das Eduktsignal ($\delta = -139,12$ ppm) besitzt eine ^{19}F - T_1 -Relaxationszeit von $T_1 = 3,9$ s. Für die Fluorsignale des ersten Hydrierprodukts wurden T_1 -Zeiten von $T_1 = 4,6$ s ($\delta = -139,6$ ppm) und $T_1 = 3,7$ s ($\delta = -140,7$ ppm) ermittelt.

Bereits im Laufe des ersten Hydrierexperimentes bildet sich das Produktmolekül der zweiten Hydrierstufe mit zwei Doppelbindungen im Molekül ($\delta = -141,6$ ppm), wobei das Eduktsignal ($\delta = -139,12$ ppm) vollständig umgesetzt wird und sich die Signale der ersten Hydrierstufe ($\delta = -139,6$ ppm und $\delta = -140,7$ ppm) nur noch schwach detektieren lassen. Aufgrund der geringen Signalintensität der Fluorsignale konnten die PHIP-Relaxationszeiten jedoch nicht ermittelt werden.

Die bei der zweiten Hydrierstufe gegenphasigen Anti-Phasen-Signale, die von den insgesamt vier Fluorkernen stammen, eignen sich zunächst nicht für die MR-Bildgebung. Um eine mögliche Auslöschung von gegenphasigen Signalen zu vermeiden, bietet sich die Nutzung reiner In-Phasen-Signale an, die bspw. mit der FC-Methode generiert werden können.

Abbildung 4.14 zeigt das NMR-Spektrum des vierten Hydrierexperiments, das mit Hilfe der FC-Methode durchgeführt wurde. In diesem Spektrum kann bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = -141,6$ ppm ein verstärktes In-Phasen-Signal detektiert werden. Dieses In-Phasen-Signal eignet sich dank fehlender Überlagerung mit den restlichen Fluorsignalen sehr gut für Bildgebungs-experimente und wurde zudem mit der FC-Methode direkt in Nettopolarisation überführt (siehe Kapitel 2.7).

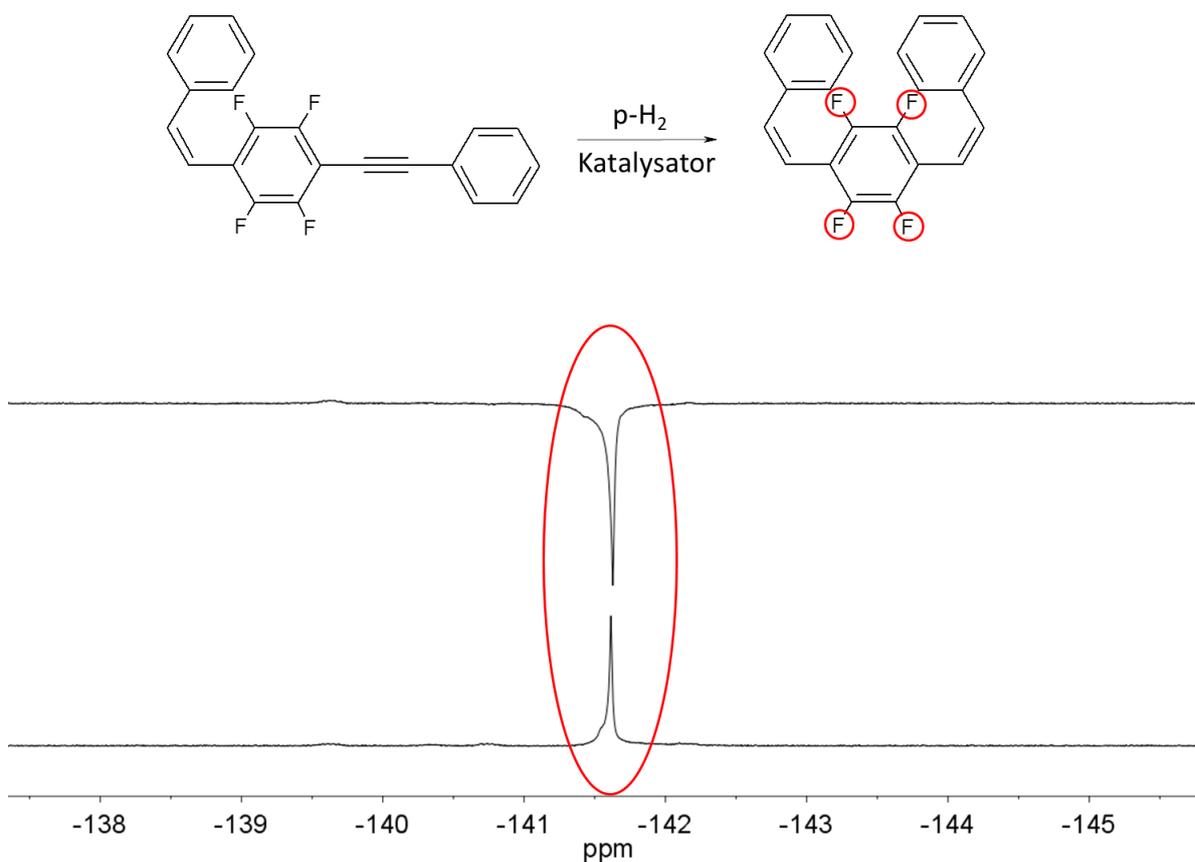


Abbildung 4.14: Ausschnitte der ^{19}F -NMR-Spektren (282,5 MHz) der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{19}F -PHIP-NMR-Spektrum nach dem vierten Hydrierexperiment mit FC sowie den Signalzuordnungen der Fluorsignale des gebildeten Doppelbindungssystems ($\text{SE} = 2$ ($\delta = -141,6$ ppm)). Unten: thermisches ^{19}F -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen.

Für das Fluorsignal kann jedoch lediglich eine geringe Signalverstärkung mit einem Faktor von 2 ermittelt werden. Die Überhöhung muss aufgrund der Überlagerung mit dem thermischen Produktsignal auch in diesem Spektrum als Minimalwert betrachtet werden. Außerdem muss der Zeitraum von dem Start der Hydrierreaktion bis zur Detektion berücksichtigt werden, da die Polarisation nach dem Start der Hydrierreaktion direkt wieder abklingt und die Intensität des Polarisationssignals zu Beginn der Hydrierreaktion deutlich höher ist als bei dessen Detektion im NMR-Spektrometer. Die ^{19}F - T_1 -Relaxationszeit kann für das Signal der thermisch polarisierten Probe mit einer Relaxationszeit von $T_1 = 4,2$ s ($\delta = -141,6$ ppm) angegeben werden. Da die angestrebte Verbindung FSB strukturell zwei Doppelbindungen besitzt, wurden mit dem Substrat der zweiten

Hydrierstufe (siehe Abbildung 4.14, $\delta = -141,6$ ppm) keine weiteren Hydrierreaktionen durchgeführt. Neben dem generierten In-Phasen-Signal für die MR-Bildgebung stellt die zweite Hydrierstufe in Bezug auf ^{19}F zudem ein symmetrisches Spinsystem dar (siehe Kapitel 2.6.7).

In den Hydrierexperimenten wurde trotz der vergleichsweise kurzen ^{19}F - T_1 -Relaxationszeiten der thermisch polarisierten Probe ein erfolgreicher Polarisationstransfer auf die Fluorkerne des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzols nachgewiesen und damit die Eignung der Bis(phenylethynyl)benzenderivate für die PHIP-Experimente belegt.

Die Auswertung der ermittelten Messdaten der Relaxationszeiten kann den Abbildungen 8.80 bis 8.83 im Anhang entnommen werden.

Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol

Da sich bereits geringe strukturelle Änderungen im Molekül auf die Intensität der Polarisation auswirken können (siehe im folgenden Kapitel 4.3), wurde mit dem zweiten Substrat untersucht, inwieweit sich zusätzliche OH-Gruppen auf die Polarisation auswirken. Da das 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol dem FSB durch die zusätzlich vorhandenen Hydroxygruppen im Molekül strukturell noch ähnlicher ist, soll in den nachfolgenden Versuchen geklärt werden, ob sich die ersten Ergebnisse des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzols auf dieses Substrat übertragen lassen.

Für die erste Hydrierreaktion wurden etwa $8 \cdot 10^{-2}$ mmol des Substrats in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators (10^{-4} mmol) in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und im NMR-Spektrometer vermessen. Abbildung 4.15 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment. Dieses wurde nach etwa 20 s, nachdem das NMR-Röhrchen in das NMR-Spektrometer überführt wurde, gemessen. In dem zugehörigen ^1H -NMR-Spektrum sind zwei Anti-Phasen-Signale, die dem ersten Hydrierprodukt zugeordnet werden können, klar zu erkennen. Die Signalverstärkung des übertragenen Wasserstoffs bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7,00$ ppm (H_b^*) kann mit einem Faktor von 3 angegeben werden. Für das zweite Wasserstoffsignal, das bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6,23$ ppm (H_a^*) detektiert wird, kann hingegen eine Signalverstärkung von 36 berechnet werden. Verglichen mit den Ergebnissen des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzols (siehe Abbildung 4.12, $\text{SE} = 8$, H_a^* ($\delta = 6,47$ ppm)) sind die Signalüberhöhungen der übertragenen Wasserstoffe bei der Hydrierung des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenols etwa um einen Faktor von 4 größer. Aufgrund dieses ersten positiven Ergebnisses, wurden nachfolgend die Relaxationszeiten für das erste Hydrierprodukt mit Hilfe der Inversion-Recovery-Methode ermittelt. Die ^1H - T_1 -Relaxationszeiten der thermisch polarisierten Probe mit einer Doppelbindung im Molekül ergeben für den addierten Wasserstoff H_a^* bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6,23$ ppm eine Relaxationszeit von $T_1 = 4,7$ s und für den addierten Wasserstoff H_b^* , der bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7,00$ ppm zu detektieren ist, eine T_1 -Zeit von $T_1 = 6,2$ s. Der Vergleich der Relaxationszeiten mit den ermittelten Verstärkungen lässt genau das umgekehrte Verhalten vermuten. Da das Signal des polarisierten Wasserstoffs jedoch von den Wasserstoffsignalen des Phenolsystems überlagert wird, kann der Verstärkungsfaktor (H_b^* , $\delta = 7,00$ ppm, $\text{SE} = 3$) nur als Minimalwert angesehen werden, da er durch die überlagerten thermischen Signale stark verkleinert wird.

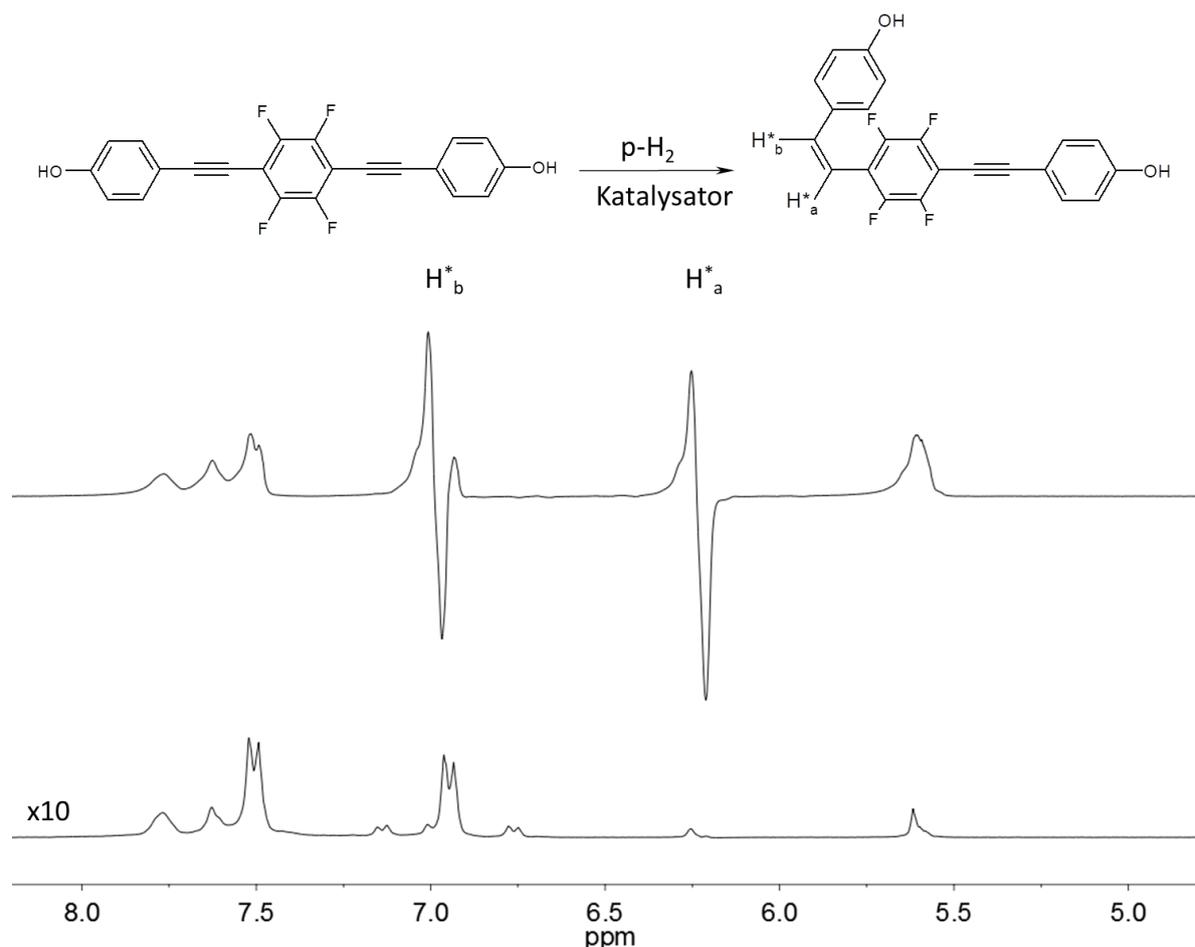


Abbildung 4.15: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $H_a^* = 36$, $H_b^* = 3$) sowie den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H_a^* und H_b^* . Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen und 10-fach vergrößert dargestellt.

Da dieses erste Ergebnis dem ^1H -NMR-Spektrum des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol (siehe Abbildung 4.12) ähnelt, wurde nachfolgend untersucht, ob sich die Polarisationsübertragung von den ^1H - auf die ^{19}F -Kerne gleichermaßen verhält. Hierzu wurde eine zweite Probe mit einer Substratkonzentration von $7,8 \cdot 10^{-2}$ mmol in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators (10^{-4} mmol) in 2 ml Aceton- d_6 angesetzt und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser hydriert. Abbildung 4.16 zeigt den Ausschnitt der ^{19}F -NMR-Spektren der Hydrierung des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenols nach dem zweiten Hydrierexperiment. Wie in diesen Spektren ersichtlich ist, können auch in diesem Fall die jeweiligen Hydrierstufen direkt zugeordnet werden. Das Edukt sowie die zweite Hydrierstufe weisen jeweils nur ein Signal im ^{19}F -NMR-Spektrum auf. Auch für die erste Hydrierstufe können zwei voneinander getrennte Signale detektiert werden. Das Fluorsignal des Eduktmoleküls zeigt eine chemische Verschiebung von $\delta = -139,9$ ppm und eine Relaxationszeit von $T_1 = 2,3$ s. Die zwei Anti-Phasen-Signale des ersten Hydrierprodukts mit einer Doppelbindung im Molekül können bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = -140,2$ ppm und $\delta = -140,9$ ppm mit einer Signalüberhöhung von 3 und 1 erfasst werden. Die ^{19}F - T_1 -Relaxationszeitmessung ergab für beide Signale eine Relaxationszeit von $T_1 = 2,9$ s ($\delta = -140,2$ ppm) und $T_1 = 2,2$ s ($\delta = -140,9$ ppm). Das Fluorsignal des zweiten Hydrierprodukts mit den zwei Doppelbindungen kann bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = -141,6$ ppm, mit einer

T_1 -Zeit von 2,3 s detektiert werden. Die Auswertung der ermittelten Messdaten der Relaxationszeiten kann im Anhang in den Abbildungen 8.84 bis 8.90 entnommen werden.

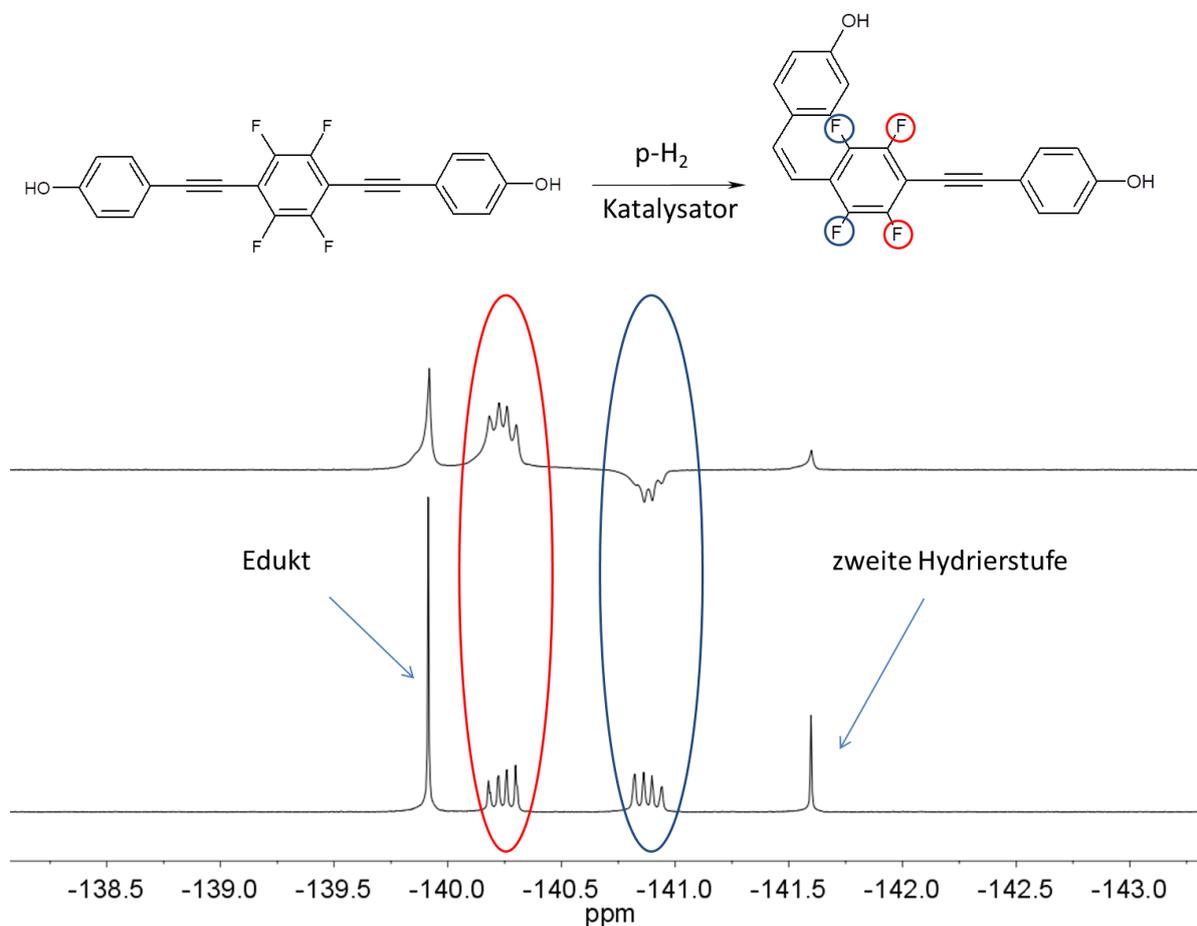


Abbildung 4.16: Ausschnitte der ^{19}F -NMR-Spektren (282,5 MHz) der Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenyl)di-2,1-ethindyl]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{19}F -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale der gebildeten Doppelbindung (SE= 3 ($\delta = -140,2$ ppm), SE= 1 ($\delta = -140,9$ ppm)). Unten: thermisches ^{19}F -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen.

Die zusätzlich vorhandenen endständigen Hydroxygruppen bei der Verbindung 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenyl)di-2,1-ethindyl]diphenol haben nachweislich nur einen geringen Einfluss auf die Signalüberhöhungen sowie auf die ermittelten T_1 -Relaxationszeiten der Kerne. Für die übertragenen Wasserstoffe ergeben sich für die Signalverstärkungen im ^1H -NMR-Spektrum zwar höhere Faktoren, jedoch ist der Unterschied zwischen den ^{19}F -NMR-Spektren (siehe Abbildung 4.13 und 4.16) nur sehr gering. Die Relaxationszeiten fallen im Schnitt etwas kleiner aus, liegen aber im gleichen Größenbereich. Insgesamt zeigt der Vergleich der zwei untersuchten Substrate (1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol und 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenyl)di-2,1-ethindyl]diphenol) nur geringe Unterschiede. Da sich die Ergebnisse für beide Substrate sowohl in den ^{19}F -NMR-Spektren stark ähneln, ist davon auszugehen, dass die zweite Hydrierstufe mit Hilfe der FC-Methode ein verstärktes Anti-Phasen-Signal liefern würde – vergleichbar mit dem In-Phasen-Signal bei der Hydrierung des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzols (siehe Abbildung 4.14). Aus diesem Grund wurde auf weitere Messungen verzichtet.

Strukturell unterscheidet sich die zweite Hydrierstufe des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenyl)di-2,1-ethindyl]diphenol vom FSB-Molekül nur noch durch die zwei fehlenden COOH-Gruppen. Für

weitere Experimente hinsichtlich der Optimierung des In-Phasen-Signals ist es notwendig die Reaktion, mit Hilfe von Argon zu stoppen, um eine weitere Hydrierstufe hin zum Einfachbindungssystem zu unterbinden. Dies sollte sich mit einer optimierten Versuchsführung gut durchführen lassen.

Diskussion

Die Vorversuche an den aromatischen Verbindungen bestätigten den Zusammenhang zwischen Molekülgröße, der Umsatzrate, den PHIP-Relaxationszeiten und den J-Kopplungen, die die Effektivität des Polarisationsstransfers bestimmen. Die anschließenden Versuche, Steroidverbindungen zu polarisieren und auf ihre Hydrier- und Hyperpolarisierbarkeit hin zu untersuchen, machten den enormen Einfluss der Molekülgröße noch einmal deutlich. In diesem Zusammenhang lieferten sowohl die Hydrierexperimente mit 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol als auch mit (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol nur unzureichende Ergebnisse. Erfolgreicher erwiesen sich die Hydrierversuche mit den zwei verwendeten Bis(phenylethynyl)benzenderivaten. Es konnte sowohl gezeigt werden, dass sich die FSB-Derivate für die PHIP-Methode eignen als auch ein erfolgreicher Polarisationstransfer auf Fluor nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der chemischen Struktur des Ausgangssubstrates 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindyl]diphenol wird ersichtlich, dass 3-Fluorstyrol eine Teilstruktur der hier untersuchten Bis(phenylethynyl)benzenderivate und demnach auch des FSBs ist. In bereits veröffentlichten Studien konnte die Eignung von 3-Fluorstyrol für die PHIP-Methode bereits belegt werden. Hierbei erfolgte die Hydrierung von 3-Fluorphenylacetylen zu 3-Fluorstyrol mit dem anschließenden Polarisationstransfer der übertragenen Wasserstoffe auf den Fluorkern.[122] Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnten schließlich erste MR-Bilder von ¹⁹F-hyperpolarisierten 3-Fluorstyrol detektiert werden.[83] Obwohl sich das Fluorisotop ¹⁹F durch seine hohe Empfindlichkeit sehr gut für MR-Bildgebungsexperimente eignet, wirken sich die kurzen Relaxationszeiten und das damit verbundene kurze Detektionszeitfenster allerdings negativ auf PHIP-Experimente aus. Aufgrund der langen Relaxationszeiten des Kohlenstoffisotops ¹³C bietet sich neben dem ¹⁹F-Kern auch dieses Isotop für die MR-Bildgebung an. In einer Studie von Sato und Kollegen wurde FSB mit einem weiteren Bis(phenylethynyl)benzenderivat, dem sog. BSB, das sich strukturell vom FSB lediglich durch einen vorhandenen Bromkern anstelle des Fluorkerns unterscheidet, hinsichtlich der Eignung als Amyloid-Plaque-Marker verglichen. Es zeigte sich, dass beide Substrate spezifisch an Amyloid-Plaque binden. Eine zusätzliche ¹³C-Isotopenmarkierung im BSB ist hinsichtlich der Verwendung als potenzielles Kontrastmittel zudem vorteilhafter.[190] Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sich FSB sehr viel besser als BSB für die Amyloid-Plaque-Detektion eignet.[179] Strukturell betrachtet ist Styrol, das in der vorliegenden Arbeit in den Vorversuchen studiert wurde, auch eine Teilstruktur des FSB. Obwohl bei der PHIP-Messung von Styrol in Kapitel 4.1.1 das quartäre Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 137,8$ ppm (siehe Abbildung 4.2) nur eine sehr geringe Polarisation aufwies, ist der quartäre C-Kern aufgrund seiner Relaxationszeit von hohem Interesse. Die ¹³C-T₁-Relaxationszeit des quartären C-Atoms des Styrols liegt bei T₁ = 75 s. Darüber hinaus ist die Nachbarschaft zum Hydrierzentrum von enormem Vorteil.[93 S.46] Der Nachweis, dass sich das quartäre Kohlenstoffatom erfolgreich mit der PHIP-Methode in Polarisation detektieren lässt, konnte bereits von Dr. Bommerich an einem strukturell ähnlichen System erbracht werden. Hier wurde der quartäre ¹³C-Kern im Phenylring bei der Hydrierung von Diphenylacetylen erfolgreich polarisiert.[93 S.45ff] In Verbindung mit der Studie von Sato könnten die Versuche aus der hier vorliegenden Arbeit genutzt werden, um weitere vielversprechende Ergebnisse zu erzielen. In nachfolgenden Hydrierexperimenten an

diesen Strukturen sollte deshalb eine ^{13}C -markierte Vorstufe des FSB verwendet werden, dessen Startpolarisation von den ^1H -Kernen auf den quartären markierten ^{13}C -Kern im Phenylring übertragen wird. Da die mittels PHIP erzeugten hyperpolarisierten Substrate insgesamt verstärkte Anti-Phasen-Signale im NMR-Spektrum liefern, stellt die Verwendung der direkten FSB-Vorstufe mit der entsprechenden Isotopenmarkierung einen alternativen Ansatz für weiterführende Studien dar, um die Empfindlichkeit *in vivo* für diese Verbindungen zu steigern. In diesem Zusammenhang soll im weiteren Verlauf der hier vorliegenden Arbeit (siehe Kapitel 4.3.1) untersucht werden, welchen Einfluss die FC-Methode auf die Signalverstärkung von quartären Kohlenstoffkernen anderer Substrate hat und inwiefern sich die Intensität der Polarisation auf dem Zielmolekül damit intensivieren lässt.

Die Ergebnisse aus diesem Abschnitt untermauern die geringe Anzahl an erfolgreich durchgeführten Studien mit größeren Substraten. So konnte anhand dieser Messungen gezeigt werden, dass sich die Molekülgröße deutlich auf die Intensität und die Lebensdauer der Polarisation auswirkt. Um größere Moleküle und im Allgemeinen neue biologisch relevante Molekülklassen mit PHIP zu hyperpolarisieren, müssen alternative Ansätze in Betracht gezogen werden, die die Limitierung des PHIP-Verfahrens aufheben. Aufgrund der für die Hydrierung benötigten Vorstufen (klassische PHIP), ist die PHIP-Methode für eine Vielzahl von Zielsubstraten nicht anwendbar. Beispiele hierfür sind chemische Verbindungen wie Glukose und Barbiturate, bei denen die Polarisation nur durch strukturelle Modifikation am Molekül über eine hydrierbare Seitenkette erzeugt werden konnte.[191,192] Ein weiteres Beispiel ist Ethanol, bei dem aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie keine direkte Vorstufe zur Verfügung steht. Dieses Problem konnte mit Hilfe eines stabilen Esters als Startsubstanz und einer anschließenden Hydrolyse behoben und so eine erfolgreiche Hyperpolarisation von Ethanol mit der PHIP-Methode generiert werden.[193] Neue Substrate, wie Acetat, Pyruvat und Laktat, konnten mit einer kürzlich eingeführten Methode, der sog. parawasserstoffinduzierten Hyperpolarisation durch Seitenarmhydrierung (*parahydrogen induced polarization by side arm hydrogenation*, PHIP-SAH), erschlossen werden. Durch Verwendung von Vorstufen, die einen zur Hydrierung fähigen ungesättigten Alkohol enthalten, wird die Polarisation zunächst auf dem Seitenarm generiert und mit FC auf den gewünschten ^{13}C -Kern transferiert. Im Anschluss wird der Seitenarm durch Hydrolyse von dem Substrat entfernt und das hyperpolarisierte Zielprodukt kann im Spektrum erfolgreich in Polarisation detektiert werden.[194–196]

4.2 Valproinsäure und strukturell ähnliche Verbindungen

Die Valproinsäure (2-Propylpentansäure) wird neben der Behandlung von Epilepsie [197] und in der Migräneprophylaxe [198] ebenfalls bei psychiatrischen Störungen wie resistenter Schizophrenie, Aggressivität und Impulsivität eingesetzt [198]. Darüber hinaus eignet sich die Substanz aufgrund ihrer Wirkung als Histon-Deacetylase-Inhibitor für die Krebstherapie [199]. Außerdem konnte sowohl *in vivo* als auch *in vitro* belegt werden, dass die Valproinsäure das Wachstum von Neuroblastomen hemmt.[199] Trotz des breiten Anwendungsfeldes wurden die grundlegenden Mechanismen der Wirksamkeit des Medikaments, wie bspw. der Transport durch die Blut-Hirn-Schranke oder die physiologische Wechselwirkung mit Rezeptoren und Ionenkanälen, bisher noch nicht vollständig aufgeklärt.[200–202] Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) bietet die Möglichkeit die Konzentration und Zusammensetzung von Metaboliten nicht-invasiv *in vivo* zu messen und deren Stoffwechsel zu analysieren.[203] Im Fall der Valproinsäure ist die Detektion

aufgrund ihrer geringen Konzentration im Gehirn von maximal 1 mmol/l allerdings schwierig [204], zudem überlagern sich die Wasserstoffsignale bei 0,7 ppm und 1,2 ppm mit den Signalen anderer Substanzen [205,206]. Ziel der Studie in dieser Arbeit war es, die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Valproinsäure erstmals mittels der parawasserstoffinduzierten Hyperpolarisation zu verstärken und das Substrat für die PHIP-Methode zugänglich zu machen.

Eine ausführliche Studie an der für PHIP-geeigneten Valproatvorstufe, der 2-Propyl-4-pentinsäure, konnte aufgrund einer nur begrenzt zur Verfügung stehenden Substanzmenge nicht durchgeführt werden. Um die Reaktionsbedingungen für die Valproinsäure dennoch zu optimieren und eine geeignete Katalysator-/Lösungsmittel-Kombination für die Hydrierung der Vorstufe zu ermitteln, wurde eine Machbarkeitsstudie an strukturell ähnlichen Substraten durchgeführt (siehe Abbildung 4.17).

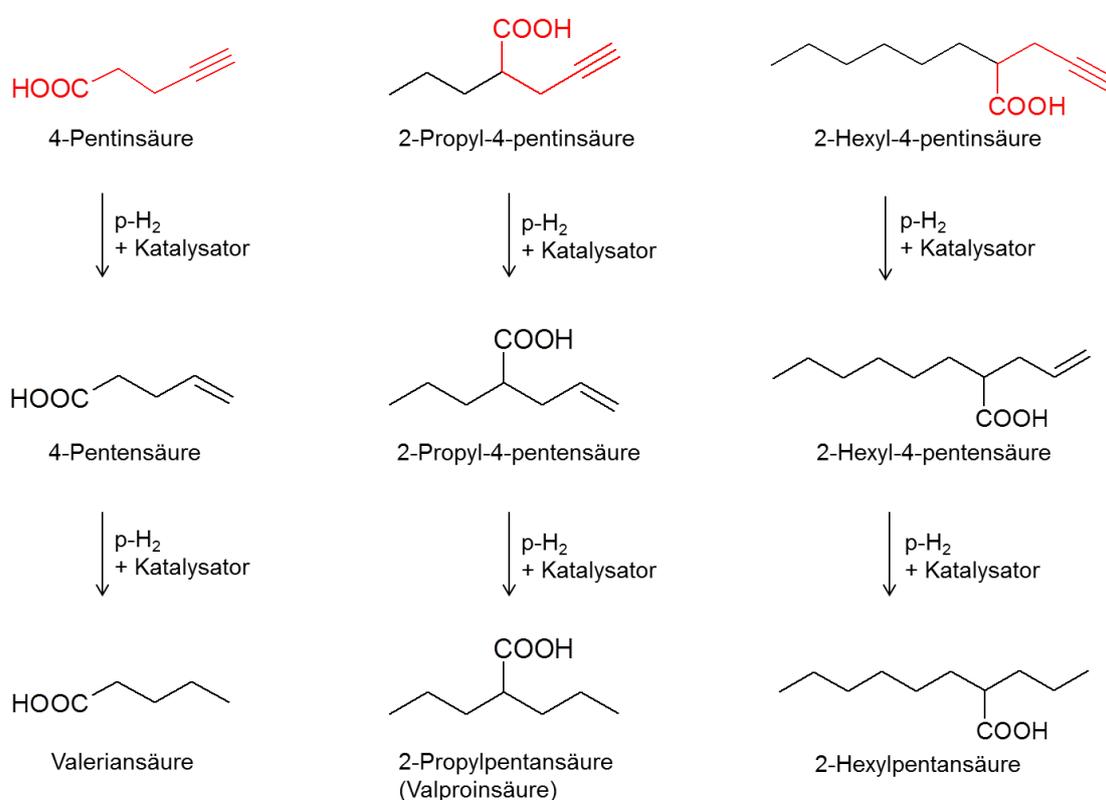


Abbildung 4.17: Chemische Strukturen der verwendeten Substrate und deren Hydrierprodukte: die 4-Pentinsäure (links) und die 2-Hexyl-4-pentinsäure (rechts) als strukturähnliche Verbindungen zur Valproinsäure (siehe rote Markierung) und die Valproatvorstufe 2-Propyl-4-pentinsäure (Mitte).

Die 4-Pentinsäure wurde wegen ihrer sehr guten Hydrierbarkeit als erstes Testsubstrat für diese Messreihe ausgewählt. Diese strukturelle Teilstruktur der Valproinsäure eignet sich zum einen aufgrund ihrer Dreifachbindung, da die Hydrierrate wesentlich höher ist als bei Doppelbindungssystemen und zum anderen durch ihre verhältnismäßig kleinen Struktur sehr gut für Hydrierexperimente.[93,207,208] Bei der 4-Pentinsäure handelt es sich um eine relativ kurze Carbonsäure, die der 2-Propyl-4-pentinsäure in ihrer chemischen Struktur bis auf eine Seitenkette gleicht.

In dieser Studie wurde die 4-Pentinsäure mit einer Konzentration von 1,5 mmol in verschiedenen Lösungsmitteln und mit 10^{-3} - 10^{-4} mmol des entsprechenden Katalysatorsystems in einem NMR-

Röhrchen von 10 mm Durchmesser hydriert. Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte nach etwa 20 s. Um die Studie an die Valproinsäure anzupassen, wurde als zweites Substrat die 2-Hexyl-4-pentinsäure, die eine verlängerte Seitenkette besitzt, im Hinblick auf eine sterische Hinderung während der Hydrierung untersucht. Die Erkenntnisse aus den NMR-Experimenten der Vorversuche mit der 4-Pentinsäure und der 2-Hexyl-4-pentinsäure wurden im Anschluss an die Messungen mit der Valproatvorstufe (2-Propyl-4-pentinsäure) angewendet. Die Zuordnung der in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren beobachteten Signale betreffend der Substratzugehörigkeit erfolgt im Anhang in den Abbildungen 9.16 bis 9.30.

In Anlehnung an eine im Jahre 2005 veröffentlichte Arbeit, in der die 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 (700 μl) bei einer Feldstärke von 4,66 T mittels der PHIP-Methode sowohl auf dem ^1H - als auch ^{13}C -Kanal untersucht wurde [93 S.89ff], soll die Substanz bezugnehmend auf diese Ergebnisse bei einer anderen Feldstärke und in unterschiedlichen Lösungsmitteln studiert werden. Abweichend zu den in der hier vorliegenden Arbeit verwendeten Konzentrationen sind die Substrat- und Katalysatorkonzentrationen in der Literatur mit $143 \cdot 10^{-3}$ mmol und $5,5 \cdot 10^{-3}$ mmol ([Rh(dppb)(COD)] BF_4 -Katalysator) angegeben. Die Motivation, weiterführende Untersuchungen an diesem Substrat durchzuführen beruht zum einen auf den hohen Signalverstärkungen, die auf dem ^{13}C -Kern (SE = 350) ermittelt werden konnten, sowie den langen ^1H - T_1 -PHIP-Relaxationszeiten ($\text{CH}_2 = 45$ s und $\text{CH} = 33$ s).[93 S.89ff]

4.2.1 Hydrierung von 4-Pentinsäure

Hyperpolarisation in Aceton- d_6 und in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)] BF_4 -Katalysators

Das erste Hydrierexperiment mit der 4-Pentinsäure wurde in Aceton- d_6 in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)] BF_4 -Katalysators durchgeführt. Im Ausschnitt des dazugehörige ^1H -PHIP-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.18) lassen sich starke Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe auf das gebildete Doppelbindungssystem detektieren. Da sich die beiden Wasserstoffsignale der gebildeten CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,03$ ppm jedoch im ^1H -NMR-Spektrum überschneiden, wurde die Signalverstärkung für beide Wasserstoffe gemeinsam ermittelt. Der berechnete Überhöhungsfaktor für die entstandene CH_2 -Gruppe (H_a^* , $\delta = 4,97$ ppm und des nicht addierten Wasserstoffs, $\delta = 5,21$ ppm) beträgt nach dem ersten Hydrierexperiment 542; für das Signal des addierten Wasserstoffs der gebildeten CH -Gruppe (H_b^* , $\delta = 5,88$ ppm) ergibt sich ein Faktor von 353.

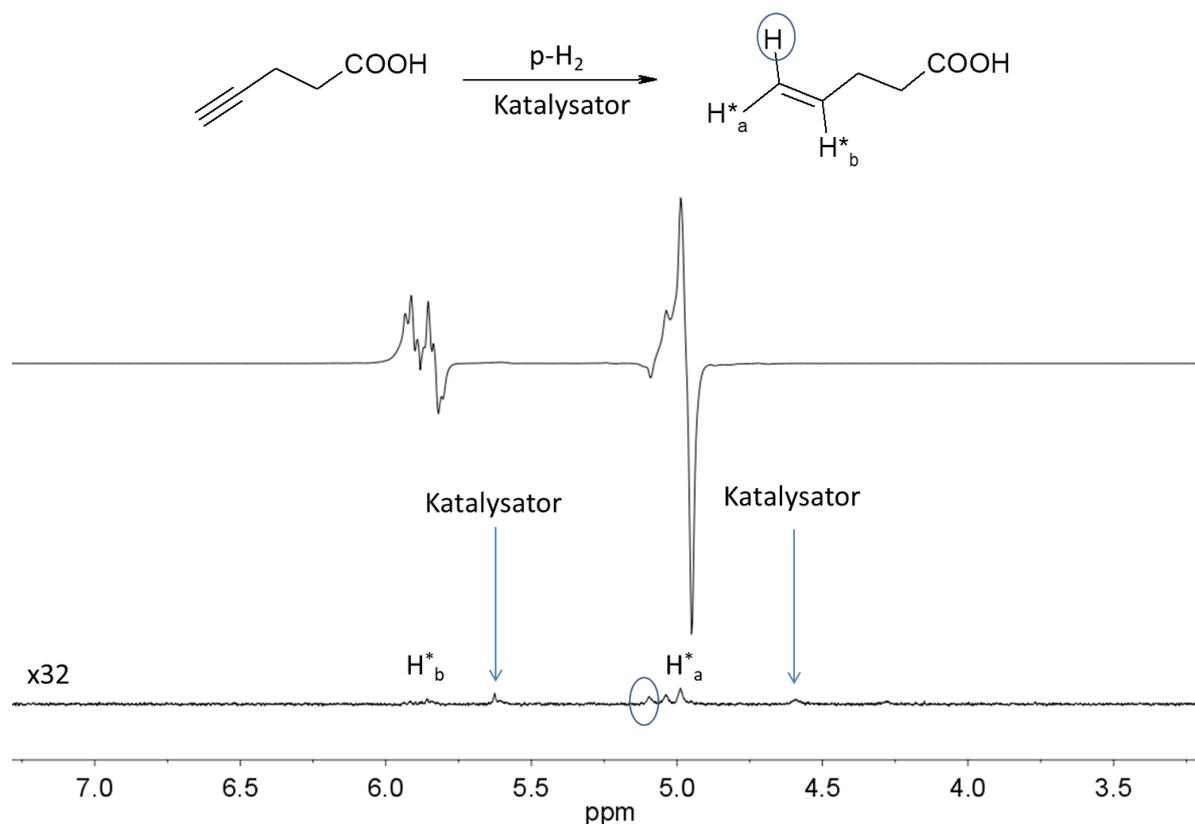


Abbildung 4.18: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-PMIP-NMR}$ -Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}^*_a = 542$, $\text{H}^*_b = 353$). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen und 32-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen.

Für den nächsten Hydrierschritt zum Einfachbindungssystem (Bildung der Valeriansäure) zeigt sich jedoch, dass verglichen mit der Doppelbindung, der erzielte Verstärkungsfaktor, bei der Hydrierung deutlich geringer ausfällt. Außerdem ist anzunehmen, dass die Hydrierung im Spektrometer weiter verläuft, sodass sich in der Lösung ein Gemisch aus Alkin, Alken und Alkan befindet, wobei der Katalysator die Dreifachbindung bevorzugt hydriert. Der obige der Teil Abbildung 4.19 zeigt den Ausschnitt des Beispielspektrums der Hydrierung der 4-Pentinsäure mit Parawasserstoff nach dem siebten Hydrierschritt. Es lassen sich lediglich schwache Polarisationsignale der CH_2 - (H^*_b , $\delta = 1,35$ ppm) und CH_3 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 0,90$ ppm) detektieren, sodass an dieser Stelle keine Überhöhungsfaktoren angegeben werden können. Die Signalverstärkungen der Anti-Phasen-Signale des Zielproduktes (Valeriansäure) verringern sich aufgrund des Konzentrationsunterschiedes. Der Anteil der zu diesem Zeitpunkt an hydrierfähiger Dreifachbindung in Lösung vorliegt, ist höher als der Anteil der Doppelbindung in Lösung (siehe thermisches Spektrum in Abbildung 9.16 im Anhang). Des Weiteren ist zu bemerken, dass der eingesetzte Katalysator in seiner Hydrieraktivität nach mehrmaliger Wasserstoffeinleitung nachlässt, was ebenfalls zu verringerten Signalverstärkungen führt.

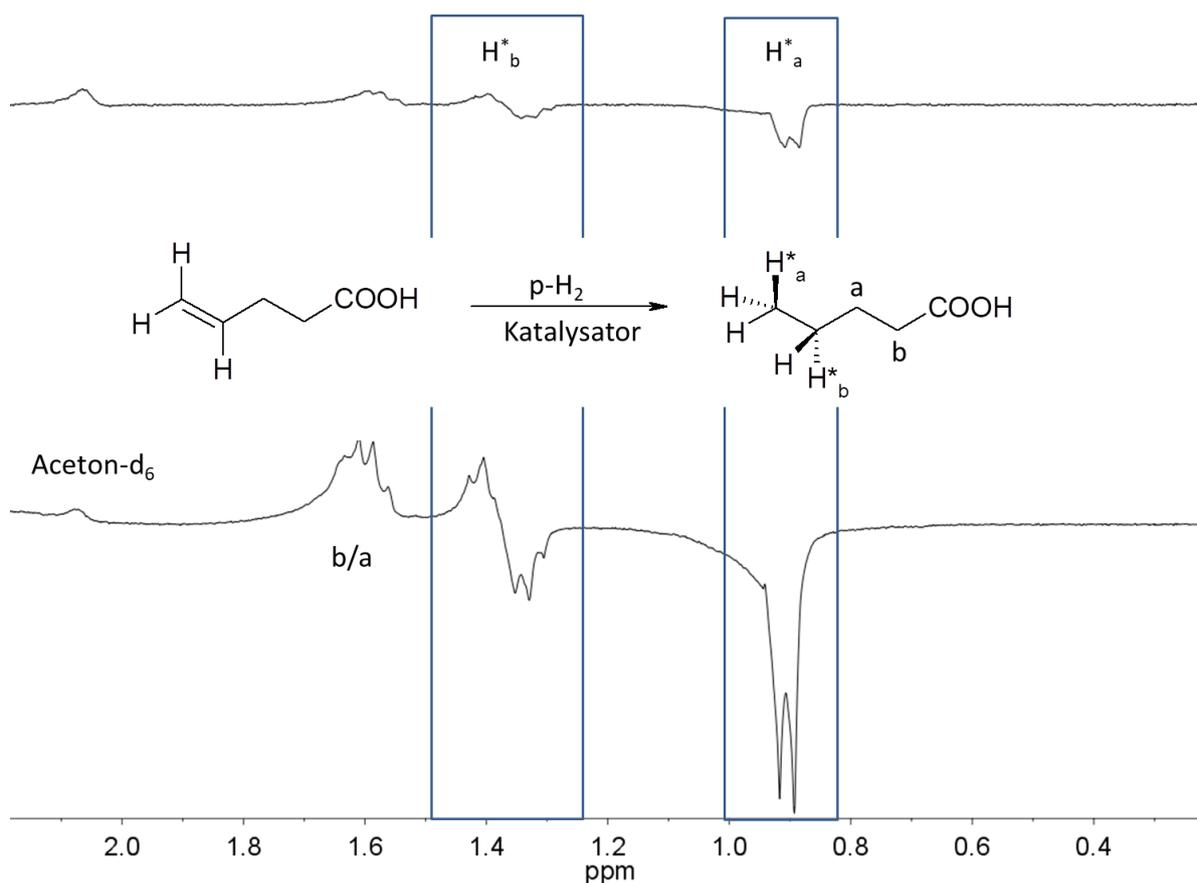


Abbildung 4.19: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentensäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem siebten Hydrierexperiment der 4-Pentensäure mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b (keine SE Angabe möglich). Unten: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment der 4-Pentensäure (SE: H^{*}_a= 4, H^{*}_b= 3).

Um die Intensität der Polarisierungssignale der Valeriansäure zu verstärken, können unterschiedliche Ansätze in Betracht gezogen werden. Die Hydrierung zum Einfachbindungssystem kann unter Einsatz der Doppelbindung (4-Pentensäure) als Startsubstrat durchgeführt werden. Um abzuschätzen, inwieweit sich die Intensität der Polarisierungssignale dabei ändert, wurde eine weitere Messung mit der 4-Pentensäure unter den gleichen experimentellen Bedingungen in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators durchgeführt. Das ¹H-NMR-Spektrum im unteren Bereich der Abbildung 4.19 zeigt das zweite Hydrierexperiment zu diesem Versuch. Es wird deutlich, dass der Einsatz der direkten Vorstufe (4-Pentensäure) zu intensitätsstärkeren Polarisierungssignalen auf der Valeriansäure führt. In diesem Experiment lassen sich die Signalverstärkungen für die gebildete CH₂- und für die CH₃-Gruppe der Valeriansäure ermitteln und mit einem Faktor von 4 (H^{*}_b, δ = 1,35 ppm) und 3 (H^{*}_a, δ = 0,90 ppm) angeben. Im Vergleich zu dem vorherigen Experiment befindet sich kein Gemisch in der Probenlösung und der [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator hydriert die 4-Pentensäure direkt zu dem Zielprodukt. Durch den Einsatz der direkten Vorstufe kann die Intensität der PHIP-Signale der Valeriansäure in diesem Experiment verstärkt werden. Jedoch ist der erzielte Verstärkungsfaktor auf der Einfachbindung durch die verringerte Umsatzrate im Vergleich zur Doppelbindung generell um ein vielfaches geringer. Aus diesem Grund erweist sich der Einsatz der 4-Pentensäure als Startsubstrat unter den hier vorhandenen Messbedingungen und der Zielstellung als nachteilig.

An dieser Stelle soll auf das ^{13}C -NMR-Spektrum der Hydrierung der 4-Pentinsäure, in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators, erläutert werden. Abbildung 4.20 zeigt die erfolgreiche Polarisationsübertragung auf die Kohlenstoffkerne der 4-Pentensäure nach dem ersten Hydrierexperiment. Anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums kann nachgewiesen werden, dass sich die Polarisation, hier ohne die FC-Methode und ohne Erwärmung der Probe erzeugt, über die gesamte Kettenlänge bis hin zur Carboxygruppe übertragen lässt.

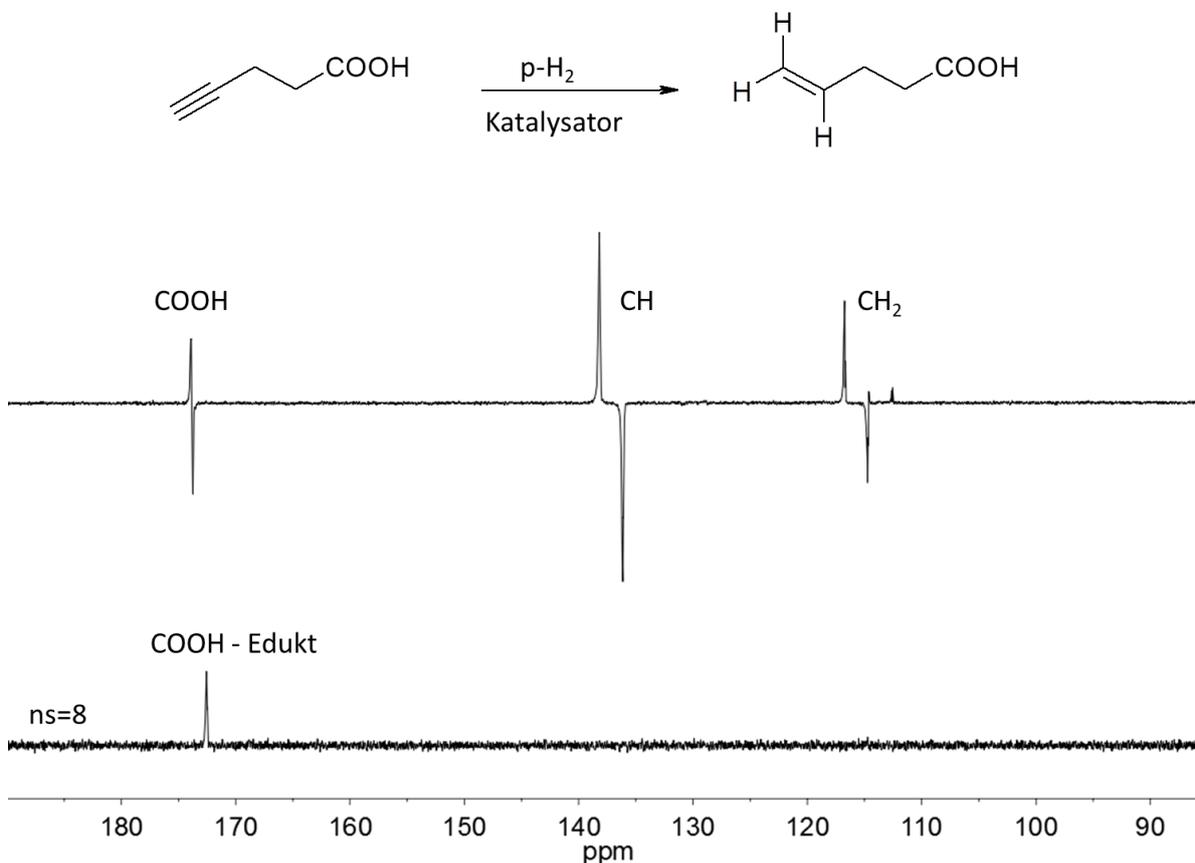


Abbildung 4.20: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C - PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalzuordnungen der Anti-Phasen-Signale (SE: CH = 506, CH₂ = 304, COOH = 115). Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen mit acht Mittelungen und $d_1 = 100$ s.

Die Signalverstärkungen der gebildeten CH- ($\delta = 137,3$ ppm) und CH₂-Gruppe ($\delta = 114,8$ ppm) können mit einem Faktor von 506 bzw. 304 sowie das Carbonylkohlenstoffatom ($\delta = 173,8$ ppm) mit einem Faktor von 115 angegeben werden. Der Ausschnitt des thermischen ^{13}C -NMR-Spektrums, das mit acht Mittelungen und einer Repetitionszeit von 100 s aufgenommen wurde, zeigt das Eduktesignal der Carboxygruppe der 4-Pentinsäure bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 172,5$ ppm.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der ersten Hydrierexperimente der 4-Pentensäure sehr hohe Signalverstärkungen sowohl im ^1H -NMR- als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum mit der erfolgreichen Detektion des Anti-Phasen-Signals auf dem Carbonylkohlenstoffatom. In diesem Zusammenhang konnte auch ohne den Einsatz der FC-Methode ein Verstärkungsfaktor von 115 erzielt und der Polarisationstransfer über die gesamte Kettenlänge bis hin zur COOH-Gruppe nachgewiesen werden. Da die Hydrierreaktion unter ALTADENA-Bedingungen gestartet wurde, ist davon auszugehen, dass die beteiligten Kerne eine starke Kopplung aufweisen. Letztendlich erweisen sich

die langen Relaxationszeiten des Carbonylkohlenstoffatoms und der effektive Polarisationstransfer in den Hydrierexperimenten als äußerst vorteilhaft für die erhaltenen Signalverstärkungen der 4-Pentensäure in Aceton-d₆.

Hyperpolarisation in Aceton-d₆ und in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators

Für einen ersten Vergleich wurde die 4-Pentensäure bei identischer Versuchsdurchführung mit einem zweiten Katalysatorsystem (Ferrocen-Katalysator) auf ihre Hydrierbarkeit in Aceton-d₆ hin untersucht. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren aus dieser Messreihe sind in den Abbildungen 4.21 und 4.22 dargestellt und die Ergebnisse der berechneten Signalverstärkungen mit dem zweiten Katalysator in Tabelle 4.3 protokolliert. Die berechnete Signalüberhöhung im ¹H-NMR-Spektrum ergibt Faktoren von 38 (CH₂-Gruppe, 5,0 ppm) und 57 (CH-Gruppe, 5,8 ppm).

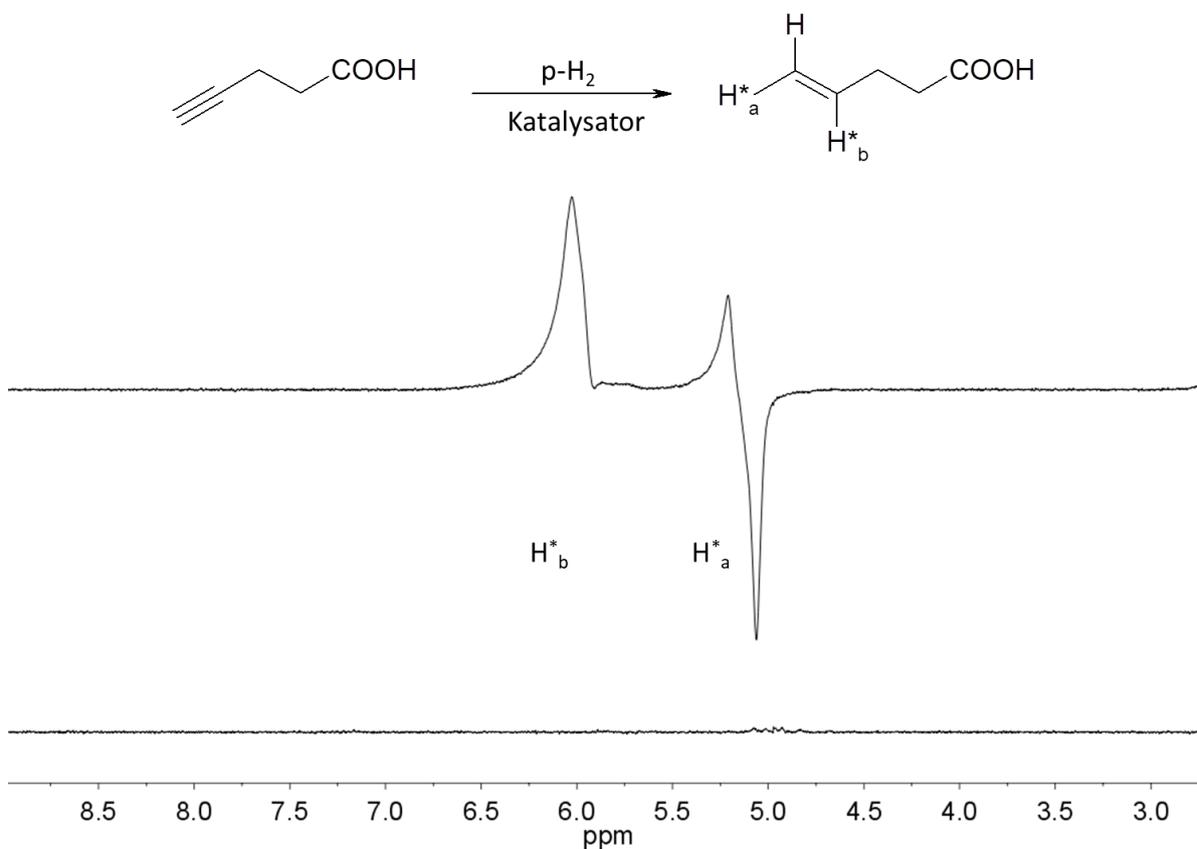


Abbildung 4.21: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentensäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H_a^{*} und H_b^{*} (SE: H_a^{*} = 38, H_b^{*} = 57). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Für das dazugehörige ¹³C-NMR-Spektrum, das ohne FC und ohne Erwärmung der Probe aufgenommen wurde, kann ein Signalverstärkungsfaktor von 48 (CH₂-Gruppe, 115 ppm) und 34 (CH-Gruppe, 137 ppm) ermittelt werden. Bereits anhand des ¹H-NMR-Spektrums kann eine verringerte Umsatzrate der Hydrierung zur 4-Pentensäure in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators festgestellt werden. Dies wirkt sich auch auf den Polarisationstransfer von den ¹H- auf die ¹³C-Kerne im Molekül aus. Ungeachtet dessen kann im ¹³C-NMR-Spektrum (Abbildung 4.22) auch ohne den Einsatz der FC-Methode ein Transfer über die gesamte Kettenlänge mit den zu detektierenden Anti-Phasen-Signalen des Carbonylkohlenstoffatoms beobachtet werden, was für einen effektiven Polarisationstransfer spricht. Der direkte Vergleich zwischen den Signalverstärkungen zeigt jedoch,

dass der $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator für die Hydrierexperimente mit der 4-Pentinsäure besser geeignet ist und zu intensitätsstärkeren Polarisationsignalen mit Verstärkungsfaktoren von bis zu 506 für den ^{13}C -Kern führt.

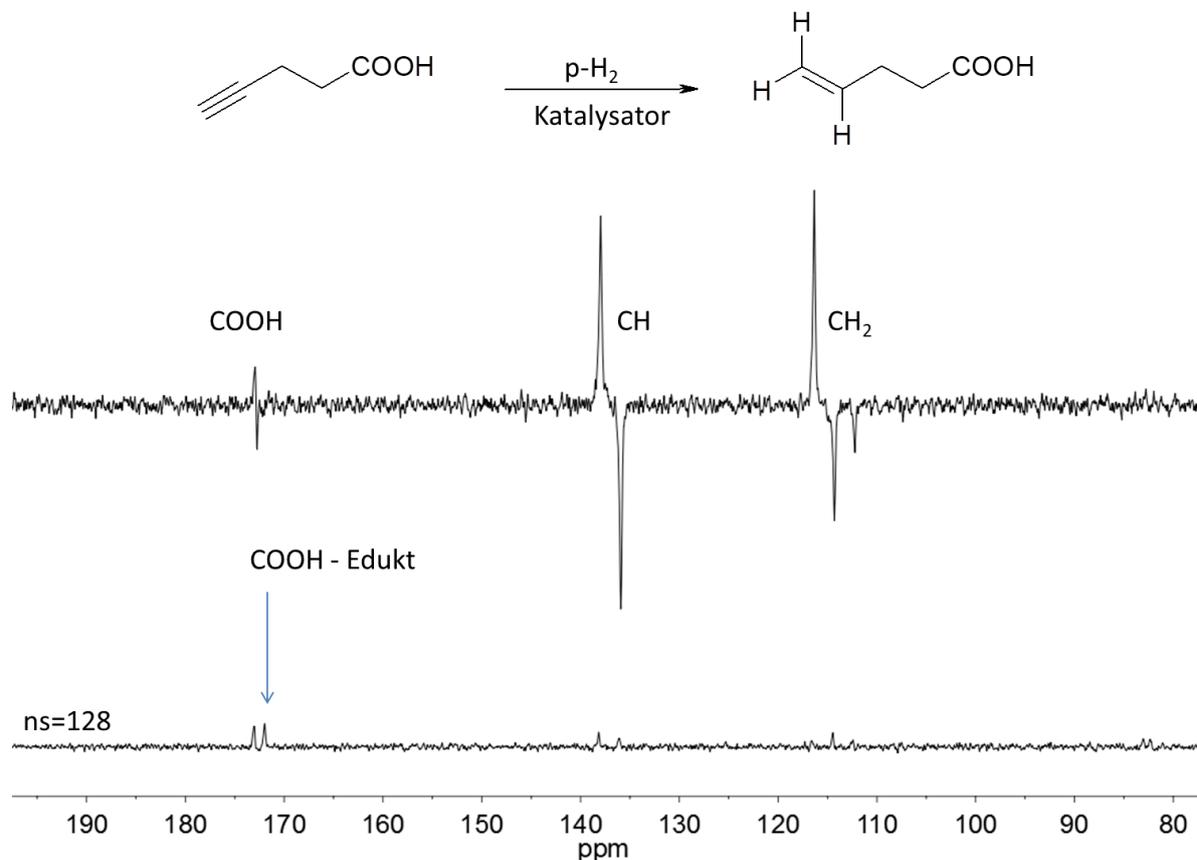


Abbildung 4.22: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit den entsprechenden Signalzuordnungen (SE: CH = 48, CH₂ = 34, COOH = 8). Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen mit 128 Mittelungen und $d_1 = 100$ s.

Um die Messbedingungen zu optimieren und die größtmögliche Polarisation in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zu detektieren, wurden die nachfolgenden NMR-Experimente mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator durchgeführt. Des Weiteren sollte getestet werden, inwiefern sich die 4-Pentinsäure mit diesem Katalysatorsystem auch in anderen Lösungsmitteln hydrieren lässt und vergleichbare Überhöhungsfaktoren analog zu den Hydrierexperimenten in Aceton- d_6 zu erzielen sind.

Hyperpolarisation in Ethanol- d_6 und in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators

Als zweites in dieser Studie verwendetes Lösungsmittel für die Hydrierung der 4-Pentinsäure wurde Ethanol- d_6 ausgewählt. Ethanol eignet sich als Lösungsmittel für die Hydrierversuche, da es in sehr geringen Mengen körperverträglich ist und in Kombination mit Wasser als Reaktionslösung für zukünftige Anwendungen genutzt werden könnte. Zunächst wurde die 4-Pentinsäure in 2 ml reinem Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators analog zu den vorherigen Experimenten NMR-spektroskopisch analysiert. Das Ergebnis des ersten Hydrierexperimentes aus dieser Messreihe ist in Abbildung 4.23 dargestellt. Neben den Produktsignalen der 4-Pentensäure lassen sich im dazugehörigen thermischen Spektrum (siehe Abbildung 4.23 unten) die Lösungsmittelsignale ($\delta = 3,56$ ppm, $\delta = 5,29$ ppm) detektieren. Im ^1H -PHIP-NMR-Spektrum (siehe

Abbildung 4.23 oben) sind die Signale des Lösungsmittels aufgrund der intensitätsstarken Polarisierung des Doppelbindungssystems jedoch nicht zu erkennen. Die starken Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe des Doppelbindungssystems lassen sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4,97$ ppm, $\delta = 5,07$ ppm und $\delta = 5,83$ ppm erfassen. Die berechneten Signalverstärkungen betragen für die CH_2 -Gruppe (H_a^* bei $\delta = 4,97$ ppm und des nicht addierten Wasserstoffs bei $\delta = 5,07$ ppm) 263 und für das Anti-Phasen-Signal des addierten Wasserstoffs der gebildeten CH -Gruppe (H_b^* , $\delta = 5,83$ ppm) 350.

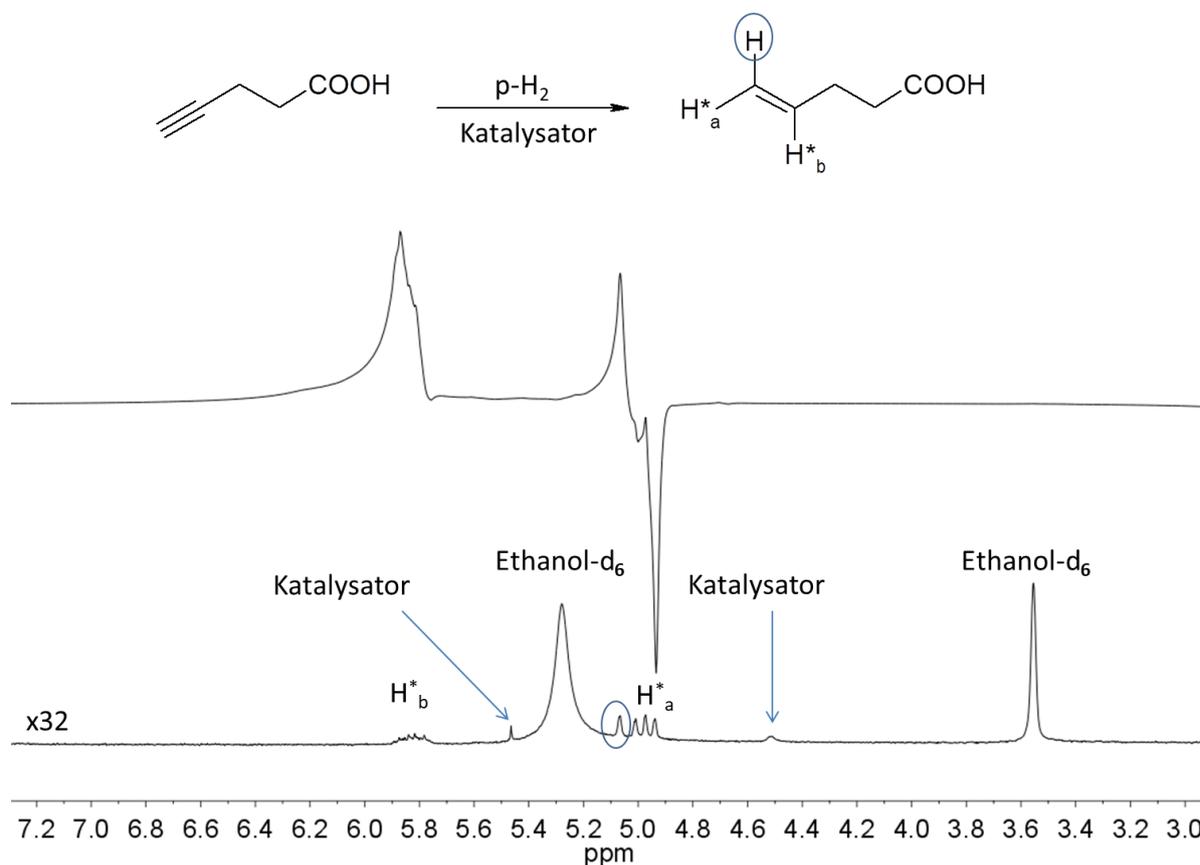


Abbildung 4.23: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol-d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-CHIP-NMR}$ -Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}_a^* = 263$, $\text{H}_b^* = 350$). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 32-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen dargestellt.

Im Vergleich zu den Verstärkungsfaktoren der Hydrierung der 4-Pentinsäure in Aceton-d_6 (siehe Abbildung 4.18) lässt sich für die Hydrierung in Ethanol-d_6 feststellen, dass der Überhöhungsfaktor der CH -Gruppe ein analoges Ergebnis liefert, jedoch ist der Verstärkungsfaktor der CH_2 -Gruppe mit 263 nur etwa halb so groß. Inwiefern sich dieser Unterschied auch auf den Polarisationstransfer von ^1H - auf die ^{13}C -Kerne auswirkt, wurde in einem nachfolgenden Hydrierexperiment untersucht.

Das dazugehörige $^{13}\text{C-CHIP-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 4.24) weist starke Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe der 4-Pentensäure auf. Die gebildete CH -Gruppe, die bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 136,6$ ppm zu detektieren ist, besitzt in dieser Messung die größte Signalverstärkung mit einem Faktor von 604. Für die benachbarte CH_2 -Gruppe ($\delta = 115,8$ ppm) kann ein Überhöhungsfaktor von 262 berechnet werden. Die Polarisierung wird auch in Ethanol-d_6 ohne die FC-Methode über die gesamte Alkankette bis auf das

Carbonylkohlenstoffatom ($\delta = 174,8$ ppm) transferiert. Für die COOH-Gruppe lässt sich ein Überhöhungsfaktor von 100 berechnen.

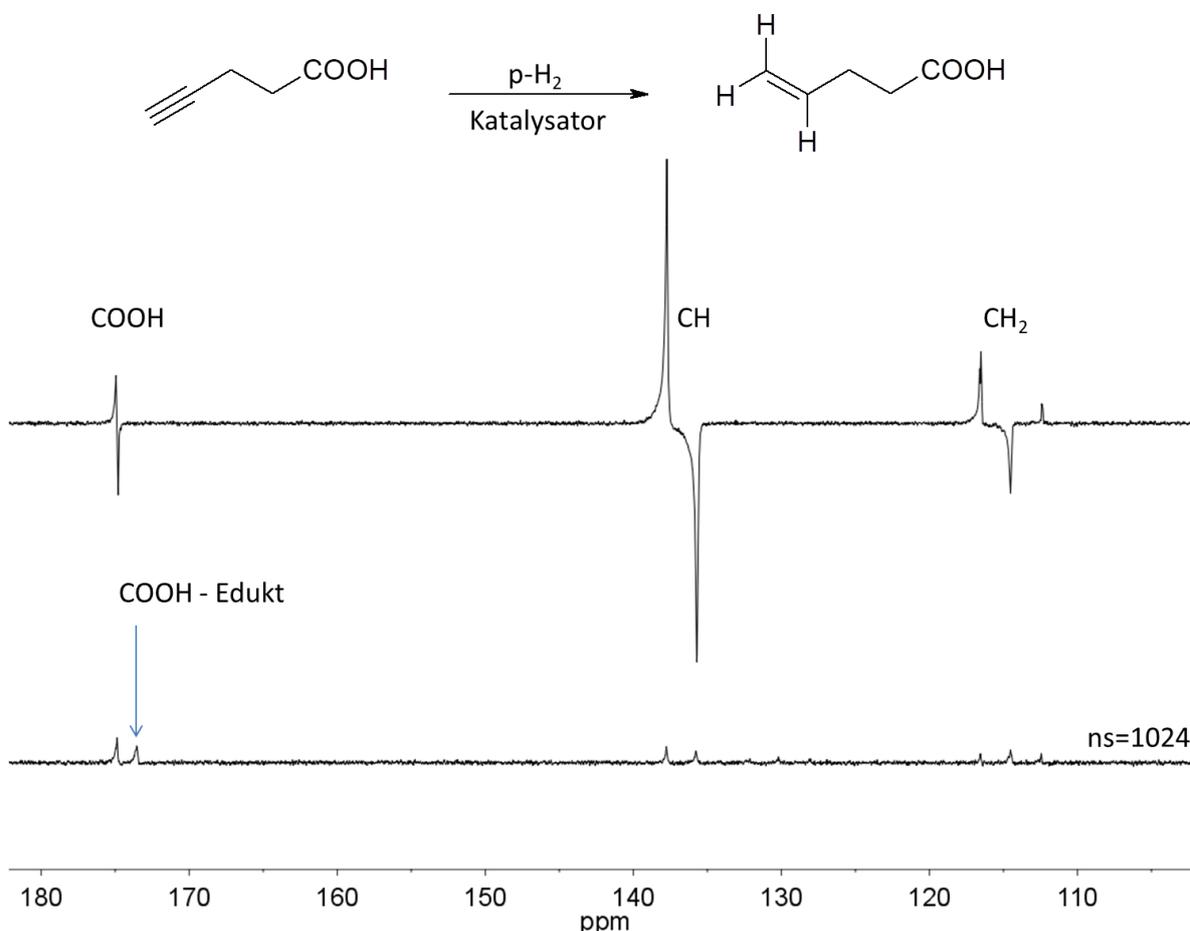


Abbildung 4.24: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit den entsprechenden Signalzuordnungen (SE: CH = 604, CH₂ = 262, COOH = 100). Unten: thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen mit 1024 Mittelungen und $d_1=100$ s.

Die Verstärkungsfaktoren aus dem Hydrierexperiment der ^{13}C -PHIP-Messung in Ethanol- d_6 ähneln den Faktoren, die in Aceton- d_6 (siehe Abbildung 4.20) erreicht werden konnten. Der Unterschied der Signalverstärkung in den ^1H -NMR-Spektren (siehe Abbildung 4.18 und 4.23) lässt sich deshalb nur mit der Reaktionsführung erklären, die unter den gegebenen Bedingungen nicht exakt beeinflusst werden konnte. Auch in Ethanol- d_6 kann ein effektiver Polarisationstransfer von den ^1H - auf die ^{13}C -Kerne, ohne den Einsatz der FC-Methode, mit dem gleichem Ergebnis betreffend der Signalverstärkung der COOH-Gruppe nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich der verwendete $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator für die Hydrierung der 4-Pentinsäure sowohl in Aceton- d_6 als auch in Ethanol- d_6 sehr gut eignet.

Nachfolgend soll festgestellt werden, ob die Hydrierung der 4-Pentinsäure mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator auch in Lösungsmittelgemischen gelingt und wie sich in diesen Fällen die Intensität der Polarisationsignale verändert. Im Hinblick auf eine mögliche biologische Anwendung wurden die Lösungsmittel für die Hydrierversuche nachfolgend weiter angepasst. In diesem Zusammenhang wurde die Hydrierbarkeit der 4-Pentinsäure in verschiedenen Alkohol-

Wassergemischen studiert. Ungeachtet der Tatsache, dass Methanol nicht körperverschlinglich ist, soll es dennoch für einen Vergleich in dieser Messreihe zum Einsatz kommen.

Hyperpolarisation in einem Methanol-d₄/D₂O-Gemisch und in Gegenwart des Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators

Die erste Hydrierreaktion erfolgte in einem Methanol-d₄/D₂O-Gemisch, im Verhältnis 0,8 ml Methanol-d₄ zu 1,2 ml D₂O in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Das nach dem ersten Hydrierexperiment erhaltene ¹H-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.25) zeigt die PHIP-typischen Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe des gebildeten Doppelbindungssystems der entstandenen 4-Pentensäure. Nach diesem Hydrierschritt sind keine sichtbaren Signale im thermischen Spektrum zu detektieren, weshalb die hier angegebenen Signalverstärkungen als Minimalwert betrachtet werden müssen. Der Überhöhungsfaktor für die gebildete CH₂-Gruppe (H^{*}_a, δ = 5,08 ppm) beträgt nach dem ersten Hydrierexperiment 68 und für das Anti-Phasen-Signal des addierten Wasserstoffs der gebildeten CH-Gruppe (H^{*}_b, δ = 5,95 ppm) ergibt sich ein Faktor von 44. Der unverkennbare Unterschied der Signalintensitäten zu den vorangegangenen Hydrierversuchen in Aceton-d₆ oder Ethanol-d₆, ergibt sich aus der verringerten Umsatzrate bei der Hydrierung der 4-Pentensäure in dem Alkohol-Wassergemisch. Die Löslichkeit des Wasserstoffs nimmt in dem Lösungsmittelgemisch durch die Verwendung von D₂O deutlich ab.

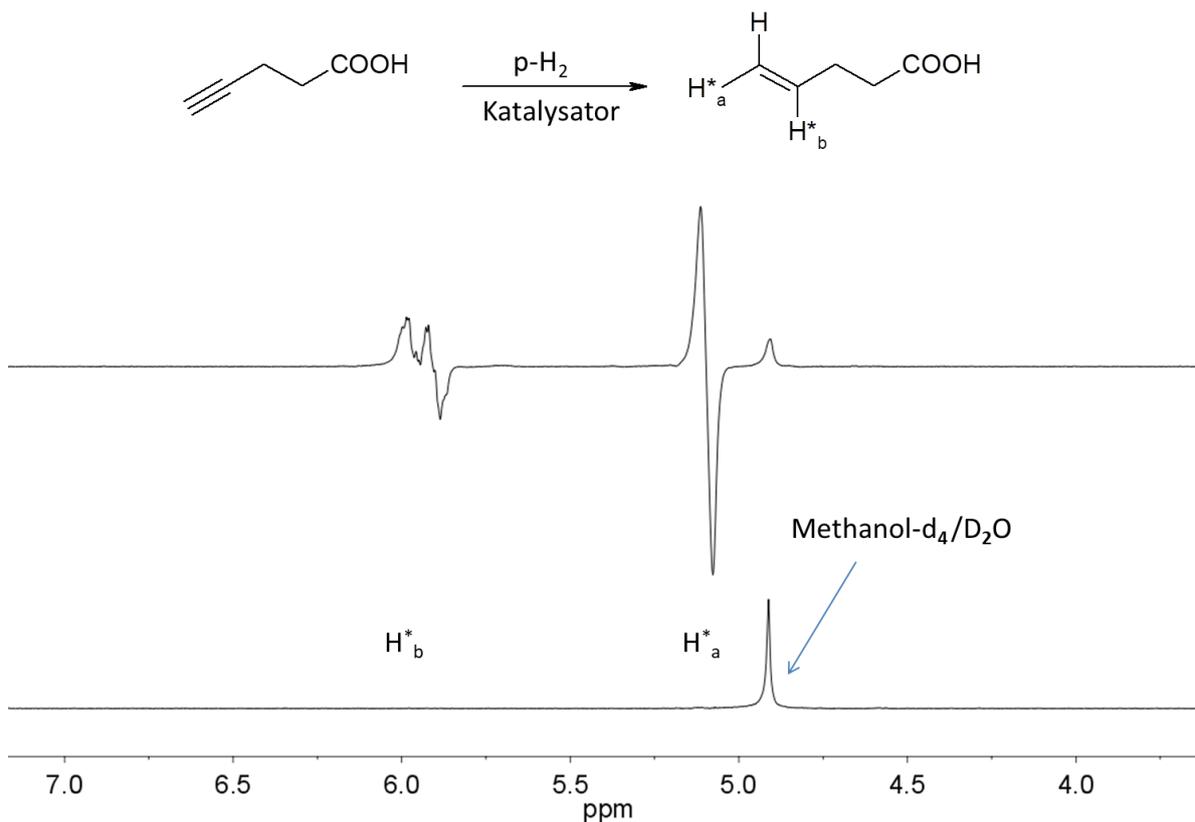


Abbildung 4.25: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentensäure in Methanol-d₄/D₂O in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H- PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b (SE: H^{*}_a = 68, H^{*}_b = 44). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Es zeigt sich jedoch, dass die Durchführung mehrmaliger Hydrierexperimente mit dem verwendeten Katalysator durchaus gelingt und belegt damit die Hydrierfähigkeit des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators in diesem Alkohol-Wassergemisch. Auf die Weiterhydrierung zum

78

Einfachbindungssystem wurde an dieser Stelle jedoch verzichtet, da sich die Signalintensitäten, wie zu Beginn des Kapitels erläutert (siehe Abbildung 4.19), erheblich verringert.

Erfahrungsgemäß ist der Einsatz von wasserlöslichen Katalysatoren durch die teilweise starke Schaumbildung während der Aktivierung der Reaktion nachteilig für die Hydrierversuche. Der Vorteil des verwendeten $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators gegenüber wasserlöslichen Katalysatoren ist das Ausbleiben der Schaumbildung im Probenröhrchen auch nach mehrmaligen Hydrierexperimenten. Dies ermöglicht eine zeitnahe Detektion und besser aufgelöste NMR-Spektren nach Einbringung des Probenröhrchens in das NMR-Spektrometer.

Inwieweit sich die Polarisierung der 4-Pentensäure in dem Alkohol-/Wassergemisch (0,8 ml/1,2 ml) von den ^1H - auch auf die ^{13}C -Kerne übertragen lässt, soll an dieser Stelle geklärt werden. Abbildung 4.26 zeigt den Ausschnitt der ^{13}C -PHIP-NMR-Spektren der Hydrierung der 4-Pentensäure mit Parawasserstoff nach dem zweiten und dem dritten Hydrierexperiment. Ein Transfer auf den NMR-aktiven Kohlenstoffkern konnte zunächst nur mit schwachen Polarisierungssignalen auf der CH-Gruppe der gebildeten 4-Pentensäure beobachtet werden. Das dazugehörige ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment (siehe Abbildung 4.26 oben) zeigt die kleinen Anti-Phasen-Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 136,6$ ppm. Die Signalverstärkung im Spektrum kann demzufolge nur für die CH-Gruppe der 4-Pentensäure mit einem Faktor von 5 ermittelt werden. Die erfolgreiche Detektion der Anti-Phasen-Signale im ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum erfolgte durch die vorherige Erwärmung der Lösung im Wasserbad auf ca. 50 °C (siehe Abbildung 4.26 unten) schließlich nach dem dritten Hydrierexperiment. In diesem Experiment wird die Polarisierung nachweislich vom Hydrierzentrum über die Alkankette bis hin zur Carboxygruppe ($\delta = 173,8$ ppm) transferiert. Die Signalverstärkungsfaktoren der NMR-aktiven Kohlenstoffkerne betragen 18 und 7 für die gebildete CH- ($\delta = 136,6$ ppm) und CH_2 -Gruppe ($\delta = 115,8$ ppm) sowie 5 für das Carbonylkohlenstoffatom ($\delta = 173,8$ ppm) am Ende der Alkankette.

Dass die 4-Pentensäure mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator auch in Lösungsmittelgemischen wie Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ im Verhältnis von 0,8 ml zu 1,2 ml hydrierbar ist, konnte anhand der betreffenden ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgreich nachgewiesen werden. Hier konnte ein gelungener Polarisierungstransfer auch ohne die FC-Methode, jedoch durch den Einsatz eines Wasserbades und die Erwärmung der Lösung auf ca. 50 °C belegt werden. Mit dieser Methode konnte die Umsatzrate für die Hydrierexperimente in dem Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ -Gemisch stark gesteigert und schließlich verhältnismäßig gute Signalverstärkungen auf den ^{13}C -Kernen beobachtet werden. Obwohl die PHIP-typischen Anti-Phasen-Signale der 4-Pentensäure sowie ein gelungener Polarisierungstransfer detektiert werden konnten, zeigt der Vergleich zu den vorherigen Hydrierexperimenten in Aceton- d_6 sowie in Ethanol- d_6 jedoch, dass die Überhöhungsfaktoren sowohl auf den ^1H - als auch auf den ^{13}C -Kernen insgesamt deutlich geringer ausfallen, was für eine verringerte Umsatzrate der Hydrierreaktion durch die Verwendung von D_2O spricht.

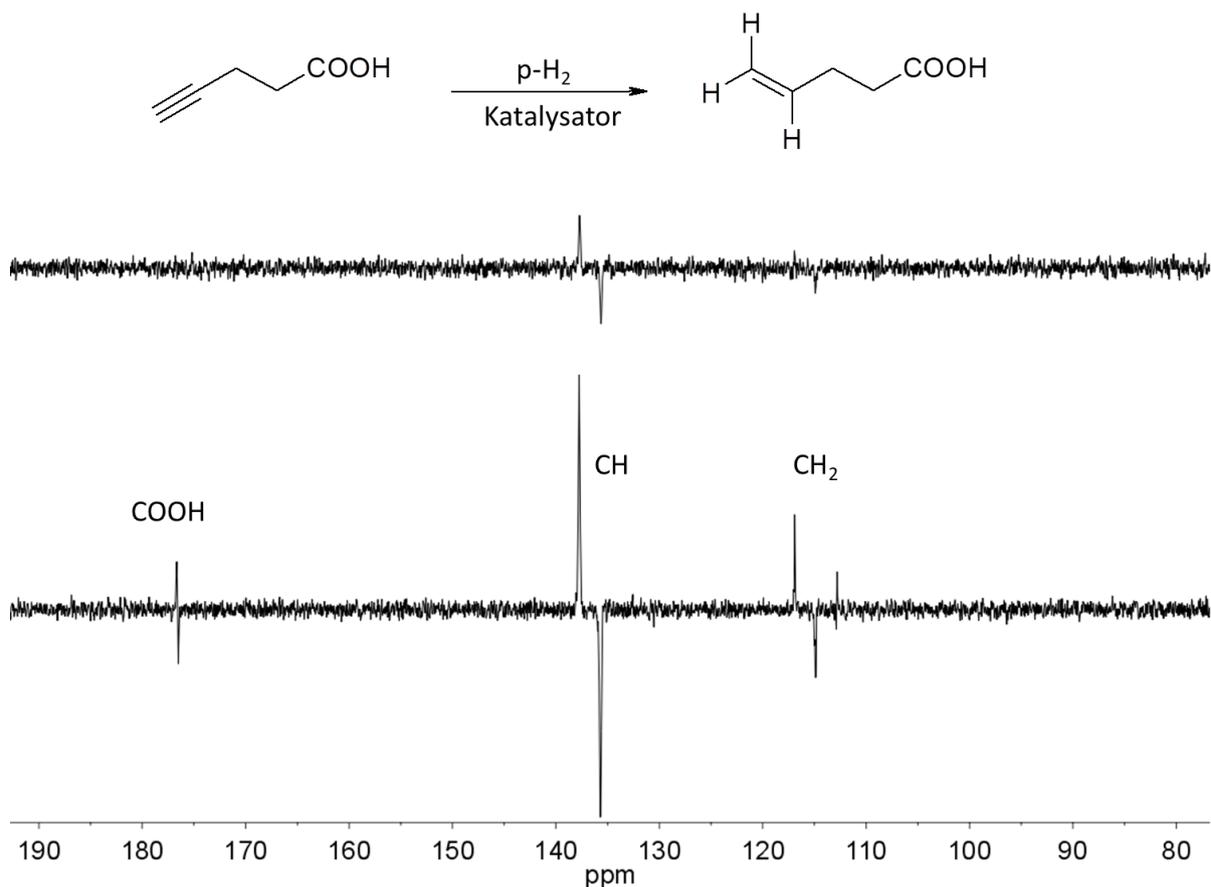


Abbildung 4.26: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Methanol- d_4 / D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C - PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment (SE: CH = 5). Unten: ^1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment mit den entsprechenden Signalzuordnungen (SE: CH = 18, CH_2 = 7, COOH = 5) nach Erwärmung im Wasserbad auf ca. 50 °C.

Hyperpolarisation in einem Ethanol- d_6 / D_2O -Gemisch und in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators

Wie sich die 4-Pentinsäure mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator in einem anderen Alkohol-Wassergemisch verhält, soll an dieser Stelle diskutiert werden. In den vorangegangenen Hydrierexperimenten in Ethanol- d_6 wurden intensitätsstarke Polarisationssignale sowohl auf den ^1H - als auch auf den ^{13}C -Kernen erkannt. Aus diesem Grund wurde ein Ethanol- d_6 / D_2O -Gemisch für das nachfolgende Experiment verwendet. Dazu wurde der Anteil des in der Lösung vorliegenden D_2O auf 1,5 ml erhöht und mit 0,5 ml Ethanol- d_6 vermischt. Abbildung 4.27 zeigt die ^1H -NMR-Spektren der zweiten Hydrierreaktion der 4-Pentinsäure in dem Lösungsmittelgemisch in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Da sich das Signal des addierten Wasserstoffs, (H^*_a , $\delta = 4,96$ ppm) mit dem Lösungsmittelsignal ($\text{HDO}/\text{H}_2\text{O}$, $\delta = 4,80$ ppm) überlagert, ist eine genaue Bestimmung der Signalverstärkung nicht möglich. Jedoch lässt sich der Überhöhungsfaktor für den addierten Wasserstoff der entstandenen CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 5,79$ ppm) berechnen. Dieser Wert liegt mit 73 in der gleichen Größenordnung wie die Signalverstärkung der übertragenen Wasserstoffe in dem vorangegangenen Hydrierexperiment im Methanol/ D_2O -Gemisch (siehe Abbildung 4.25).

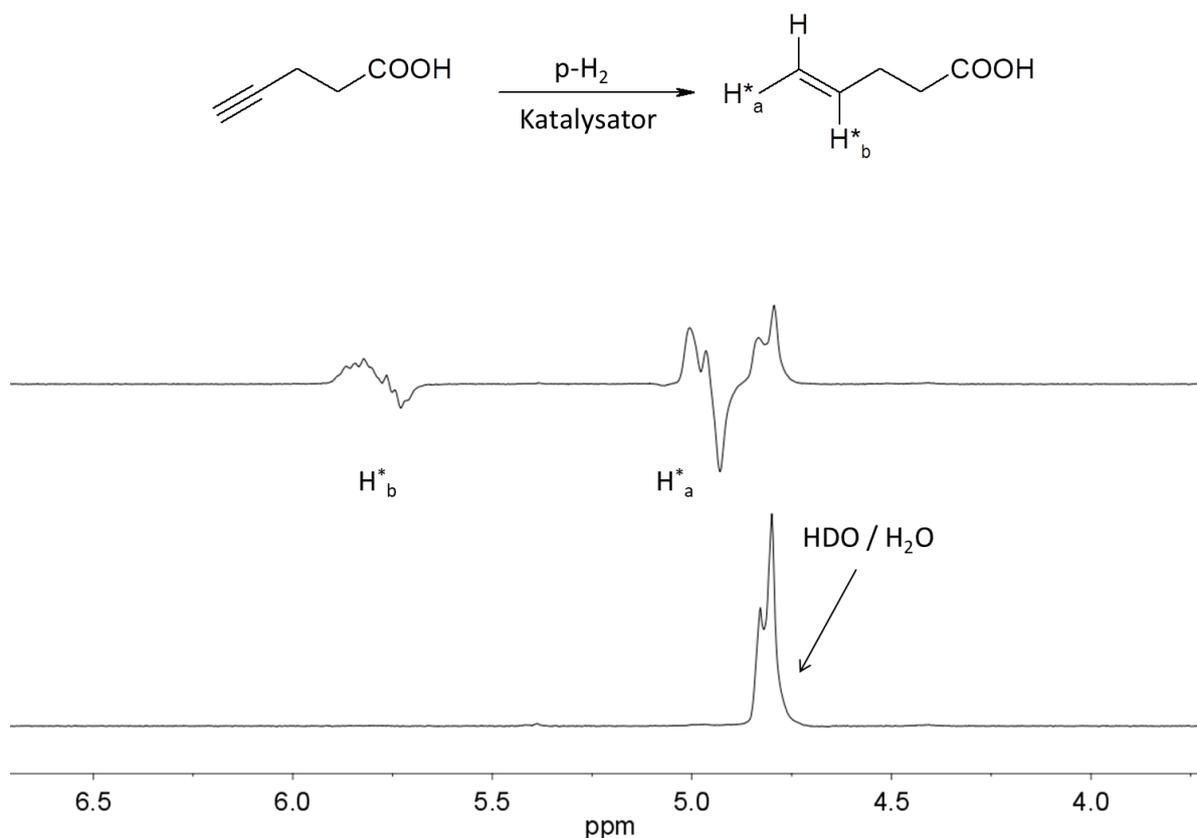


Abbildung 4.27: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in Ethanol- $d_6/\text{D}_2\text{O}$ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-NMR}$ -Verlaufsspektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b (SE: H^*_a keine SE Angabe möglich wegen der Überlagerung mit dem Lösungsmittelsignal, $\text{H}^*_b = 73$). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Da sich die Signalverstärkungen der CH-Gruppe in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ähneln, ist zunächst ein entsprechender Polarisationstransfer auf die ^{13}C -Kerne zu erwarten. Jedoch können weder durch Erwärmung der Probenlösung im Wasserbad noch mit Hilfe der FC-Methode Anti-Phasen-Signale der NMR-aktiven Kohlenstoffkerne in dem verwendeten Lösungsmittelgemisch nachgewiesen werden. Da sich jedoch PHIP-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum feststellen lassen, muss davon ausgegangen werden, dass der Polarisationstransfer auf die NMR-aktiven Kohlenstoffkerne in diesem Lösungsmittelgemisch nicht effektiv stattfindet und die Detektion der ^{13}C -Kerne aus diesem Grund ausbleibt. Der hohe Anteil von D_2O im Lösungsmittelgemisch setzt die Wasserstofflöslichkeit derart stark herab, dass die Umsatzrate der Hydrierreaktion deutlich verringert wird. Ein vergleichbares Hydrierexperiment wurde in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators durchgeführt. Das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann in der Abbildung 9.108 im Anhang entnommen werden und zeigt auf der CH-Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,79$ ppm ein Signalverstärkungsfaktor von 49. Das Ergebnis fällt damit etwas geringer aus als in dem Hydrierexperiment mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator. Auch mit dem Ferrocen-Katalysator konnte kein erfolgreicher Polarisationstransfer auf die NMR-aktiven Kohlenstoffkerne nachgewiesen werden. Die Hydrierexperimente im wässrigen Medium legen dar, dass der Einsatz des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators sowie des Ferrocen-Katalysators in Alkohol-Wassergemischen limitiert ist.

Um die Lösung physiologisch verträglicher zu gestalten und zu prüfen, ob sich die 4-Pentinsäure in reinem D_2O hydrieren lässt, wurde die Hydrierbarkeit des Substrats abschließend in D_2O studiert.

Hierzu wurden zwei verschiedene Katalysatorsysteme verwendet, wobei eines davon käuflich zu erwerben ist und der andere Katalysator im Labor hergestellt wurde. Inwiefern sich die 4-Pentinsäure in D₂O hydrieren lässt und welcher Katalysator in diesem Fall am besten für die Hydrierexperimente geeignet ist, soll nachfolgend diskutiert werden.

Hyperpolarisation in D₂O und in Gegenwart des RhCl(P(PhSO₃⁻)₃·3Na⁺)₃-Katalysators

Die erste Hydrierexperiment der 4-Pentinsäure in Gegenwart des RhCl(P(PhSO₃⁻)₃·3Na⁺)₃-Katalysators wurde in 2 ml D₂O durchgeführt. Dieses Katalysatorsystem ist in kristalliner Form erwerbbar und hat den Vorteil, verglichen mit anderen Hydrierexperimenten (siehe Abbildung 4.29), dass sich während der ersten Hydrierexperimente nahezu kein Schaum bildet. Das Ergebnis des zweiten Hydrierexperimentes ist in Abbildung 4.28 dargestellt und zeigt den Ausschnitt des ¹H-PHIP-NMR-Spektrums mit den Anti-Phasen-Signalen der übertragenen Wasserstoffe der 4-Pentensäure. Da die thermischen Produktsignale im ¹H-NMR-Spektrum ohne Mittelungen kaum zu erkennen sind, müssen die berechneten Überhöhungsfaktoren als Minimalwert angesehen werden. Die Signalverstärkung für die gebildete CH₂-Gruppe (H^{*}_a, δ = 5,08 ppm und des nicht addierten Wasserstoffs, δ = 5,13 ppm) beträgt 28 und für das Anti-Phasen-Signal des addierten Wasserstoffs der gebildeten CH-Gruppe (H^{*}_b, δ = 5,86 ppm) ergibt sich ein Faktor von 15.

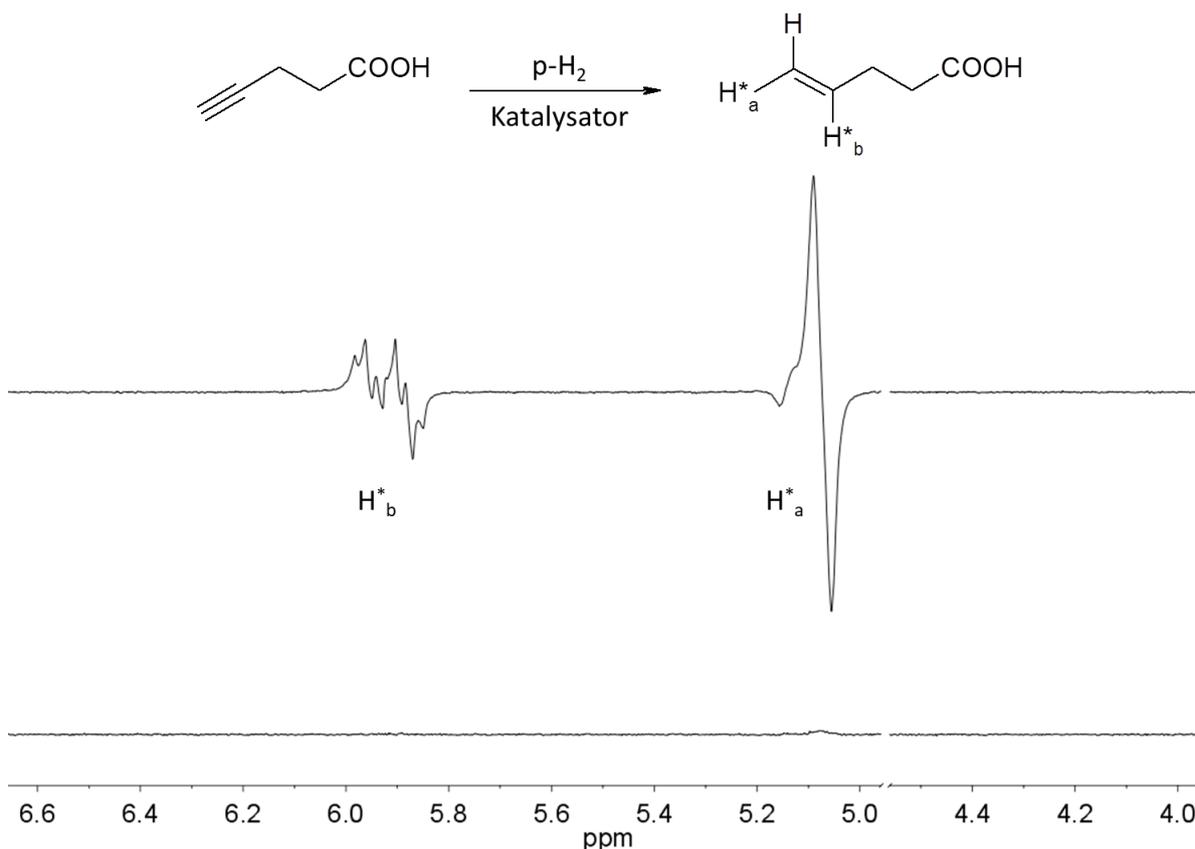


Abbildung 4.28: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in D₂O in Gegenwart des RhCl(P(PhSO₃⁻)₃·3Na⁺)₃-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b (SE: H^{*}_a = 28, H^{*}_b = 15). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Auch nach wiederholten Hydrierexperimenten konnte weder durch Erwärmung der Probe im Wasserbad noch mit Hilfe der FC-Methode eine erfolgreiche Übertragung der Polarisation auf den ¹³C-Kern beobachtet werden. Dies kann an den relativ schwachen Polarisationssignalen auf dem

Protonenkanal zurückzuführen sein, die durch die schlechte Löslichkeit des Wasserstoffs in D_2O die Umsatzrate der Hydrierreaktion der 4-Pentinsäure deutlich verringert.

Hyperpolarisation in D_2O und in Gegenwart des $[Rh(ppspb)(NBD)]BF_4$ -Katalysators

In einer zweiten Versuchsreihe wurde mit einem hergestellten wasserlöslichen Katalysator (synthetisiert nach [63]) gearbeitet. In dem Hydrierexperiment wurde die 4-Pentinsäure in 1 ml der $[Rh(ppspb)(NBD)]BF_4$ -Katalysatorlösung und 1 ml D_2O in einem NMR-Röhrchen von 10 mm Durchmesser zur Reaktion gebracht. Da die starke Schaumentwicklung, die während des Hydrierexperiments durch das Schütteln des Probenröhrchens entsteht, die Detektion von PHIP-Signalen im 1H -NMR-Spektrum erschwert, mussten mehrere Hydrierversuche durchgeführt werden, um eindeutige Polarisationsignale auf dem Doppelbindungssystem detektieren zu können. Die stärksten Anti-Phasen-Signale konnten schließlich nach dem dritten Hydrierexperiment im 1H -NMR-Spektrum erhalten werden (siehe Abbildung 4.29). Da die thermischen Produktsignale im 1H -NMR-Spektrum ohne Mittelungen kaum zu sehen sind, müssen die berechneten Überhöhungsfaktoren als Minimalwert angesehen werden. Die Signalverstärkungen der Wasserstoffe der gebildeten CH -Gruppe (H^*_b , $\delta = 5,81$ ppm) betragen 6 bzw. für das Anti-Phasen-Signal der gebildeten CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 5,02$ ppm und des nicht addierten Wasserstoffs, $\delta = 5,08$ ppm) 4.

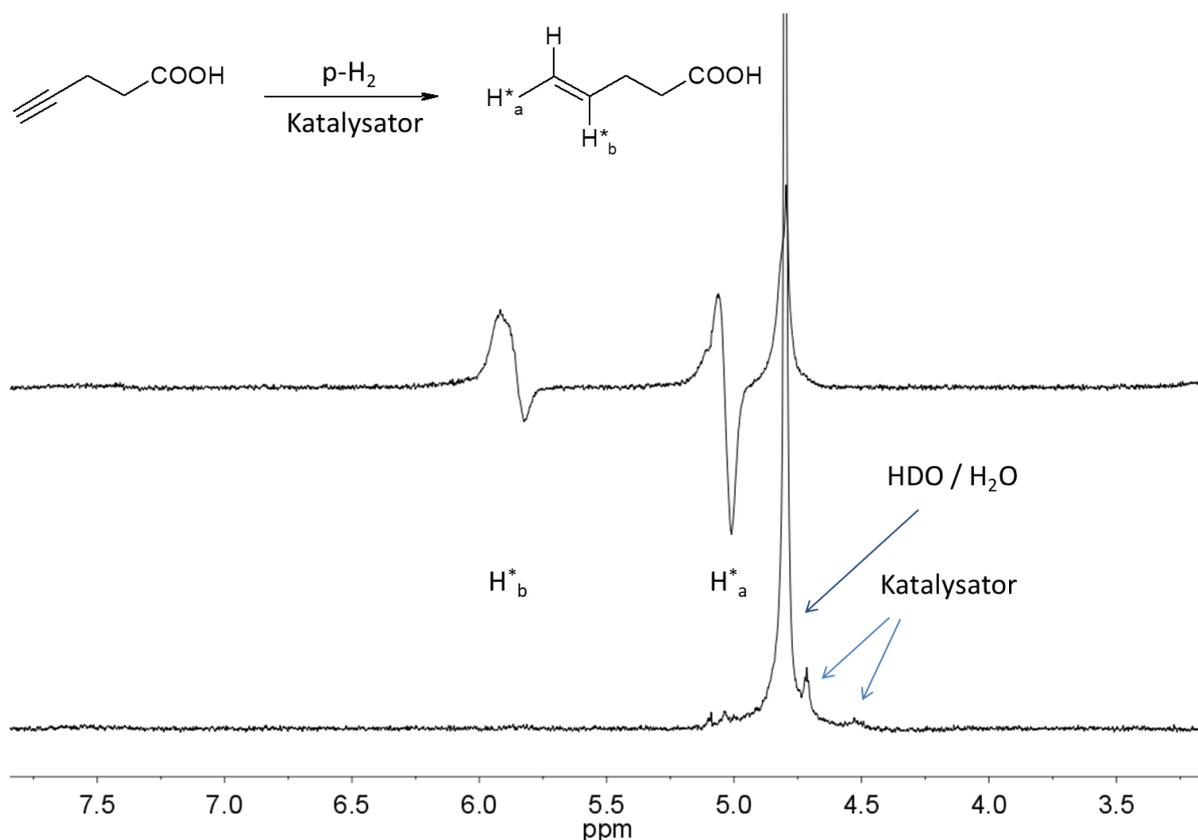


Abbildung 4.29: Ausschnitte der 1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in D_2O in Gegenwart des $[Rh(ppspb)(NBD)]BF_4$ -Katalysators. Oben: 1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment mit den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b (SE: $H^*_a = 4$, $H^*_b = 6$). Unten: thermisches 1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Aufgrund der geringen Überhöhungsfaktoren sowie der starken Schaumbildung während der Hydrierexperimente ist auch nach erfolgter Probenerwärmung und Verwendung der FC-Methode keine erfolgreiche Übertragung der Polarisation auf den ^{13}C -Kern zu beobachten.

Der direkte Vergleich der zwei wasserlöslichen Katalysatoren zeigt, dass sich der hergestellte $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysator aufgrund der starken Schaumentwicklung und der damit verbundenen schlechten Auflösung der NMR-Spektren nicht für die Hydrierung der 4-Pentinsäure in D_2O eignet. Bei den Hydrierexperimenten mit dem $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3 \cdot 3\text{Na}^+)_3$ -Katalysator können hingegen vergleichsweise gute Polarisationsignale der 4-Pentensäure detektiert werden. Durch die schlechte Wasserstofflöslichkeit und die stark verringerte Umsatzrate in D_2O sinkt die Signalverstärkung verglichen mit den Experimenten in den Alkohol-Wassergemischen jedoch deutlich.

Tabelle 4.3 fasst die Ergebnisse der ermittelten Verstärkungsfaktoren aus den Hydrierexperimenten der 4-Pentinsäure in den verschiedenen Katalysator- und Lösungsmittelkombinationen zusammen. Der Vergleich der untersuchten Hydrierkatalysatoren zeigt, dass sich der $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator für die Hydrierexperimente mit der 4-Pentinsäure am besten eignet. Die größten Signalverstärkungen sowohl für ^1H als auch ^{13}C lassen sich in Aceton- d_6 und Ethanol- d_6 erreichen. In diesem Fall ist die Intensität der Polarisation der übertragenen Wasserstoffe ausreichend hoch, um infolge zu einem effektiven Polarisationstransfer auf die Kohlenstoffkerne und damit vergleichbaren Signalverstärkungen zu führen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verteilung der Polarisation stark von der Umsatzrate beeinflusst wird. Bei entsprechend hoher Startpolarisation auf ^1H kann das Carbonylkohlenstoffatom in Anti-Phase detektiert werden, auch wenn keine direkte skalare Kopplung zu den übertragenen Wasserstoffen vorliegt. In diesem Fall kann die Polarisation ohne die FC-Methode oder der Erwärmung der Probenlösung über die gesamte Alkankette verteilt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Umsatzrate sehr von dem jeweilig verwendeten Lösungsmittel abhängt. Bei der Verwendung der Lösungsmittelgemische konnten nur in Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ positive Ergebnisse auf ^{13}C erzielt werden. In den Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ -Gemischen konnten hingegen weder unter Verwendung der FC-Methode noch durch Erwärmung der Probe im Wasserbad eine erfolgreiche Polarisation auf den NMR-aktiven Kohlenstoffkernen nachgewiesen werden. Hier sinkt die Löslichkeit des Wasserstoffs durch die Zugabe von D_2O so stark, dass kein effektiver Transfer der Polarisation auf den ^{13}C -Kern nachweisbar ist. Die geringeren oder sogar ausbleibenden Signalverstärkungen in den ^{13}C -NMR-Spektren bei Verwendung der Lösungsmittelgemische können somit direkt mit einer verringerten Umsatzrate in Verbindung gebracht werden. In Bezug auf die Signalausbeute kann bei der Verwendung von reinem D_2O außerdem festgestellt werden, dass die Löslichkeit des Wasserstoffs so drastisch sinkt, dass es infolgedessen zu sehr hohen Einbußen in der Signalintensität kommt. Im Hinblick auf die medizinische Anwendung sind jedoch u. a. physiologisch verträgliche Lösungen eine Bedingung für den Kontrastmitteleinsatz. Obwohl die verwendeten Alkohol-Wassergemische zunächst eine gute Alternative für die Hydrierversuche in reinem D_2O darstellen, können die vorliegenden Ergebnisse für ^{13}C nicht positiv bewertet werden.

Tabelle 4.3: Signalverstärkungen der ^1H - und ^{13}C -Signale der 4-Pentensäure in unterschiedlicher Katalysator-/Lösungsmittel-Kombinationen. * Überlagerung des D_2O -Signals mit dem hyperpolarisierten Signal der CH_2 -Gruppe der 4-Pentensäure bei $\delta = 5.0$ ppm, d. h. keine Angabe der Signalverstärkung möglich. Modifiziert nach [165].

Lösungsmittel (Katalysator)	Signalverstärkung ^1H Signal bei		Signalverstärkung ^{13}C Signal bei	
	5,0 ppm	5,8 ppm	115 ppm	137 ppm
Aceton- d_6 ([Rh(dppb)(COD)] BF_4)	542	353	304	506
Aceton- d_6 (Ferrocen-Katalysator)	38	57	48	34
D_2O (RhCl(P(PhSO $_3^-$) $_3 \cdot 3\text{Na}^+$) $_3$)	28	15	-	-
D_2O [Rh(ppspb)(NBD)] BF_4	4	6	-	-
Ethanol- d_6 ([Rh(dppb)(COD)] BF_4)	263	350	262	604
Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ([Rh(dppb)(COD)] BF_4)	*	73	-	-
Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ (Ferrocen-Katalysator)	*	49	-	-
Methanol- $\text{d}_4/\text{D}_2\text{O}$ ([Rh(dppb)(COD)] BF_4)	68	44	7	18

^1H - T_1 -Relaxationszeiten und ^1H -MR-Bildgebung der 4-Pentensäure

Im Zusammenhang mit den hohen Signalverstärkungen des Hydrierprodukts der 4-Pentensäure wurden zur weiteren Charakterisierung des Substrats die ^1H - T_1 -Relaxationszeiten der übertragenen Wasserstoffe der 4-Pentensäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln ermittelt. Hierzu wurde jeweils $5,1 \cdot 10^{-2}$ mmol der 4-Pentensäure in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser zunächst in verschiedenen Lösungsmitteln mit je 2 ml Probenvolumen in Gegenwart von $5,1 \cdot 10^{-3}$ mmol des [Rh(dppb)(COD)] BF_4 -Katalysators bzw. $2,2 \cdot 10^{-3}$ mmol des RhCl(P(PhSO $_3^-$) $_3 \cdot 3\text{Na}^+$) $_3$ -Katalysators hydriert. Nach Einstellung des thermischen Gleichgewichtszustandes wurden die ^1H - T_1 -Relaxationszeiten der 4-Pentensäure mit der Inversion-Recovery-Messung ermittelt. Da die größten Signalüberhöhungen in Aceton- d_6 sowie in Ethanol- d_6 erzielt wurden, erfolgte die Bestimmung der T_1 -Zeiten zunächst in diesen beiden Lösungsmitteln. Im Hinblick auf eine medizinische Anwendung wurden zusätzlich die ^1H - T_1 -Relaxationszeiten der 4-Pentensäure in D_2O bestimmt. Die Auswertung der Messdaten ist im Anhang in den Abbildungen 9.91 bis 9.99 grafisch dargestellt.

Die T_1 -Zeiten der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 wurden durch Inversion-Recovery-Messungen zu $T_1 = 9,2$ s für die gebildete CH_2 -Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,03$ ppm und $T_1 = 12,6$ s für die CH -Gruppe bei $\delta = 5,88$ ppm bestimmt (Abbildung 4.30).

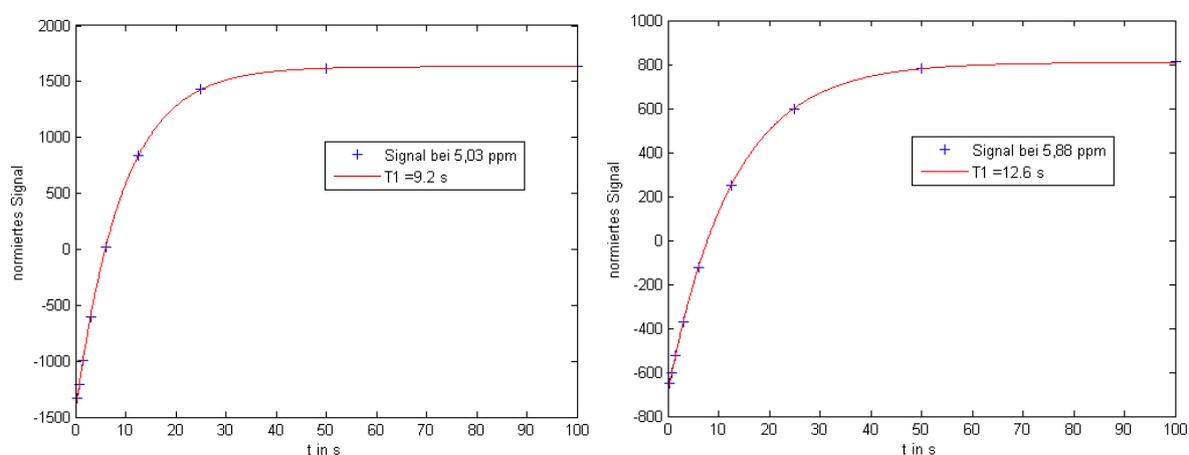


Abbildung 4.30: 1H - T_1 -Inversion-Recovery-Relaxationszeitmessungen und Bestimmung der thermischen Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,03$ ppm) und der CH -Gruppe ($\delta = 5,88$ ppm) der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[Rh(dppb)(COD)]BF_4$ -Katalysators.

Eine nachfolgende Inversion-Recovery-Messung der thermisch polarisierten Wasserstoffe der 4-Pentensäure in Ethanol- d_6 ergab Relaxationszeiten von $T_1 = 6,7$ s für die CH_2 -Gruppe bei $\delta = 4,97$ ppm und $T_1 = 9,0$ s für die CH -Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,83$ ppm. Die Ermittlung der Relaxationszeiten in D_2O erwies sich aufgrund der geringen Löslichkeit der 4-Pentensäure und dem damit verbundenen schlechten Signal-Rausch-Verhältnis als deutlich schwieriger. Verglichen mit den Messungen in Aceton- d_6 oder Ethanol- d_6 führte dieses Problem zu einem deutlich größeren Fehler in den Ergebnissen. Aufgrund dessen wurden die Relaxationszeiten wiederholt ermittelt. Für die thermisch polarisierten Wasserstoffe der 4-Pentensäure in D_2O wurden Relaxationszeiten von $T_1 = 5,1 \pm 0,2$ s (CH -Gruppe, $\delta = 5,86$ ppm) und $T_1 = 5,58 \pm 0,2$ s (CH_2 -Gruppe, $\delta = 5,08$ ppm) gefunden.

Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt wurde, können die Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Probe stark von denen der thermisch polarisierten Probe variieren.[38,46] Da in der vorliegenden Studie unter ALTADENA-ähnlichen Bedingungen gearbeitet wurde, kann eine Verlängerung der Relaxationszeiten der hyperpolarisierten Wasserstoffe nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurden zusätzlich zu den T_1 -Zeitbestimmungen der thermisch polarisierten Wasserstoffe die Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Wasserstoffe mit der Look-Locker-Methode ermittelt. Hierzu wurde die 4-Pentensäure wie oben beschrieben in Aceton- d_6 , Ethanol- d_6 und D_2O hydriert und anschließend die Relaxationszeitmessung der PHIP-polarisierten Probe durchgeführt. Das Ergebnis der ersten Look-Locker-Messung der Wasserstoffsignale der hyperpolarisierten 4-Pentensäure in Aceton- d_6 ist in Abbildung 4.31 dargestellt. Um die fortlaufende Hydrierreaktion im Spektrometer zu berücksichtigen, wurden die ersten zehn Datenpunkte von etwa 90 s aus der Relaxationszeitberechnung herausgelassen. Die PHIP-Relaxationszeiten können für die CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,03$ ppm mit 46 s und für die CH -Gruppe bei $\delta = 5,88$ ppm 43,9 s angegeben werden. Dieses Ergebnis steht mit vorangegangenen Experimenten in guter Übereinstimmung.[93 S.116ff] Die enormen Unterschiede in den Relaxationszeiten der hyperpolarisierten und der thermischen 1H - T_1 -Messungen machten weiterführende Untersuchungen notwendig. Um auszuschließen, dass es sich hierbei um ein Artefakt handelt, wurden vergleichbare Hydrierexperimente in einem NMR-

Röhrchen mit 5 mm Durchmesser durchgeführt. Diese Ergebnisse (siehe Abbildung 9.93 und 9.94 im Anhang) zeigen sowohl unter H_2 -Atmosphäre (CH_2 -Gruppe $T_1 = 47,1$ s, CH-Gruppe $T_1 = 45,6$ s) als auch nach dem Entgasen der Probenlösung mit Argon (CH_2 -Gruppe $T_1 = 39,2$ s, CH-Gruppe $T_1 = 47,7$ s) vergleichbare Relaxationszeiten der hyperpolarisierten 4-Pentensäure in Aceton- d_6 .

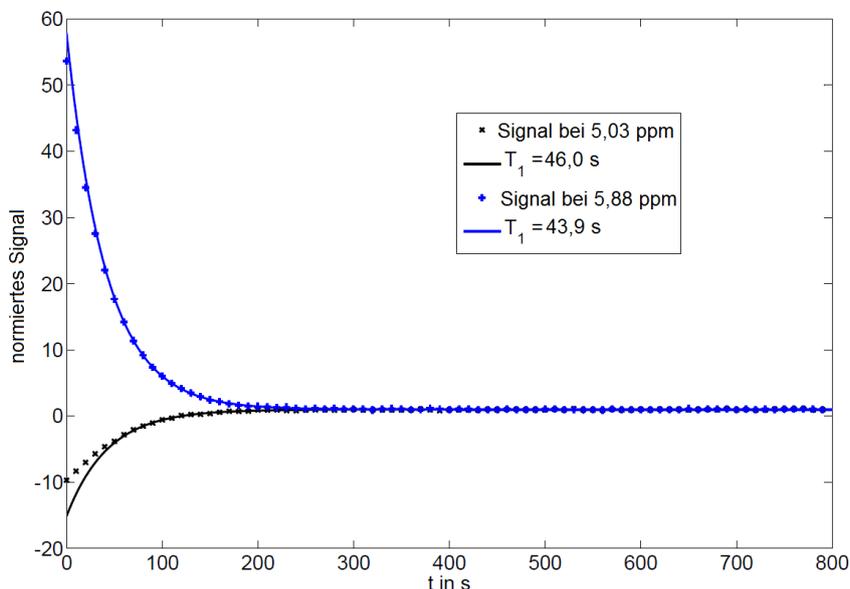


Abbildung 4.31: 1H - T_1 -Look-Locker-Relaxationszeitmessung und Bestimmung der hyperpolarisierten Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,03$ ppm) und der CH-Gruppe ($\delta = 5,88$ ppm) der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[Rh(dppb)(COD)]BF_4$ -Katalysators. Die ersten zehn Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.[165]

Neben der Bestimmung der PHIP-Relaxationszeiten der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 wurden vergleichbare Messungen in Ethanol- d_6 durchgeführt. Die Look-Locker-Relaxationszeitmessung der PHIP-polarisierten Probe in Ethanol- d_6 ergab für die gebildete CH-Gruppe bei $\delta = 5,83$ ppm eine Relaxationszeit von 39,2 s sowie für die neu entstandene CH_2 -Gruppe bei $\delta = 4,97$ ppm eine Relaxationszeit von 35,7 s. Der Vergleich der Ergebnisse der Relaxationszeitmessungen in beiden Lösungsmitteln zeigt deutliche Analogien. Auffällig sind in beiden Fällen die langen Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Probe in Zusammenhang mit den hohen Signalverstärkungen der übertragenen Wasserstoffe in den 1H -PHIP-NMR-Spektren (siehe Tabelle 4.3). In den Hydrierexperimenten in Aceton- d_6 konnte für die CH_2 -Gruppe eine Signalverstärkung von 542 und eine PHIP-Relaxationszeit von 46 s ermittelt werden; für die CH-Gruppe konnte ein Verstärkungsfaktor von 353 und eine PHIP-Relaxationszeit von 43,9 s bestimmt werden. Für die Hydrierexperimente in Ethanol- d_6 konnte für die CH-Gruppe der 4-Pentensäure eine Signalverstärkung von 350 sowie eine PHIP-Relaxationszeit von 39,2 s und für die CH_2 -Gruppe ein Verstärkungsfaktor von 263 mit einer PHIP-Relaxationszeit von 35,7 s gefunden werden. Obwohl sich die 4-Pentensäure für eine Anwendung als Kontrastmittel aufgrund ihrer Toxizität nicht eignet, ist der Zusammenhang zwischen den verlängerten Relaxationszeiten der hyperpolarisierten Substrate und den hohen Signalverstärkungen im Hinblick auf weitere PHIP-Grundlagenstudien vorteilhaft.

In diesem Kontext soll die Frage beantwortet werden, inwieweit sich die verlängerten Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Probe der 4-Pentensäure auch in D_2O bestätigen lassen. Hierzu wurde die 4-Pentensäure in 2 ml D_2O gelöst und in Gegenwart des

RhCl(P(PhSO₃⁻)₃·3Na⁺)₃-Katalysators zur Reaktion gebracht. Auch in diesem Fall erschwerte die geringe Intensität der Polarisierungssignale der 4-Pentensäure in D₂O (zum Vergleich siehe Abbildung 4.28, CH-Gruppe bei δ = 5,86 ppm SE = 15, CH₂-Gruppe bei δ = 5,08 ppm SE = 28) die Ermittlung der Relaxationszeiten. Aufgrund des schlechten SNR war eine wiederholte Durchführung der Look-Locker-Relaxationszeitmessung mit identischen Probenlösungen notwendig. Die Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Probe der 4-Pentensäure in D₂O wurden für die neu gebildete CH-Gruppe bei δ = 5,86 ppm mit der Look-Locker-Messung zu 26,6 ± 3,65 s sowie für die CH₂-Gruppe bei δ = 5,08 ppm zu 29,25 ± 3,05 s bestimmt. Die Ergebnisse zeigen auch bei der PHIP-polarisierten Probe der 4-Pentensäure in D₂O verlängerte Relaxationszeiten der Signale der übertragenen Wasserstoffe. Im Hinblick auf eine In-vivo-Anwendung in der MR-Bildgebung stellt dieses Ergebnis eine wichtige Erkenntnis dar, da das Zeitfenster durch die Relaxation begrenzt ist. Geht man von hohen Startpolarisationen aus, so kann das Substrat auch bei kurzen Relaxationszeiten noch mit seiner Restpolarisation im NMR-Spektrometer detektiert werden. Bei den Hydrierreaktionen in D₂O stellen die schwachen Signalverstärkungen, die aus der schlechten Löslichkeit und in diesem Zusammenhang den geringen Umsatzraten resultieren, jedoch ein Problem dar. Um hyperpolarisierte Marker *in vivo* detektieren zu können, müssen u. a. lange Relaxationszeiten in Kombination mit hohen Startpolarisationen vorliegen.

Tabelle 4.4: Zusammenfassung der Relaxationszeiten der PHIP- (Look-Locker-Messung) und der thermisch (Inversion-Recovery-Messung) polarisierten Probe der 4-Pentensäure in Aceton-d₆, Ethanol-d₆ und D₂O bei Raumtemperatur.

Lösungsmittel (Katalysator)	thermische ¹ H-T ₁ -Relaxationszeiten [sec]		PHIP-Relaxationszeiten [sec]	
	CH-Gruppe	CH ₂ -Gruppe	CH-Gruppe	CH ₂ -Gruppe
Aceton-d ₆ ([Rh(dppb)(COD)]BF ₄)	12,6	9,2	43,9	46,0
Ethanol-d ₆ ([Rh(dppb)(COD)]BF ₄)	9,0	6,7	39,2	35,7
D ₂ O (RhCl(P(PhSO ₃ ⁻) ₃ ·3Na ⁺) ₃)	5,1 ± 0,2	5,58 ± 0,2	26,55 ± 3,65	29,25 ± 3,05

Die verlängerten Relaxationszeiten der PHIP-polarisierten Probe in Aceton-d₆ (CH₂-Gruppe, 46 s und CH-Gruppe 43,9 s) in Verbindung mit den starken Signalverstärkungen der gebildeten CH- und CH₂-Gruppe von 353 und 542 auf dem ¹H-Kanal ermöglichten die Aufnahme von PHIP-polarisierten ¹H-MR-Bildern. Hierzu wurde die 4-Pentensäure, analog zu den spektroskopischen NMR-Experimenten, in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser hydriert. Die MR-Aufnahmen erfolgten unter Verwendung des kompletten NMR-Spektrums der hyperpolarisierten Verbindung. Das MR-Bild der PHIP-polarisierten Probe wurde nach etwa 10 s Hydrierzeit und manuellem Transport in den MR-Tomographen erhalten. Anschließend wurde das entsprechende MR-Bild der thermisch polarisierten Probe ohne Mittelungen nach vollständiger Relaxation in den thermischen Gleichgewichtszustand aufgenommen. Die Gegenüberstellung der zwei MR-Aufnahmen belegt die Steigerung der Bildqualität der hyperpolarisierten 4-Pentensäure gegenüber der thermisch polarisierten Substanz.

Beide MR-Aufnahmen (siehe Abbildung 4.32) wurden an einem Bruker BioSpec 47/20 (4,7 T, 20 cm Bohrung) Kleintiertomographen mit einer auf ^1H oder ^{19}F abstimmbaren Kleintierspule DSI-1139 von Doty Scientific aufgenommen.

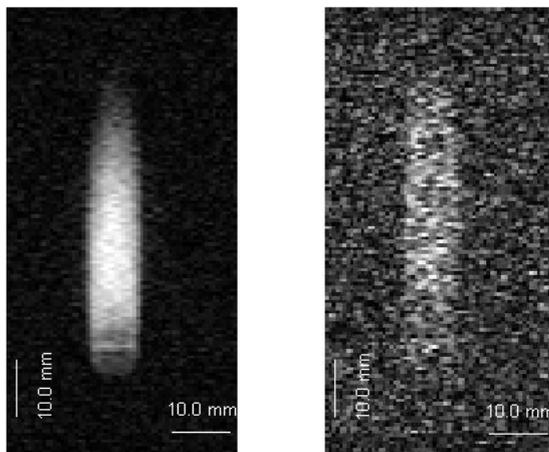


Abbildung 4.32: ^1H -MR-Aufnahmen (200 MHz) der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Links: ^1H -Bild der hyperpolarisierten Probe. Rechts: ^1H -Bild der thermisch polarisierten Probe. Die Aufnahmen erfolgten mit einer FLASH-Sequenz (*fast low-angle shot*) mit den folgenden Einstellungen: Flipwinkel = 15° , TR = 1,5 ms, TA = 1.500 ms, Schichtdicke = 10,0 mm, Voxelgröße = $0,625 \cdot 0,625 \cdot 5 \text{ mm}^3$, Zero Filling Faktor = 2, Auflösung = $8 \cdot 4 \text{ cm}$. Für die Detektion der Bilder wurde das komplette Spektrum genutzt.[165]

Wiederholte Versuche dieses positive Ergebnis auf den ^{13}C -Kanal anzuwenden, schlugen jedoch fehl. So konnten die Ergebnisse aus den Vorversuchen, in denen verstärkte In-Phasen-Signale auf der Carboxygruppe detektiert wurden, weder mit Hilfe der FC-Methode noch durch Erwärmen der Probenlösung auf die MR-Messung übertragen werden. Da der ^{13}C -Kern im Vergleich zum ^1H -Kern durch seine geringe natürliche Häufigkeit (1,1 %) schwer zu detektieren ist, lässt sich dieses Ergebnis ohne eine Isotopenmarkierung nicht auf dem ^{13}C -Kern erzeugen.

4.2.2 Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentensäure

Hyperpolarisation in Aceton- d_6 und in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators

Basierend auf den Ergebnissen der Hydrierexperimente der 4-Pentensäure wurde in einem nächsten Schritt die 2-Hexyl-4-pentensäure auf ihre Hydrierbarkeit hin untersucht. Dieses Substrat, das analog zur Valproinsäure über eine zusätzliche Seitenkette in der α -Position verfügt, sollte im Hinblick auf eine eventuelle sterische Hinderung bei der Hydrierung studiert werden. Da die größten Signalverstärkungen der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 unter Verwendung des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators detektiert werden konnten, wurde diese Katalysator-/Lösungsmittel-Kombination nachfolgend für Hydrierexperimente der 2-Hexyl-4-pentensäure verwendet. Die erfolgreiche Hydrierung zum Doppelbindungssystem 2-Hexyl-4-pentensäure kann bereits nach dem ersten Hydrierexperiment im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4.33). Im entsprechenden ^1H -PHIP-NMR-Spektrum können intensive Polarisierungssignale der übertragenen Wasserstoffe in Anti-Phase detektiert und den addierten Wasserstoffen, H_a^* und H_b^* zugeordnet werden. Der Verstärkungsfaktor für den addierten Wasserstoff der entstandenen

CH₂-Gruppe (H^{*_a}, δ = 5,01 ppm) beträgt 152 und 27 für das Anti-Phasen-Signal des addierten Wasserstoffs der gebildeten CH-Gruppe (H^{*_b}, δ = 5,81 ppm). Wie bereits im vorherigen Kapitel erläutert, erfolgt die Zuordnung des Signals bei δ = 4,53 ppm anhand der Literatur und kann dem Signal des Orthowasserstoffs zugeordnet werden [186].

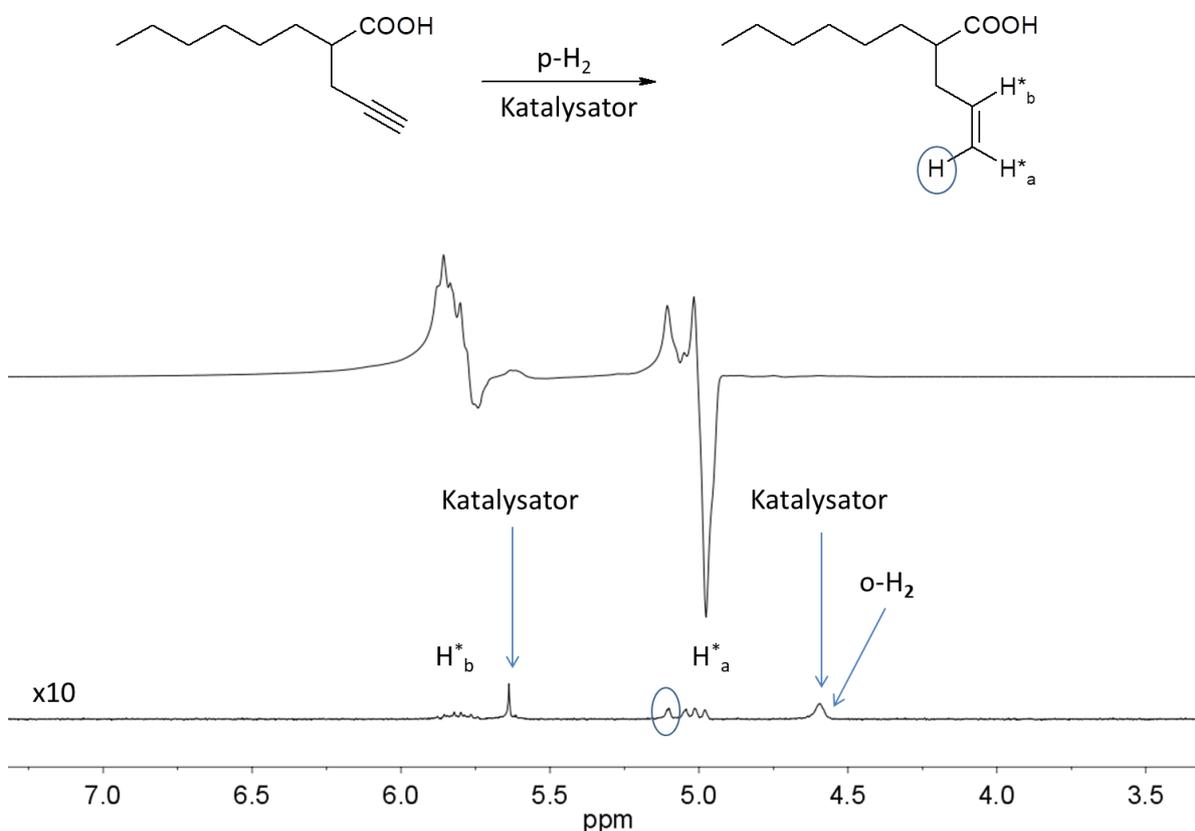


Abbildung 4.33: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: H^{*_a} = 152, H^{*_b} = 27). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 10-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen dargestellt.

Die Intensität der Polarisierungssignale im Protonenkanal war ausreichend, um auf den NMR-aktiven Kohlenstoffkernen entsprechende Anti-Phasen-Signale erkennen zu können. Abbildung 4.34 zeigt den Vergleich der Folgeexperimente zweier ¹³C-NMR-Spektren der gleichen Probe, die nach dem zweiten und vierten Hydrierexperiment aufgenommen wurden. Die Detektion des Polarisierungssignals auf dem Carbonylkohlenstoffkern (COOH, δ = 176,8 ppm) war zunächst ohne den Einsatz der FC-Methode nicht erfolgreich. In dem NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.34 oben) lassen sich die ¹³C-Signale des gebildeten Doppelbindungssystems zwar in Anti-Phase messen, jedoch ist kein hyperpolarisiertes Signal der COOH-Gruppe erkennbar. Das heißt, dass der Polarisierungstransfer über das Molekül insgesamt weniger effektiv stattfindet als im Vergleich zu dem vorangegangenen Hydrierexperiment der 4-Pentinsäure im gleichen Lösungsmittel. Die entsprechenden Signalverstärkungen für die gebildete CH- (δ = 137,4 ppm) und CH₂-Gruppe (δ = 116,8 ppm) können mit einem Faktor von 41 bzw. 19 angegeben werden. Mit Hilfe des FC-Verfahrens können die Kohlenstoffkerne des Doppelbindungssystems sowie die COOH-Gruppe in Anti-Phase auch ohne entsprechende Erwärmung der Probe in einem Wasserbad detektiert werden. Durch die Verwendung von FC kommt es durch die starke Kopplung der beteiligten Kerne im schwachen Magnetfeld zu einem verstärkten Transfer der Polarisierung bis hin zur COOH-Gruppe. Dieses Ergebnis ist in dem unteren ¹³C-NMR-Spektrum aus Abbildung 4.34 beispielhaft für das

zweite Hydrierexperiment dargestellt. Für das Emissionssignal der Carboxygruppe ($\delta = 176,8$ ppm) kann eine Signalverstärkung mit einem Faktor von 35 berechnet werden. Die Überhöhungsfaktoren für die gebildete CH- ($\delta = 137,4$ ppm) und die CH₂-Gruppe ($\delta = 116,8$ ppm) liegen bei diesem Experiment bei 65 und 15.

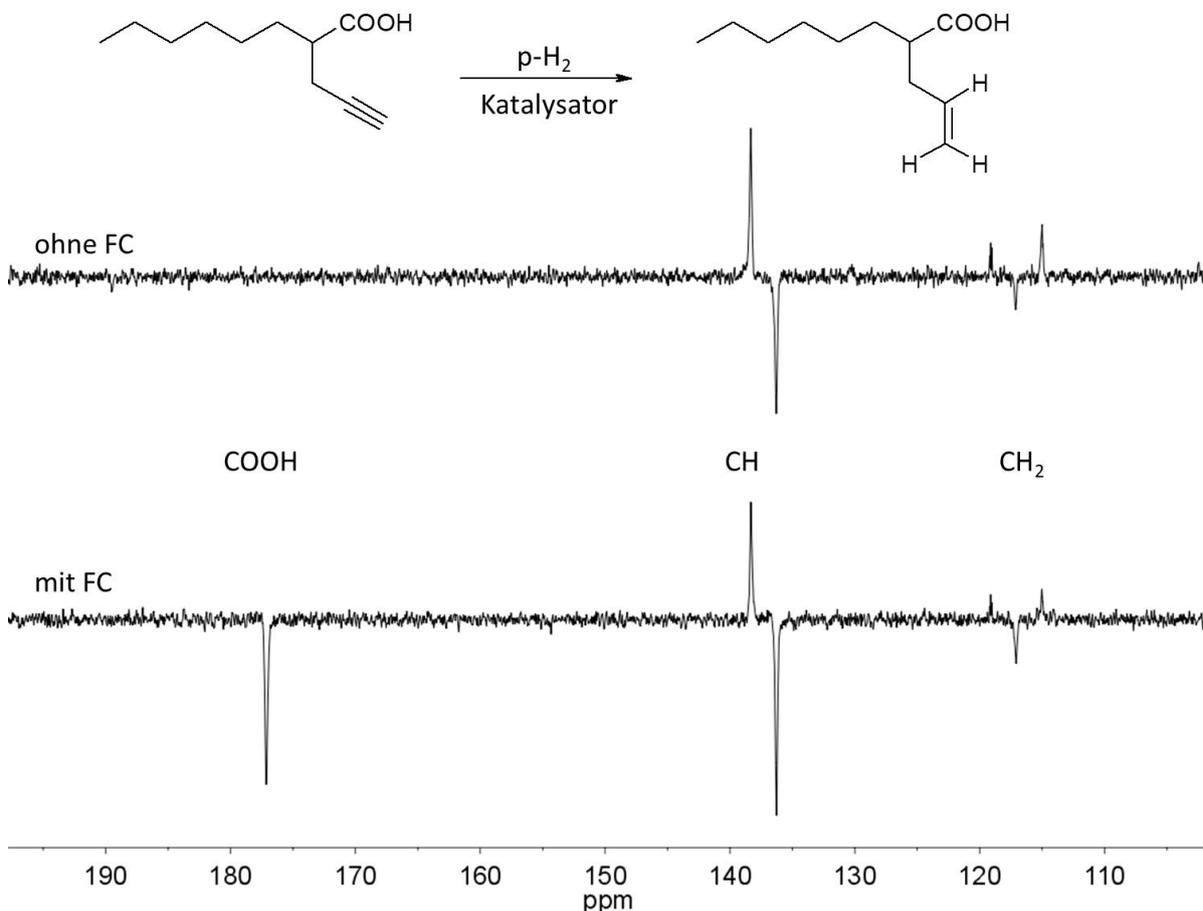


Abbildung 4.34: Ausschnitte der ¹³C-PHIP-NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹³C-PHIP-NMR-Spektrum nach dem vierten Hydrierexperiment ohne FC mit den entsprechenden Signalzuordnungen (SE: CH = 41, CH₂ = 19). Unten: ¹³C-PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit FC (SE: CH = 65, CH₂ = 15, COOH = 35).

Die ermittelten Verstärkungsfaktoren der Hydrierexperimente der 2-Hexyl-4-pentinsäure sind sowohl in den ¹H- als auch in den ¹³C-NMR-Spektren um ein vielfaches geringer verglichen mit den Signalverstärkungsfaktoren, die bei der Hydrierung der 4-Pentinsäure in Aceton-d₆ (siehe Abbildung 4.18 und 4.20) erreicht werden konnten. In den vorherigen Versuchen zeigte sich eine deutlich höhere Umsatzrate, da auch ohne Verwendung der FC-Methode auf dem Carbonylkohlenstoffkern der 4-Pentensäure eine Verstärkung von bis zu 115 ermittelt werden konnte, wohingegen bei der Hydrierung der 2-Hexyl-4-pentinsäure mit Hilfe des FC ein geringerer Faktor von 35 erzielt werden konnte. Die Ergebnisse der Hydrierexperimente der 2-Hexyl-4-pentinsäure zeigen deutlich, dass die Seitenkette zwar einen Einfluss auf die Hydrierbarkeit hat, jedoch ist die Reaktion effektiv genug und liefert ausreichend Verstärkung für den Polarisationstransfer auf die ¹³C-Kerne. Eine sterische Hinderung der Hydrierung durch die Seitenkette in α -Position kann demnach ausgeschlossen werden.

4.2.3 Hydrierung von 2-Propyl-4-pentensäure

Hyperpolarisation in Aceton-d₆ und in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators

Die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Hydrierexperimenten der 4-Pentensäure und der 2-Hexyl-4-pentensäure wurden anschließend genutzt, um eine mögliche Polarisation, ausgehend von der Valproatvorstufe (2-Propyl-4-pentensäure) auf der Valproinsäure (2-Propylpentensäure), zu erzeugen. Dazu wurde die 2-Propyl-4-pentensäure in einer ersten Reaktion in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators hydriert. Die erfolgreiche Polarisation der 2-Propyl-4-pentensäure ist in Abbildung 4.35 dargestellt. Das dazugehörige ¹H-PHIP-NMR-Spektrum zeigt den Ausschnitt des zweiten Hydrierexperimentes mit den markierten Anti-Phasen-Signalen der übertragenen Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b des Doppelbindungssystems. Die Signalverstärkungsfaktoren der PHIP-Signale im ¹H-NMR-Spektrum lassen bei diesem Experiment wie folgt angeben: Für den addierten Wasserstoff der CH-Gruppe (H^{*}_b) bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,81$ ppm kann ein Faktor von 56 ermittelt werden und für die gebildete CH₂-Gruppe (H^{*}_a) bei $\delta = 5,01$ ppm ein Verstärkungsfaktor von 60. Trotz der intensiven Polarisationsignale der Wasserstoffe des Doppelbindungssystems 2-Propyl-4-pentensäure, mehrmaliger Hydrierversuche und dem Einsatz der FC-Methode sowie der Erwärmung der Probe im Wasserbad blieb eine Detektion von Anti-Phasen-Signalen auf den ¹³C-Kernen erfolglos.

Wie die Ergebnisse der vorangegangenen Hydrierexperimente gezeigt haben, führt eine starke Kopplung der übertragenen Wasserstoffe zu hohen Polarisationsignalen in den ¹H-NMR-Spektren. Das ¹H-NMR-Spektrum der Hydrierung der 2-Propyl-4-pentensäure belegt zwar die erfolgreiche Erzeugung der Polarisation auf die 2-Propyl-4-pentensäure, jedoch führt die Polarisation auf ¹H zu keinem ausreichenden Transfer auf die ¹³C-Kerne im NMR-Spektrum. Eine sterische Hinderung konnte bereits mit dem Hydrierexperiment der 2-Hexyl-4-pentensäure nahezu ausgeschlossen werden. Da sich weder mit Hilfe der FC-Methode noch durch Erwärmung der Probenlösung Anti-Phasen-Signalen auf den Kohlenstoffkernen detektieren lassen, muss davon ausgegangen werden, dass die Signalverstärkung der übertragenen Wasserstoffe für die Detektion von PHIP-Signalen im ¹³C-NMR-Spektrum letztendlich nicht ausreichenden ist.

Ein Vergleich der Intensität der Polarisationsignale aller drei Substrate in Aceton-d₆ zeigt, dass die Signalverstärkungsfaktoren des gebildeten Produktes ausgehend von der 4-Pentensäure (H^{*}_a = 542, H^{*}_b = 353), über die 2-Hexyl-4-pentensäure (H^{*}_a = 152, H^{*}_b = 27), bis hin zur 2-Propyl-4-pentensäure (H^{*}_a = 60, H^{*}_b = 56) stark abnehmen.

Obwohl sich die 2-Propyl-4-pentensäure in ihrer chemischen Struktur zwischen der 4-Pentensäure (strukturelle Teilstruktur) und der 2-Hexyl-4-pentensäure (verlängerte Seitenkette) befindet, sind die ermittelten Signalverstärkungen der übertragenen Wasserstoffe bei den Hydrierexperimenten der Valproatvorstufe am geringsten. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist möglicherweise eine verlangsamte Umsetzung bei der Hydrierreaktion von der 2-Propyl-4-pentensäure zur 2-Propyl-4-pentensäure.

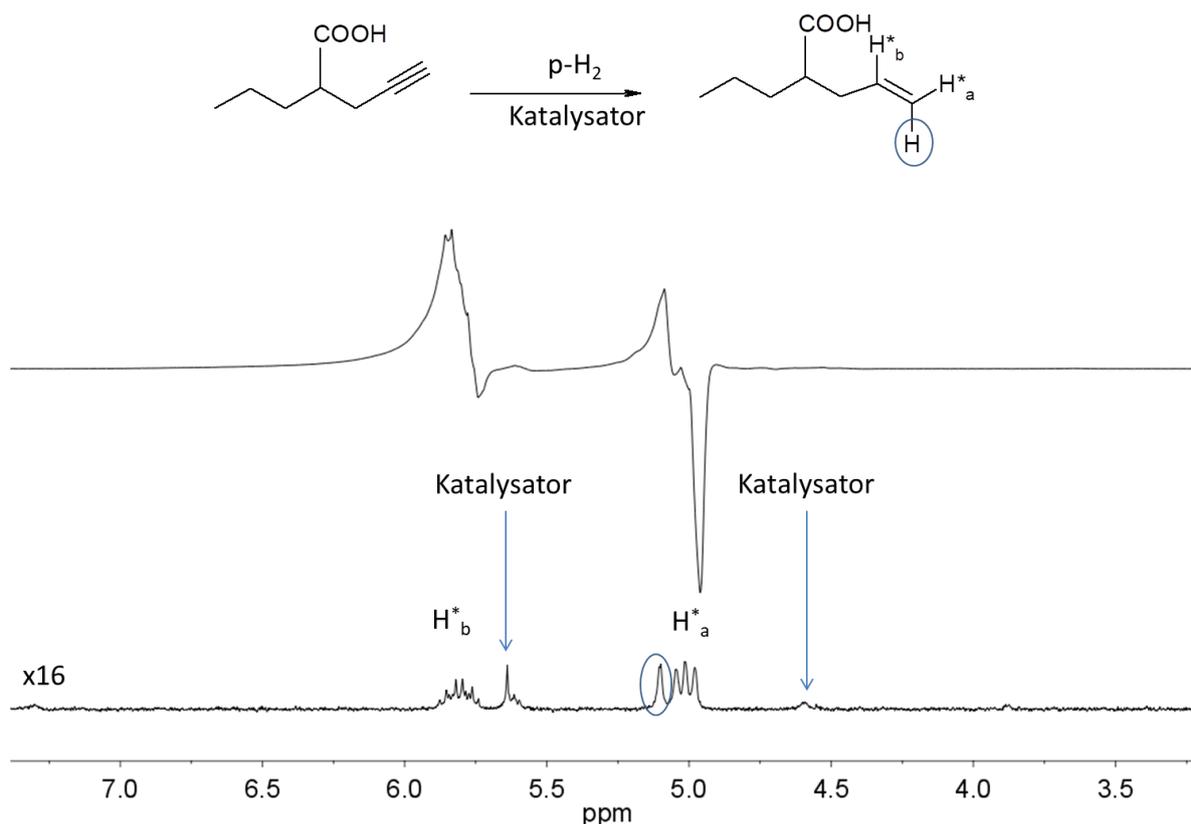


Abbildung 4.35: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H- PHIP-NMR}$ -Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment. Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 16-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen (SE: $\text{H}^*_a = 60$, $\text{H}^*_b = 56$) dargestellt.

In einem Folgeexperiment wurde die 2-Propyl-4-pentensäure weiter zum Zielmolekül Valproinsäure (2-Propylpentensäure) hydriert. Im hyperpolarisierten Spektrum des Einfachbindungssystems (siehe Abbildung 4.36 oben) können die gebildete CH_3 - (H^*_a , $\delta = 0,91$ ppm) und die CH_2 -Gruppe (H^*_b , $\delta = 1,35$ ppm) in Anti-Phase detektiert werden. Der direkte Vergleich des PHIP- und thermischen NMR-Spektrums zeigt, dass die addierten Wasserstoffe keine hohe Polarisation aufweisen, was auf die verringerte Umsatzrate bei der Hydrierung der Doppel- zur Einfachbindung zurückzuführen ist. Zudem muss der Zeitpunkt der Messung, bis das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen wird, berücksichtigt werden. Die Intensität der Signale klingt bereits vor der Detektion im NMR-Spektrometer durch die Relaxationsprozesse wieder ab, was zu verringerten Überhöhungsfaktoren zum Zeitpunkt der Messung im NMR-Spektrometer führt. Insgesamt sind die PHIP-polarisierten Signale des Einfachbindungssystems zu klein, um einen Überhöhungsfaktor anzugeben. Dennoch kann anhand der Anti-Phasen-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig hyperpolarisierte Valproinsäure nachgewiesen werden.

Wie bereits bei der Hydrierung der 4-Pentensäure (siehe Abbildung 4.19) gezeigt werden konnte, belegt auch dieses Ergebnis die bereits publizierten Ergebnisse, dass die Hydrierrate bei der Verwendung von Startsubstraten mit Doppelbindungssystem deutlich sinkt [207,208]. Die zwei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (siehe Abbildung 4.19 oben und Abbildung 4.36) sind in ihrer Signalintensität vergleichbar und es kann eine Ähnlichkeit der PHIP-Signale der beiden Einfachbindungssysteme Valeriansäure und 2-Propylpentensäure belegt werden.

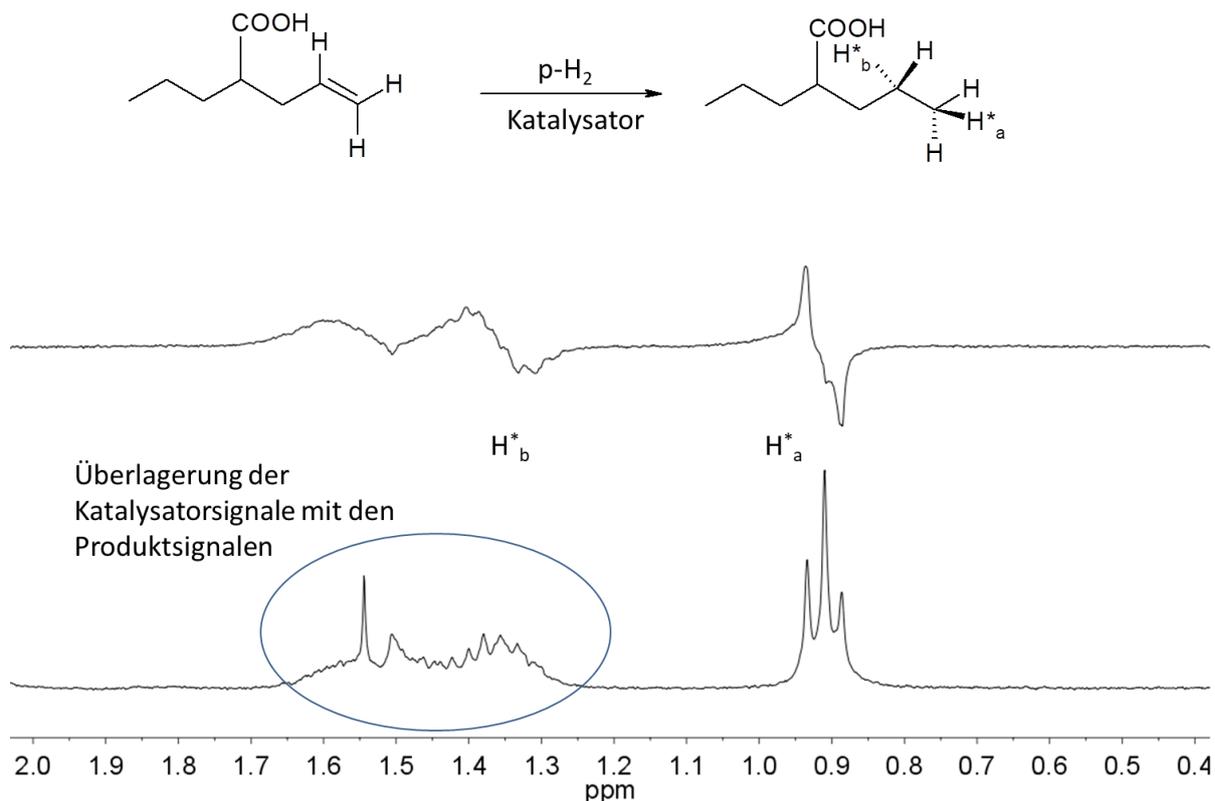


Abbildung 4.36: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment (SE: keine Angabe möglich). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 10-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen dargestellt.

Hyperpolarisation in einem Ethanol- d_6 / D_2O -Gemisch und in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators

Um eine mögliche Polarisation von 2-Propyl-4-pentensäure in einem Alkohol-Wassergemisch nachzuweisen, wurde, bezugnehmend auf die Hydrierexperimente mit der 4-Pentensäure, ein Ethanol- d_6 / D_2O -Gemisch verwendet. Da sich 2-Propyl-4-pentensäure sehr schlecht in D_2O löst, wurden 0,5 ml Ethanol- d_6 und 1,5 ml D_2O als Lösungsmittel für das Hydrierexperiment verwendet. Anschließend wurde das Startsubstrat unter Verwendung des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in diesem Alkohol-Wassergemisch auf Hydrierbarkeit hin untersucht. Die ersten Versuche Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe der 2-Propyl-4-pentensäure im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen schlugen jedoch fehl. Erst nach Erwärmung der Lösung im Wasserbad auf ca. 45°C und anschließender Hydrierung konnten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 4.37) Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe des entstandenen Doppelbindungssystems (H^*_a , $\delta = 5,21$ ppm und H^*_b , $\delta = 5,86$ ppm) detektiert werden. Die Umsatzrate der Hydrierreaktion konnte mit diesem Verfahren nachweislich gesteigert werden. Nach weiteren Hydrierschritten konnten jedoch weder auf dem Doppel- noch auf dem Einfachbindungssystem Anti-Phasen-Signale beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung ist die zunehmende Inaktivierung des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Dieser fiel mit zunehmenden Hydrierschritten im NMR-Proberöhrchen aus und war als Bodensatz sichtbar. Aufgrund der kleinen Anti-Phasen-Signale konnte auch nach Erwärmung der Probe im Wasserbad sowie unter Einsatz der FC-Methode keine Übertragung der Polarisation von dem ^1H - auf den ^{13}C -Kern erfasst werden.

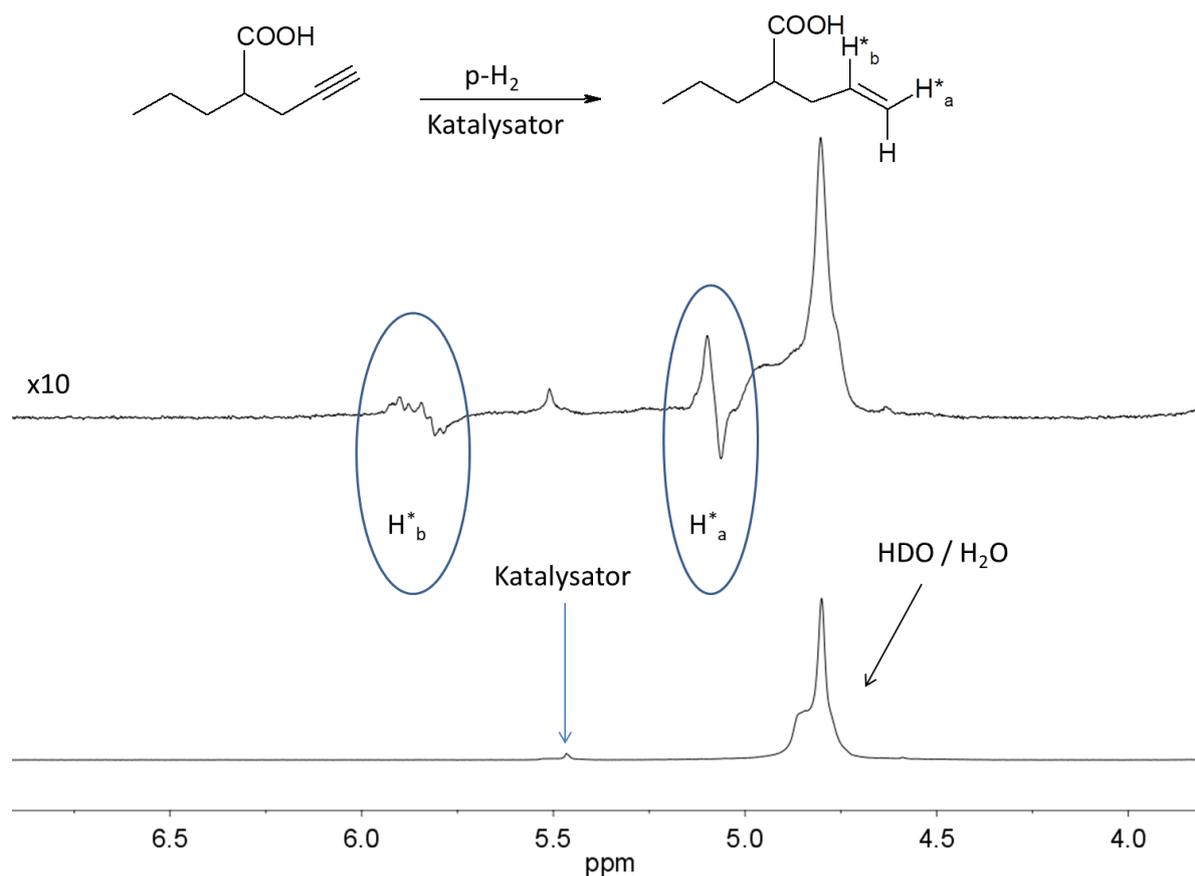


Abbildung 4.37: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure in Ethanol- d_6 / D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment (SE: $H_a^* = 5$, $H_b^* = 10$) nach Erwärmung im Wasserbad auf ca. 45°C . Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 10-fach vergrößert mit den entsprechenden Signalzuordnungen dargestellt.

Eine weitere Messung in 2 ml reinem D_2O mit dem wasserlöslichen $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3 \cdot 3\text{Na}^+)_3$ -Katalysator war aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit der 2-Propyl-4-pentensäure in D_2O nicht erfolgreich. Die Umsatzrate konnte weder durch Erwärmung der Probe im Wasserbad, noch mit der FC-Methode verstärkt und infolgedessen auch keine PHIP-Signale im ^1H -NMR-Spektrum detektiert werden. Aus diesem Grund empfiehlt es sich für nachfolgende Experimente Natrium-2-propyl-4-pentenoat als Startsubstrat für die Hydrierexperimente zu verwenden. Die Hydrierung des Dreifachbindungssystems ergibt zunächst Natrium-2-propyl-4-pentenoat, mit einer endständigen Doppelbindung und im Anschluss nach einer zweiten Hydrierung Natrium-2-propylpentanoat, das sog. Natriumvalproat, das Salz der Valproinsäure. Dieses Substrat ist wasserlöslich und könnte mit dem $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3 \cdot 3\text{Na}^+)_3$ -Katalysator in D_2O möglicherweise ohne den Einsatz eines zusätzlichen Lösungsmittels direkt hydriert werden.

Diskussion

Da das hyperpolarisierte Substrat dem Prozess der Relaxation unterliegt, ist die Zeitspanne der Polarisation ein limitierender Faktor. So sind neben langen Relaxationszeiten, vor allem auch hohe Signalverstärkungen von besonderer Bedeutung. Eine Maximierung der hyperpolarisierten Signale kann bspw. durch die Anreicherung von Parawasserstoff erreicht werden, die mit bis zu 98 % erzeugt werden kann.[209] Mit angereichertem Parawasserstoff erhöht sich die Signalverstärkung etwa um den Faktor 3.[45] Mit einer möglichst hohen Startpolarisation sowie langen

Relaxationszeiten kann das Signal im Magnetfeld noch in Polarisation detektiert und so möglicherweise für die MR-Bildgebung genutzt werden. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Signalverstärkungen der 4-Pentensäure von bis zu 542 und die verlängerten PHIP-Relaxationszeiten von bis zu 46 s in Aceton-d₆ belegen die bereits veröffentlichten Resultate und das damit verbundene hohe Potenzial der 4-Pentensäure als Testsubstrat für diese Machbarkeitsstudie.[93] In diesem Zusammenhang war es möglich, ¹H-MR-Aufnahmen des hyperpolarisierten Substrats zu erzeugen. Da der ¹³C-Kern jedoch im Vergleich zu ¹H durch seine geringe natürliche Häufigkeit (1,1 %) schwer zu detektieren ist, konnte dieses Ergebnis unter den verfügbaren Messbedingungen nicht auf den ¹³C-Kern übertragen werden. Bereits 2001 konnten Golman et al. belegen, dass u. a. eine ¹³C-Markierung des Startsubstrates eine notwendige Voraussetzung für die In-vivo-Detektion ist. Die mit der PHIP-Methode generierte Polarisation wurde dabei mit Hilfe der FC-Methode auf den ¹³C-Kern übertragen und das hyperpolarisierte Substrat schließlich als Kontrastmittel für eine ¹³C-Angiographie verwendet.[52] In diesem Zusammenhang konnten Bhattacharya et al. 2007 in der ersten Studie mit Succinat ¹³C-MR-Aufnahmen, ebenfalls mit einer ¹³C-angereicherten Vorstufe, nachweisen. Hierbei wurde mit einer angepassten Pulssequenz der optimale Polarisationstransfer von den ¹H- auf die ¹³C-Kerne erzielt und infolgedessen hyperpolarisiertes 1-¹³C-Succinat im Rattenhirn *in vivo* detektiert.[56] Der in der vorliegenden Arbeit auffallend große Unterschied in den Relaxationszeiten der thermisch und der PHIP-polarisierten Substrate kann mit der bereits erwähnten Relaxationszeitverlängerung in langlebigen Kernspinzuständen mit Singulettcharakter (siehe Kapitel 2.6.7) erklärt werden. Bei diesem erstmals von Levitt et al. vorgestellten Konzept, wird der Singulettzustand des Parawasserstoffs mit Gesamtkernspin Null von der DD-Relaxation nicht beeinflusst und es kommt schließlich zu einer Verlängerung der Lebensdauer des hyperpolarisierten Substrats. Aus diesem Grund sind die PHIP-Relaxationszeiten länger als die thermischen T₁-Relaxationszeiten.[35,130,210] Eine andere Möglichkeit, die Relaxation der übertragenen Wasserstoffe zu reduzieren, ist die Deuterierung des Startsubstrates. Chekmenev et al. konnten mit dieser Methode eine Verlängerung der T₁-Relaxationszeiten mit einem Faktor von etwa 9 auf dem von ihnen untersuchten Substrat Succinat belegen.[63]

Die Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie sind ein erster Schritt im Hinblick auf die Weiterentwicklung von Valproat als hyperpolarisierter Marker. Die PHIP-Relaxationszeiten der 4-Pentensäure in D₂O mit etwa 32 s sind zunächst vielversprechend. Aufgrund der schlechten Wasserstofflöslichkeit in diesem Lösungsmittel sinken die Verstärkungsfaktoren der hier verwendeten direkten Vorstufe jedoch deutlich. Eine mögliche Konsequenz für Folgeuntersuchungen mit der 4-Pentensäure ist daher die Nutzung höherer Wasserstoffdrücke, was eine bessere Umsatzrate und damit höhere Signalintensitäten ermöglichen sollte [211]. Außerdem konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Erwärmung der Probenlösung eine weitere Möglichkeit ist, die Umsatzrate signifikant zu steigern. Auf Grundlage der Vorversuche mit der 4-Pentensäure konnte schließlich erstmalig hyperpolarisierte Valproinsäure in Aceton-d₆ nachgewiesen werden. Die Hydrierung der 2-Propyl-4-pentensäure in reinem D₂O war aufgrund der schlechten Löslichkeit jedoch nicht möglich. In diesem Zusammenhang konnte allerdings eine erfolgreiche Hydrierung zur direkten Valproatvorstufe mit der alternativen Verwendung eines Alkohol-Wassergemisches in Kombination mit der Erwärmung der Probenlösung durchgeführt werden. Für zukünftige Hyperpolarisationsstudien sollte deshalb eine wasserlösliche Valproatvorstufe verwendet werden. Ein an dieser Stelle genanntes Beispiel sei Natrium-2-propyl-4-pentinoat. Mit diesem Substrat könnte das Hydrierverhalten von Valproat möglicherweise in reinem D₂O untersucht werden. Unter Verwendung eines vollständig deuterierten Vorläufers, ¹³C-

angereichert in Position 1, könnten die langen Relaxationszeiten des ^{13}C -Kerns genutzt werden, um Valproat zukünftig auch für den Kohlenstoffkern erfolgreich zu detektieren und für die MRS bzw. MR-Bildgebung weiter zu entwickeln. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Detektion der Valproinsäure aufgrund ihrer geringen Konzentration im Gehirn (maximal 1 mmol/l) schwierig. Mit der PHIP-Methode könnte die Nachweisgrenze der Valproinsäure signifikant verringert werden.

Ein grundsätzliches Problem, was die Ergebnisse deutlich beeinflusst hat, war der hier verwendete manuelle Versuchsablauf. Eine Konsequenz für zukünftige Studien sollte deshalb eine kontrollierte, automatische Versuchsführung sein, um die Reproduzierbarkeit der Hydrierexperimente zu erhöhen. So gelangen Hövener et al. mit Hilfe des ersten teilautomatisierten PASADENA-Polarisators unter der Verwendung einer isotopenmarkierten sowie deuterierten Substratvorstufe, in reinem D_2O Verstärkungsfaktoren von bis zu 49.000 für ^{13}C -Succinat.[57,59] Chekmenev und Kollegen veröffentlichten schließlich den ersten vollständig automatischen Polarisator, der es ermöglicht, Bildgebungsexperimente *in vivo* durchzuführen.[66]

4.3 Additiver Effekt

Ein wesentlicher Unterschied zwischen PHIP und SABRE ist die Erzeugung der Kernspinpolarisation, die entweder mit oder ohne eine Hydrierreaktion generiert wird. Gemeinsam bei beiden Methoden ist jedoch die Notwendigkeit des Symmetriebruchs des Singulettzustands von Parawasserstoff.[119] Der Ausgangspunkt der PHIP-Methode ist die Verwendung einer geeigneten Vorstufe mit hydrierbarer Mehrfachbindung, die zum jeweiligen Zielprodukt hydriert wird. Bei SABRE wird die Polarisation weitestgehend über reversiblen Austausch auf das Zielmolekül transferiert. Die erzeugte Kernspinpolarisation kann anschließend durch einen Polarisationstransfer auf Heterokerne, wie z. B. ^{13}C - oder ^{19}F , übertragen und im NMR-Spektrum detektiert werden. Inwiefern sich die Hydrierung mehrerer Bindungen in einem Molekül (doppelte PHIP) auf die Polarisation auswirkt (Kapitel 4.3.1) oder welche Konsequenz die synchrone Polarisationsübertragung mit zwei parawasserstoffinduzierten Hyperpolarisationsmethoden (PHIP und SABRE) auf die Signalverstärkung hat (Kapitel 4.3.2), wurde nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht untersucht. Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden zwei alternative Ansätze betrachtet. Als Anwendungsmöglichkeit ist hier die Intensivierung der Signalverstärkung zu nennen.

4.3.1 Hyperpolarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül

Abbildung 4.38 stellt die stark vereinfachte Reaktionsgleichung der Hydrierung mit der Übertragung des Parawasserstoffs auf das Zielmolekül, der homogen katalysierten Hydrierung dar. Ansatzpunkt der Überlegungen in dieser Studie ist die Verwendung eines Substrats mit zwei endständigen Mehrfachbindungen sowie zwei Resten R^1 und R^2 . Die durch die addierten Wasserstoffe auf dem Molekül erzeugte Polarisation, die von zwei Seiten auf einem Molekül erzeugt wird, soll anschließend auf das quartäre Kohlenstoffatom übertragen werden, da dieser Kohlenstoffkern aufgrund seiner langen Relaxationszeiten sehr interessant ist. Die Polarisationsübertragung auf Heterokerne soll hierbei mit der FC-Methode erfolgen, um die Signalverstärkung des quartären Kohlenstoffkerns so deutlich zu verstärken.

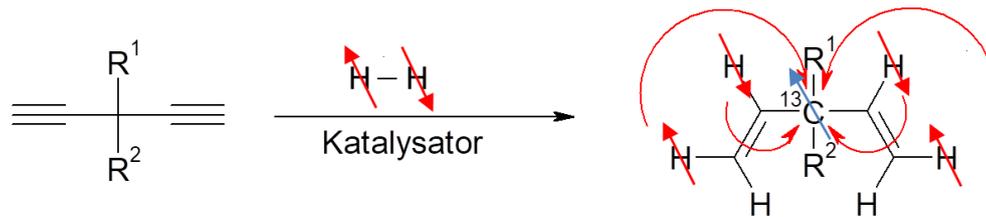
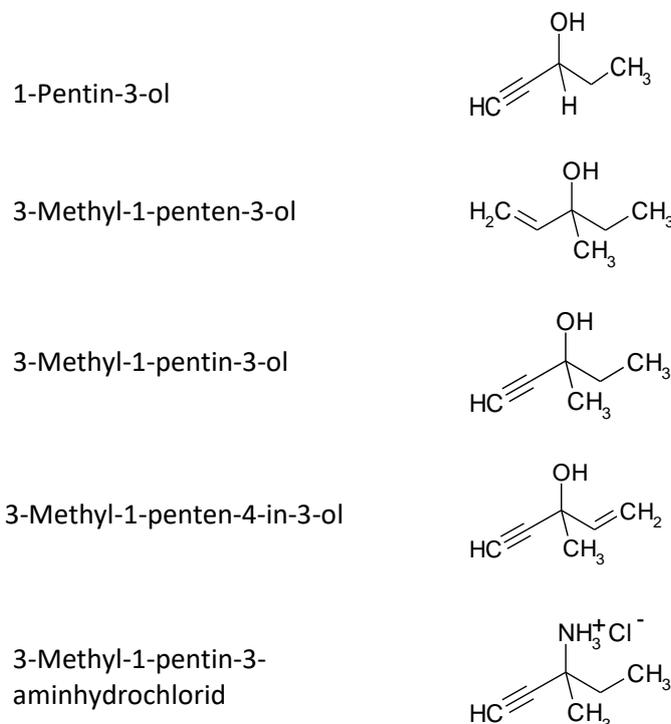


Abbildung 4.38: Vereinfachte Reaktionsgleichung zum „additiven Effekt“. Links: Substratvorstufe mit zwei endständigen Dreifachbindungen und den Resten $R^1 = \text{H}$ oder CH_3 und $R^2 = \text{OH}$ bzw. NH_2 . Rechts: Hydrierprodukt mit den addierten Wasserstoffkernen des Parawasserstoffs sowie dem Polarisationstransfer (siehe Pfeile) auf das quartäre Kohlenstoffatom (blauer Pfeil) mit Hilfe der FC-Methode.

Die Auswahl an strukturell geeigneten Molekülen ergab sich aus der Verfügbarkeit der frei zu erwerbenden Substanzen. Diese sollten jedoch grundsätzliche Eigenschaften aufweisen, die die Substrate miteinander vergleichbar machen und gleichzeitig die Variation für die Hydrierexperimente gewährleisten. Für einen direkten Vergleich sollten die Substrate zunächst eine identische Kettenlänge aufweisen. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sowohl Moleküle mit endständiger Doppel- als auch endständiger Dreifachbindung verwendet werden. Die Variation der Substrate wurde zusätzlich durch die unterschiedlichen Reste $R^1 = \text{H}$ oder CH_3 und $R^2 = \text{OH}$ bzw. NH_2 im Molekül erzielt. Durch die strukturell verschiedenen Moleküle ist ein Einfluss auf die Relaxationszeiten und der Umsatzraten zu erwarten.

Für die Hydrierexperimente wurden die folgenden Substrate ausgewählt:



Bei allen eingesetzten Substraten handelt es sich um Isomergemische. Für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren wurden die verwendeten Substrate zunächst in der gleichen Konzentration ($5 \cdot 10^{-2}$ mmol) in 2 ml Aceton- d_6 mit jeweils $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators zur Reaktion gebracht. Bei den Hydrierexperimenten für die ^{13}C -NMR-Spektren wurden die Katalysator-

sowie die Substratkonzentration variiert. Die Signalzuordnung der thermischen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt der Übersicht halber im Anhang in den Abbildungen 9.31 bis 9.37.

Hydrierung von 1-Pentin-3-ol

Als erstes Molekül dieser Messreihe wurde 1-Pentin-3-ol verwendet. Diese Substanz besitzt eine hydrierfähige endständige Dreifachbindung, die sich sehr gut zur Doppel- bzw. Einfachbindung hydrieren lässt sowie einen Wasserstoff und eine Hydroxygruppe in Position 3. In dieser Studie wurden 1-Pentin-3-ol und der $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator in 2 ml Aceton- d_6 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst, vollständig mit Argon entgast und anschließend im Spektrometer vermessen. Abbildung 4.39 zeigt die dazugehörigen ^1H -NMR-Spektren der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol nach dem ersten (A) und dem zweiten (B) Hydrierexperiment. Bei Betrachtung der NMR-Spektren sind ungewöhnlich viele Anti-Phasen-Signale zu beobachten. Neben den Produktsignalen des 1-Penten-3-ol können bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 0,96$ ppm, $\delta = 2,42$ ppm und $\delta = 6,36$ ppm zusätzliche Signale im ^1H -NMR-Spektrum erfasst werden (siehe Markierung in Abbildung 4.39). Des Weiteren kann das Anti-Phasen-Signal bei $\delta = 6,36$ ppm im Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment (siehe Abbildung 4.39 C) nicht mehr detektiert werden. Die zusätzlichen PHIP-Signale im ^1H -NMR-Spektrum können weder dem Produkt mit der Doppel- (1-Penten-3-ol) noch mit der Einfachbindung (3-Pentanol) zugeordnet werden.

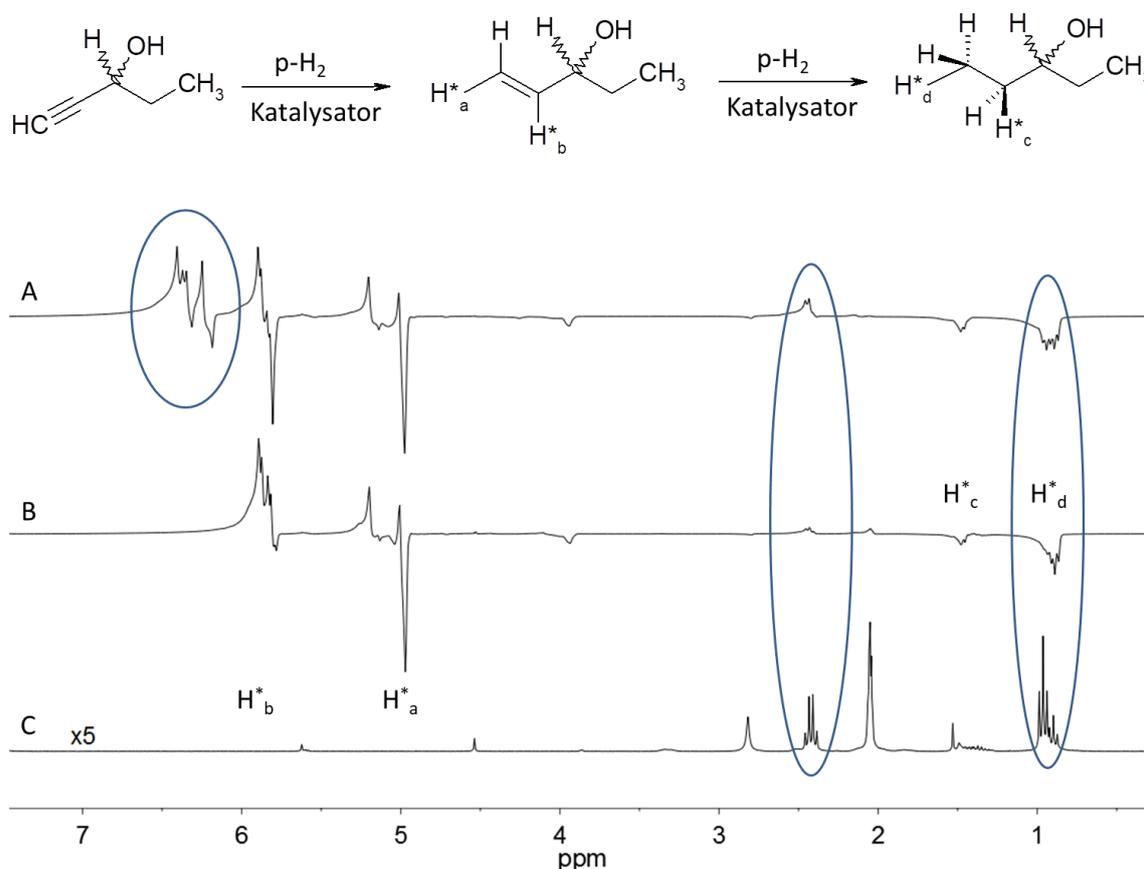


Abbildung 4.39: ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen. Oben: Reaktionsschema. A: ^1H -NMR-Spektrum des Eduktes. B: ^1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment (SE: $H^*_a = 337$, $H^*_b = 385$, $H^*_c = 1$, $H^*_d = 5$). C: ^1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment. D: thermisches ^1H -NMR-Spektrum ohne Mittelungen aufgenommen und 5-fach vergrößert dargestellt. Die zusätzlich markierten Signale im Spektrum erfordern weitere Strukturaufklärungen.

Im aufgenommenen thermischen ^1H -NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.39 D) können zudem keine Produktsignale des Doppelbindungssystems (1-Penten-3-ol) festgestellt werden. Die exakte Zuordnung der Signale in diesem Spektrum wird an späterer Stelle getroffen.

Für eine anschließende ^{13}C -NMR-Messung wurde die Substratkonzentration auf 2,3 mmol und die Konzentration des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators auf $9 \cdot 10^{-3}$ mmol erhöht, anschließend in 2 ml Aceton- d_6 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig gelöst und mit Argon entgast. Abbildung 4.40 zeigt das erste Hydrierexperiment mit dem dazugehörigen ^{13}C -NMR-Spektrum mit der Zuordnung der Signale (A bis F) des Produktes sowohl für die Doppel- (1-Penten-3-ol) als auch für die Einfachbindung (3-Pentanol). Bei diesem Experiment sind im ^{13}C -NMR-Spektrum, ebenso wie im ^1H -NMR-Spektrum, zusätzliche Signale beobachtbar. Diese liegen im ^{13}C -NMR-Spektrum zwischen den Signalen des Produktes bei $\delta = 127,3$ ppm und $\delta = 137,5$ ppm sowie bei $\delta = 210,1$ ppm (siehe Markierung in Abbildung 4.40). Ein zweiter Hydrierversuch blieb, auch unter Verwendung der FC-Methode, erfolglos.

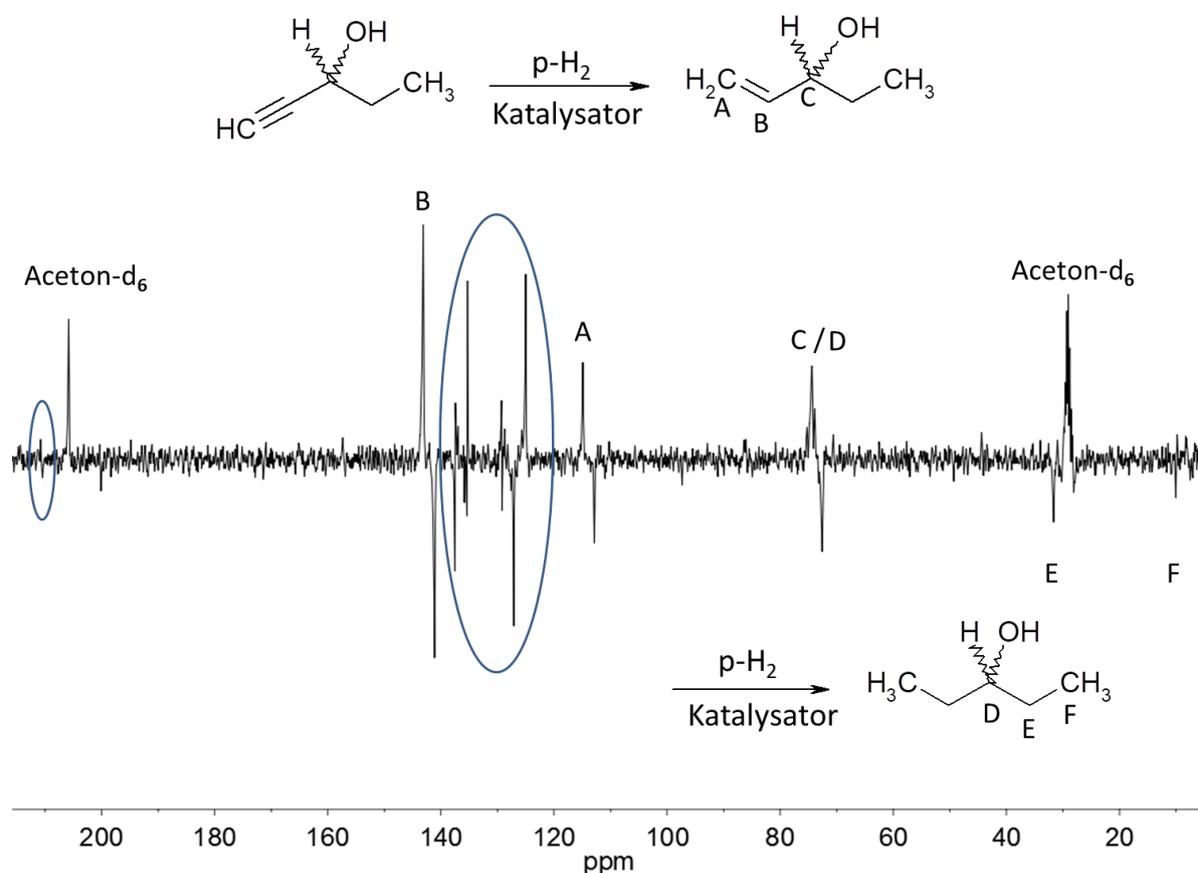


Abbildung 4.40: Ausschnitt des ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrums (75 MHz) bei der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators nach dem ersten Hydrierexperiment ohne FC, mit den Signalzuordnungen von A bis F (SE: A = 12, B = 21, C/D = 20). Ein thermisches Produktsignal wurde nicht detektiert. Die zusätzlich markierten Signale im Spektrum erfordern weitere Strukturaufklärungen.

Für die Zuordnung der zusätzlichen Signale im ^1H -NMR-Spektrum aus Abbildung 4.39 und dem ^{13}C -NMR-Spektrum aus Abbildung 4.40 wurde in einem nachfolgenden Experiment ein 2D-NMR-Spektrum aufgenommen. In diesem HSQC-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.41) wurde die Konzentrationen des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators im Vergleich zu dem Hydrierexperiment in Abbildung 4.39 auf $6 \cdot 10^{-3}$ mmol und die Konzentration von 1-Pentin-3-ol auf 0,6 mmol erhöht, um die Produktsignale des 1-Pentin-3-ol zu erfassen. Die Ausgangsverbindungen wurden vor der NMR-

Messung in 2 ml Aceton- d_6 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst und vollständig mit Argon entgast. Anschließend wurden zwei Hydrierexperimente durchgeführt. Wie im HSQC-NMR-Spektrum auf der horizontalen ^1H -Achse zu sehen ist, sind die Produktsignale der unbekanntes Verbindung sowie die Signale der neu entstandenen Verbindungen 1-Penten-3-ol und 3-Pentanol in dieser Messreihe zu detektieren. Die Signale auf der ^{13}C -Achse können den Eduktsignalen des 1-Pentin-3-ol zugeordnet werden. Allerdings sind die Produktsignale im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 240 Mittlungen und einer Repetitionszeit von 200 s nicht erkennbar.

Mit Hilfe des HSQC-NMR-Spektrums ist eine eindeutige Signalzuordnung anhand der Kopplungen von ^1H mit ^{13}C aller zuvor beobachteten Signale möglich. Abbildung 4.41 zeigt den vergrößerten Ausschnitt des HSQC-NMR-Spektrums des Bereichs in dem die zusätzlichen Signale im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 4.39) detektiert wurden.

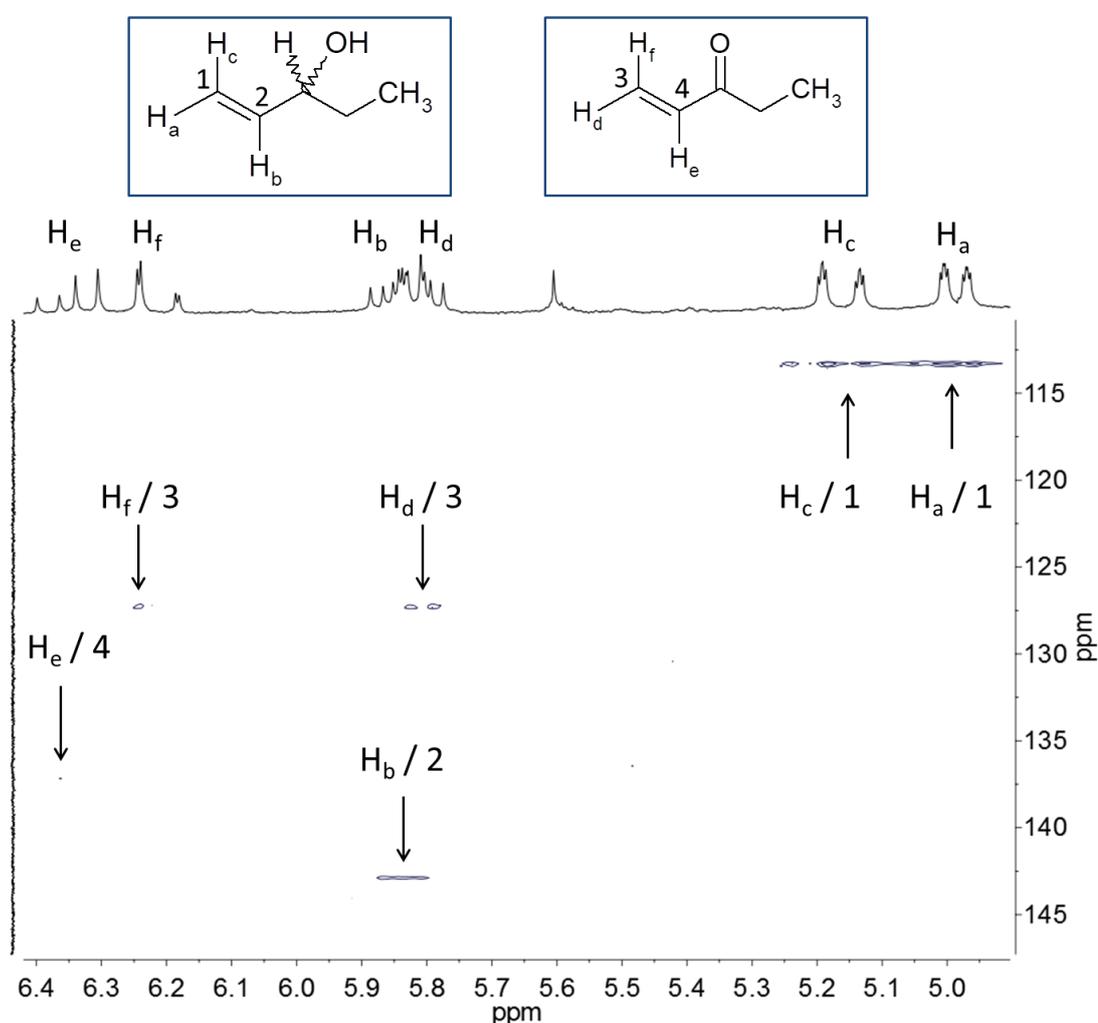


Abbildung 4.41: HSQC-NMR-Spektrum (7T) von 1-Pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit 16 Mittelungen nach dem zweiten Hydrierexperiment und den Zuordnungen der Korrelationspeaks. Vertikal: ^{13}C -Achse mit einer Auflösung von 512. Horizontal: ^1H -Achse mit einer Auflösung von 16.000.

Die Zuordnung von Kohlenstoff CH (1) und CH (2) ist leicht zu treffen, da es sich hierbei um das erwartete Produkt 1-Penten-3-ol handelt. Die ersten zwei Korrelationspeaks im HSQC-NMR-Spektrum der ^{13}C -Resonanzen ($\delta = 113,4$ ppm, $\delta = 113,4$ ppm) und ^1H -Resonanzen ($\delta = 4,98$ ppm, $\delta = 5,16$ ppm) sind der CH_2 -Gruppe des 1-Pentin-3-ol ($\text{H}_a/1$ und $\text{H}_c/1$) zuzuordnen und gehören zu

der endständigen Methylengruppe. Ein weiterer Korrelationspeak der ^{13}C -Resonanz ($\delta = 142,9$ ppm) und ^1H -Resonanz ($\delta = 5,87$ ppm) ist der CH-Gruppe des 1-Penten-3-ol ($\text{H}_b/2$) zuzuweisen. Die zusätzlichen Signale der Kohlenstoffe CH (3) und CH (4) können wie folgt zugeordnet werden: Der Korrelationspeak der ^{13}C -Resonanz ($\delta = 127,3$ ppm) und ^1H -Resonanz ($\delta = 5,83$ ppm) ist zusammen mit dem Korrelationspeak der ^{13}C -Resonanz ($\delta = 127,3$ ppm) und ^1H -Resonanz ($\delta = 6,24$ ppm) der endständigen Methylengruppe des 1-Penten-3-on ($\text{H}_d/3$ und $\text{H}_f/3$) zuzuordnen. Der letzte Korrelationspeak der ^{13}C -Resonanz ($\delta = 137,5$ ppm) und ^1H -Resonanz ($\delta = 6,36$ ppm) ist der CH-Gruppe des 1-Penten-3-on ($\text{H}_e/4$) zuzuweisen.

Mit Hilfe des HSQC-NMR-Spektrums war eine Zuordnung der zusätzlichen Signale im ^1H -NMR-Spektrum aus Abbildung 4.39 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 0,96$ ppm, $\delta = 2,42$ ppm und $\delta = 6,36$ ppm möglich. Abbildung 4.39 stellt die ^1H -NMR-Spektren nach dem ersten (A) und zweiten (B) Hydrierexperiment sowie das dazugehörige thermische ^1H -NMR-Spektrum mit einer 5-fachen Vergrößerung (C) dar. Neben der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol zu 1-Penten-3-ol und 3-Pentanol lassen sich Signale der isomeren Verbindung 1-Penten-3-on im ^1H -NMR-Spektrum detektieren. Bereits nach dem ersten Hydrierdurchlauf zeigte sich anhand der thermischen Produktsignale, dass das Edukt 1-Pentin-3-ol von der Dreifach- über die Doppel- (1-Penten-3-ol) hin zur Einfachbindung (3-Pentanol) hydriert wurde. Die Signalüberhöhungen nach dem ersten Hydrierschritt zu 1-Penten-3-ol betragen für die gebildete CH_2 -Gruppe (H_a^* , $\delta = 4,98$ ppm) 337 und für die CH-Gruppe (H_b^* , $\delta = 5,87$ ppm) ergibt sich ein Faktor von 385. Für den *trans*-ständigen Wasserstoff bei $\delta = 5,19$ ppm wurde ein Überhöhungsfaktor von 86 ermittelt. Für die isomere Verbindung 1-Penten-3-on ergibt sich für die gebildete CH_2 -Gruppe und den addierten Wasserstoff bei $\delta = 5,83$ ppm eine Signalüberhöhung von 374 und für das Signal des nicht addierten Wasserstoffs bei $\delta = 6,24$ ppm ein Überhöhungsfaktor von 384. Entsprechend lässt sich ein Überhöhungsfaktor für die gebildete CH-Gruppe ermitteln; das Wasserstoffsignal bei $\delta = 6,36$ ppm erfährt eine Signalverstärkung von 425. Die Wasserstoffsignale der entstandenen CH_2 - und CH_3 -Gruppe des 3-Pentanol können bei $\delta = 1,49$ ppm und $\delta = 0,89$ ppm erfasst werden. Die Reaktion verlief sehr schnell, sodass die Produktsignale des Doppelbindungssystems 1-Penten-3-ol im thermischen ^1H -NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment nur kurzzeitig vorlagen und nicht detektiert werden konnten. Bereits nach dem zweiten Hydrierexperiment fand eine vollständige Umsetzung zum Einfachbindungssystem 3-Pentanol statt. Die Signale des Hydrierprodukts 3-Pentanol bei $\delta = 0,89$ ppm (gebildete Methylgruppe) und $\delta = 1,49$ ppm (gebildete Methylengruppe) überschneiden sich aufgrund der Symmetrie mit den Signalen der molekuleigenen Wasserstoffe mit den Wasserstoffen des Doppelbindungssystems 1-Penten-3-ol sowie mit den Signalen des während der Hydrierreaktion zusätzlich entstandenen 1-Penten-3-on. Demzufolge sind die hier angegebenen Signalverstärkungen nur ein Minimum. Die ermittelten Überhöhungsfaktoren für die Wasserstoffsignale des zweiten Hydrierschritts zu 3-Pentanol betragen für die entstandene CH_2 - (H_c^* , $\delta = 1,49$ ppm) und CH_3 -Gruppe (H_d^* , $\delta = 0,89$ ppm) 1 und 5.

Des Weiteren könnten die zusätzlichen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum aus Abbildung 4.40 bei $\delta = 127,3$ ppm, $\delta = 137,5$ ppm und bei $\delta = 210,1$ ppm zugeordnet sowie die Signalüberhöhungen der Anti-Phasen-Signale der Kohlenstoffe CH (1) bis CH (4) ermittelt werden. Die Überhöhungsfaktoren für das ^{13}C -Signal CH (1) und CH (2) von 1-Penten-3-ol betragen 12 und 21. Das Signal bei $\delta = 73$ ppm ist bei dieser Substanz auch ohne die FC-Methode als Anti-Phasen-Signal sichtbar. Es besteht aus einer Überlagerung der quartären Kohlenstoffatome des Produktes der Doppel- (1-Penten-3-ol) sowie der Einfachbindung (3-Pentanol) und hat eine berechnete

Signalverstärkung von 20. Die zwei ^{13}C -Signale des 1-Pentin-3-on bei $\delta = 127,3$ ppm (CH (3)) und $\delta = 137,3$ ppm (CH (4)) liegen mit einem Überhöhungsfaktor von 23,4 und 23,1 etwa im gleichen Größenbereich. Ein weiteres Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 210$ ppm wird dem Carbonyl von 1-Pentin-3-on zugeordnet.

Zusammenfassend lässt sich bei dem Hydrierprozess von 1-Pentin-3-ol feststellen, dass eine Molekülumlagerung stattfindet. Eine solche Umlagerung für Propargylalkohole wurde in der Literatur bereits beschrieben [93,188,212,213] und mit der Koordination des Substrates am Metallzentrum des Katalysators erklärt. Abbildung 4.42 stellt die Bildung des Isomerisierungsproduktes in Anlehnung an [188 S.44] dar.

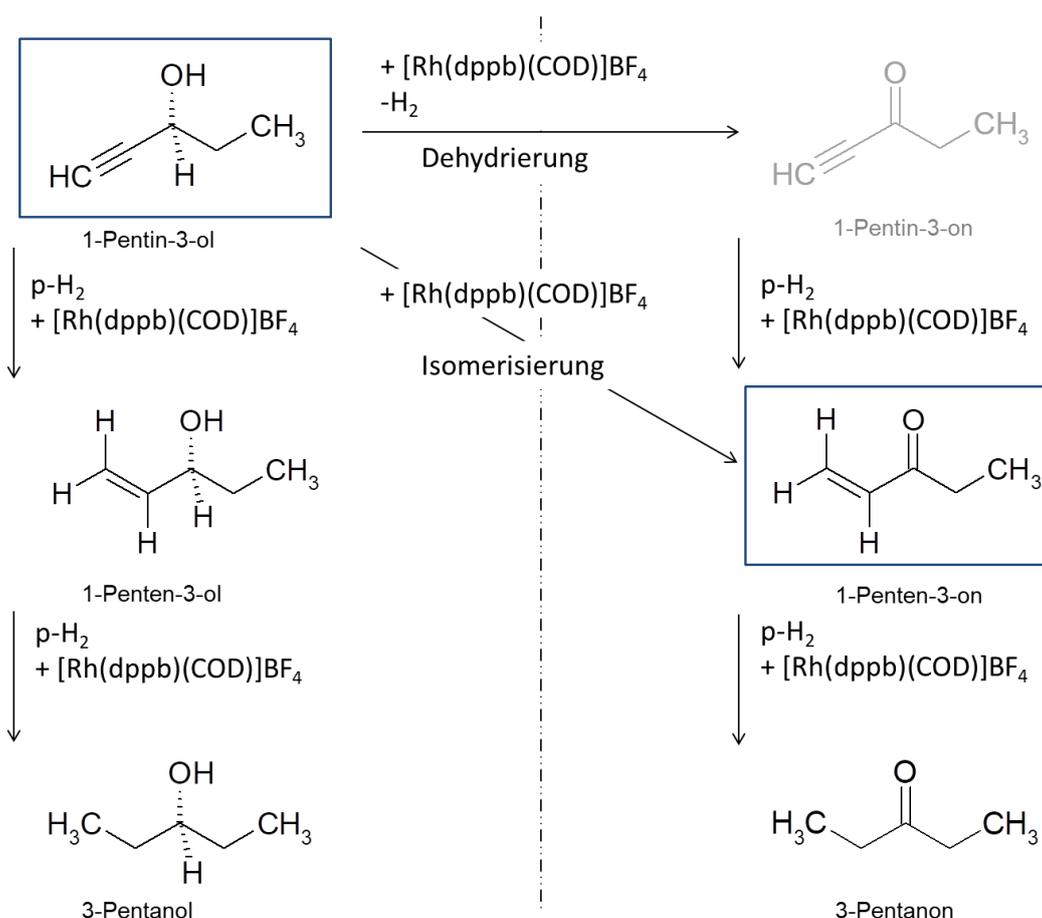


Abbildung 4.42: Molekülumlagerung modifiziert nach [188 S.44]. Links: Hydrierreaktion von 1-Pentin-3-ol zur ersten (1-Penten-3-ol) und zur zweiten Hydrierstufe (3-Pentanol). Rechts: Hydrierreaktion von 1-Pentin-3-on zur ersten (1-Penten-3-on) und zur zweiten Hydrierstufe (3-Pentanon).

Ausgangspunkt ist demnach eine Koordination des Substrates und eine anschließende Dehydrierung am Metallzentrum des Katalysators. Das entstandene Substrat 1-Pentin-3-on kann jedoch nicht im ^1H -NMR-Spektrum detektiert werden. Für die Aufklärung kann der Katalysezyklus nach Trost et al. [212,214] herangezogen werden. Abbildung 4.43 stellt diesen Mechanismus in Anlehnung an Trost et al. [212] und Halpern [215] am Beispiel des 1-Pentin-3-ol dar. Der erste Schritt in diesem Zyklus ist die Abspaltung des Cyclooctans (C₈H₁₆) vom [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator und die Anlagerung des Substrates 1-Pentin-3-ol. Während der Koordination am Rhodium findet die Molekülumlagerung statt. Da sowohl der Sauerstoff als auch die endständige Dreifachbindung noch koordinieren, kann durch die Anlagerung des Parawasserstoffs die

Hydrierung des Isomers stattfinden, was schließlich zur Freisetzung des polarisierten Moleküls 1-Penten-3-on führt. Die Koordination des Substrates nach der Dehydrierung belegt die Ergebnisse aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und ist eine Begründung dafür, dass sich 1-Pentin-3-on im Spektrum nicht detektieren lässt.

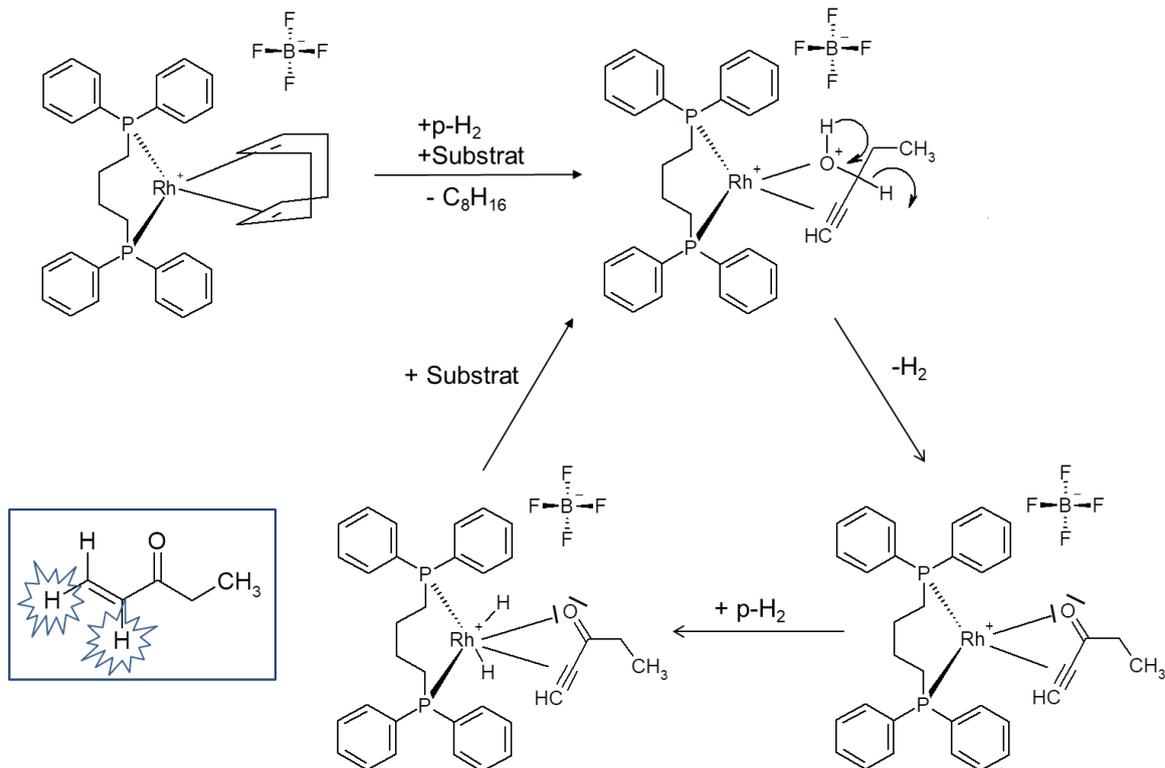


Abbildung 4.43: Molekülkoordination am Rhodiumkatalysator nach Trost [212,214] und Halpern [215].

Abgesehen von diesem Ergebnis lässt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus Abbildung 4.39 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,94$ ppm ein Anti-Phasen-Signal erfassen, das durch eine Umlagerung der OH-Gruppe entsteht. Hierbei wird die Hydroxygruppe des Hydrierprodukts 1-Penten-3-ol bis an das Molekülende umgelagert und es entsteht die Verbindung 4-Penten-1-ol. Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektierte Anti-Phasen-Signal kann der CH_2 -Gruppe direkt benachbart zu der OH-Gruppe zugeordnet werden. Da diese Umlagerung jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielt, soll auf die genaue Signalzuordnung nicht näher eingegangen werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass es bei der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol zu einer Dehydrierungs-Hydrierungs-Reaktion zu dem strukturell ähnlichen Molekül 1-Pentin-3-on kommt. Die Hydrierung von 1-Pentin-3-ol zeigte intensitätsstarke Polarisierungssignale auf dem ^1H -Kanal mit Überhöhungsfaktoren von bis zu 385 auf dem Produktsystem 1-Penten-3-ol. Obwohl die Verstärkungsfaktoren auf dem Nebenprodukt 1-Pentin-3-on in gleicher Größenordnung liegen, ist das eingesetzte Substrat für diese Untersuchungen nicht geeignet. Die Überlagerung der Produktsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und der schwankende Anteil des jeweils in der Lösung vorliegenden Eduktes (1-Pentin-3-ol, 1-Pentin-3-on) schließt das Substrat für den direkten Vergleich mit den in dieser Messreihe verwendeten Substanzen aus.

Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol

Im vorherigen Experiment konnte der Wasserstoff in Position 3 zusammen mit dem Proton der OH-Gruppe über die Dehydrierung entfernt werden, was schließlich die unerwünschte Nebenreaktion ermöglichte. Da sich die Molekülmagerung negativ auf die Studie zum additiven Effekt auswirkt, wurde bei der Auswahl der nachfolgenden Substanz darauf geachtet, dass anstelle des Wasserstoffs in Position 3 ein anderer Substituent in dieser Position im Molekül vorhanden ist. 3-Methyl-1-penten-3-ol enthält eine hydrierfähige endständige Doppelbindung sowie eine endständige Methylgruppe, eine OH-Gruppe und anstelle des Wasserstoffs eine Methylgruppe in Position 3. Für das Experiment wurde das Startsubstrat zusammen mit dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vor der Messung mit Argon entgast. Abbildung 4.44 zeigt einen Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der zweiten Hydrierreaktion von 3-Methyl-1-penten-3-ol zu 3-Methyl-pentan-3-ol mit den charakteristischen Anti-Phasen-Signalen der addierten Wasserstoffe im PHIP-Spektrum (oben) sowie den Produktsignalen im dazugehörigen thermischen Spektrum (unten). Da sich die Signale der CH_2 - ($\delta = 1,49$ ppm) und CH_3 -Gruppe ($\delta = 0,83$ ppm) des Eduktes mit den Signalen des Produktes bei $\delta = 0,86$ ppm (H^*_a , CH_3 -Gruppe) und $\delta = 1,42$ ppm (H^*_b , CH_2 -Gruppe) überschneiden, können die Signalverstärkungen hier nur als Minimalwert angegeben werden. In diesem Spektrum wurde für die gebildete CH_3 -Gruppe ein Überhöhungsfaktor von 2,6 und für die CH_2 -Gruppe ein Faktor von 5 berechnet. Da die Polarisation nicht intensitätsstark ist, überträgt sich diese nicht bis auf die Methylgruppe des Produktes in Position 3 bei $\delta = 1,06$ ppm.

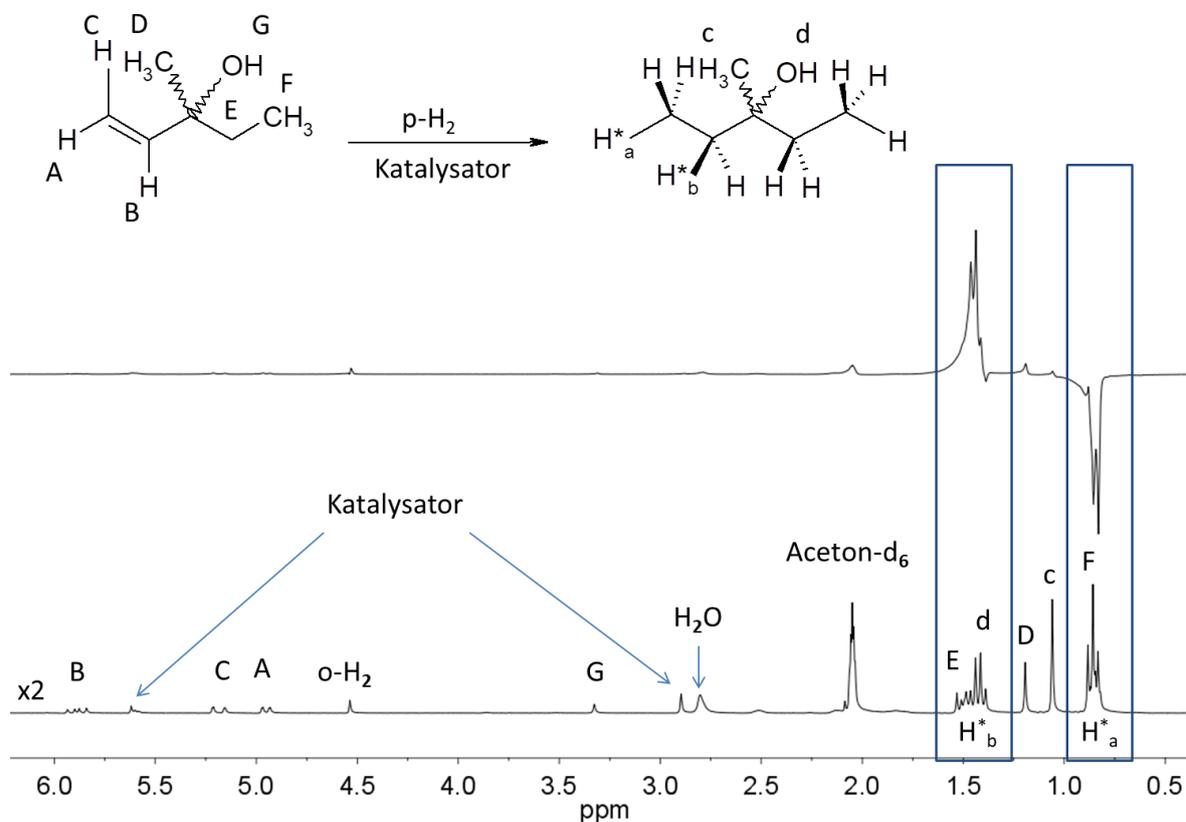


Abbildung 4.44: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment (SE: $\text{H}^*_a = 2,6$, $\text{H}^*_b = 5$). Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen mit zwei Mittelungen und den markierten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b .

Der Transfer der Polarisation der übertragenen Wasserstoffe zu der Methylgruppe scheint in diesem Molekül nicht effektiv zu verlaufen, was auf ungünstige Kopplungsverhältnisse der beteiligten Wasserstoffe zueinander zurückzuführen ist. Obwohl die Hydrierrate bei Doppelbindungen geringer ist als bei Dreifachbindungen, findet nach den ersten beiden Hydrierexperimenten eine gute Umsetzung von 3-Methyl-1-penten-3-ol zum gesättigten Einfachbindungssystem 3-Methyl-pentan-3-ol statt.

Anhand dieser ersten Resultate wurde in einem zweiten Experiment getestet, ob sich ein Transfer der Polarisation auf die ^{13}C -Kerne des 3-Methyl-pentan-3-ol nachweisen lässt. Hierfür wurde die Konzentration von 3-Methyl-1-penten-3-ol in dem nachfolgenden Experiment verändert, die Katalysatorkonzentration und die Lösungsmittelmenge jedoch beibehalten. In einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser wurden $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators und 0,1 mmol 3-Methyl-1-penten-3-ol in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und vollständig mit Argon entgast. Die dazugehörigen ^{13}C -NMR-Spektren sind in Abbildung 4.45 dargestellt. In einem ersten Hydrierexperiment lässt sich zunächst im ^{13}C -NMR-Spektrum ohne Verwendung der FC-Methode keine Polarisationsübertragung auf die NMR-aktiven Kohlenstoffkerne nachweisen (siehe Abbildung 4.45 oben). Jedoch kann ungeachtet der vergleichsweise geringen Signalüberhöhung im ^1H -NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.44) im zweiten Hydrierexperiment ein erfolgreicher Transfer auf dem ^{13}C -Kern detektiert werden. Die Anti-Phasen-Signale konnten allerdings nur unter Zuhilfenahme der FC-Methode generiert werden. Auf dem quartären Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 71,1$ ppm konnte eine Signalverstärkung mit einem Faktor 12,6 berechnet werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist die Signalüberhöhung als minimaler Überhöhungsfaktor zu betrachten, da aufgrund der geringen Sensitivität des ^{13}C -Isotops keine Produktsignale in akzeptabler Messzeit zu detektieren sind. Die hohe Umsatzrate der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol und der elektronenziehenden Substituenten (Hydroxygruppe) wirken sich positiv auf den Transfer der Polarisation von dem ^1H - auf den ^{13}C -Kern aus, d. h. es findet ein für die Detektion ausreichender Polarisationstransfer auf das quartäre Kohlenstoffatom statt. Die thermischen ^1H - T_1 -Relaxationszeiten (Inversion-Recovery-Methode) des Eduktmoleküls 3-Methyl-1-penten-3-ol sind grafisch in Abbildung 9.106 und 9.107 im Anhang dargestellt und liegen etwa bei 14 s (CH_2 -Gruppe) und 25 s (CH -Gruppe). Die ^1H - T_1 -Relaxationszeiten des Hydrierproduktes 3-Methyl-pentan-3-ol konnten aufgrund der Überschneidung der Signale der endständigen CH_3 - und CH_2 -Gruppen des Eduktes mit den Signalen des Produktes experimentell nicht ermittelt werden. Lange Relaxationszeiten von bis zu 122 s für Kohlenstoffatome wirken sich positiv auf die übertragene Polarisation aus und ermöglichen die Detektion des quartären C-Atoms im ^{13}C -NMR-Spektrum.[46] Die CH-Kopplungskonstanten des quartären Kohlenstoffatoms zu der gebildeten CH_2 -Gruppe des Methyl-pentan-3-ol beträgt laut Simulation mit ACDLABS 12.0 $^1J_{\text{CH}} = 3,8$. Durch die Verwendung der FC-Methode weisen die übertragenen Wasserstoffe eine starke Kopplung zueinander auf, was schließlich zu einem optimalen Polarisationstransfer von den ^1H -Kernen auf das quartäre Kohlenstoffatom führt. Verglichen mit der ersten Messung dieser Studie (1-Pentin-3-ol) erweist sich die vorhandene Methylgruppe in Position 3 am quartären Kohlenstoffatom des Moleküls als geeigneter Molekülrest, da in diesem Fall keine unerwünschte Molekülumlagerung stattfindet.

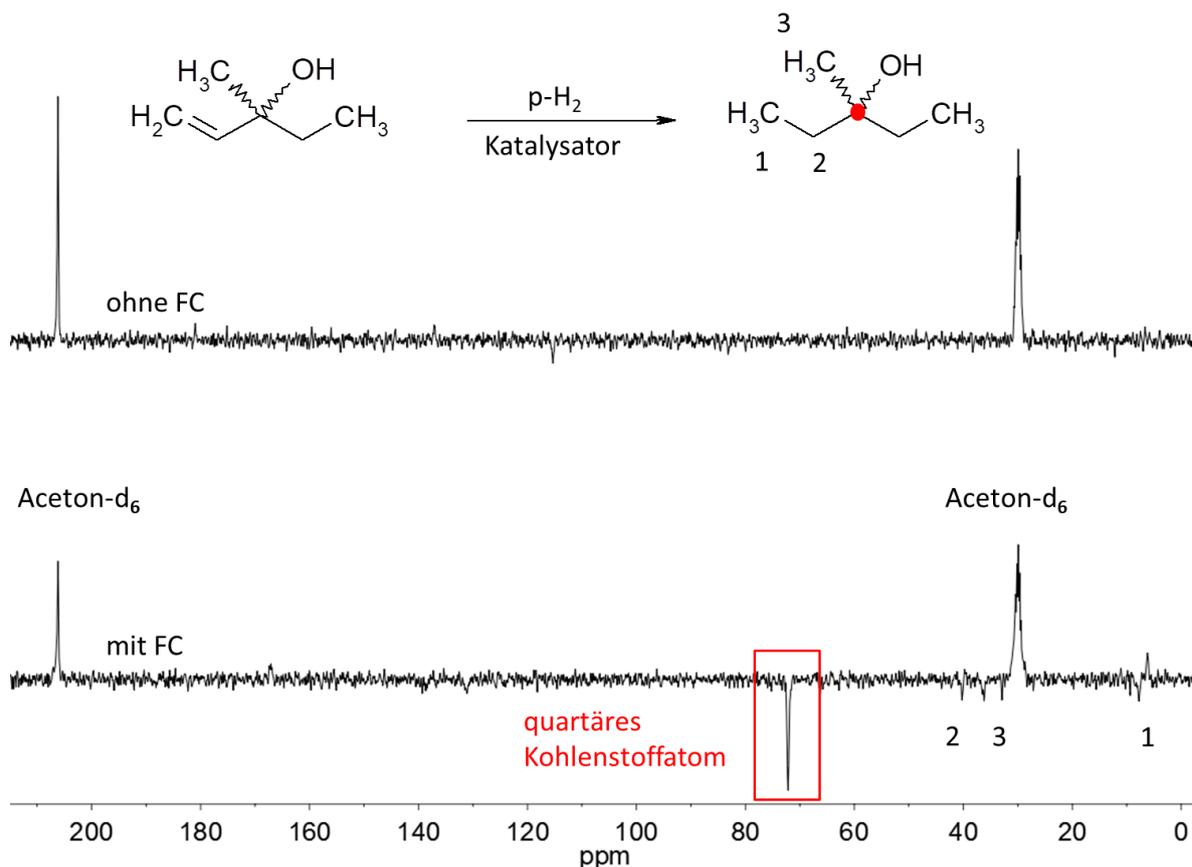


Abbildung 4.45: ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-3-ol zu 3-Methyl-pentan-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment ohne FC. Unten: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment mit FC, mit den Signalzuordnungen 1 bis 3 und dem mit rot markierten quartären ^{13}C -Kern (SE = 12,6).

Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol

Nach der erfolgreichen Polarisationsübertragung von den ^1H - auf die ^{13}C -Kerne des 3-Methyl-pentan-3-ol wurde in einem nachfolgenden Experiment das Hydrierverhalten von 3-Methyl-1-pentin-3-ol untersucht. Dieses Substrat unterscheidet sich von 3-Methyl-1-penten-3-ol durch seine endständige Dreifachbindung. In einem ersten Experiment wurde 3-Methyl-1-pentin-3-ol in 2 ml Aceton- d_6 gelöst, anschließend der $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator hinzugefügt und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast. Abbildung 4.46 zeigt die Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren im Verlauf nach dem ersten Hydrierexperiment (oben) und das dazugehörige thermische Spektrum (unten) mit einer 10-fachen Vergrößerung. Die berechnete Signalüberhöhung der auf das Doppelbindungssystem (3-Methyl-1-penten-3-ol) addierten Wasserstoffe beträgt für die gebildete CH_2 -Gruppe 499 (H^*_a , $\delta = 4,93$ ppm), für die gebildete CH -Gruppe 424 (H^*_b , $\delta = 5,88$ ppm) und für den *trans*-ständigen Wasserstoff ($\delta = 5,18$ ppm) 79. Bereits nach dem ersten Hydrierexperiment kann eine Folgereaktion hin zum Einfachbindungssystem 3-Methyl-pentan-3-ol, mit den neu gebildeten CH_3 - und CH_2 -Gruppen bei $\delta = 0,90$ ppm und $\delta = 1,49$ ppm, beobachtet werden. Die Polarisation wurde zudem minimal auf die Methylgruppe in Position 3 des Produktes 3-Methyl-1-penten-3-ol bei $\delta = 1,19$ ppm (in Abbildung 4.46 nicht abgebildet) transferiert.

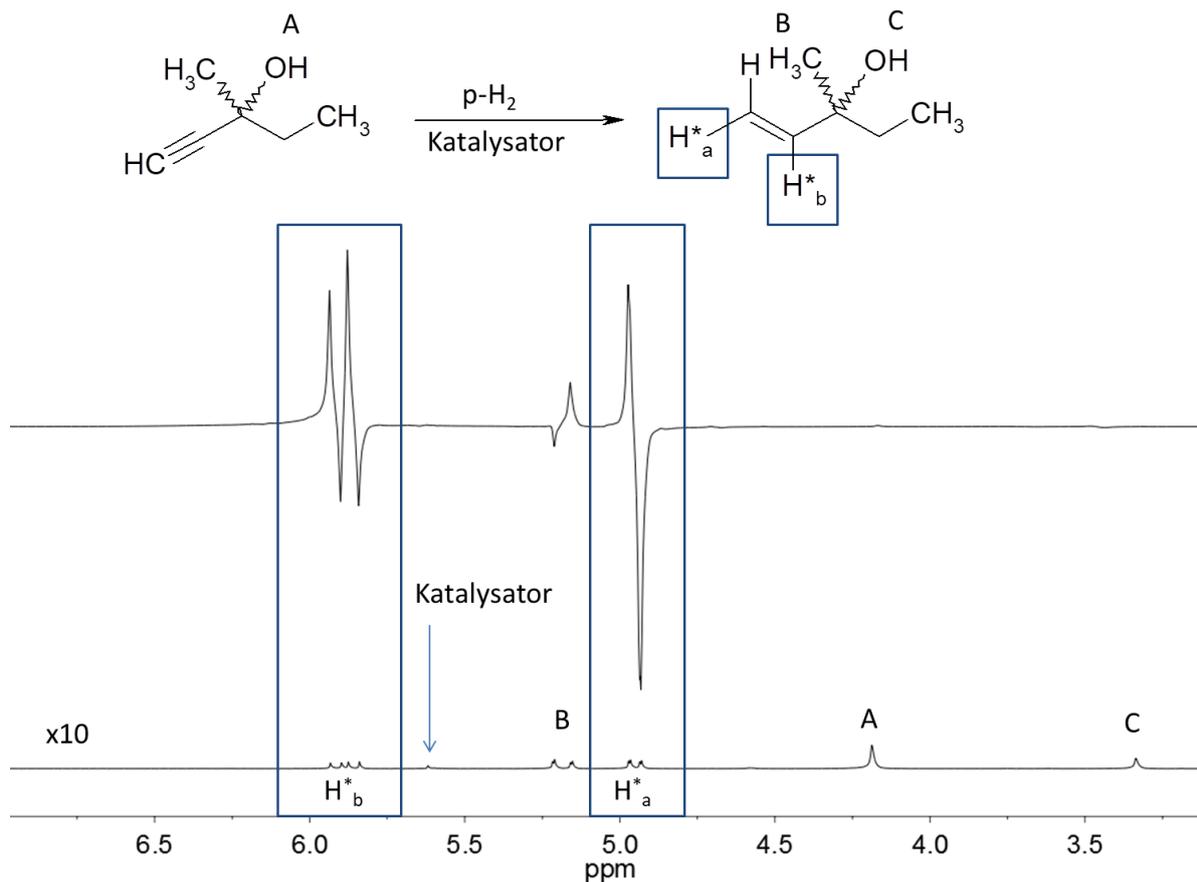


Abbildung 4.46: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den markierten Signalen der addierten Wasserstoffe (SE: H^{*}_a = 200 und H^{*}_b = 167). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 10-fach vergrößert dargestellt.

Um einen Vergleich anzustellen, wurde eine weitere Lösung mit einer geringeren Substratkonzentration eingesetzt. Hierzu wurden $4 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Methyl-1-pentin-3-ol bei gleichbleibender Katalysatorkonzentration ($5 \cdot 10^{-3}$ mmol) in 2 ml Aceton-d₆ gelöst und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast. Der Signalverlauf der Messreihe ist ab dem zweiten Hydrierexperiment in Abbildung 4.47 dargestellt. Die berechnete Signalverstärkung in diesem Spektrum ist für die gebildete Doppelbindung des 3-Methyl-1-pentin-3-ol, im Vergleich zu dem vorangegangenen Experiment, deutlich kleiner. Der Überhöhungsfaktor der gebildeten CH₂-Gruppe (H^{*}_a, $\delta = 4,93$ ppm) beträgt 200, der gebildeten CH-Gruppe (H^{*}_b, $\delta = 5,88$ ppm) 167 und 28 des nicht addierten Wasserstoff bei $\delta = 5,18$ ppm.

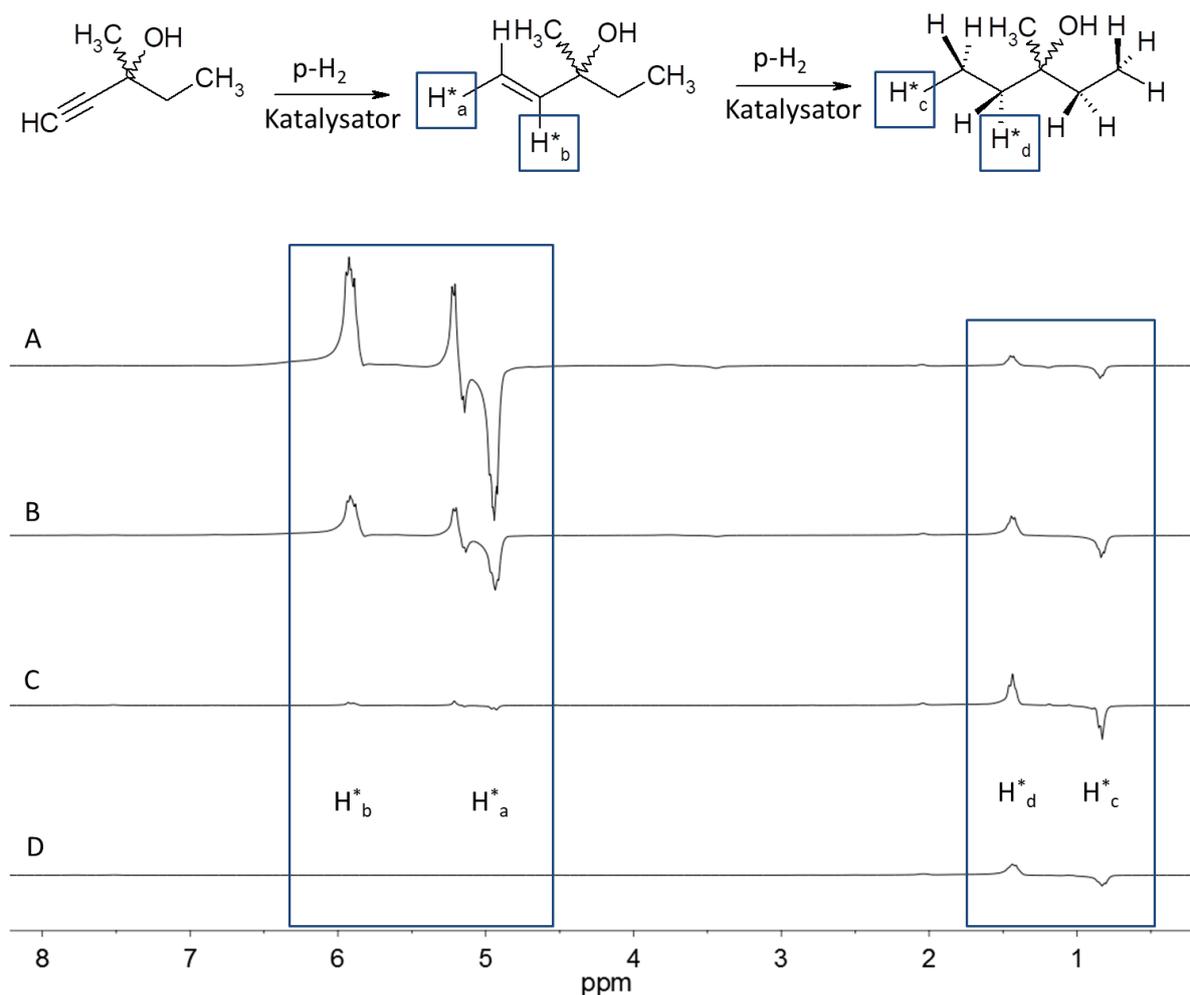


Abbildung 4.47: Ausschnitte der ^1H -NMR-Verlaufsspektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentyn-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators nach dem zweiten (A), dritten (B), vierten (C) und fünften (D) Hydrierexperiment mit den markierten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a , H^*_b , H^*_c und H^*_d .

Die berechnete Signalverstärkung der addierten Wasserstoffe an der entstandenen Doppelbindung reduzierte sich in diesem Experiment um mehr als die Hälfte ($\text{H}^*_a = 86$ bei $\delta = 4,93$ ppm, $\text{H}^*_b = 67$ bei $\delta = 5,88$ ppm). Erwartungsgemäß nimmt die Bildung der Einfachbindung bis zum vierten Hydrierdurchlauf konstant zu und fällt mit dem fünften Hydrierexperiment wieder ab. Dies ist begründet mit der Verringerung der Konzentration des Eduktes 3-Methyl-1-pentyn-3-ol. Mit dem fünften Hydrierexperiment kann ausschließlich eine Umsetzung der Doppelbindung (3-Methyl-1-pentyn-3-ol) zur Einfachbindung (3-Methyl-pentan-3-ol) beobachtet werden. Die zugehörigen Signalverstärkungen der CH_3 - und CH_2 -Gruppe bei $\delta = 0,90$ ppm und $\delta = 1,49$ ppm ($\text{H}^*_c = 3,6$ und $\text{H}^*_d = 4,4$) lassen sich nur als Minimalwerte angeben, da die Signale des gebildeten Produkts aufgrund der Symmetrie im Spektrum jeweils den zwei CH_3 - und den zwei CH_2 -Gruppen zuzuordnen sind. Neben diesen Ergebnissen kann, vergleichbar mit Abbildung 4.39, im ^1H -NMR-Spektrum aus Abbildung 4.47 bei $\delta = 3,46$ ppm ein kleines Anti-Phasen-Signal detektiert werden, das durch eine Umlagerung der OH-Gruppe entsteht. Hierbei wird die Hydroxygruppe des Hydrierprodukts 3-Methyl-1-penten-3-ol bis an das Molekülende umgelagert und es entsteht die Verbindung 3-Methyl-4-penten-1-ol. Das im ^1H -NMR-Spektrum detektierte Anti-Phasen-Signal kann der CH_2 -Gruppe, direkt benachbart zu der OH-Gruppe, zugeordnet werden. Da diese Umlagerung jedoch

nur eine untergeordnete Rolle spielt, soll auf die genaue Signalzuordnung nicht näher eingegangen werden.

Für die anschließende ^{13}C -NMR Messung wurde 3-Methyl-1-pentin-3-ol, zunächst bei gleichbleibender Lösungsmittelmenge (2 ml) und Katalysatorkonzentration ($5 \cdot 10^{-3}$ mmol), mit einem Volumen von $10 \mu\text{l}$ ($9 \cdot 10^{-2}$ mmol) eingesetzt. Abbildung 4.48 zeigt das erste und zweite Experiment der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-3-ol. Das obere ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum wurde ohne FC aufgenommen und zeigt für den ersten Hydrierdurchlauf eine Signalüberhöhung von 133 für das Kohlenstoffatom der endständigen Methylengruppe bei $\delta = 110,7$ ppm. Bei der benachbarten neu gebildeten CH-Gruppe, mit dem ^{13}C -NMR-Signal bei $\delta = 145,7$ ppm kann in dieser Messung ein Überhöhungsfaktor von 74 angegeben werden. Das untere Spektrum in Abbildung 4.48 zeigt das ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum des zweiten Hydrierdurchlaufs, das mit Hilfe der FC-Methode durchgeführt wurde.

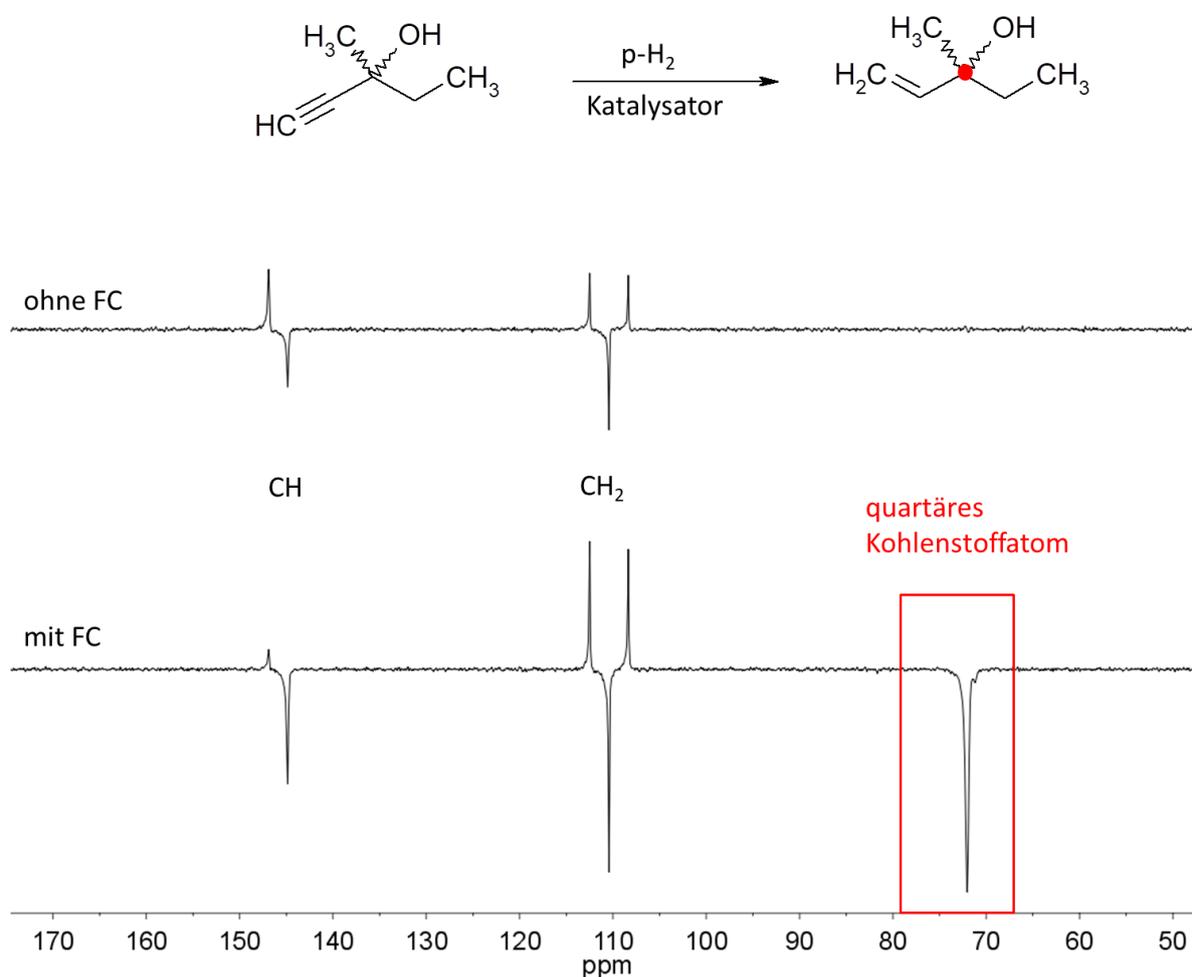


Abbildung 4.48: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment ohne FC mit den Signalzuordnungen der CH- und CH_2 Gruppe (SE: CH = 74 und CH_2 = 133). Unten: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach zweiten Hydrierexperiment mit FC, mit den Signalzuordnungen der CH- und CH_2 Gruppe (SE: CH = 107 und CH_2 = 200) und dem mit rot markierten quartären ^{13}C -Kern (SE = 230).

Die Feldvariation ermöglicht einen Polarisationstransfer auf das quartäre Kohlenstoffatom bei $\delta = 72,1$ ppm mit einer berechneten Signalverstärkung von 230, einer Verstärkung von 200 für die endständige Methylengruppe bei $\delta = 110,7$ ppm und 107 für das Signal der CH-Gruppe bei 110

$\delta = 145,7$ ppm. Da die Produktsignale im thermischen Spektrum auch nach 1.200 Mittlungen und einer Repetitionszeit von 60 s nicht erkennbar waren, sind die Werte der Signalverstärkung erneut als Minimalwerte anzusehen. Die vorhandene OH-Gruppe, die langen ^1H - T_1 -Relaxationszeiten (siehe Abbildung 4.54) des Eduktes (3-Methyl-1-pentin-3-ol) als auch des Produktmoleküls (3-Methyl-1-penten-3-ol) scheinen sich positiv auf den Transfer der Polarisation von den ^1H - auf die ^{13}C -Kerne auszuwirken. Die CH-Kopplungskonstante des quartären Kohlenstoffatoms der gebildeten CH-Gruppe des 3-Methyl-1-penten-3-ol-ol ergibt laut Simulation mit ACDLABS 12.0 $^1J_{\text{CH}} = 11,7$. Mit Hilfe der FC-Methode konnte auch bei dem hier eingesetzten Dreifachbindungssystem (3-Methyl-1-pentin-3-ol) ein optimaler Polarisationstransfer auf das quartäre Kohlenstoffatom nachgewiesen werden.

Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol

Anhand des erfolgreich nachgewiesenen Polarisationstransfers der Hydrierreaktionen von 3-Methyl-1-penten-3-ol und 3-Methyl-1-pentin-3-ol, von den ^1H - auf die ^{13}C -Kerne, wurde in einem nachfolgenden NMR-Experiment getestet, inwieweit sich zwei endständige Mehrfachbindungen in einem Molekül auf die Intensität der Polarisation auswirken. Dafür wurden $5 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol mit $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und in einem NMR-Proberöhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast. Abbildung 4.49 zeigt das ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den markierten Anti-Phasen-Signalen der übertragenen Wasserstoffe, sowohl auf der entstandenen Doppel- als auch auf der gebildeten Einfachbindung des 3-Methyl-penten-3-ol. Die ^1H -NMR-Spektren lassen erkennen, dass die endständigen Mehrfachbindungen zeitnah hydriert werden. Im thermischen Spektrum liegen die Signale der Doppelbindung des Eduktes 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol (Signal der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,03$ ppm und $\delta = 5,43$ ppm, Signal der CH-Gruppe bei $\delta = 5,96$ ppm) direkt neben den neu gebildeten Signalen (Signal der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 4,95$ ppm und $\delta = 5,18$ ppm, Signal der CH-Gruppe bei $\delta = 5,89$ ppm) der ersten Hydrierstufe 3-Methyl-penten-3-ol. Das Signal des addierten Wasserstoffs bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1,49$ ppm (H^*_c) überschneidet sich mit dem Signal des Katalysators sowie mit dem der Methylgruppe des 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol. Die Signalverstärkungen für die addierten Wasserstoffe des Doppelbindungssystems des 3-Methyl-penten-3-ol betragen für die gebildete CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 4,95$ ppm) 66, für die gebildete CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 5,96$ ppm) 61 sowie für den *trans*-ständigen Wasserstoff bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,43$ ppm 26. Die Überhöhungsfaktoren der entstandenen Einfachbindung des 3-Methyl-penten-3-ol betragen für die gebildete CH_3 -Gruppe (H^*_d , $\delta = 0,85$ ppm) 33 und für die gebildete CH_2 -Gruppe (H^*_c , $\delta = 1,49$ ppm) 8. Bei näherer Betrachtung des ^1H -PHIP-NMR-Spektrums in Abbildung 4.49 können nach dem ersten Hydrierexperiment bei $\delta = 3,46$ sehr kleine PHIP-Signale detektiert werden. Diese können, wie bereits in den vorherigen Experimenten festgestellt (siehe Abbildung 4.39 und 4.47), der OH-Umlagerung zugeordnet werden.

Außerdem ist im Spektrum ersichtlich, dass das Edukt 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol während der ersten Hydrierung nicht ausschließlich zu 3-Methyl-1-penten-3-ol (siehe Reaktionsgleichung in Abbildung 4.49) hydriert wurde. Neben dem Einfachbindungssystem 3-Methyl-pentan-3-ol entstehen insgesamt drei Zwischenprodukte (3-Methyl-1-penten-3-ol, 3-Methyl-1-pentin-3-ol, 3-Methyl-1,4-pentadien-3-ol). Die letzten zwei werden vom Katalysator nicht bevorzugt hydriert und liegen jeweils nur in geringen Mengen in der Lösung vor. Abbildung 4.50 stellt alle Hydrierprodukte von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol mit ihren chemischen Verschiebungen anschaulich dar.

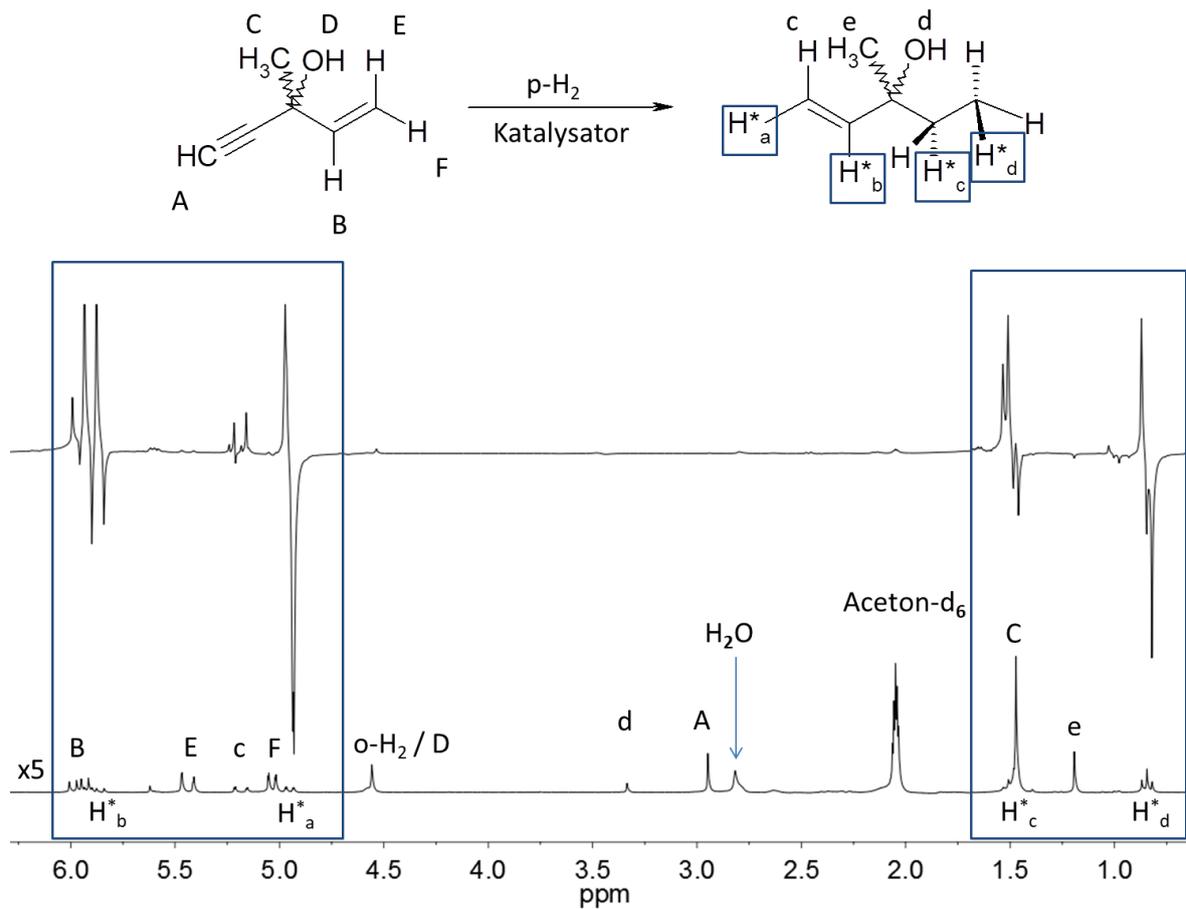


Abbildung 4.49: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-NMR}$ -Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den markierten Signalen der addierten Wasserstoffe (SE: $\text{H}^*_a = 66$, $\text{H}^*_b = 61$, $\text{H}^*_c = 8$ und $\text{H}^*_d = 33$). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 5-fach vergrößert dargestellt.

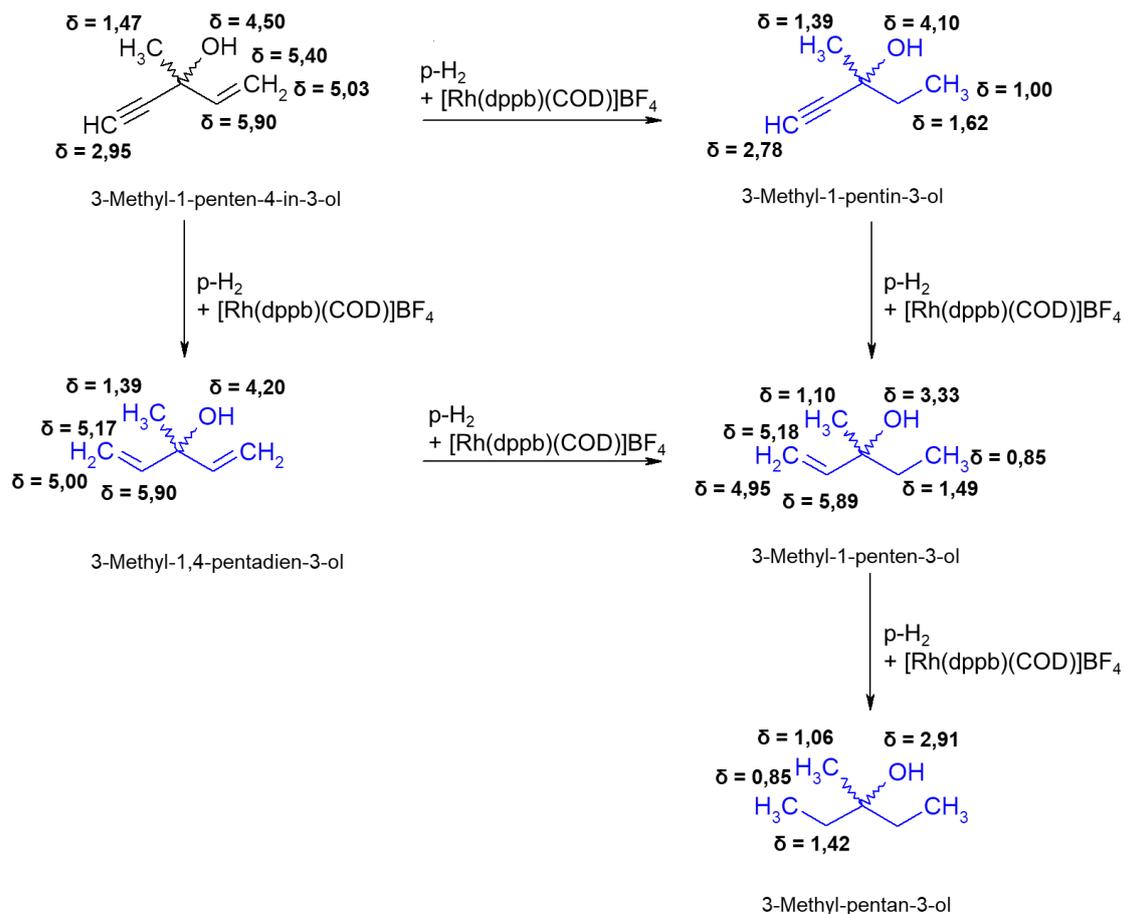


Abbildung 4.50: Darstellung der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol mit den nachgewiesenen Hydrierprodukten in blau sowie den Signalzuordnungen mit den chemischen Verschiebungen der Wasserstoffe.

Die Signalverläufe des zweiten bis fünften Hydrierexperiments sind in Abbildung 4.51 veranschaulicht. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Verlauf der zweiten bis zur vierten Hydrierreaktion) wird deutlich, dass neben der geringen Bildung der Zwischenprodukte 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol überwiegend gebildet wird und die endständige Dreifachbindung zunächst vollständig zur Doppelbindung umgesetzt und gleichzeitig die gegenüberliegende endständige Doppelbindung im gleichen Molekül vollständig zur Einfachbindung hydriert wird. Bei jedem Hydrierungsschritt entstehen die Anti-Phasen-Signale des 3-Methyl-1-penten-3-ol. Erst beim fünften Hydrierexperiment entsteht das Endprodukt 3-Methyl-pentan-3-ol.

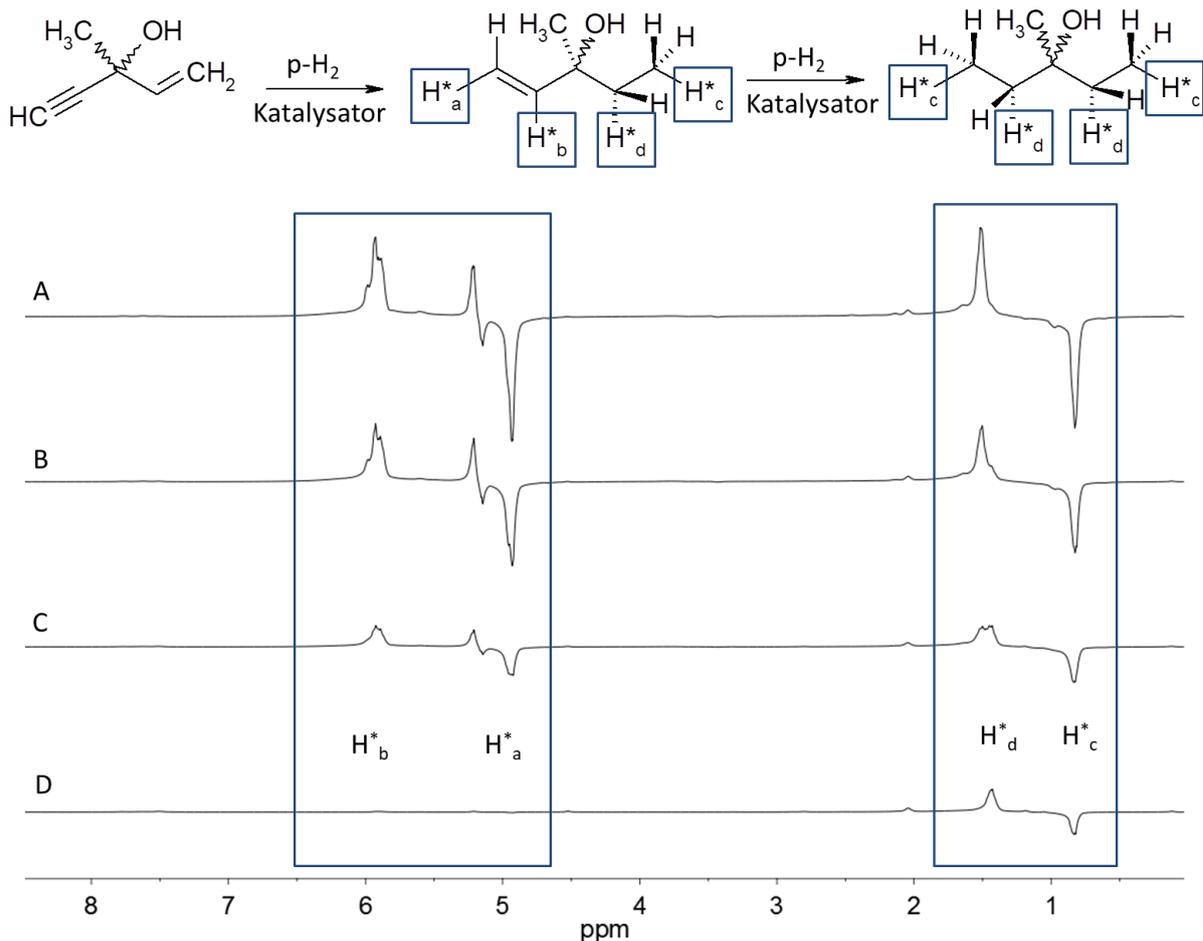


Abbildung 4.51: Ausschnitte der ^1H -NMR- PHIP -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators nach dem zweiten (A), dritten (B), vierten (C) und fünften (D) Hydrierexperiment mit den markierten Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a , H^*_b , H^*_c und H^*_d .

Der direkte Vergleich von Abbildung 4.46 und Abbildung 4.49 zeigt bereits einen großen Unterschied in den Signalverstärkungsfaktoren der übertragenen Wasserstoffe in den ^1H -NMR-Spektren. Die Faktoren für die CH_2 -Gruppen der zwei Substrate liegen bei 200 für das 3-Methyl-1-pentin-3-ol und 66 für 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol. Ob sich dieses Ergebnis auch in den ^{13}C -NMR-Spektren bestätigt, soll nachfolgend untersucht werden.

Für die Messungen der ^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol wurde die Substratkonzentration bei gleichbleibender Lösemittelmenge (2 ml) und $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators auf $9 \cdot 10^{-2}$ mmol erhöht. Die Lösung wurde in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast und anschließend sowohl mit als auch ohne die FC-Methode hydriert. In Abbildung 4.52 sind die Ergebnisse der ^{13}C -NMR-Spektren der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-3-ol dargestellt. Wie bereits aus den vorherigen ^{13}C -NMR-Experimenten erkennbar war, können ohne den Einsatz der FC-Methode (siehe Abbildung 4.52 oben) nur die beiden Kohlenstoffe der direkt übertragenen Wasserstoffe bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 110,6$ ppm und $\delta = 145,7$ ppm in Anti-Phase detektiert werden. Die Signalverstärkung der gebildeten Methylengruppe ($\delta = 110,6$ ppm) erhält im vierten Hydrierexperiment einen Faktor von 9 und die des benachbarten

Kohlenstoffatoms ($\delta = 145,7$ ppm) erhält einen Überhöhungsfaktor von 7,3 (angegeben als Minimalwerte).

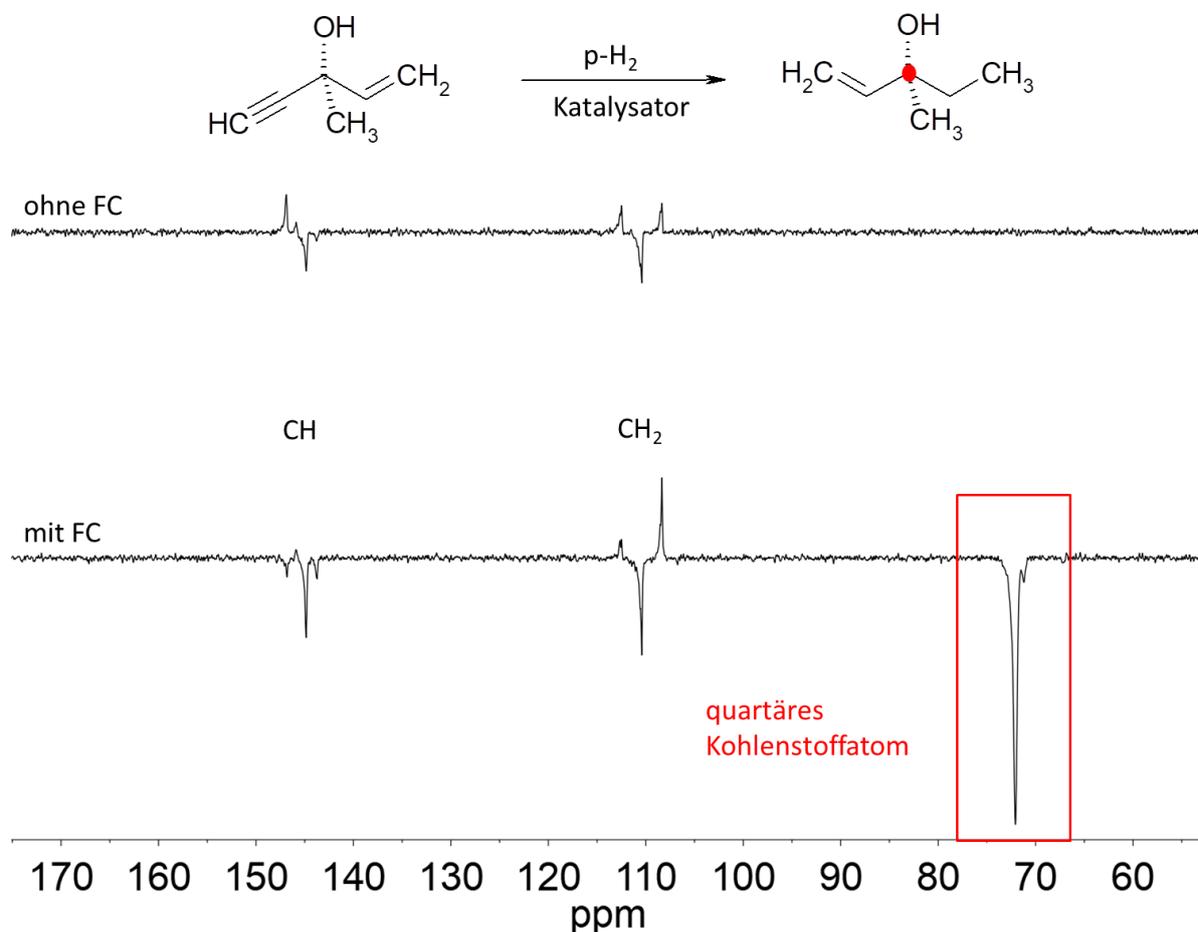


Abbildung 4.52: Ausschnitte der ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem vierten Hydrierexperiment ohne FC mit den Signalzuordnungen der CH- und CH₂ Gruppe (SE: CH = 7,3 und CH₂ = 9). Unten: ^{13}C -PHIP-NMR-Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment mit FC, mit den Signalzuordnungen der CH- und CH₂ Gruppe (SE: CH = 15 und CH₂ = 15) und dem mit rot markierten quartären ^{13}C -Kern (SE = 48).

Auch für dieses Substrat erweisen sich die ungünstigen Kopplungsverhältnisse der Wasserstoffe als nachteilig für den Polarisationstransfer auf das quartäre Kohlenstoffatom. Mit Hilfe der FC-Methode (siehe Abbildung 4.52 unten) weisen die übertragenen Wasserstoffe schließlich eine starke Kopplung zueinander auf und es findet schließlich eine Übertragung der Polarisation auf das quartäre Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 72,1$ ppm statt. Die Signalverstärkungen betragen für die Signale der gebildeten CH₂-Gruppe ($\delta = 110,6$ ppm) und der gebildeten CH-Gruppe ($\delta = 145,7$ ppm) jeweils 15. Für das Signal des quartären Kohlenstoffatoms bei $\delta = 72,1$ ppm kann ein Überhöhungsfaktor von 48 berechnet werden. Diese Ergebnisse bestätigen die verringerten Signalverstärkungen aus den ^1H -NMR-Spektren und belegen auch in diesem Spektrum, dass sich bei Verwendung des Moleküls mit zwei hydrierfähigen Mehrfachbindungen die Verstärkungsfaktoren der Kohlenstoffkerne insgesamt deutlich reduzieren.

In den NMR-Spektren ist zu beobachten, dass im hyperpolarisierten wieder freigesetzten Molekül hauptsächlich an den beiden endständigen Bindungen Polarisationsignale auftreten. Das

eingesetzte Substrat wird von zwei Seiten hydriert, wobei nicht genau nachgewiesen werden kann, welche Bindung zuerst am Katalysator koordiniert. Da Dreifachbindungen jedoch reaktiver sind, muss davon ausgegangen werden, dass zunächst die Dreifachbindung mit dem Katalysator eine Wechselwirkung eingeht und die Wasserstoffe zuerst auf die Dreifach- und dann auf die Doppelbindung übertragen werden. Da während der Hydrierung insgesamt drei Zwischenstufen entstehen, wobei zwei davon zu einem sehr geringen Anteil im ^1H -NMR-Spektrum zu detektieren sind, befinden sich insgesamt fünf Moleküle in der Lösung (siehe Abbildung 4.50). Auf die genaue Zuordnung der vier Produkte mit ihren entsprechenden Intensitäten im ^1H -NMR-Spektrum, soll an dieser Stelle verzichtet werden. Auch bei diesen Experimenten findet die zuvor beschriebene Umlagerung der Hydroxygruppe statt. In Abbildung 4.49 und 4.51 können bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,46$ ppm sehr kleine PHIP-Signale detektiert werden. Diese Signale können nach Literaturrecherchen dem 3-Methyl-4-penten-1-ol zugeordnet werden.[216] Durch die Umlagerung der OH-Gruppe des Edukt-Moleküls, kann die CH_2 -Gruppe bei $\delta = 3,46$ ppm, direkt benachbart der Hydroxygruppe, in Anti-Phase detektiert werden.

Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid

Das 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid enthält im Vergleich zu den vorangegangenen Verbindungen der Messreihe anstelle der Hydroxygruppe eine Aminogruppe und liegt mit Chlor als Gegenion vor. In einem ersten Experiment wurden $5 \cdot 10^{-2}$ mmol des Substrats in 2 ml Aceton- d_6 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst und $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4^-$ Katalysators hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Lösung vollständig mit Argon entgast und NMR-spektroskopisch vermessen. Erste Versuche die Substanz erfolgreich zu polarisieren, blieben jedoch ergebnislos. Außerdem zeigten sich auch nach mehrmaliger Wasserstoffeinleitung weder Anti-Phasen-Signale noch Produktsignale im thermischen Spektrum. Auch die charakteristische Katalysatoraktivierung, die üblicherweise durch die Hydrierung von Cyclooctadien zu Cycloocten und Cyclooctan die bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1,49$ ppm als Anti-Phasen-Signal erscheint, konnte nicht detektiert werden. In einem nachfolgenden Experiment wurde vor Substratzugabe die gleiche Katalysatorkonzentration in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und in einer ersten Hydrierreaktion aktiviert. Im Anschluss darauf wurde die Lösung vollständig mit Argon entgast und die identische Substratkonzentration zugefügt. Die in Abbildung 4.53 dargestellten ^1H -NMR-Spektren zeigen die anschließende Hydrierreaktion von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid zu 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid. Im hyperpolarisierten ^1H -NMR-Spektrum (oben) sind kleine Anti-Phasen-Signale zu erkennen, die den addierten Wasserstoffen bei $\delta = 5,32$ ppm (H_a^* , CH_2 -Gruppe) und $\delta = 6,01$ ppm (H_b^* , CH-Gruppe) im Produkt zugeordnet werden können. Im thermischen ^1H -NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.53 unten) sind die Produktsignale nach der ersten Hydrierung jedoch kaum zu erkennen. Die gleiche Probe wurde daraufhin für 48 Stunden unter H_2 -Atmosphäre belassen und zeigte bei der anschließenden Messung die erwarteten Produktsignale (siehe Spektrum 9.37 im Anhang). Wie bereits vorher beschrieben, kann das Signal bei $\delta = 4,53$ ppm dem Signal des Orthowasserstoffs zugeordnet werden [186].

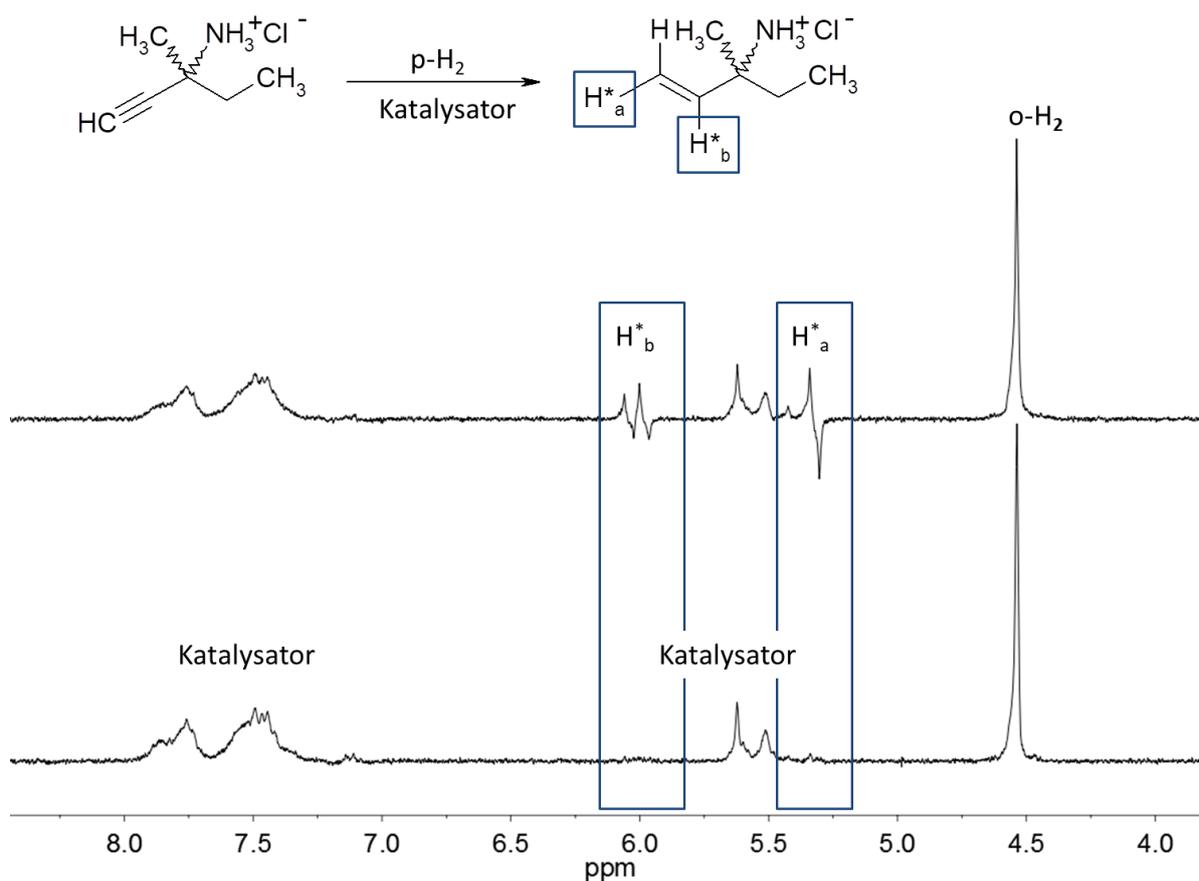


Abbildung 4.53: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Methyl-1-pent-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: $^1\text{H-NMR}$ -Verlaufsspektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment. Unten: thermisches Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und die Zuordnung der addierten Wasserstoffe H_a^* und H_b^* .

Im Anschluss an diese $^1\text{H-NMR}$ -Messung wurde eine $^1\text{H-T}_1$ -Relaxationszeitmessung durchgeführt (siehe Darstellungen 9.100 bis 9.103 im Anhang). Die Auswertung dieser Messung zeigte im direkten Vergleich zur strukturell sehr ähnlichen Substanz 3-Methyl-1-pent-3-ol, dass der Austausch der Hydroxygruppe mit der Aminogruppe zu einer starken Verkürzung der $^1\text{H-T}_1$ -Relaxationszeiten sowohl für das Edukt- (3-Methyl-1-pent-3-aminhydrochlorid) als auch für das Produktmolekül (3-Methyl-1-pent-3-aminhydrochlorid) führt (siehe Abbildung 4.54).

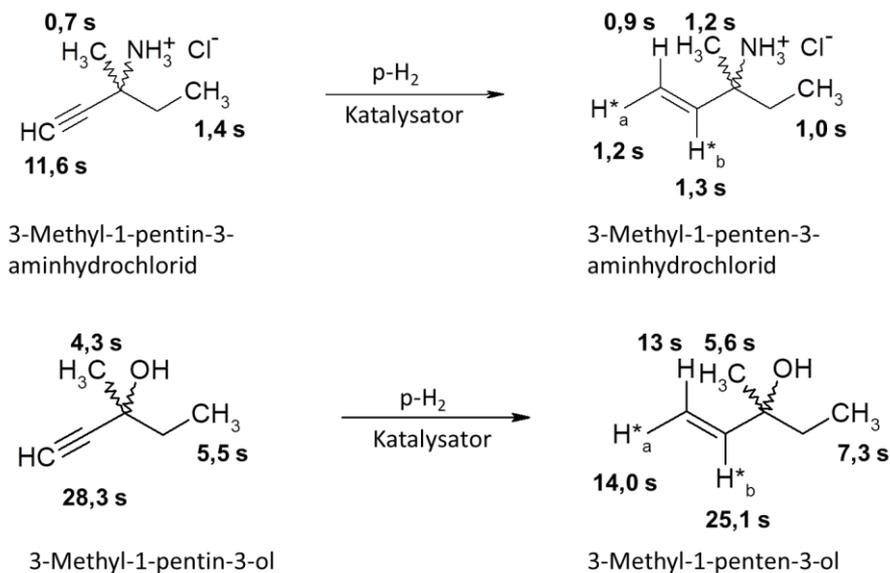


Abbildung 4.54: Hydrierungen von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid zu 3-Methyl-1-penten-3-aminhydrochlorid (oben) und 3-Methyl-1-pentin-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-3-ol (unten) sowie die zugeordneten $^1\text{H-T}_1$ -Relaxationszeiten in Aceton- d_6 bei 300 MHz.

Die Ursache für die schlechte Hydrierbarkeit von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid kann demnach nur in einer strukturellen Veränderung des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators zu finden sein. Zudem zeigt der $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator im Verschiebungsbereich zwischen $\delta = 7$ ppm und $\delta = 8$ ppm ein anderes Signalmuster, verglichen zu den vorangegangenen Experimenten. Da das eingesetzte Substrat Chlorid als Gegenion enthielt, wurde anhand eines weiteren Experiments getestet, inwieweit die Zugabe von DCl Auswirkungen auf den eingesetzten $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator hat. Dazu wurden $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators in 2 ml Aceton- d_6 gelöst und anschließend 2 μl DCl hinzugefügt. Der direkte Vergleich der zwei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, vor und nach der DCl Zugabe, ist in Abbildung 4.55 dargestellt. Es zeigte sich, dass sich die Signale des Cyclooctadiens sowie auch die restlichen Signale des Katalysators verschieben und sich das Signalmuster (siehe Markierung in Abbildung 4.55) ändert. Da das Chlorid sehr gut an dem Rhodium-Metallzentrum des Katalysators koordiniert, lässt sich abschließend feststellen, dass dieser durch die Bildung eines neuen Komplexes nicht mehr hydrierfähig und somit inaktiviert ist. Dabei scheint selbst schon eine sehr geringe Menge an Chlorid (0,065 mmol) in der Probenlösung auszureichen.

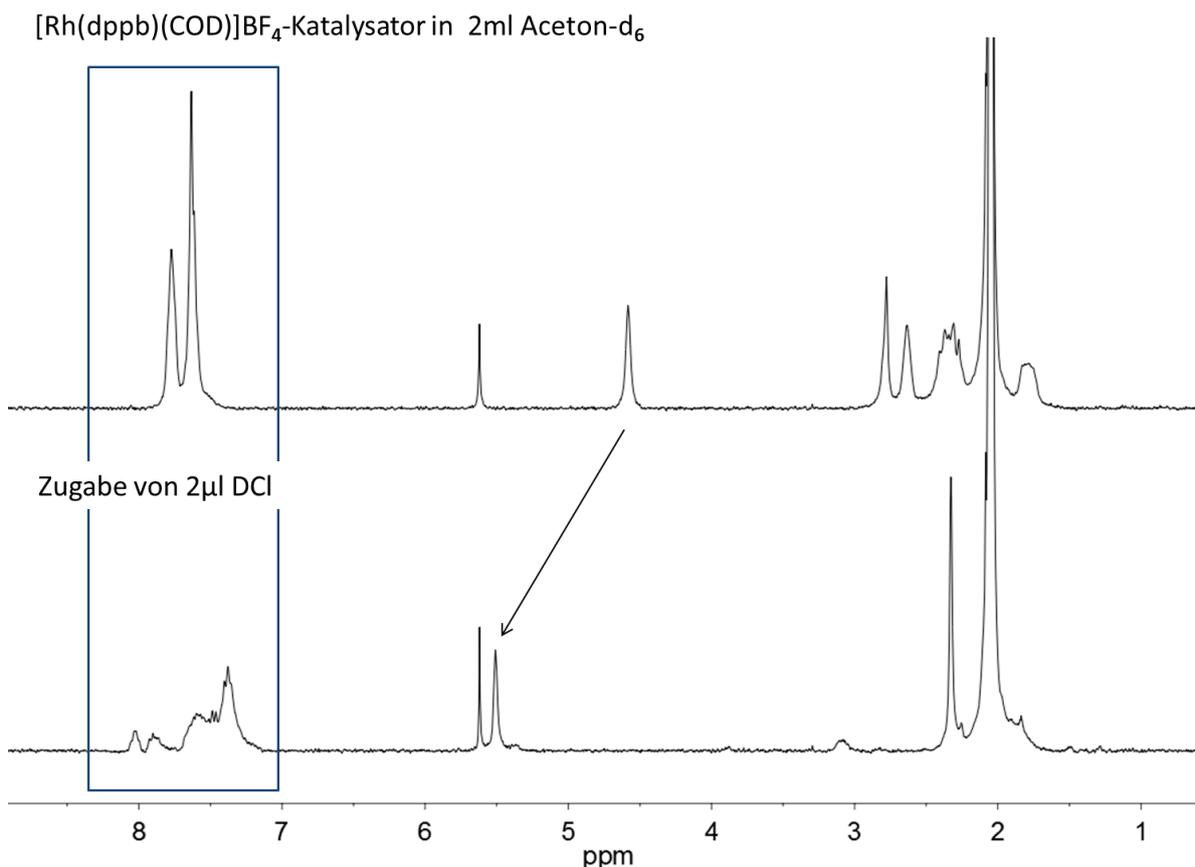


Abbildung 4.55: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators in Aceton-d₆ vor (oben) und nach Zugabe von 2 µl DCl (unten) aufgenommen ohne Mittelungen.

Somit kann abschließend festgestellt werden, dass sich das Substrat, 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid, aufgrund der Gegenwart von HCl und der daraus resultierenden Katalysatorinaktivierung, nicht direkt mit den im Vorangegangenen gemessenen Verbindungen vergleichen lässt.

Diskussion

Ziel der Messreihe war es zu untersuchen, inwieweit sich die Intensität der Signalverstärkung verändert, wenn ein Substrat von zwei Seiten hydriert und die Polarisation anschließend mit Hilfe der FC-Methode auf das quartäre Kohlenstoffatom transferiert wird. Chemisch betrachtet weisen die hier verwendeten Verbindungen eine identische Kettenlänge auf, wobei die Strukturvariation mit unterschiedlichen Substituenten erzielt wurde. Anhand der verschiedenen Substrate sollte geprüft werden, ob sich eine Struktur als besonders vorteilhaft erweist und ein eindeutiger Effekt auf dem Kohlenstoff in Position 3 zu beobachten ist. Die Auswertung der Hydrierexperimente ergab diverse Resultate. So konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des Katalysators durch vorhandenes HCl in der Probenlösung derart stark beeinträchtigt wird, dass es zu einer Inaktivierung des Katalysators kommt. Demnach führt die Verwendung eines Moleküls, mit Chlor als Gegenion zu einem negativen Ergebnis. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass sich Wasserstoff als Substituent an Position 3 nachteilig auswirkt. Dieser kann, aufgrund einer Umlagerung und der damit einhergehenden Dehydrierungs-Hydrierungs-Reaktion des Moleküls als Substituent ebenfalls ausgeschlossen werden.[93,188,212,213] Als erfolg versprechender Substituent erwies sich eine Methylgruppe in Position 3. In diesem Zusammenhang wurden Substrate erfolgreich polarisiert, die

entweder eine endständige Doppelbindung oder auch eine endständige Dreifachbindung besitzen. In beiden Fällen konnte der quartäre ^{13}C -Kern unter Verwendung der FC-Methode erfolgreich in Anti-Phase detektiert werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von FC die Signalverstärkungen im Molekül insgesamt deutlich höher ausfallen. Das Konzept der beidseitigen Hydrierung wurde schließlich unter Verwendung eines Substrates studiert, das eine Methylgruppe in Position 3 besitzt sowie eine endständige Doppel- als auch Dreifachbindung. Verglichen mit den Vorversuchen konnte entgegen allen Erwartungen insgesamt eine deutlich geringere Polarisierung des quartären ^{13}C -Kerns nachgewiesen werden. Als mögliche Ursache muss hier die Anwesenheit von mehreren Hydrierprodukten nach der ersten Hydrierreaktion in Erwägung gezogen werden. Der Katalysator hydriert in diesem Fall verschiedene Substrate und koordiniert nicht ausschließlich nur mit einer der Mehrfachbindungen. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sich zwei Mehrfachbindungen in einem Molekül negativ auf die Polarisierung im Hydrierprodukt auswirken. Zusätzlich konnte in den Hydrierexperimenten eine Umlagerung der Hydroxygruppe in Position 3 nachgewiesen werden.[216] Für weiterführende Experimente zu dieser Fragestellung ist eine Optimierung der Substratvorstufe notwendig. Da sich auch die Hydroxygruppe in Position 3 als ungeeignet erwiesen hat, sollte eine zweite Methylgruppe in dieser Position als geeigneter Substituent untersucht werden. Außerdem wurden relativ kurze Moleküle untersucht, wobei scheinbar jeweils nur ein Katalysatormolekül mit einem Substratmolekül koordiniert. Gegenstand zukünftiger Studien könnte daher auch die Variation der Länge der Molekülkette sein. Möglicherweise kann der „additive Effekt“ nachgewiesen werden, wenn die Molekülkette länger ist und an die endständigen Mehrfachbindungen zwei Katalysatormoleküle koordinieren können, um das Substrat zu hydrieren. Denkbar wäre auch die Verwendung von zwei verschiedenen Katalysatorsystemen, die jeweils eine Mehrfachbindung hydrieren. Unter den gegebenen Bedingungen müssen die Ergebnisse als kritisch betrachtet werden. So ist es durchaus vorstellbar, dass sich der „additive Effekt“ durch eine optimierte Substratvorstufe und Anpassung der Katalysatorsysteme nachweisen lässt.

4.3.2 Kombination aus PHIP und SABRE

Eine weitere Überlegung, wie die Polarisierung in einem Molekül verstärkt werden könnte, ist in Abbildung 4.56 dargestellt. Hierbei sollen die PHIP- und die SABRE-Methode gleichzeitig angewendet werden. Der Katalysator soll die Substratvorstufe sowohl hydrieren (PHIP) als auch die Polarisierung mittels SABRE-Methode auf das Zielmolekül übertragen. Das Edukt muss zu diesem Zweck eine Mehrfachbindung besitzen und zugleich einen stickstoffhaltigen Aromaten. Während die Polarisierung von der einen Seite mittels SABRE durch Koordination des Katalysators am Stickstoff auf das Molekül übertragen wird, soll eine Hydrierreaktion am anderen Ende des Moleküls das Substrat mittels PHIP polarisieren. Für die Analyse des „additiven Effekts“ wurde 3-Ethynylpyridin ausgewählt und zum Vergleich der erzielbaren Polarisierung ohne zusätzliche Hydrierung wurde Pyridin für einen Vorversuch herangezogen.

Um die Frage zu beantworten, ob sich die Polarisierung innerhalb eines Substrats mit Hilfe eines Katalysators, der sowohl PHIP als auch SABRE auf einem Molekül erzeugt, verstärken lässt, soll die Auswertung der hierzu durchgeführten Experimente zeigen. Die verwendeten Katalysator- und Substratkonzentrationen sind bei dem jeweiligen Hydrierexperiment angegeben. Außerdem erfolgt eine ausführliche Signalzuordnung der einzelnen thermischen ^1H -NMR-Spektren im Anhang.

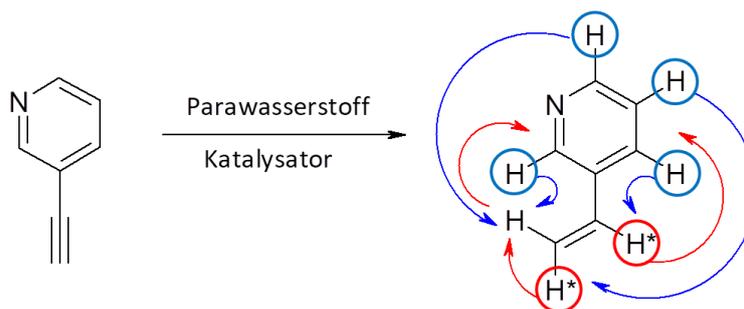


Abbildung 4.56: Kombination aus der PHIP- und der SABRE-Methode. 3-Ethynylpyridin (links) und das polarisierte Produkt 3-Ethenylpyridin (rechts) mit den übertragenen Wasserstoffen der PHIP-Methode (rot) und der übertragenen Polarisation mit der SABRE-Methode (blau). Die Pfeile stellen jeweils den Polarisationstransfer innerhalb des Moleküls dar.

Pyridin

Um das Verfahren des „additiven Effekts“ auf 3-Ethynylpyridin anzuwenden, wurden zunächst Experimente mit Pyridin durchgeführt und optimiert. Hier wurden zum einen der Crabtree- und zum anderen der IMes-Katalysator eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Voruntersuchungen sind in Abbildung 4.57 und 4.58 dargestellt und werden im Folgenden diskutiert. Bei der Zuordnung der Wasserstoffsignale des Substrates muss zwischen dem am Katalysator gebundenen und in der Lösung frei vorliegenden Pyridin unterschieden werden. Die Signalzuordnung wurde hierbei mit Hilfe der Literatur getroffen.[80]

Für das erste in dieser Messreihe durchgeführte Experiment wurden $3,7 \cdot 10^{-3}$ mmol des Crabtree-Katalysators in 2 ml Methanol- d_4 gelöst, anschließend $4 \cdot 10^{-2}$ mmol Pyridin hinzugefügt und in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast. In Abbildung 4.57 sind die ^1H -NMR-Spektren nach dem dritten Hydrierexperiment (oben) und das dazugehörige thermische Spektrum (unten) abgebildet. Die Signalverstärkungen für das freie Pyridin betragen für die Wasserstoffe in *meta*-Stellung (H_m , $\delta = 7,43$ ppm) 234, für den Wasserstoff in *para*-Stellung (H_p , $\delta = 7,86$ ppm) 52 sowie die Wasserstoffe in *ortho*-Stellung (H_o , $\delta = 8,52$ ppm) 80. Die in Abbildung 4.57 blau markierten Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7,25$ ppm und $\delta = 8,91$ ppm sind Wasserstoffsignale des am Katalysator gebundenen Pyridins.[80] Das Signal bei $\delta = 8,91$ ppm kann dem *ortho*-ständigen Wasserstoff des am Katalysator gebundenen *trans*-ständigen Pyridins zugeordnet werden und erhält eine berechnete Signalverstärkung von etwa 40. Das Wasserstoffsignal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7,25$ ppm kann dem *meta*-ständigen Wasserstoff des am Katalysator gebundenen *cis*-ständigen Pyridins zugeordnet werden. Da dieses Wasserstoffsignal in seiner chemischen Verschiebung jedoch zu nah am Signal des freien Pyridins H_m liegt, kann keine genaue Angabe bzgl. des Überhöhungsfaktors getroffen werden.

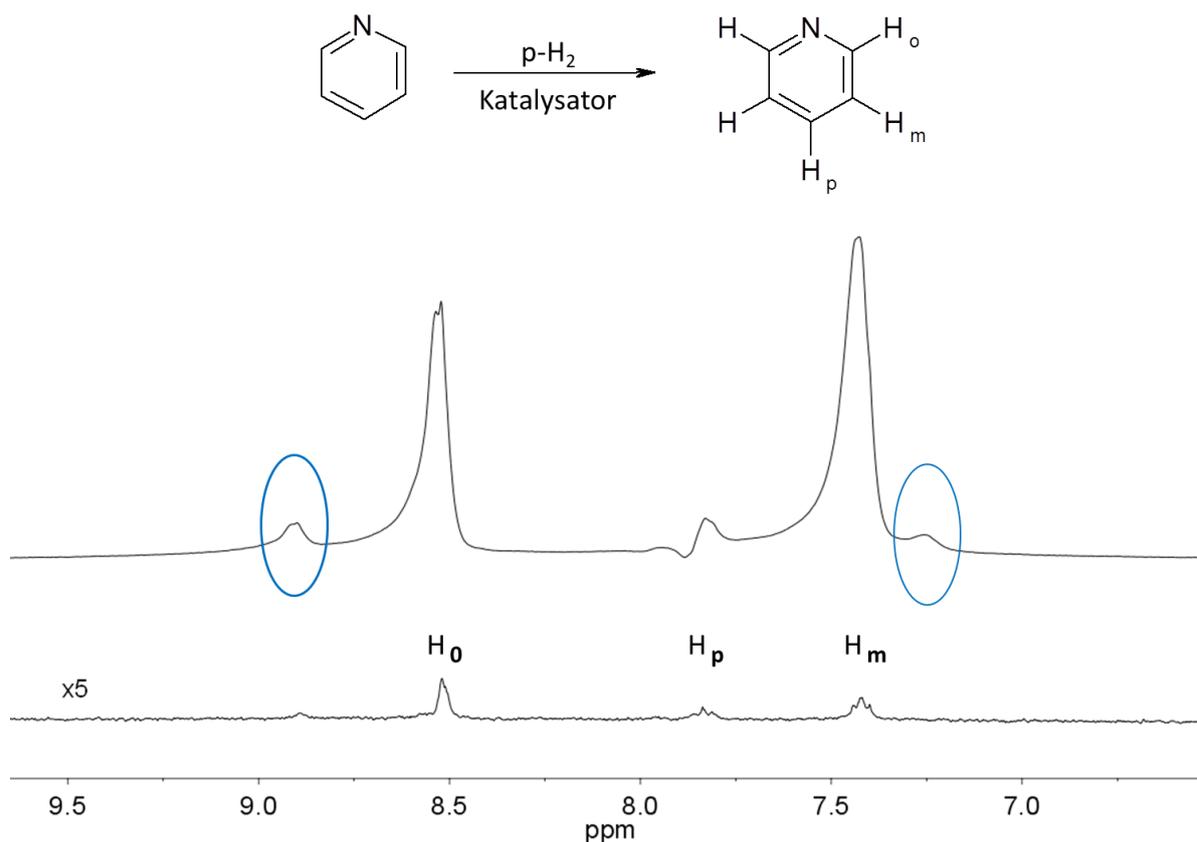


Abbildung 4.57: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) eines SABRE Experimentes mit Pyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators. Oben: hyperpolarisiertes ^1H -NMR-Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment mit den polarisierten Wasserstoffen in *ortho*-, *meta*- und *para*-Stellung (SE: $H_o = 80$, $H_m = 234$, $H_p = 52$). Die blau markierten Signale entsprechen den Wasserstoffsignalen des am Katalysator gebundenen Pyridins. Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 5-fach vergrößert dargestellt.

Um einen Vergleich zwischen beiden Katalysatoren ziehen zu können, wurde Pyridin nachfolgend mit dem IMes-Katalysator untersucht. Abbildung 4.58 zeigt die ^1H -NMR-Spektren (thermisch und hyperpolarisiert) von $4 \cdot 10^{-2}$ mmol Pyridin und $3,8 \cdot 10^{-3}$ mmol des IMes-Katalysators in 2 ml Methanol- d_4 . Die Lösung wurde in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser vollständig mit Argon entgast und anschließend im Spektrometer vermessen. Das thermische ^1H -NMR-Spektrum (unten) ist zudem 10-fach vergrößert dargestellt. Im oberen Spektrum ist die gelungene Übertragung der Polarisation über den Stickstoff auf das anschließend freie sowie am Katalysator gebundene Pyridin nach dem dritten Hydrierexperiment zu sehen. Da sich die Wasserstoffsignale des freien als auch des am Katalysator gebundenen *trans*- und *cis*-ständigen Pyridins in Polarisation überschneiden, kann die Signalverstärkung nicht für die einzelnen Wasserstoffe angegeben werden. Jedoch kann für dieses Spektrum insgesamt ein Verstärkungsfaktor für alle Wasserstoffe in *ortho*-, *meta*- und *para*-Stellung mit einem Faktor von 359 ermittelt werden.

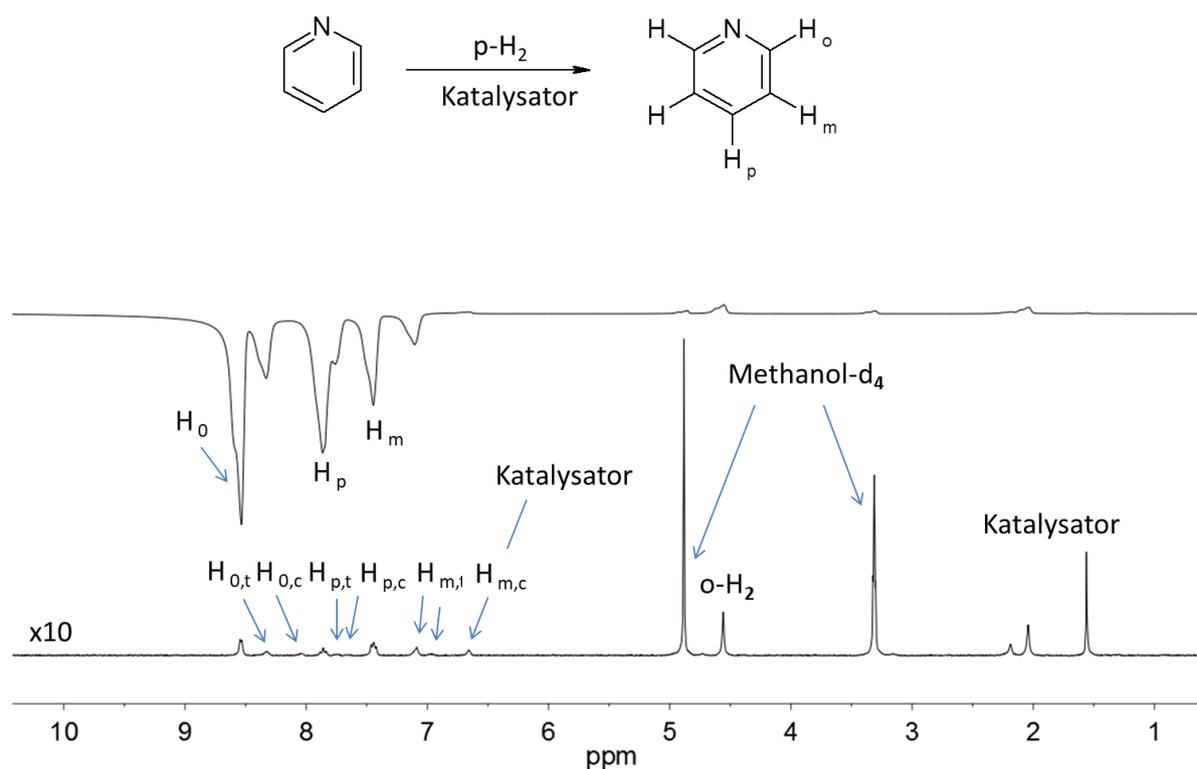


Abbildung 4.58: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) eines SABRE Experimentes mit Pyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des IMes-Katalysators. Oben: hyperpolarisiertes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach dem dritten Hydrierexperiment mit den polarisierten Wasserstoffen in *ortho*-, *meta*- und *para*-Stellung (SE = 359). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen mit 64 Mittelungen und 10-fach vergrößert dargestellt.

Die Zuordnung der SABRE-typischen Emissionssignale erfolgt auch in diesem Experiment unter zu Hilfenahme der Literatur [137 S.107] und wird in Tabelle 4.5 zusammengefasst. Das Signal des Orthowasserstoffs ist bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4.55$ ppm In-Phase zu detektieren.

Tabelle 4.5: Zuordnung der Pyridin-Signale aus Abbildung 4.58. Nach [137 S.107].

Wasserstoffsignal	chemische Verschiebung δ [ppm]
H_o <i>ortho</i> -ständiger Wasserstoff des freien Pyridins	8,52
$H_{o,t}$ <i>ortho</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>trans</i> -ständigen Pyridins	8,32
$H_{o,c}$ <i>ortho</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>cis</i> -ständigen Pyridins	8,02
H_p <i>para</i> -ständiger Wasserstoff des freien Pyridins	7,84
$H_{p,t}$ <i>para</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>trans</i> -ständigen Pyridins	7,73
$H_{p,c}$ <i>para</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>cis</i> -ständigen Pyridins	7,64
H_m <i>meta</i> -ständiger Wasserstoff des freien Pyridins	7,42
$H_{m,t}$ <i>meta</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>trans</i> -ständigen Pyridins	7,10
$H_{m,c}$ <i>meta</i> -ständiger Wasserstoff des am Katalysator gebundenen <i>cis</i> -ständigen Pyridins	6,96

3-Ethynylpyridin

Die Struktur des 3-Ethynylpyridins ermöglicht aufgrund des vorhandenen Pyridinrings sowohl die Durchführung der SABRE-Experimente als auch Standard-PHIP-Experimente durch die Anwesenheit der Dreifachbindung. Für eine aussagekräftige Charakterisierung der Polarisierfähigkeit wurde das Substrat in unterschiedlichen deuterierten Lösungsmitteln und in Gegenwart verschiedener Katalysatoren untersucht. Diese Experimente werden nachfolgend beschrieben und ausgewertet.

Hyperpolarisation in Aceton- d_6 und in Gegenwart des $[Rh(dppb)(COD)]BF_4$ -Katalysators

Da sich die Verwendung einer Katalysator-/Lösungsmittel-Kombination aus Aceton- d_6 mit dem $[Rh(dppb)(COD)]BF_4$ -Katalysator in den vorangegangenen Experimenten (siehe Kapitel 4.1 und 4.2) als durchaus vorteilhaft erwiesen hat, wurden darauf basierend erste Experimente durchgeführt. $5 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Ethynylpyridin und $5 \cdot 10^{-3}$ mmol des $[Rh(dppb)(COD)]BF_4$ -Katalysators wurden in 2 ml Aceton- d_6 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst und vor der NMR-Messung vollständig mit Argon entgast. Der Verlauf nach dem ersten Hydrierexperiment mit den beiden 1H -NMR-Spektren (oben: 1H -PHIP-NMR Verlaufsspektrum, unten: thermisches 1H -NMR-Spektrum) ist in Abbildung 4.59 dargestellt. Die ermittelte Signalverstärkung der Anti-Phasen-Signale für den addierten Wasserstoff der entstandenen CH_2 -Gruppe (H_a^* , $\delta = 5,36$ ppm) ist 55, für den addierten Wasserstoff der entstandenen CH -Gruppe (H_b^* , $\delta = 6,79$ ppm) ist die Signalverstärkung 48 und für das Signal des nicht addierten, *trans*-ständigen Wasserstoffs der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,93$ ppm

ergibt sich ein Überhöhungsfaktor von 20. Das erste Hydrierexperiment zeigt zusätzliche Anti-Phasen-Signale im ^1H -NMR-Spektrum (siehe Markierung in Abbildung 4.59) bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,28$ ppm, $\delta = 5,65$ ppm und $\delta = 6,33$ ppm, wobei sich das Signal bei $\delta = 5,65$ ppm zusätzlich mit einem Signal des Katalysators überschneidet. Es handelt sich dabei um eine Produktanbindung der Signale des Produktmoleküls 3-Vinylpyridin, das noch am Katalysator gebunden ist. Die Polarisation von gebundenem Substrat an den Katalysator, das neben dem freien Substrat in Anti-Phase detektiert werden kann, wurde in der Literatur bereits beschrieben.[48]

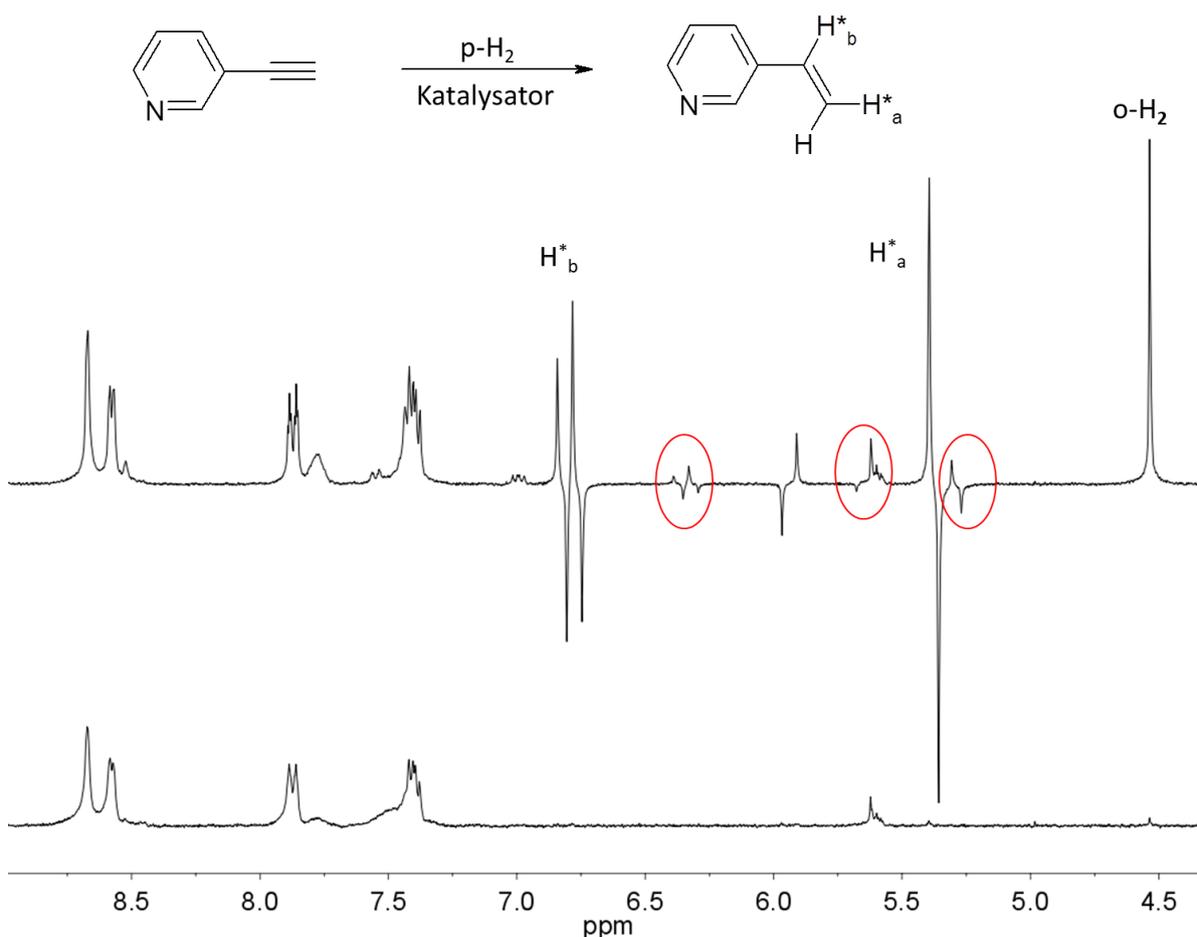


Abbildung 4.59: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe (SE: $H_a^* = 55$, $H_b^* = 48$). Die Markierungen entsprechen den Wasserstoffsignalen des am Katalysator gebundenen Produktmoleküls 3-Vinylpyridin (rote Markierung). Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Auffallend während des ersten Hydrierexperiments ist der sehr langsame Verlauf der Hydrierung der Dreifachbindung (3-Ethynylpyridin). In diesem Experiment kann die Polarisation bis zu 30 Minuten durch den noch vorhandenen Wasserstoff in der Probe beobachtet werden. In diesem Zusammenhang ist das intensitätsstarke Signal des nicht thermisch polarisierten Orthowasserstoffs in Abbildung 4.59 oben ($\delta = 4,53$ ppm) zu erwähnen.[217] Dieses Signal ist bei langsam verlaufenden Reaktionen und entsprechend geringem Wasserstoffverbrauch deutlich stärker in seiner Intensität im Vergleich zu schnell ablaufenden Hydrierreaktionen (siehe Abbildung 4.1). Bei einem anschließenden, zweiten Hydrierexperiment sind, obwohl noch Edukt in der Lösung vorliegt, insgesamt viel kleinere Signalverstärkungen zu beobachten. Außerdem lässt sich 3-Ethynylpyridin

nicht bis zur Einfachbindung (3-Ethylpyridin) hydrieren. Die Wechselwirkung zwischen dem [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator und dem eingesetzten Substrat scheint durch den vorhandenen aromatischen Pyridinring stärker zu bestehen als im Vergleich zu den verwendeten Substraten der vorangegangenen Experimente. Aufgrund dessen können in dieser Messreihe keine weiteren Hydrierungen des 3-Ethynylpyridins mehr beobachtet werden.

Hyperpolarisation in Aceton-d₆ und in Gegenwart des Crabtree-Katalysators

Für einen Vergleich der ersten Messung mit dem [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator wurde in einem Folgeexperiment der Crabtree-Katalysator in Aceton-d₆ auf seine Hydrierfähigkeit untersucht. Hierfür wurden $5 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Ethynylpyridin und $3,7 \cdot 10^{-3}$ mmol des Crabtree-Katalysators in 2 ml Aceton-d₆ in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst und vollständig mit Argon entgast. Das Ergebnis der ¹H-NMR-Messung nach dem ersten Hydrierexperiment ist in Abbildung 4.60 dargestellt. Die Anti-Phasen-Signale der entstandenen CH₂- (H^{*}_a, $\delta = 5,38$ ppm), CH-Gruppe (H^{*}_b, $\delta = 6,80$ ppm) sowie das Signal des *trans*-ständigen, nicht addierten Wasserstoffs der entstandenen CH₂-Gruppe ($\delta = 5,97$ ppm) weisen in diesem Experiment, im Vergleich zur vorangegangenen Messung, deutlich kleinere Anti-Phasen-Signale auf. In diesem Zusammenhang können für die gebildete Doppelbindung kaum messbare Signalverstärkungen ermittelt werden. Zusätzlich zur Doppelbindung können die Signale des Pyridinrings bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7,40$ ppm, $\delta = 7,87$ ppm, $\delta = 8,56$ ppm und $\delta = 8,67$ ppm in Polarisation detektiert werden und erhalten eine eher geringe Signalüberhöhung von jeweils 2. Verglichen mit Abbildung 4.57 sind zudem im thermischen Spektrum keine Signale des freien Pyridin zu erkennen. Der Crabtree-Katalysator hydriert das 3-Vinylpyridin gleich zu dem Einfachbindungssystem 3-Ethylpyridin, mit kleinen Polarisationsignalen bei $\delta = 2,74$ ppm und $\delta = 1,22$ ppm. Da die polarisierten Signale im Vergleich jedoch noch kleiner sind, ist dieser Ausschnitt in Abbildung 4.60 nicht dargestellt. Die Signalzuordnung der Produktsignale kann jedoch dem Anhang (siehe Abbildung 9.41) entnommen werden.

Im Vergleich zu dem Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator scheint der Crabtree-Katalysator bei der Hydrierreaktion des 3-Ethynylpyridins zu einem größeren Teil mit dem Pyridinring zu koordinieren, die Polarisation mit Hilfe der SABRE-Methode auf das Zielmolekül zu übertragen und die Dreifachbindung nur zu einem kleinen Teil mit der PHIP-Methode zu hydrieren. Dennoch sind die Signale des Doppelbindungssystems 3-Vinylpyridin im thermischen Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment bereits nach einem Scan zu detektieren. Bei der zweiten Hydrierreaktion verhält sich der Crabtree-Katalysator jedoch ähnlich dem [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator in Aceton-d₆. Es konnten nur sehr kleine Anti-Phasen-Signale beobachten werden. Die Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,65$ ppm und $\delta = 4,55$ ppm können dem Katalysator und dem Orthowasserstoff zugeordnet werden. Vergleichbar mit dem ersten Experiment aus der Messreihe (Aceton-d₆ und [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysator) kann die Polarisation unter Wasserstoffatmosphäre bis zu 20 Minuten lang detektiert werden.

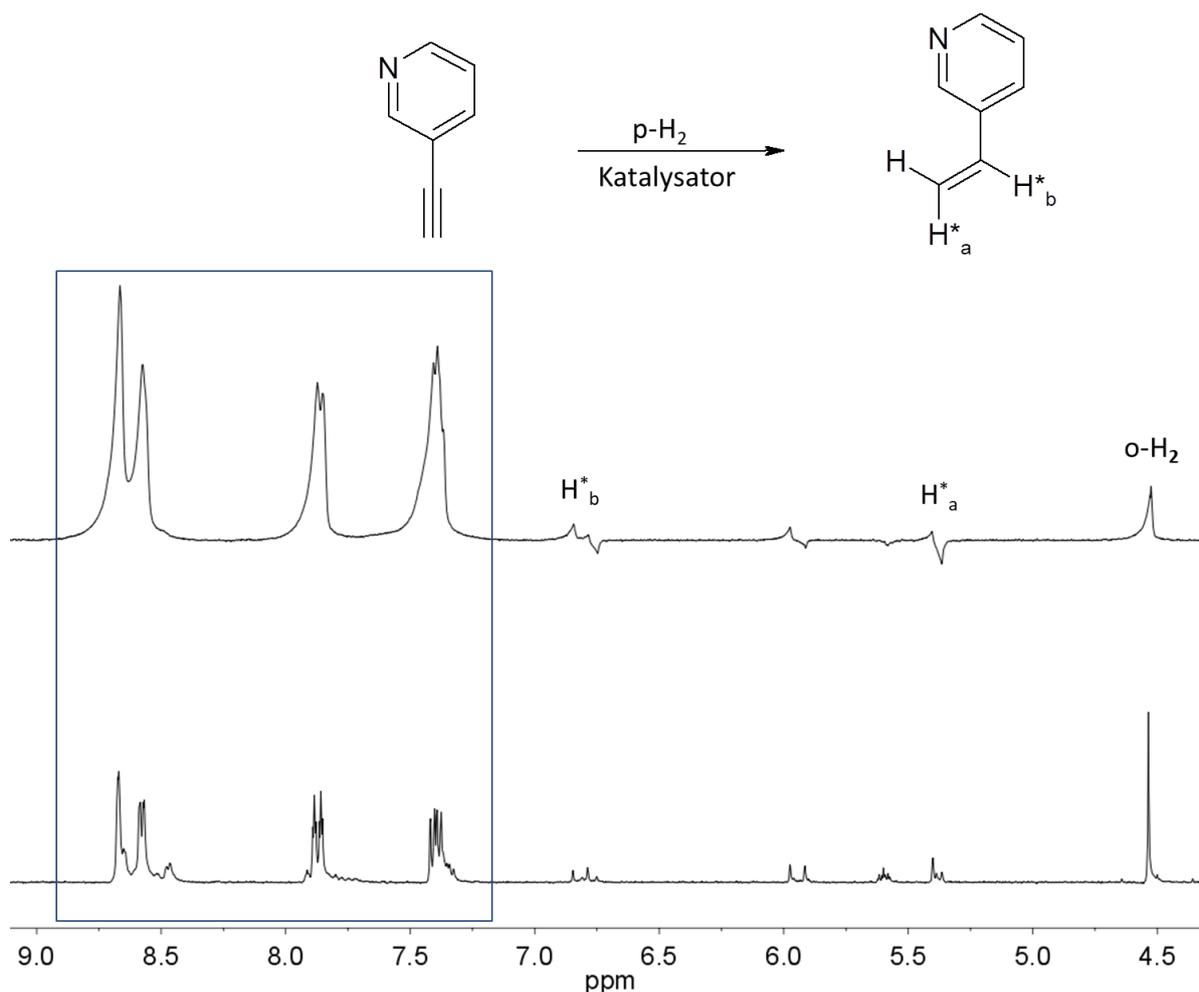


Abbildung 4.60: Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton- d_6 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators. Oben: $^1\text{H-PHIP-NMR}$ -Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe H^*_a und H^*_b (keine SE Angabe möglich) und der polarisierten Signale des Pyridinrings (blaue Markierung, SE = 2). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Hyperpolarisation in Methanol- d_4 und in Gegenwart des Crabtree-Katalysators

Basierend auf den vorherigen Experimenten wurde das Lösungsmittel geändert, jedoch das Katalysatorsystem beibehalten. $3,7 \cdot 10^{-3}$ mmol des Crabtree-Katalysators wurden in 2 ml Methanol- d_4 , mit $5 \cdot 10^{-2}$ mmol des 3-Ethynylpyridin in einem 10 mm NMR-Röhrchen NMR-spektroskopisch untersucht. Das Ergebnis des ersten Hydrierexperiments und die dazugehörigen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in Abbildung 4.61 dargestellt. Das obere $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt den Verlauf der ersten Hydrierreaktion mit den übertragenen Wasserstoffen H^*_a und H^*_b auf die Doppelbindung (3-Vinylpyridin). Es wurden die folgenden Signalverstärkungen berechnet: für den addierten Wasserstoff der gebildeten CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 5,43$ ppm) und CH -Gruppe (H^*_b , $\delta = 6,78$ ppm) wurde jeweils ein Faktor von 7 sowie ein minimaler Überhöhungsfaktor von 1,2 für den nicht addierten, *trans*-ständigen Wasserstoff bei $\delta = 5,93$ ppm berechnet. Im $^1\text{H-PHIP-NMR}$ -Spektrum (siehe Abbildung 4.61 oben) sind, bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1,27$ ppm und $\delta = 2,71$ ppm zusätzliche Anti-Phasen-Signale der CH_3 - und CH_2 -Gruppe des Endproduktes 3-Vinylpyridin zu detektieren, die jedoch für die Angabe eines Überhöhungsfaktors zu klein sind. Die Signale bei $\delta = 2,08$ ppm und $\delta = 5,65$ ppm sind Signale des Crabtree-Katalysators.

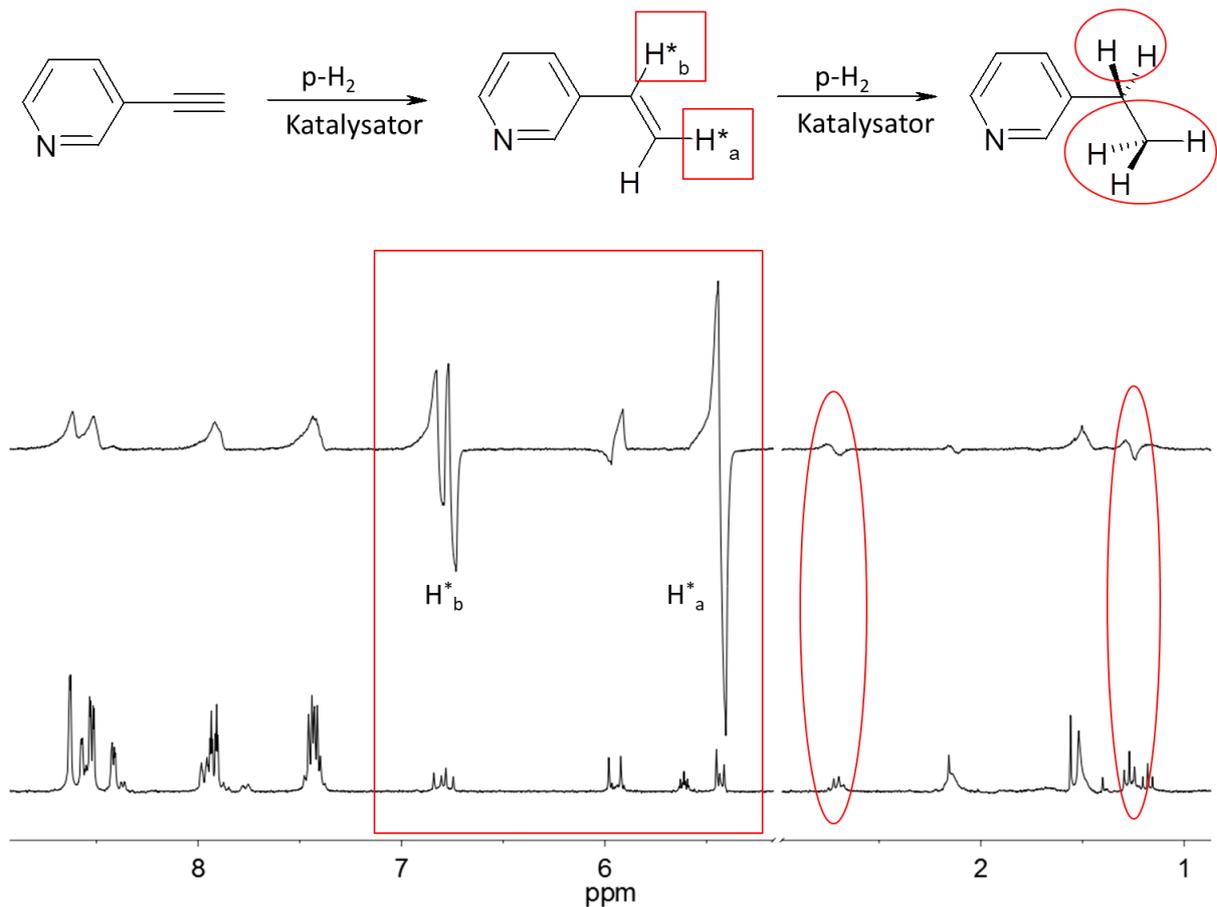


Abbildung 4.61: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des Crabtree-Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe des Doppelbindungssystems (SE: $\text{H}_a^* = 7$ und $\text{H}_b^* = 7$) sowie des Einfachbindungssystems (rote Markierung). Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Die Kombination aus Crabtree-Katalysator und Methanol- d_4 zeigt im Vergleich zu der vorherigen Messung in Aceton- d_6 , dass eine Hydrierung der Dreifachbindung (3-Ethynylpyridin) zu der Doppel- (3-Vinylpyridin) und Einfachbindung (3-Ethylpyridin) stattfindet, jedoch konnte keine Übertragung der Polarisation mit der SABRE-Methode nachgewiesen werden. Außerdem konnte die Hydrierreaktion des 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 mit dem Crabtree-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre bis zu 20 Minuten lang im NMR-Spektrometer detektiert werden. Im Laufe eines zweiten und dritten Hydrierexperiments konnten, verglichen mit den vorangegangenen Experimenten, kaum noch Polarisationssignale detektiert werden.

Hyperpolarisation in D_2O und in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysators

Nach den Hydrierexperimenten in Aceton- d_6 und Methanol- d_4 sollte untersucht werden, wie die Übertragung der Polarisation unter Verwendung von D_2O erfolgt. Dazu wurden in einem Folgeexperiment 2 ml D_2O und $2,4 \cdot 10^{-3}$ mmol der $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysatorlösung zusammen mit $2,6 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Ethynylpyridin in einem 10 mm NMR-Röhrchen gelöst und vollständig mit Argon entgast. Abbildung 4.62 zeigt das ^1H -PHIP-NMR-Spektrum des ersten Hydrierexperiments zu 3-Vinylpyridin mit den typischen Anti-Phasen-Signalen der addierten Wasserstoffe der gebildeten CH_2 -Gruppe (H_a^* , $\delta = 5,34$ ppm) und der gebildeten CH -Gruppe (H_b^* ,

$\delta = 6,68$ ppm). Aufgrund der geringen Signalintensität können für dieses Experiment jedoch keine Verstärkungsfaktoren der übertragenen Wasserstoffe angegeben werden. In einem zweiten Hydrierexperiment konnten keine Polarisationsignale mehr detektiert werden. Dies kann mit der starken Schaumentwicklung erklärt werden, die durch das Schütteln des NMR-Probenröhrchens bereits bei dem ersten Hydrierexperiment entstanden ist und im Verlauf nachfolgender Hydrierversuche deutlich stärker wurde. Es konnte weder eine Übertragung der Polarisation von den Wasserstoffen der gebildeten Doppelbindung auf den Pyridinring, noch die Polarisation mit der SABRE-Methode nachgewiesen werden. Im Vergleich zu dem Crabtree- und dem $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysator in Aceton- d_6 und Methanol- d_4 kann die Polarisation in D_2O relativ kurz (1 bis 2 Minuten) im ^1H -NMR-Spektrum detektiert werden. Da die Hydrierreaktion jedoch vermutlich nicht schneller abgelaufen ist als in den vorherigen Experimenten, muss dieses Ergebnis auf die verringerte Wasserstofflöslichkeit in D_2O zurückgeführt werden.

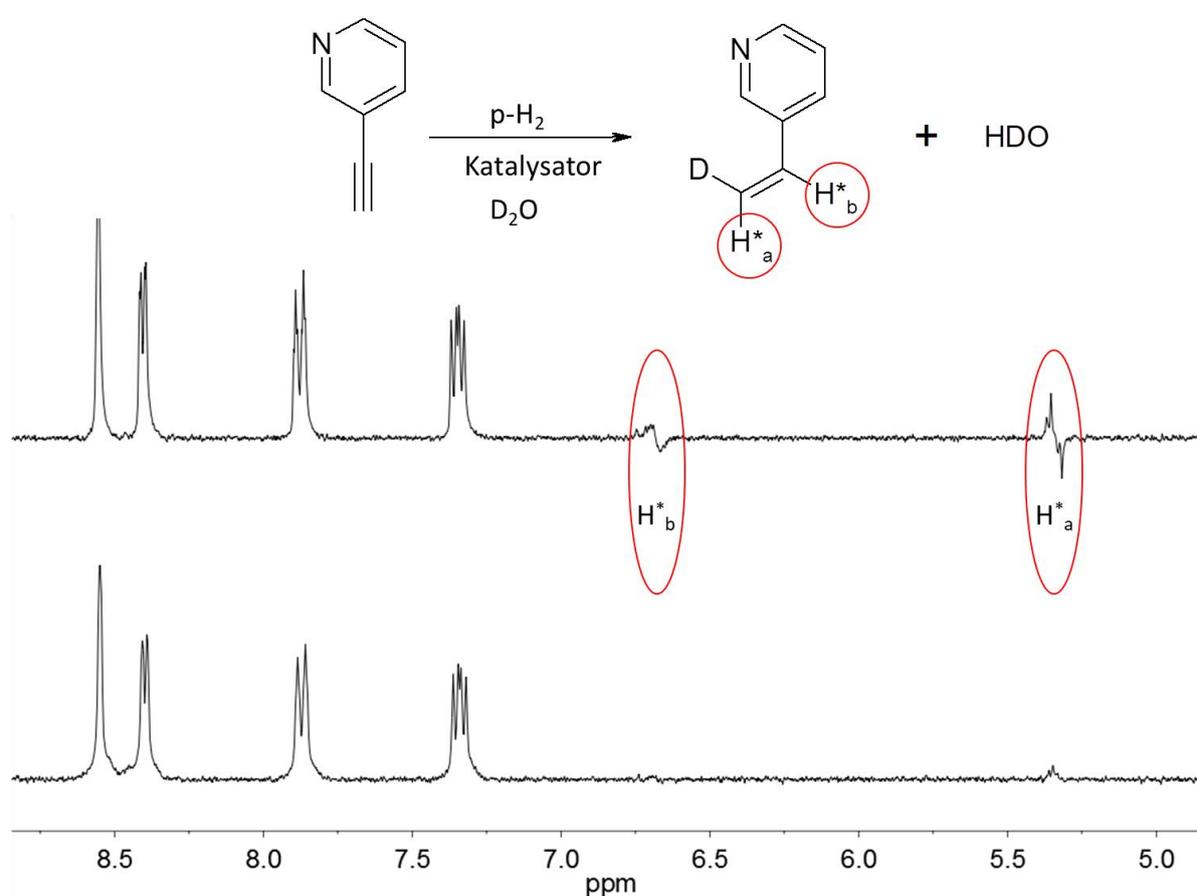


Abbildung 4.62: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysators. Oben: ^1H -PHIP-NMR-Verlaufsspektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe H_a^* und H_b^* (rote Markierung, keine SE Angabe möglich). Unten: thermisches ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

Auffällig bei diesem Experiment ist, dass das Signal des nicht addierten, *trans*-ständigen Wasserstoffs, das eine chemische Verschiebung bei $\delta = 5,9$ ppm aufweisen sollte, im ^1H -NMR-Spektrum nicht detektiert werden kann. Die Erklärung für diesen Effekt erfolgt an späterer Stelle.

Hyperpolarisation in einem Methanol-d₄/ D₂O-Gemisch und in Gegenwart des IMes-Katalysators

Da sich neben dem Crabtree-Katalysator der IMes-Katalysator sehr gut für SABRE-Experimente eignet (siehe Vorversuche mit Pyridin), wurden $5,8 \cdot 10^{-3}$ mmol (gesättigte Lösung/Bodensatz) des Katalysators und $2,6 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Ethynylpyridin in einem Gemisch aus 2 ml D₂O und 0,3 ml Methanol-d₄ in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser gelöst und vollständig mit Argon entgast. Die Zugabe des Methanol-d₄ war aufgrund der schlechten Löslichkeit des IMes-Katalysators in reinem D₂O notwendig. Abbildung 4.63 zeigt den Ausschnitt der ¹H-NMR-Spektren des ersten Hydrierexperiments von 3-Ethynylpyridin mit den typischen PHIP-Signalmustern der gebildeten Doppelbindung (3-Vinylpyridin). Im thermischen ¹H-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 4.63 unten) sind die Signale der addierten Wasserstoffe (H^{*}_a, CH₂-Gruppe, $\delta = 5,31$ ppm und H^{*}_b, CH-Gruppe, $\delta = 6,66$ ppm) mit zweifacher Vergrößerung kaum zu erkennen. Bereits ab dem zweiten Hydrierexperiment können keine Anti-Phasen-Signale ¹H-NMR-Spektrum mehr nachgewiesen werden. Aufgrund dieser schlechten Umsetzung ist keine weitere Hydrierung mit sichtbaren Produktsignalen des Einfachbindungssystems (3-Ethylpyridin) durchführbar. Die Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe (H^{*}_a, CH₂-Gruppe, $\delta = 5,31$ ppm und H^{*}_b, CH-Gruppe, $\delta = 6,66$ ppm) des Doppelbindungssystems sind minimal überhört und können daher nicht angegeben werden. Die schlechte Löslichkeit des IMes-Katalysators in D₂O und die geringe Löslichkeit des Wasserstoffs in D₂O führen insgesamt zu keinem akzeptablen Ergebnis. In einem Folgeexperiment soll der IMes-Katalysator deshalb in Methanol-d₄ untersucht werden.

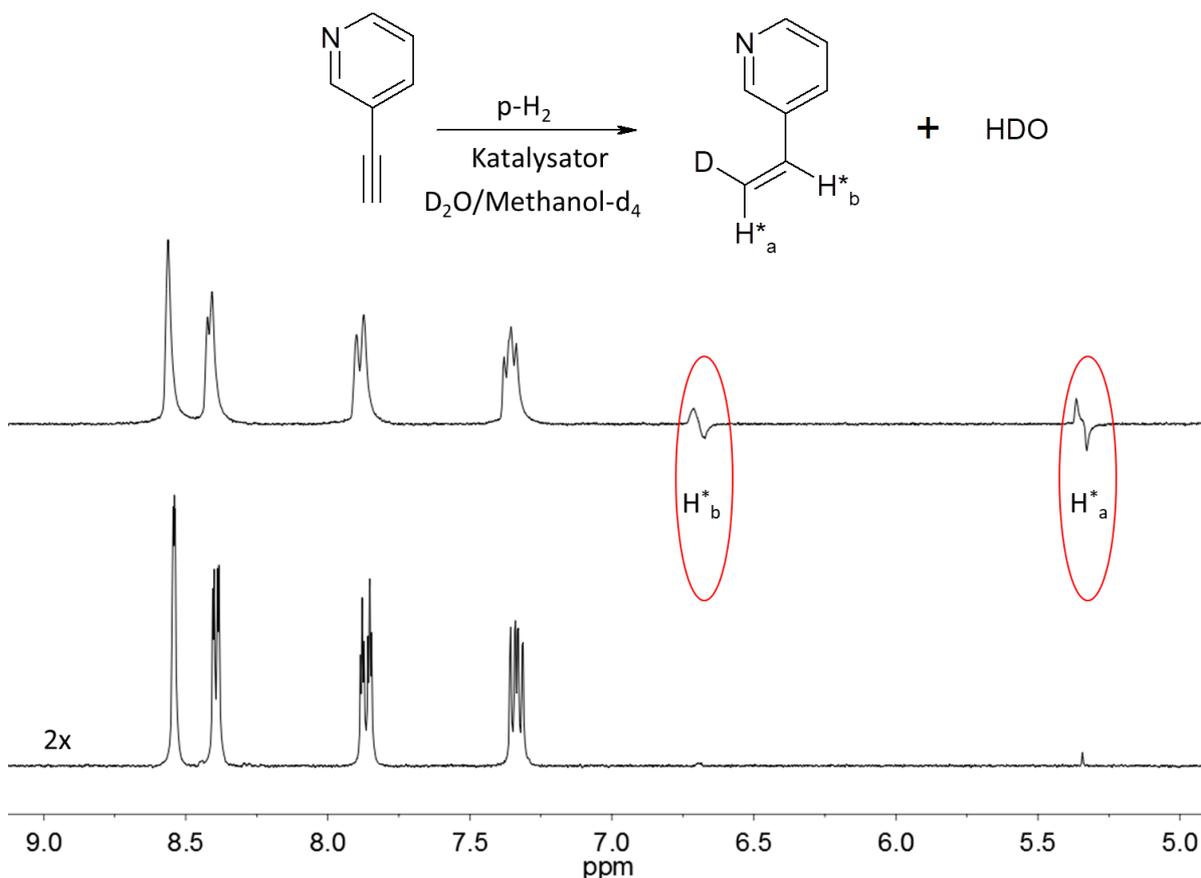


Abbildung 4.63: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in D₂O/Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b (rote Markierung, keine SE Angabe möglich). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 2-fach vergrößert dargestellt.

Ein Vergleich der zwei Abbildungen 4.62 und 4.63 belegt, dass in beiden oberen Spektren jeweils das Wasserstoffsignal, das eine chemische Verschiebung bei $\delta = 5,9$ ppm aufweisen sollte, fehlt. Dieses Resultat lässt sich mit einem teilweisen Wasserstoff/Deuterium (H/D)-Austausch erklären. Da dieser Effekt nicht Teil der hier vorliegenden Arbeit war, ist der Spektrenverlauf in dem der H/D-Austausch zu erkennen ist, in Abbildung 9.109 im Anhang dargestellt. In diesem Fall konnten bereits Vormessungen in reinem D_2O ohne Katalysator belegen, dass das Eduktsignal der CH-Gruppe des 3-Ethynylpyridins bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,56$ ppm im Spektrenverlauf kleiner wird. Dieses Resultat lässt sich mit einem Austausch des Wasserstoffs gegen Deuterium erklären und führt dazu, dass in Abbildung 4.62 und 4.63 nur ein Wasserstoffsignal der neu gebildeten CH_2 -Gruppe des 3-Vinylpyridin erfasst werden kann. Das Signal des ursprünglich im Molekül vorhandenen Wasserstoff kann aus diesem Grund bei $\delta = 5,9$ ppm nicht detektiert werden.

Hyperpolarisation in Methanol- d_4 und in Gegenwart des IMes-Katalysators

Da sich die Katalysator-/Lösungsmittel-Kombination von dem IMes-Katalysator mit Methanol- d_4 in den ersten NMR-Experimenten mit Pyridin (siehe Ergebnisteil zu den Vorexperimenten) als sehr vorteilhaft erwiesen hat und zudem sehr hohe Signalverstärkungen im 1H -NMR-Spektrum lieferte, wurde 3-Ethynylpyridin in dieser Zusammensetzung nachfolgend untersucht. $5,8 \cdot 10^{-3}$ mmol des IMes-Katalysators wurden in 2 ml Methanol- d_4 in einem NMR-Röhrchen mit 10 mm Durchmesser, zusammen mit $2,6 \cdot 10^{-2}$ mmol 3-Ethynylpyridin, gelöst. Die Ergebnisse der Hydrierexperimente sind in den Abbildungen 4.64 und 4.65 zu sehen. Abbildung 4.64 zeigt einen Ausschnitt des ersten Hydrierexperimentes mit der erfolgreichen Polarisation, die sowohl auf dem Pyridinring als auch auf der gebildeten Doppelbindung (H^*_a , H^*_b) des 3-Vinylpyridins zu detektieren ist. Die PHIP-typischen Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe der CH_2 -Gruppe (H^*_a , $\delta = 5,37$ ppm) und der CH-Gruppe (H^*_b , $\delta = 6,77$ ppm) erfahren eine Signalverstärkung von jeweils 5 und das Signal des nicht addierten, *trans*-ständigen Wasserstoffs einen Überhöhungsfaktor von 7. Nach diesem ersten Hydrierexperiment lassen sich Signale des Eduktes 3-Ethynylpyridin, des Produktes 3-Vinylpyridins und des freien Pyridins, das vom Katalysator stammt, in der Lösung detektieren. Die SABRE-typischen Emissionssignale des Pyridinrings von 3-Ethynylpyridin und des 3-Vinylpyridins überschneiden sich teilweise sowohl untereinander als auch mit den Signalen des Pyridinrings. Das Emissionssignal bei $\delta = 8,63$ ppm wird dem *ortho*-ständigen Wasserstoff (H_a) des Eduktes (3-Ethynylpyridin) und das Signal bei $\delta = 8,60$ ppm dem *ortho*-ständigen Wasserstoff (H_e) des Produktes (3-Vinylpyridin) zugeordnet. Daraus ergibt sich insgesamt eine Signalüberhöhung von 40. Das nächste Emissionssignal ist eine Überlagerung des Signals des *ortho*-ständigen Wasserstoffs des Eduktes 3-Ethynylpyridin bei $\delta = 8,52$ ppm (H_b), mit dem *ortho*-ständigen Wasserstoff Signal des freien Pyridins bei $\delta = 8,54$ ppm und erhält insgesamt einem berechneten Überhöhungsfaktor von 37. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 8,42$ ppm ist das Signal des *ortho*-ständigen Wasserstoffs des Produktes 3-Vinylpyridin (H_f) zu detektieren. Das nächste Emissionssignal ist eine Überlagerung zweier Wasserstoffsignale. Es überschneiden sich die Signale des *para*-ständigen Wasserstoffs des freien Pyridins bei $\delta = 7,85$ ppm mit dem Signal des *para*-ständigen Wasserstoffs des Eduktes 3-Ethynylpyridin bei $\delta = 7,92$ ppm (H_d) und mit dem *para*-ständigen Wasserstoffsignal des Produktes 3-Vinylpyridin bei $\delta = 7,96$ ppm (H_h), woraus sich insgesamt etwa ein Überhöhungsfaktor von 20 ergibt. Das letzte Emissionssignal in Abbildung 4.64 kann zum *meta*-ständigen Wasserstoff des Pyridins bei $\delta = 7,45$ ppm zugeordnet werden und fällt mit dem Signal des *meta*-ständigen Wasserstoffs des Eduktes bei $\delta = 7,42$ ppm (H_c) und des Produktes 3-Vinylpyridin bei $\delta = 7,40$ ppm (H_g) zusammen. Es ergibt sich ein berechneter Überhöhungsfaktor von 9.

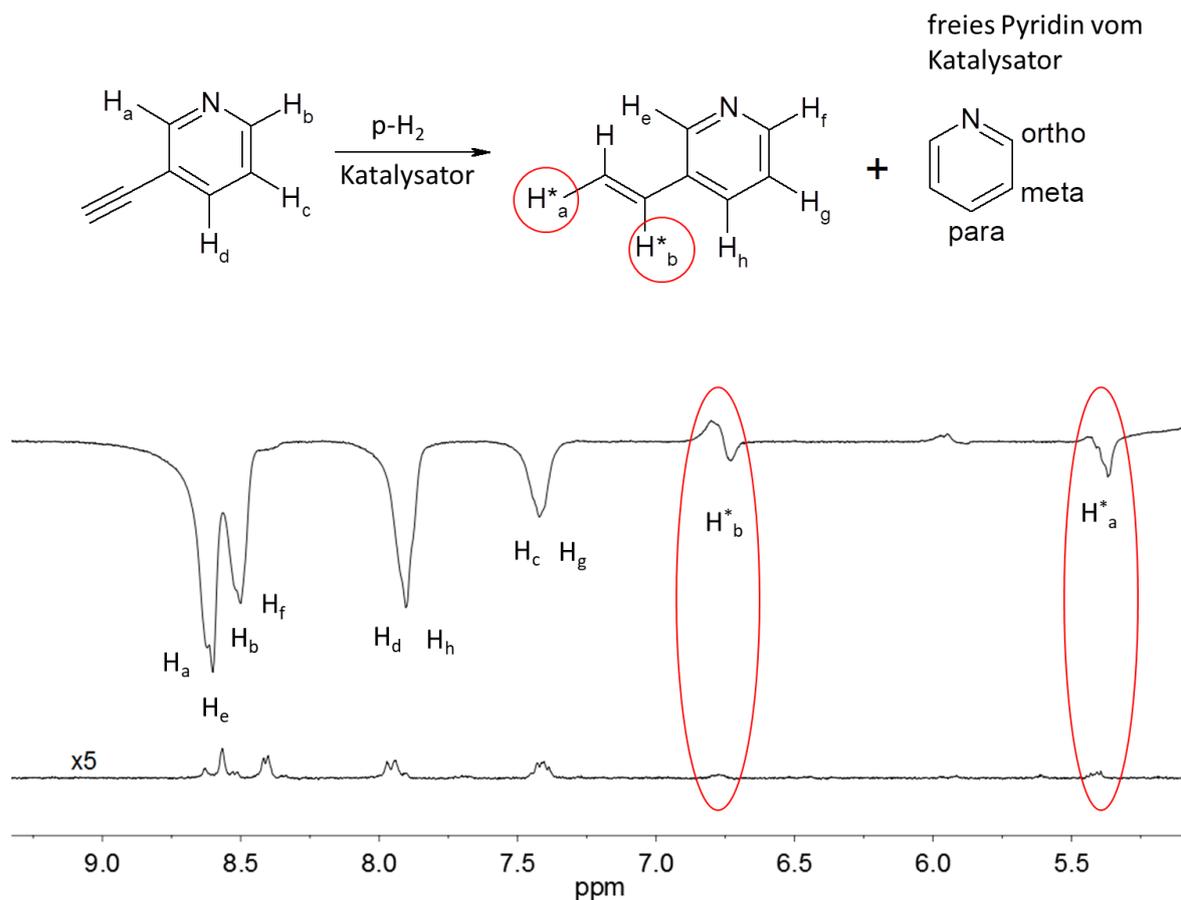


Abbildung 4.64: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem ersten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe (rote Markierung, SE: H_a^{*} = 5 und H_b^{*} = 5) sowie die polarisierten Signale des Pyridinrings (SE: H_a/H_e = 40, H_b/H_f = 37, H_d/H_h = 20, H_c/H_g = 9). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 5-fach vergrößert dargestellt.

Im thermischen ¹H-NMR-Spektrum sind kleine Signale von der Einfachbindung des Produktes 3-Ethylpyridin bei $\delta = 1,21$ ppm und $\delta = 2,65$ ppm zu erkennen. Die Zuordnung der Signale des thermischen Spektrums (siehe Abbildung 4.64 unten) nach der ersten Hydrierreaktion kann Abbildung 9.45 im Anhang entnommen werden. Bereits ab der dritten Hydrierreaktion treten die Signale der Produkte 3-Vinylpyridin und 3-Ethylpyridin sowie die Signale des Pyridins nur noch als Emissionssignale auf – es ist keine direkte Hydrierung mehr zu beobachten die anhand von Anti-Phasen-Signalen der PHIP-Methode zugeordnet werden kann. Dies ist in Abbildung 4.65 (siehe Markierung) am Beispiel des vierten Hydrierexperiments dargestellt. Die Signale der gebildeten Doppel- und Einfachbindung haben einen Überhöhungsfaktor von 58 für die CH₂-Gruppe (H_a^{*}, $\delta = 5,41$ ppm) und 46 für die CH-Gruppe (H_b^{*}, $\delta = 6,79$ ppm) sowie 20 für die CH₃- Gruppe ($\delta = 1,25$ ppm) und 22 für die CH₂- Gruppe ($\delta = 2,68$ ppm). Das Signal des nicht addierten, *trans*-ständigen Wasserstoffs kann bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5,9$ ppm detektiert werden. Die Emissionssignale der Pyridinringe des Doppel- und Einfachbindungssystems können wie folgt zugeordnet werden: das erste Signal ist eine Überlagerung des Produktes 3-Vinylpyridin von dem Signal des *ortho*-ständigen Wasserstoffs (H_a) bei $\delta = 8,60$ ppm und dem *ortho*-ständigen Pyridinsignal bei dem $\delta = 8,54$ ppm und erfährt insgesamt eine Signalüberhöhung von 139. Danach folgt eine Überlagerung der Wasserstoffsignale des Eduktes (3-Vinylpyridin H_b, $\delta = 8,42$ ppm) und des Produktes (3-Ethylpyridin) (H_e, $\delta = 8,40$ ppm und H_f, $\delta = 8,34$ ppm) mit einer ermittelten Signalverstärkung von 79. Die nachfolgenden beiden Emissionssignale können dem *para*-ständigen

Wasserstoff der zwei Produkte 3-Vinylpyridin (H_d , $\delta = 7,97$ ppm) und 3-Ethylpyridin (H_h , $\delta = 7,72$ ppm) sowie des *para*-ständigen Wasserstoffs des freien Pyridins bei $\delta = 7,85$ ppm zugeordnet werden, mit einer berechneten Signalverstärkung von 65 und 62. Das letzte Signal ist eine Überlagerung von den zwei gebildeten Produkten mit dem Pyridin-Signal, wobei sich die *meta*-ständigen Wasserstoffsignale des 3-Vinylpyridins (H_c , $\delta = 7,40$ ppm) und des 3-Ethylpyridins (H_g , $\delta = 7,35$ ppm), mit den *meta*-ständigen Pyridinsignalen ($\delta = 7,45$ ppm) überschneiden. Hier kann ein Überhöhungsfaktor von 33 angegeben werden.

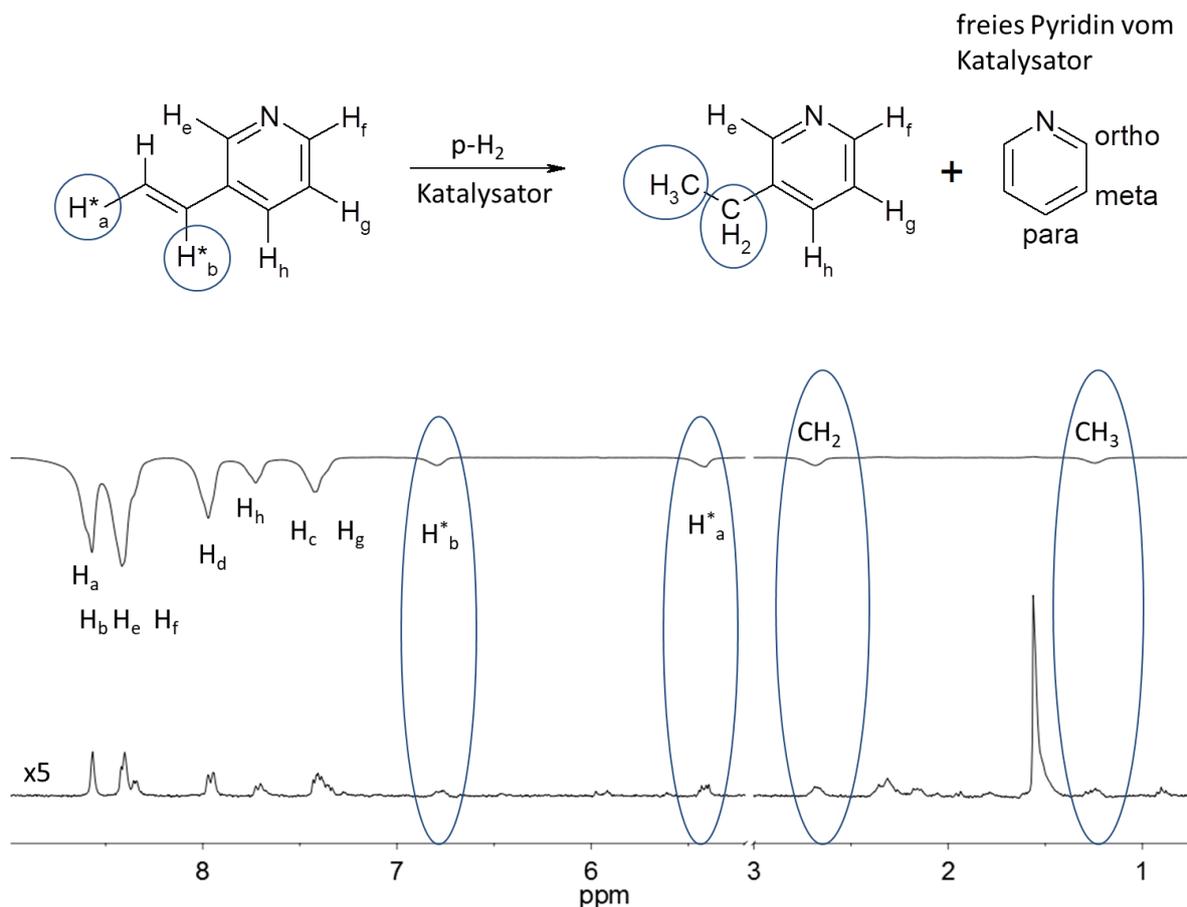


Abbildung 4.65: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ -Spektrern (300 MHz) der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol- d_4 in Gegenwart des IMes-Katalysators. Oben: $^1\text{H-PIP-NMR}$ -Spektrum nach dem vierten Hydrierexperiment mit den Signalen der addierten Wasserstoffe (blaue Markierung, SE: $H^*_a = 58$ und $H^*_b = 46$) sowie den polarisierten Signalen des Pyridinrings (SE: $H_a = 139$, $H_f/H_e = 79$, $H_d = 65$, $H_h = 62$, $H_c/H_g = 33$) und den polarisierten Wasserstoffen des Einfachbindungssystems (blaue Markierung, SE: $CH_2 = 22$ und $CH_3 = 20$). Unten: thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen und 5-fach vergrößert dargestellt.

Wie bereits die Vorversuche mit Pyridin (siehe Abbildung 4.58) belegen konnten, erweist sich der IMes-Katalysator als äußerst effektiver SABRE-Katalysator. Die Übertragung der Polarisation über das Substrat erfolgt vornehmlich über den stickstoffhaltigen Pyridinring.

Diskussion

Im zweiten Kapitel zum Thema „additiver Effekt“ wurde die Generierung der Polarisation ausgehend von einem anderen alternativen Ansatz untersucht. Der Hauptgedanke war dabei, die Polarisation in einem Molekül über zwei verschiedene Effekte zu generieren und die Polarisation so innerhalb des Substrates zu verstärken. In diesem Zusammenhang sollte der Katalysator das

Substrat sowohl hydrieren (PHIP) als auch die Polarisierung mit der SABRE-Methode auf das Zielmolekül übertragen. Neben Pyridin stand vor allem das Substrat 3-Ethynylpyridin im Vordergrund der Studie, das aufgrund seiner Struktur sowohl PHIP- als auch SABRE Experimente gestattet. Bereits eine erste Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Hydrierexperimenten mit Angaben aus der Literatur zeigte deutliche Unterschiede bzgl. der Signalverstärkungen der Wasserstoffsignale des Pyridins. So konnte in der vorliegenden Arbeit für Pyridin, unter Verwendung des Crabtree-Katalysators, eine Signalverstärkung mit einem Faktor von bis zu 234 ermittelt werden. Im Gegensatz dazu konnten Adams et al. in den ersten SABRE-Versuchen bereits Überhöhungsfaktoren von bis zu 550 für den ^1H -Kern und bis zu 823 für den ^{13}C -Kern erfassen.[67] Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in Kombination des Pyridins mit dem IMes-Katalysator. Verglichen mit den ersten Studien liegt die Signalverstärkung der Wasserstoffsignale des Pyridins in der vorliegenden Arbeit mit einem Faktor von 359 ebenfalls deutlich niedriger. Cowley et al. konnten 2011 unter Verwendung des IMes-Katalysators deutlich höhere Signalverstärkungen mit Faktoren von bis zu 6000 für den ^1H -Kern nachweisen.[134] Vergleicht man die Literaturangaben miteinander, lassen sich zudem große Unterschiede in der Signalverstärkung feststellen, je nachdem, welcher der beiden Katalysatorsysteme verwendet wurde. Dass sich der IMes-Katalysator für die SABRE-Experimente deutlich besser eignet, kann zum einen mit einer höheren Austauschrate des Pyridinliganden am Komplex und zum anderen mit der höheren Elektronendichte am Iridium begründet werden.[135 S.40ff] In einer von 2016 veröffentlichten Studie wurde erstmals ein wasserlöslicher SABRE-Katalysator vorgestellt, mit dem in reinem D_2O und ohne den Zusatz von organischen Lösungsmitteln für freies Pyridin Verstärkungsfaktoren von bis zu 26 erzielt werden konnten.[218] Ein äußerst wichtiger Parameter für die Erzeugung der Polarisierung ist das Magnetfeld, in dem die SABRE-Experimente durchgeführt werden. Sowohl Atkinson als auch Cowley konnten für beide Katalysatoren belegen, dass bereits eine kleine Feldvariation in der die Polarisierung erzeugt wird, einen großen Einfluss auf die Intensität der Signale des hyperpolarisierten Substrats hat.[80,134] Das für Pyridin optimale Magnetfeld wurde von Adams et al. bestimmt und liegt bei 5 mT.[219] In der vorliegenden Arbeit wurde die SABRE-Methode etwa bei 6mT durchgeführt. Da die Reproduzierbarkeit der Hydrierexperimente nicht vollständig beeinflusst werden konnte, kann generell keine genauere Angabe getroffen werden. Diese Tatsache würde, neben der großen Variation der Signalverstärkungen verglichen mit den Literaturangaben, auch die erfolglose Detektion des ^{13}C -Kerns in den Hydrierexperimenten erklären. Neben dem verwendeten Magnetfeld und Katalysatorsystem haben außerdem die Temperatur und die Konzentrationsverhältnisse Einfluss auf die Stärke der Polarisierung.[80,134]

Im weiteren Verlauf der vorliegenden Studie wurde 3-Ethynylpyridin für einen möglichen „additiven Effekt“ untersucht. Sowohl der vorhandene Pyridinring als auch die Dreifachbindung im Molekül sollten die Durchführung der SABRE- als auch Standard-PHIP-Experimente ermöglichen. Die Polarisierbarkeit des Substrates wurde zum einen in verschiedenen Lösungsmitteln und zum anderen mit unterschiedlichen Katalysatoren getestet. Die Hydrierexperimente des 3-Ethylpyridins, unter Verwendung des $[\text{Rh}(\text{ppspb})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ -Katalysators als auch des $\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})\text{BF}_4$ -Katalysators, zeigten lediglich die PHIP-typische Anti-Phasen-Signale der übertragenen Wasserstoffe. Da die Übertragung der Polarisierung mit dem SABRE-Verfahren bei dem verwendeten Substrat nicht nachgewiesen werden konnte, erweisen sich beide Katalysatoren für die Studie als ungeeignet. Sowohl der Crabtree- als auch der IMes-Katalysator sind neben der Verwendung für das SABRE-Verfahren auch als Hydrierkatalysatoren bekannt.[136 S.81ff] Dieses Verhalten konnte auch in den hier durchgeführten Experimenten beobachtet werden. So zeigte der Crabtree-

Katalysator je nach eingesetztem Lösungsmittel sowohl eine Hydrierfähigkeit (in Aceton- d_6 und in Methanol- d_4) als auch eine Signalverstärkung auf dem Pyridinring des 3-Ethylpyridins (in Aceton- d_6). Obwohl die Polarisation im NMR-Spektrum nachgewiesenermaßen über beide Methoden generiert wurde, zeigt die Auswertung der Verstärkungsfaktoren, verglichen mit Pyridin und dem Crabtree-Katalysator, dass sich insgesamt nur eine vergleichsweise geringe Signalverstärkung ergibt. Die Analyse der Hydrierexperimente mit dem IMes-Katalysator belegt ebenfalls seine Verwendung als Hydrier- sowie als SABRE-Katalysator. In einem Methanol- d_4 / D_2O -Gemisch konnten die PHIP-typischen Anti-Phasen-Signale der addierten Wasserstoffe jedoch keine Übertragung der Polarisation mit der SABRE-Methode auf den stickstoffhaltigen Pyridinring festgestellt werden. Dieses Verhalten ändert sich jedoch unter Verwendung von reinem Methanol- d_4 als Lösungsmittel. So konnte nach dem ersten Hydrierexperiment zum einen die SABRE-typische Polarisation auf dem Pyridinring als auch die PHIP-typischen Anti-Phasen-Signale des Doppelbindungssystems erfasst werden. Der direkte Vergleich zu den Vorversuchen mit Pyridin und dem IMes-Katalysator zeigt auch in diesem Fall eine wesentlich geringere Signalverstärkung. In den nachfolgenden Experimenten konnten die Wasserstoffsignale der gebildeten Doppel- und Einfachbindung nur noch in Emission detektiert werden, es erfolgte keine weitere Hydrierreaktion. Die Übertragung der Polarisation fand bevorzugt mit der SABRE-Methode über den stickstoffhaltigen Pyridinring statt.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Polarisation in einem Molekül zwar über zwei verschiedene Effekte generiert werden kann, jedoch konnte insgesamt keine Intensivierung der Signalverstärkung auf dem Substrat nachgewiesen werden. Bei den hier verwendeten Katalysatoren gibt es offensichtlich signifikante Unterschiede in dem Verhalten hinsichtlich der Polarisationserzeugung für 3-Ethynylpyridin. Weiterführende Experimente sind daher unerlässlich, um die sich scheinbar gegenseitig beeinflussenden Effekte genauer zu charakterisieren. Obwohl diese ersten Ergebnisse hinsichtlich der Signalverstärkung insgesamt zu keinem positiven Ergebnis führen, sollten nachfolgende Studien in Betracht gezogen werden, um einen möglichen „additiven Effekt“ gänzlich auszuschließen. Ein interessanter Aspekt wäre die Kombination beider Methoden, d. h. die Verwendung eines Katalysatorgemischs. Hier sollten bei der Durchführung der Experimente zeitgleich Katalysatoren auf der Basis von Iridium (SABRE) sowie Rhodium (PHIP) in einer Probenlösung eingesetzt werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde die parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisation für die Erhöhung der Empfindlichkeit der Kernspinresonanzspektroskopie verwendet. Für diese neue Kontrastmittelklasse ist es notwendig, dass die generierte Signalverstärkung über einen möglichst langen Zeitraum erhalten bleibt, um den hyperpolarisierten Marker *in vivo* detektieren zu können. Die Herausforderungen einer erfolgreichen Markierung von Substraten mit Hilfe der PHIP-Methode bestehen daher in erster Linie in der Verlängerung des vorhandenen Zeitfensters, in dem die Polarisation aufrechterhalten werden kann, sowie in der Generierung intensitätsstarker Anti-Phasen-Signale. In dieser Arbeit wurden in zahlreichen Experimenten verschiedene organische Verbindungen auf ihre Hydrier- und Hyperpolarisierbarkeit hin untersucht. Die NMR-spektroskopische Analyse erfolgte dabei an drei verschiedenen NMR-aktiven Kernen. Eine Verstärkung der Signale konnte mit der FC-Methode sowie durch Erwärmung der Probenlösung erfolgreich umgesetzt werden. Zudem wurden eine deutliche Relaxationszeitenverlängerung der hyperpolarisierten Signale und damit eine verlängerte Lebensdauer der Polarisation nachgewiesen.

Anhand neuer Erkenntnisse wurde erstmalig die physiologisch relevante Substanz Valproat für die PHIP-Methode erschlossen. Für die Realisierung wurden Machbarkeitsstudien an strukturell vergleichbaren Substraten durchgeführt. Ausführliche Untersuchungen erfolgten dabei an der 4-Pentinsäure, deren Hydrierprodukte Teilbausteine des Valproats sind. Unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Katalysatoren wurden die Reaktionsbedingungen für dieses Substrat in den Hydrierexperimenten optimiert. Für den ^{13}C -Kern konnten die größten Verstärkungsfaktoren in Ethanol- d_6 von bis zu 604 erzielt werden (siehe Abbildung 4.24). Im Unterschied dazu wurden in reinem D_2O deutlich geringere Signalverstärkungen auf ^1H ermittelt, sodass kein erfolgreicher Transfer der Polarisation von ^1H auf ^{13}C nachgewiesen werden konnte. Da die schlechte Wasserstofflöslichkeit in reinem D_2O , sowie die erhöhte Viskosität großen Einfluss auf die Umsatzrate der Reaktion und damit auf die Intensität der Polarisation hat, wurde alternativ ein Alkohol/Wassergemisch verwendet. Durch die zusätzliche Erwärmung der Probenlösung im Wasserbad auf ca. $50\text{ }^\circ\text{C}$ konnte schließlich eine erhöhte Umsetzung erreicht werden, was zu einer Verstärkung der Polarisationssignale und einem effizienteren Polarisationstransfer auf die ^{13}C -Kerne führte (siehe Abbildung 4.26). Wie in der Literatur bereits gezeigt werden konnte, besteht zwischen den Signalverstärkungen und den Relaxationszeiten sowie der Umsatzrate ein direkter Zusammenhang.[93 S.139ff] Sowohl bei den thermischen- als auch bei den PHIP-polarisierten Proben in D_2O wurden, verglichen mit den Ergebnissen in Aceton- d_6 , insgesamt kürzere ^1H - $T_{1\rho}$ -Relaxationszeiten ermittelt. Jedoch konnte bei der Bestimmung der Relaxationszeiten der hyperpolarisierten Signale eine Verlängerung gegenüber den thermisch polarisierten Proben, für ^1H in Aceton- d_6 von bis zu 46 s und in D_2O bis zu 32 s, nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4.4). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ermöglichten die hohen Verstärkungsfaktoren und die verlängerten PHIP-Relaxationszeiten die Aufnahme von ^1H -MR-Bildern hyperpolarisierter 4-Pentensäure in Aceton- d_6 (siehe Abbildung 4.32). Die erzeugte Signalverstärkung von bis zu 542 auf dem ^1H -Kanal entspricht einer theoretischen Magnetfeldstärke von 3794 T. Ausgehend von den Vorversuchen gelang schließlich die Aufnahme der ersten ^1H -NMR-Spektren hyperpolarisierter Valproinsäure in Aceton- d_6 (siehe Abbildung 4.36). Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit der verwendeten Valproatvorstufe wurde alternativ eine mögliche Polarisierbarkeit in einem Ethanol- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ -Gemisch untersucht. Diese konnte anhand von ^1H -PHIP-NMR-Spektren erfolgreich

nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4.37). Das Ziel der Studie, die Valproinsäure für die PHIP-Methode zugänglich zu machen, wurde erfolgreich umgesetzt. Hinsichtlich der medizinischen Anwendung von Valproat sind diese ersten Ergebnisse zwar vielversprechend, jedoch sind noch viele Optimierungsschritte notwendig, um erste In-vivo-Versuche durchführen zu können.

In einem weiteren Kapitel wurden mit der Untersuchung aromatischer Verbindungen zugleich Substrate mit einem Molekulargewicht von bis zu 412,69 g/mol auf ihr Hydrierverhalten hin untersucht. Der Vergleich von ^{13}C - T_1 -Relaxationszeiten aus Literaturangaben belegt den großen Einfluss der Molekülgröße hinsichtlich des Relaxationsverhaltens einzelner Kerne. So wurde berichtet, dass bspw. die Ringgröße von Cycloalkanen bereits deutlichen Einfluss auf die T_1 -Zeiten der Kohlenstoffkerne hat. Bei Cyclopropan (C_3H_6) betragen diese 37 s und bei Cyclohexan (C_6H_{12}) hingegen nur noch 20 s.[82 S.167ff] Da demnach der Größe der verwendeten Moleküle beim Relaxationsverhalten ein hoher Stellenwert zukommt, wurden zunächst einfache aromatische Verbindungen auf ihre Hydrierfähigkeit hin untersucht, um die Effekte bei der schrittweisen Annäherung an größere Substanzen als Zielmoleküle und deren Erschließbarkeit für PHIP zu studieren. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der vorhandenen Benzolringe zwar deutlichen Einfluss auf die Intensität der Polarisation der Wasserstoffsignale, jedoch nicht auf die Signalverstärkungen der ^{13}C -Kerne hat (siehe Tabelle 4.1). Insgesamt wird die Effektivität des Polarisationstransfers von der Molekülgröße, der Umsatzrate, den PHIP-Relaxationszeiten und den J-Kopplungen der beteiligten Kerne bestimmt. Ferner konnte festgestellt werden, dass sich Steroide nur bedingt für die PHIP-Methodik erschließen lassen. Die Eignung des Ethinylestradiols kann aufgrund der Hydrierbarkeit jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Ergänzend wurden erste Vorversuche an alternativen Molekülen durchgeführt, die hinsichtlich ihrer Struktur symmetrische Systeme darstellen. Im Rahmen dieser Studien war es möglich, zwei fluorierte Bis(phenylethynyl)benzenderivate für das PHIP-Verfahren zu erschließen. Die Zielverbindung FSB ist im Hinblick auf die Amyloid-Plaques Detektion und damit der Anwendung in der Demenzforschung von großem Interesse. Die Untersuchung der Derivate ergab neben den generierten Polarisationssignalen der übertragenen Wasserstoffe zudem einen gelungenen Polarisationstransfer auf die ^{19}F -Kerne. Mit Hilfe der FC-Methode konnte ein verstärktes ^{19}F -In-Phasen-Signal (siehe Abbildung 4.14) erfolgreich generiert werden, was das hohe Potenzial dieser Molekülklasse in Bezug auf die MR-Bildgebung belegt.

In einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit wurden im Hinblick auf die Beobachtung möglicher Effekte erstmalig zwei parawasserstoffinduzierte Hyperpolarisationsmethoden miteinander kombiniert. Ziel war die Prüfung eines alternativen Ansatzes hinsichtlich einer neuen Anwendungsmöglichkeit für die Intensivierung der Signalverstärkung. In der Studie wurde zum einen untersucht, inwieweit sich eine beidseitige Hydrierung des Substratmoleküls (doppelte PHIP) und zum anderen die Kombination aus Hydrierreaktion und Signalverstärkung durch reversiblen Austausch (PHIP und SABRE) auf die Reaktion und den Polarisationstransfer auswirken. Bei der doppelten PHIP wurde zunächst die chemische Struktur der verwendeten Substrate in einer umfangreichen Versuchsreihe variiert. Mit Hilfe der FC-Methode wurde die erzeugte Polarisation schließlich auf das quartäre Kohlenstoffatom, in Nachbarschaft zur Hydrierposition, transferiert und geprüft, ob sich die Polarisation durch beidseitige Hydrierung verstärken lässt. Im zweiten Teil wurde unter Verwendung jeweils eines Katalysatorsystems die PHIP- und die SABRE-Technik mit parallel verlaufender Polarisationsübertragung kombiniert, mit dem Ziel, die Polarisation im

Produktmolekül aufzuaddieren. Die Auswertung beider Versuchsreihen ergab gleichermaßen negative Ergebnisse. So bewirkte eine zusätzliche Mehrfachbindung im Molekül bei den hier verwendeten Startsubstraten eine geringere Intensität der Polarisationsignale (siehe Abbildung 4.52). Auch die aus der Kombination der PHIP- und der SABRE-Methode erzeugte Polarisation wies, im Vergleich zu den Einzelmethoden, geringere Signalverstärkungen auf (siehe Abbildung 4.64). Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass sich die Polarisation in einem Molekül gleichzeitig über beide Methoden erzeugen lässt. Insgesamt wirken sich die zwei untersuchten Ansätze jedoch negativ auf die Polarisation der mit Parawasserstoff generierten Signale im Molekül aus.

Das in der hier vorliegenden Arbeit wiederholt auftretende Signal des nicht thermisch polarisierten Orthowasserstoffs, das bei $\delta = 4,53$ ppm (siehe Abbildung 4.59) detektiert wurde, soll an dieser Stelle kurz diskutiert werden. Dieses eher ungewöhnliche Signal ist zunächst vergleichbar mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen und wurde in den hier durchgeführten Experimenten bei langsam ablaufenden Reaktionen mit geringem Wasserstoffverbrauch als intensitätsstarkes In-Phasen-Signal detektiert. Im Unterschied zu den hier vorliegenden Ergebnissen weisen aktuelle Studien jedoch zunächst auf eine atypische Verzerrung des Wasserstoffsignals mit starker Intensität hin.[220,120] Aufgrund der zwei äquivalenten Protonen des Orthowasserstoffs sollte das Signal jedoch als eine einzelne Absorptionslinie im NMR-Spektrum auftreten. Buntkowsky und Kollegen beschreiben in ihrer Studie eine charakteristische Zeit von etwa 5 s, mit der sich das thermische Gleichgewicht zwischen den zwei Kernspinisomeren des Wasserstoffmoleküls wieder einstellt und die ungewöhnliche Phasenlage des Signals danach nicht mehr zu detektieren ist.[220] Da die NMR-Messungen in der hier vorliegenden Studie erst nach insgesamt etwa 20 s nach Start der Hydrierung des Substrates aufgenommen wurden, konnte diese ungewöhnliche und teilweise negative Linienform (*partially negative line shape* – PNL) nicht detektiert werden. Dieses in der Literatur als sog. PNL beschriebene Signal wurde sowohl in Gegenwart eines organometallischen Hydrierkatalysators [220] als auch mit einem metallfreien Katalysator [120] detektiert. Die nichtthermische Polarisation des Orthowasserstoffs kann letztendlich durch den andauernden und zugleich langsamen Austausch zwischen der freien und der gebundenen Form des thermischen Wasserstoffs mit dem Katalysator während der Hydrierreaktion begründet werden.[220] Für nähere Ausführungen soll an dieser Stelle auf [220] verwiesen werden.

Da die hyperpolarisierten Marker aufgrund der Relaxationsprozesse nur eine begrenzte Lebensdauer besitzen, sind die erzeugten Substrate in ihrer Anwendung deutlich eingeschränkt. Für diese Problematik existiert eine Reihe von Ansätzen, die die Lebensdauer und die Intensität der PHIP-Signale steigern, auf die bereits in Kapitel 2.6.7 eingegangen wurde. Ein wesentlicher Punkt ist zudem die Versuchsführung der Hydrierexperimente. Die automatische Versuchsführung stand während der Bearbeitung der vorliegenden Dissertationsschrift noch nicht zur Verfügung, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinflusst. Neben der Umgebungstemperatur hat auch der Versuchsablauf, wie bspw. die Einleitung des Parawasserstoffs, das Schütteln des NMR-Röhrchens oder auch die Überführung des Probenröhrchens in das NMR-Spektrometer, einen Einfluss auf die Messergebnisse. Gleichwohl sind Machbarkeitsstudien, wie in dieser Arbeit durchgeführt, für die Erschließung neuer Substanzen für das PHIP-Verfahren im Hinblick auf den erfolgreichen Einsatz als Kontrastmittel unerlässlich. Die Realisierung der vollständigen Steuerung des PHIP-Hyperpolarisationsprozesses kann, wie bereits erläutert, mit einem Polarisationsgerät erreicht werden, und gestattet die optimale Erzeugung des hyperpolarisierten Kontrastmittels. Der in den Studien von Chekmenev und Kollegen verwendete Polarisator ermöglicht Signalverstärkungen von

mehr als 36.000 (für Succinat in D_2O), die durch die 1H -Entkopplung und den anschließenden Polarisationstransfer auf den Heterokern mit einer Transfersequenz generiert werden. Die Zeit, die benötigt wird, um die hyperpolarisierte Lösung herzustellen, beträgt weniger als 3 Minuten und gestattet zudem eine hohe Reproduzierbarkeit des jeweiligen PHIP-Zyklus.[66]

Obwohl die Verwendung eines Polarisators die Erzeugung hyperpolarisierter Kontrastmittel mit der PHIP-Methode entscheidend optimiert, bringt die Verwendung eines Polarisationsgeräts, neben den hohen Anschaffungskosten, einen weiteren wesentlichen Nachteil mit sich. Da die Polarisation außerhalb des MRT-Systems erzeugt wird, klingt bereits ein Teil der ursprünglich generierten Polarisation direkt nach ihrer Erzeugung, während der Überführung zum Messsystem, wieder ab. Zum Zeitpunkt der Detektion kann die vormals höhere Startpolarisation demnach nicht erfasst werden. In diesem Zusammenhang gelang Hövener und Kollegen kürzlich ein neuer Durchbruch. Die Arbeitsgruppe hat eine neue Methode entwickelt, die die Erzeugung hyperpolarisierter Kontrastmittel ohne externen Polarisator bei hoher Feldstärke binnen weniger Sekunden direkt am Einsatzort ermöglicht. Bei dem sog. SAMBADENA-Verfahren (*synthesis amid the magnet bore, a dramatically enhanced nuclear alignment*) wird das hyperpolarisierte Substrat in einer Reaktionskammer innerhalb des MR-Tomographens erzeugt. Somit wird das Zeitfenster, das Kontrastmittel noch im hyperpolarisierten Zustand zu detektieren, deutlich verlängert. Dieser neue Ansatz ist insbesondere für Substrate mit sehr kurzen Relaxationszeiten von großer Bedeutung und gestattet somit auch deren Detektion im MRT-System noch im hyperpolarisierten Zustand.[221]

6. Ausblick

Das Ziel von Hyperpolarisationsmethoden ist die Generierung biochemischer Marker, deren Metabolismus nicht-invasiv *in vivo* detektiert werden kann. Obwohl die parawasserstoffinduzierten Verfahren durch ihre enorme Entwicklung der letzten Jahre eine Vielzahl an Studien aufweisen, die zu neuen Erkenntnissen und Entwicklungen in diesem Bereich geführt haben, ist es bis zu einem klinischen Einsatz dieser Kontrastmittelklasse noch ein weiter Weg. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt unterliegt die breite Nutzung der PHIP- und auch der SABRE-Methode noch gewissen Einschränkungen. Hier ist die Anwesenheit des Hydrierkatalysators in der Produktlösung, die relativ geringe Anzahl zugänglicher, physiologisch relevanter Substrate, sowie ein kommerzieller Aufbau für die Erzeugung hyperpolarisierter Substrate zu nennen.[51,119]

Ein gegenwärtig limitierender Faktor, der den Einsatz PHIP-hyperpolarisierter Substrate in biomedizinischen Anwendungen derzeit beschränkt, ist der in der Lösung vorhandene toxische Katalysator. Ein denkbarer Ansatz zur Lösung des Problems wären die bei der heterogenen Hydrierung eingesetzten immobilisierten Katalysatoren, die eine Trennung von Lösung und Katalysator ermöglichen. Nachteilig sind jedoch die relativ geringen Verstärkungen, die mit diesen Katalysatoren generiert werden können.[75,222,119] Im Fall der homogenen Hydrierung kann der Metallkomplex mit Hilfe von Ionentauschern, oder auch durch Phasentrennung aus der Lösung entfernt werden.[223,149] Die In-vivo-Detektion kann jedoch nur mit sehr hohen Startpolarisationen gelingen, da die Abtrennung des Katalysators von der Lösung die messbare Polarisation aufgrund der Zeitspanne deutlich verringert.

Eine weitere Einschränkung entsteht durch die zur Verfügung stehenden Substanzen, die mit Parawasserstoff hyperpolarisiert werden können. Dieses Problem konnte teilweise durch die Einführung des SABRE- und des PHIP-SAH-Verfahrens behoben werden.[67,194] Letztendlich ist jedoch die Anzahl hyperpolarisierter und zugleich biologisch relevanter Substrate, die bereits erfolgreich in MR-Bildgebungsstudien eingesetzt werden, gering. Wie schon erwähnt, müssen grundsätzlich die Lebensdauer und die Intensität der PHIP-Signale für eine Detektion *in vivo* ausreichend sein [119], da die hohe Startpolarisation nach ihrer Generierung in den Gleichgewichtszustand relaxiert und irreversibel zerfällt.[96 S.41ff] Hohe Signalverstärkungen *in vitro* sind jedoch nicht gleichbedeutend mit einem hohen SNR bzw. verstärkten Kontrast *in vivo*. [31,96 S.76ff] So wird die Intensität der Polarisation des hyperpolarisierten Kontrastmittels zusätzlich zu den Relaxationsprozessen durch die Verdünnung und Verteilung im Organismus deutlich gemindert.[119] Ein aktueller Überblick der bereits im Tierversuch als Kontrastmittel verwendeten Parawasserstoff-hyperpolarisierten Marker wird in [119] und [224] gegeben. Neben der Vielzahl durchgeführter Machbarkeitsstudien sind vor allem die erfolgreich hyperpolarisierten biologisch relevanten Substrate wie Succinat oder Phospholactat zu nennen, die das hohe Potenzial der PHIP-Methodik unterstreichen. Insgesamt kann eine erfolgreiche Anwendung der parawasserstoffinduzierten Kernspinhyperpolarisation für die Diagnostik der molekularen Bildgebung zukünftig nicht ausgeschlossen werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Wüthrich, K. (1986) *NMR of Proteins and Nucleic Acids*. Wiley und Son, Inc., New York
- [2] Malz, F. (2008) *Quantitative NMR in the solution state NMR*. Elsevier Ltd., Oxford (UK)
- [3] Meyer, B., und Peters, T. (2003) *NMR spectroscopy techniques for screening and identifying ligand binding to protein receptors*. *Angewandte Chemie International Edition* 42(8):864–890
- [4] Caravan, P., Ellison, J. J., McMurry, T. J., und Lauffer, R. B. (1999) *Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications*. *Chemical reviews* 99(9):2293–2352
- [5] Shin, J., Anisur, R. M., Ko, M. K., Im, G. H., Lee, J. H., und Lee, I. S. (2009) *Hollow manganese oxide nanoparticles as multifunctional agents for magnetic resonance imaging and drug delivery*. *Angewandte Chemie International Edition* 48(2):321–324
- [6] Hiller, K. H., Faber, C., Neuberger, T., Köhler, S., Stroh, A., Zimmer, C., und Jakob, P. (2005) *Magnet-Resonanz-Tomographie: Möglichkeiten der molekularen Bildgebung*. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 15(3):155–162
- [7] Stacy, M. R., Maxfield, M. W., und Sinusas, A. J. (2012) *Targeted molecular imaging of angiogenesis in PET and SPECT: a review*. *Yale Journal of Biology and Medicine* 85:75–86
- [8] Weissleder, R., und Mahmood, U. (2001) *Molecular Imaging 1*. *Radiology* 219(2):316–333
- [9] Backens, M. (2017) *Technik der Protonen- und Phosphor-MR-Spektroskopie*. *Radiologe* 57(6):428–437
- [10] Ross, B., Tran, T., Bhattacharya, P., Martin Watterson, D., und Sailasuta, N. (2011) *Application of NMR spectroscopy in medicinal chemistry and drug discovery*. *Current topics in medicinal chemistry* 11(1):93–114
- [11] Bachert, P. (2005) *Status und Zukunft der molekularen Bildgebung mit hochaufgelöster kernmagnetischer Resonanz*. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 15(3):163–168
- [12] Bouchiat, M. A., Carver, T. R., und Varnum, C. M. (1960) *Nuclear Polarization in ^3He Gas Induced by Optical Pumping and Dipolar Exchange*. *Phys. Rev. Letters* 5:373–375
- [13] Bargon, J., Fischer, H., und Johnsen U. (1967) *Kernresonanz-Emissionslinien während rascher Radikalreaktionen. I. Aufnahmeverfahren und Beispiele*. *Zeitschrift für Naturforschung Teil A* 22:1551–1555
- [14] Bargon, J., und Fischer, H. (1967) *Kernresonanz-Emissionslinien während rascher Radikalreaktionen. II. Chemisch induzierte dynamische Kernpolarisation*. *Zeitschrift für Naturforschung Teil A* 22:1556–1562
- [15] Ward, H. R., und Lawler, R. G. (1967) *Nuclear magnetic resonance emission and enhanced absorption in rapid organometallic reactions*. *Journal of the American Chemical Society* 89(21):5518–5519
- [16] Overhauser, A. W. (1953) *Polarization of nuclei in metals*. *Physical Review* 92(2):411
- [17] Carver, T. R., und Slichter, C. P. (1953) *Polarization of nuclear spins in metals*. *Physical Review* 92(1):212–213

- [18] Bowers, C. R., und Weitekamp, D. P. (1986) *Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance*. Phys. Rev. Letters 57(21):2645
- [19] Bowers, C. R., und Weitekamp, D. P. (1987) *Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment*. Journal of the American Chemical Society 109(18):5541–5542
- [20] Kauczor, H. U., Surkau, R., und Roberts, T. (1998) *MRI using hyperpolarized noble gases*. European radiology 8(5):820–827
- [21] Flors, L., Altes, T. A., Mugler, J. P., de Lange, E. E., Miller, G. W., Mata, J. F., Ruset, I. C., und Hersman, F. W. (2015) *New insights into lung diseases using hyperpolarized gas MRI*. Radiologia 57(4):303–313
- [22] Kaptein, R. (1977) *Introduction to Chemically Induced Magnetic Polarization*. In: Muus LT, Atkins PW, McLauchlan KA, Pedersen JB (Hrsg) Chemically Induced Magnetic Polarization. Springer Netherlands, Dordrecht, S 1–16
- [23] Kaptein, R. (1982) *Photo-CIDNP studies of proteins*. Biological magnetic resonance 4:145–191
- [24] Kuprov, I., und Hore, P. J. (2004) *Chemically amplified ^{19}F - ^1H nuclear Overhauser effects*. Journal of Magnetic Resonance 168(1):1–7
- [25] Shahid, S. A., Bardiaux, B., Franks, W. T., Krabben, L., Habeck, M., van Rossum, B. J., und Linke, D. (2012) *Membrane-protein structure determination by solid-state NMR spectroscopy of microcrystals*. Nature methods 9(12):1212–1217
- [26] Ardenkjaer-Larsen, J. H., Jóhannesson, H., Petersson, J. S., und Wolber, J. (2011) *Hyperpolarized molecules in solution*. In vivo NMR Imaging. Humana Press 771:205–226
- [27] Johansson, E., Månsson, S., Wirestam, R., Svensson, J., Petersson, J. S., Golman, K., und Ståhlberg, F. (2004) *Cerebral perfusion assessment by bolus tracking using hyperpolarized ^{13}C* . Magnetic resonance in medicine 51(3):464–472
- [28] Svensson, J., Månsson, S., Johansson, E., Petersson, J. S., und Olsson, L. E. (2003) *Hyperpolarized ^{13}C MR angiography using trueFISP*. Magnetic resonance in medicine 50(2):256–262
- [29] Golman, K., Lerche, M., Pehrson, R., und Ardenkjaer-Larsen, J. H. (2006) *Metabolic imaging by hyperpolarized ^{13}C magnetic resonance imaging for in vivo tumor diagnosis*. Cancer research 66(22):10855–10860
- [30] Park, I., Larson, P. E., Zierhut, M. L., Hu, S., Bok, R., Ozawa, T., Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Vandenberg, S. R., James, C. D., und Nelson, S. J. (2010) *Hyperpolarized ^{13}C magnetic resonance metabolic imaging: application to brain tumors*. Neuro-oncology 12(2):133–144
- [31] Nelson, S. J., Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Larson, P. E., Harzstark, A. L., Ferrone, M., Criekinge, M., Chang, J. W., Bok, R., Park, I., und Reed, G. (2013) *Metabolic imaging of patients with prostate cancer using hyperpolarized $[1-^{13}\text{C}]$ pyruvate*. Science translational medicine 5(198):198ra108

- [32] Cunningham, C. H., Lau, J. Y., Chen, A. P., Geraghty, B. J., Perks, W. J., Roifman, I., Wright, G. A. und Connelly, K. A. (2016) *Hyperpolarized ^{13}C Metabolic MRI of the Human Heart: Initial Experience*. *Circulation research* 119(11):1177–1182
- [33] Eisenschmid, T. C., Kirss, R. U., Deutsch, P. P., Hommeltoft, S. I., Eisenberg, R., Bargon, J., Lawler, R. G., und Balch, A. L. (1987) *Para hydrogen induced polarization in hydrogenation reactions*. *Journal of the American Chemical Society* 109(26):8089–8091
- [34] Pravica, M. G., und Weitekamp, D. P. (1988) *Net NMR alignment by adiabatic transport of parahydrogen addition products to high magnetic field*. *Chemical physics letters* 145(4):255–258
- [35] Levitt, M. H. (2012) *Singlet nuclear magnetic resonance*. *Annual review of physical chemistry* 63:89–105
- [36] Feng, Y., Theis, T., Liang, X., Wang, Q., Zhou, P., und Warren, W. S. (2013) *Storage of hydrogen spin polarization in long-lived $^{13}\text{C}_2$ singlet order and implications for hyperpolarized magnetic resonance imaging*. *Journal of the American Chemical Society* 135(26):9632–9635
- [37] Feng, Y., Theis, T., Wu, T. L., Claytor, K., und Warren, W. S. (2014) *Long-lived polarization protected by symmetry*. *The Journal of chemical physics* 141(13)(134307)
- [38] Canet, D., Bouguet-Bonnet, S., Aroulanda, C., und Reineri, F. (2007) *About long-lived nuclear spin states involved in para-hydrogenated molecules*. *Journal of the American Chemical Society* 129(5):1445–1449
- [39] Eisenschmid, T. C., McDonald, J., Eisenberg, R., und Lawler, R. G. (1989) *INEPT in a chemical way. Polarization transfer from para hydrogen to phosphorus-31 by oxidative addition and dipolar relaxation*. *Journal of the American Chemical Society* 111(18):7267–7269
- [40] Bargon, J., Kandels, J., und Woelk, K. (1993) *Ortho-and Parahydrogen Induced Nuclear Spin Polarization*. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 180(1-2):65–93
- [41] Duckett, S. B., Newell, C. L., und Eisenberg, R. (1993) *More than INEPT: parahydrogen and INEPT+ give unprecedented resonance enhancement to carbon-13 by direct proton polarization transfer*. *Journal of the American Chemical Society* 115(3):1156–1157
- [42] Haake, M., Natterer, J., und Bargon, J. (1996) *Efficient NMR pulse sequences to transfer the parahydrogen-induced polarization to hetero nuclei*. *Journal of the American Chemical Society* 118(36):8688–8691
- [43] Bargon, J. (2007) *Parahydrogen-Induced Polarization: Applications to Detect Intermediates of Catalytic Hydrogenations*. *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*:313–358
- [44] Kuhn, L. T., und Bargon, J. (2007) *Transfer of parahydrogen-induced hyperpolarization to heteronuclei*. In *In situ NMR Methods in Catalysis*. Berlin Heidelberg: Springer 276:25–68
- [45] Canet, D., Aroulanda, C., Mutzenhardt, P., Aime, S., Gobetto, R., und Reineri, F. (2006) *Para-hydrogen enrichment and hyperpolarization*. *Concepts in Magnetic Resonance* 28A(5):321–330

- [46] Jonischkeit, T., Bommerich, U., Stadler, J., Woelk, K., Niessen, H. G., und Bargon, J. (2006) *Generating long-lasting ^1H and ^{13}C hyperpolarization in small molecules with parahydrogen-induced polarization*. *The Journal of chemical physics* 124(20):201109
- [47] Soon, P. C., Xu, X., Zhang, B., Gruppi, F., Canary, J. W., und Jerschow, A. (2013) *Hyperpolarization of amino acid precursors to neurotransmitters with parahydrogen induced polarization*. *Chemical Communications* 49(46):5304–5306
- [48] Korchak, S. E., Ivanov, K. L., Yurkovskaya, A. V., und Vieth, H. M. (2009) *Para-hydrogen induced polarization in multi-spin systems studied at variable magnetic field*. *Physical Chemistry Chemical Physics* 11(47):11146–11156
- [49] Green, R. A., Adams, R. W., Duckett, S. B., Mewis, R. E., Williamson, D. C., und Green, G. G. (2012) *The theory and practice of hyperpolarization in magnetic resonance using parahydrogen*. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy* 67:1–48
- [50] Pravdivtsev, A. N., Ivanov, K. L., Kaptein, R., und Yurkovskaya, A. V. (2013) *Theoretical Study of Dipolar Relaxation of Coupled Nuclear Spins at Variable Magnetic Field*. *Applied Magnetic Resonance* 44(1-2):23–39
- [51] Cavallari, E., Carrera, C., und Reineri, F. (2017) *ParaHydrogen Hyperpolarized Substrates for Molecular Imaging Studies*. *Israel Journal of Chemistry* 57(9):833–842
- [52] Golman, K., Axelsson, O., Jóhannesson, H., Månsson, S., Olofsson, C., und Petersson, J. S. (2001) *Parahydrogen-induced polarization in imaging: Subsecond ^{13}C angiography*. *Magnetic resonance in medicine* 46(1):1–5
- [53] Golman, K., Olsson, L. E., Axelsson, O., Månsson, S., Karlsson, M., und Petersson, J. S. (2003) *Molecular imaging using hyperpolarized ^{13}C* . *The British journal of radiology* 76:118–127
- [54] Goldman, M., Jóhannesson, H., Axelsson, O., und Karlsson, M. (2005) *Hyperpolarization of ^{13}C through order transfer from parahydrogen: a new contrast agent for MRI*. *Magnetic resonance imaging* 23(2):153–157
- [55] Månsson, S., Johansson, E., Magnusson, P., Chai, C. M., Hansson, G., Petersson, J. S., Ståhlberg, F., und Golman, K. (2006) *^{13}C imaging - a new diagnostic platform*. *European radiology* 16(1):57–67
- [56] Bhattacharya, P., Chekmenev, E. Y., Perman, W. H., Harris, K. C., Lin, A. P., Norton, V. A., Tan, C. H., Ross, B. D., und Weitekamp, D. P. (2007) *Towards hyperpolarized ^{13}C -succinate imaging of brain cancer*. *Journal of Magnetic Resonance* 186(1):150–155
- [57] Hövener, J. B., Chekmenev, E. Y., Harris, K. C., Perman, W. H., Tran, T. T., Ross, B. D., und Bhattacharya, P. (2009) *Quality assurance of PASADENA hyperpolarization for ^{13}C biomolecules*. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 22(2):123–134
- [58] Hövener, J. B., Chekmenev, E. Y., Harris, K. C., Perman, W. H., Robertson, L. W., Ross, B. D., und Bhattacharya, P. (2009) *PASADENA hyperpolarization of ^{13}C biomolecules: equipment design and installation*. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 22(2):111–121

- [59] Ross, B. D., Bhattacharya, P., Wagner, S., Tran, T., und Sailasuta, N. (2010) *Hyperpolarized MR imaging: neurologic applications of hyperpolarized metabolism*. American Journal of Neuroradiology 31(1):24–33
- [60] Duckett, S. B., und Mewis, R. E. (2012) *Application of Para hydrogen Induced Polarization Techniques in NMR Spectroscopy and Imaging*. Accounts of chemical research 45(8):1247–1257
- [61] Shchepin, R. V., Coffey, A. M., Waddell, K. W., und Chekmenev, E. Y. (2012) *PASADENA hyperpolarized ¹³C phospholactate*. Journal of the American Chemical Society 134(9):3957–3960
- [62] Shchepin, R. V., Coffey, A. M., Waddell, K. W., und Chekmenev, E. Y. (2014) *Parahydrogen Induced Polarization of 1-¹³C-Phospholactate-d 2 for Biomedical Imaging with >30,000,000-fold NMR Signal Enhancement in Water*. Analytical chemistry 86(12):5601–5605
- [63] Chekmenev, E. Y., Hövener, J., Norton, V. A., Harris, K., Batchelder, L. S., Bhattacharya, P., Ross, B. D., und Weitekamp, D. P. (2008) *PASADENA hyperpolarization of succinic acid for MRI and NMR spectroscopy*. Journal of the American Chemical Society 130(13):4212–4213
- [64] Zacharias, N. M., Chan, H. R., Sailasuta, N., Ross, B. D., und Bhattacharya, P. (2011) *Real-time molecular imaging of tricarboxylic acid cycle metabolism in vivo by hyperpolarized 1-¹³C diethyl succinate*. Journal of the American Chemical Society 134(2):934–943
- [65] Shchepin, R. V., Pham, W., Chekmenev, E. Y. (2014) *Dephosphorylation and biodistribution of 1-¹³C-phospholactate in vivo*. J Labelled Comp Radiopharm 57(8):517–524
- [66] Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Truong, M. L., Wilkens, K., Pham, W., und Chekmenev, E. Y. (2016) *Open-Source Automated Parahydrogen Hyperpolarizer for Molecular Imaging Using ¹³C Metabolic Contrast Agents*. Analytical chemistry 88(16):8279–8288
- [67] Adams, R. W., Aguilar, J. A., Atkinson, K. D., Cowley, M. J., Elliott, P. I. P., Duckett, S. B., Green, G. G. R., Khazal, I. G., López-Serrano, J., und Williamson, D. C. (2009) *Reversible interactions with para-hydrogen enhance NMR sensitivity by polarization transfer*. Science 323(5922):1708–1711
- [68] Glögler, S., Müller, R., Colell, J., Emondts, M., Dabrowski, M., Blümich, B., und Appelt, S. (2011) *Para-hydrogen induced polarization of amino acids, peptides and deuterium-hydrogen gas*. Physical Chemistry Chemical Physics 13(30):13759–13764
- [69] Dücker, E. B., Kuhn, L. T., Münnemann, K., und Griesinger, C. (2012) *Similarity of SABRE field dependence in chemically different substrates*. Journal of Magnetic Resonance 214:159–165
- [70] Mewis, R. E., Green, R. A., Cockett, M. C., Cowley, M. J., Duckett, S. B., Green, G. G., John, R. O., Rayner, P. J., und Williamson, D. C. (2015) *Strategies for the Hyperpolarization of Acetonitrile and Related Ligands by SABRE*. The Journal of Physical Chemistry B 119(4):1416–1424
- [71] Rayner, P. J., Duckett, S. B. (2018) *Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE): From Discovery to Diagnosis*. Angew Chem Int Ed Engl 57(23):6742–6753

- [72] Robertson, T. B.R., Mewis, R. E. (2018) *Perspective on the Hyperpolarisation Technique Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE) in NMR Spectroscopy and MR Imaging*. In: Webb GA (Hrsg) *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Bd 93. Elsevier Science, San Diego, S 145–212
- [73] Hövener, J. B., Schwaderlapp, N., Borowiak, R., Lickert, T., Duckett, S. B., Mewis, R. E., Adams R. W., Burns M. J., Highton L. A. R., Green G. G. R., Olaru A., Hennig J., and Elverfeld D. (2014) *Toward biocompatible nuclear hyperpolarization using signal amplification by reversible exchange: quantitative in situ spectroscopy and high-field imaging*. *Analytical chemistry* 86(3):1767–1774
- [74] Truong, M. L., Shi, F., He, P., Yuan, B., Plunkett, K. N., Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Barskiy, D. A., Kovtunov, K. V., Koptyug, I.V., Waddell, K. W., Goodson, B. M., and Chekmenev, E. Y. (2014) *Irreversible Catalyst Activation Enables Hyperpolarization and Water Solubility for NMR Signal Amplification by Reversible Exchange*. *The Journal of Physical Chemistry B* 118(48):13882–13889
- [75] Koptyug, I. V., Kovtunov, K. V., Burt, S. R., Anwar, M. S., Hilty, C., Han, S. I., Pines, A., and Sagdeev, R. Z. (2007) *para-Hydrogen-induced polarization in heterogeneous hydrogenation reactions*. *Journal of the American Chemical Society* 129(17):5580–5586
- [76] Bouchard, L. S., Kovtunov, K. V., Burt, S. R., Anwar, M. S., Koptyug, I. V., Sagdeev, R. Z., and Pines, A. (2007) *Para-Hydrogen-Enhanced Hyperpolarized Gas-Phase Magnetic Resonance Imaging*. *Angewandte Chemie International Edition* 46(22):4064–4068
- [77] Kovtunov, K. V., Zhivonitko, V. V., Skovpin, I. V., Barskiy, D. A., und Koptyug, I. V. (2012) *Parahydrogen-induced polarization in heterogeneous catalytic processes*. *Hyperpolarization Methods in NMR Spectroscopy* 338:123–180
- [78] Burueva, D. B., Romanov, A. S., Salnikov, O. G., Zhivonitko, V. V., Chen, Y. W., Barskiy, D. A., Chekmenev, E. Y., Hwang, D. W., Kovtunov, K. V., und Koptyug, I. V. (2017) *Extending the Lifetime of Hyperpolarized Propane Gas through Reversible Dissolution*. *The Journal of Physical Chemistry C* 121(8):4481–4487
- [79] Permin, A. B., und Eisenberg, R. (2002) *One-Hydrogen Polarization in Hydroformylation Promoted by Platinum–Tin and Iridium Carbonyl Complexes: A New Type of Parahydrogen-Induced Effect*. *Journal of the American Chemical Society* 124(42):12406–12407
- [80] Atkinson, K. D., Cowley, M. J., Elliott, P. I., Duckett, S. B., Green, G. G. R., López-Serrano, J., und Whitwood, A. C. (2009) *Spontaneous Transfer of Para hydrogen Derived Spin Order to Pyridine at Low Magnetic Field*. *Journal of the American Chemical Society* 131(37):13362–13368
- [81] Barskiy, D. A., Kovtunov, K. V., Koptyug, I. V., He, P., Groome, K. A., Best, Q. A., Shi, F., Goodson, B. M., Shchepin, R. V., Coffey, A. M., Waddell, K. W., Chekmenev, E. Y. (2014) *The feasibility of formation and kinetics of NMR signal amplification by reversible exchange (SABRE) at high magnetic field (9.4 T)*. *Journal of the American Chemical Society* 136(9):3322–3325
- [82] Friebolin, H. (1992) *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*. Eine Einführung, 2. Aufl. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

- [83] Bommerich, U., Trantzschel, T., Mulla-Osman, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bernarding, J. (2010) *Hyperpolarized ^{19}F -MRI: parahydrogen-induced polarization and field variation enable ^{19}F -MRI at low spin density*. *Physical Chemistry Chemical Physics* 12(35):10309–10312
- [84] Morris, G. A., und Freeman, R. (1979) *Enhancement of nuclear magnetic resonance signals by polarization transfer*. *Journal of the American Chemical Society* 101(3):760–762
- [85] Jóhannesson, H., Axelsson, O., und Karlsson, M. (2004) *Transfer of para-hydrogen spin order into polarization by diabatic field cycling*. *Comptes Rendus Physique* 5(3):315–324
- [86] Natterer, J., und Bargon, J. (1997) *Parahydrogen induced polarization*. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy* 31(4):293–315
- [87] Viale, A., Reineri, F., Santelia, D., Cerutti, E., Ellena, S., Gobetto, R., und Aime, S. (2009) *Hyperpolarized agents for advanced MRI investigations*. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53(6):604–617
- [88] Skovpin, I. V., Zhivonitko, V. V., und Koptyug, I. V. (2011) *Parahydrogen-induced polarization in heterogeneous hydrogenations over silica-immobilized Rh complexes*. *Applied Magnetic Resonance* 41(2-4):393–410
- [89] Nikolaou, P., Goodson, B. M., und Chekmenev, E. Y. (2015) *NMR Hyperpolarization Techniques for Biomedicine*. *Chemistry-A European Journal* 21(8):3156–3166
- [90] Zeng, H., Xu, J., Gillen, J., McMahon, M. T., Artemov, D., Tyburn, J.-M., Lohman, J. A. B., Mewis, R. E., Atkinson, K. D., Green, G. G. R., Duckett, S. B., van Zijl, P. C. M. (2013) *Optimization of SABRE for polarization of the tuberculosis drugs pyrazinamide and isoniazid*. *J Magn Reson* 237:73–78
- [91] Barskiy, D. A., Shchepin, R. V., Coffey, A. M., Theis, T., Warren, W. S., Goodson, B. M., Chekmenev, E. Y. (2016) *Over 20% (^{15}N) Hyperpolarization in Under One Minute for Metronidazole, an Antibiotic and Hypoxia Probe*. *Journal of the American Chemical Society* 138(26):8080–8083
- [92] Shchepin, R. V., Barskiy, D. A., Coffey, A. M., Theis, T., Shi, F., Warren, W. S., Goodson, B. M., Chekmenev, E. Y. (2016) *^{15}N Hyperpolarization of Imidazole- $^{15}\text{N}_2$ for Magnetic Resonance pH Sensing via SABRE-SHEATH*. *ACS Sens* 1(6):640–644
- [93] Bommerich, U. (2005) *Kernspinpolarisation zur magnetischen Markierung physiologisch aktiver Substrate*. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- [94] Günther, H. (1992) *NMR-Spektroskopie*. Grundlagen, Konzepte und Anwendungen der Protonen- und Kohlenstoff- ^{13}C Kernresonanz-Spektroskopie in der Chemie, 3. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, New York
- [95] Balci, M. (2005) *Basic ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy*, 1. Aufl. Elsevier Ltd.
- [96] Trantzschel, T. (2014) *Parawasserstoffinduzierte Kernspinpolarisation an biologisch relevanten Substanzen zur Signalsteigerung in der ^1H - und ^{19}F -NMR und MRT*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- [97] Brown, M. A., Semelka, R. C. (2004) *MRI: Basic principles and applications*, 3. Aufl. Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey

- [98] Callaghan, P. T. (1993) *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Clarendon Press, Oxford (UK)
- [99] Reich, H. J. *Chem 605 - Structure Determination Using Spectroscopic Methods*. <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/index.htm>. Zugegriffen: 12. Dezember 2015
- [100] Becker, E. D. (1999) *High Resolution NMR - Theory and Chemical Applications*, 3. Aufl. Academic Press
- [101] Lattner, D. (2003) *Untersuchung schwacher Wechselwirkungen innerhalb von Biofilmen mittels ¹³C-Spektroskopie*. Dissertation, Universität Duisburg-Essen
- [102] Ernst, R. R., und Anderson, W. A. (1966) *Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance*. Review of Scientific Instruments 37(1):93–102
- [103] Griesinger, C. (1991) *Hochauflösende NMR-Spektroskopie - die Methode der chemischen Strukturanalyse: Chemie-Nobelpreis 1991 für Richard Ernst*. Physik Journal 47(12):1070–1071
- [104] Aue, W. P., Bartholdi, E., und Ernst, R. R. (1976) *Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance*. The Journal of chemical physics 64(5):2229–2246
- [105] Ernst, R. R. (1992) *Nuclear Magnetic Resonance Fourier Transform Spectroscopy (Nobel Lecture)*. Angewandte Chemie International Edition in English 31(7):805–823
- [106] Keeler, J. (2002) *Understanding NMR spectroscopy*. Wiley, Chichester
- [107] Ernst, R. R., Bodenhausen, G., und Wokaun, A. (1987) *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*, 14. Aufl. Clarendon Press, Oxford (UK)
- [108] McKenzie, J. S., Charlton, A. J., Donarski, J. A., MacNicoll, A. D., und Wilson, J. C. (2010) *Peak fitting in 2D 1H- ¹³C HSQC NMR spectra for metabolomic studies*. Metabolomics 6(4):574–582
- [109] Jacobsen, N. E. (2007) *NMR Spectroscopy Explained. Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*. John Wiley und Sons, Inc, Hoboken, New Jersey
- [110] Mandal, P. K., und Majumdar, A. (2004) *A comprehensive discussion of HSQC and HMQC pulse sequences*. Concepts in Magnetic Resonance Part A 20(1):1–23
- [111] Pauli, W. (1925) *On the Connexion between the Completion of Electron Groups in an Atom with the Complex Structure of Spectra*. Zeitschrift für Physik 31:765–778
- [112] Heisenberg, W. (1985) *Mehrkörperproblem und Resonanz in der Quantenmechanik*. Original Scientific Papers Wissenschaftliche Originalarbeiten:551–579
- [113] Bonhoeffer, K. F., und Harteck, P. (1929) *Experiments on para-hydrogen and ortho-hydrogen*. Naturwissenschaften 17:182
- [114] Eucken, A. (1929) *Der Nachweis einer Umwandlung der antisymmetrischen Wasserstoffmolekülart in die symmetrische*. Naturwissenschaften 17(11):182

- [115] Duckett, S. B., und Wood, N. J. (2008) *Parahydrogen-based NMR methods as a mechanistic probe in inorganic chemistry*. Coordination Chemistry Reviews 252(21-22):2278–2291
- [116] Hövener, J. B. (2008) *¹³C spin hyperpolarization by PASADENA: Instrumentation, preparation of magnetic tracers, and NMR spectroscopy and imaging in vivo*. Dissertation, Universität Heidelberg
- [117] Limbacher, A. (2004) *Kernspinpolarisation durch Orthodeuterium*. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- [118] Kating, P., Wandelt, A., Selke, R., und Bargon, J. (1993) *Nuclear singlet/triplet mixing during hydrogenations with parahydrogen: an in situ NMR method to investigate catalytic reaction mechanisms and their kinetics. 2. Homogeneous hydrogenation of 1, 4-dihydro-1, 4-epoxynaphthalene using different rhodium catalysts*. The Journal of chemical physics 97(50):13313–13317
- [119] Hövener, J. B., Pravdivtsev, A. N., Kidd, B., Bowers, C. R., Glögler, S., Kovtunov, K. V., Plaumann, M., Katz-Brull, R., Buckmaier, K., Jerschow, A., Reineri, F., Theis, T., Shchepin, R. V., Wagner, S., Zacharias, N. M. M., Bahattacharya, P., und Chekmenev, E. Y. (2018) *Parahydrogen-based Hyperpolarization for Biomedicine*. Angewandte Chemie International Edition
- [120] Zhivonitko, V. V., Telkki, V. V., Chernichenko, K., Repo, T., Leskelä, M., Sumerin, V., und Koptyug, I. V. (2013) *Tweezers for Parahydrogen: A Metal-Free Probe of Nonequilibrium Nuclear Spin States of H₂ Molecules*. Journal of the American Chemical Society 136(2):598–601
- [121] Ivanov, K. L., Yurkovskaya, A. V., und Vieth, H. M. (2008) *Coherent transfer of hyperpolarization in coupled spin systems at variable magnetic field*. The Journal of chemical physics 128(15):154701
- [122] Kuhn, L. T., Bommerich, U., und Bargon, J. (2006) *Transfer of parahydrogen-induced hyperpolarization to ¹⁹F*. The Journal of Physical Chemistry A 110(10):3521–3526
- [123] Hamans, B. C., Andreychenko, A., Heerschap, A., Wijmenga, S. S., und Tessari, M. (2011) *NMR at earth's magnetic field using para-hydrogen induced polarization*. Journal of Magnetic Resonance 212(1):224–228
- [124] Goldman, M., Jóhannesson, H., Axelsson, O., und Karlsson, M. (2006) *Design and implementation of ¹³C hyper polarization from para-hydrogen, for new MRI contrast agents*. Comptes Rendus Chimie 9(3-4):357–363
- [125] Bargon J., Kuhn L. T. (Hrsg) (2007) *In situ NMR Methods in Catalysis*. Topics in Current Chemistry. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [126] Jonischkeit, T. (2004) *Symmetrieeffekte bei der durch Spinisomere erzeugten Kernspinhyperpolarisation*. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- [127] Vries, J. G., und Elsevier, C. J. (2007) *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*. Introduction, Organometallic Aspects and Mechanism of Homogeneous Hydrogenation, 3. Aufl. Wiley VCH, Weinheim

- [128] Sarkar, R., Vasos, P. R., und Bodenhausen, G. (2007) *Singlet-state exchange NMR spectroscopy for the study of very slow dynamic processes*. Journal of the American Chemical Society 129(2):328–334
- [129] Franzoni, M. B., Buljubasich, L., Spiess, H. W., und Münnemann, K. (2012) *Long-lived 1H singlet spin states originating from para-hydrogen in Cs-symmetric molecules stored for minutes in high magnetic fields*. Journal of the American Chemical Society 134(25):10393–10396
- [130] Carravetta, M., Johannessen, O. G., und Levitt, M. H. (2004) *Beyond the T1 limit: singlet nuclear spin states in low magnetic fields*. Physical Review Letters 92(15):153003
- [131] Carravetta, M., und Levitt, M. H. (2004) *Long-lived nuclear spin states in high-field solution NMR*. Journal of the American Chemical Society 126(20):6228–6229
- [132] Feng, Y., Davis, R. M., und Warren, W. S. (2012) *Accessing long-lived nuclear singlet states between chemically equivalent spins without breaking symmetry*. Nature physics 8(11):831–837
- [133] Warren, W. S., Jenista, E., Branca, R. T., und Chen, X. (2009) *Increasing hyperpolarized spin lifetimes through true singlet eigenstates*. Science 323(5922):1711–1714
- [134] Cowley, M. J., Adams, R. W., Atkinson, K. D., Cockett, M. C. R., Duckett, S. B., Green, G. G. R., Lohman, J. A. B., Kerssebaum, R., Kilgour, D., und Mewis, R. E. (2011) *Iridium N-heterocyclic carbene complexes as efficient catalysts for magnetization transfer from para-hydrogen*. Journal of the American Chemical Society 133(16):6134–6137
- [135] Glögler, S. (2013) *Kernmagnetische Resonanz miniaturisiert: Hyperpolarisation, niedrige Magnetfelder und Mikrostrukturen*. Dissertation, Technische Hochschule Aachen
- [136] Lloyd, L. S. (2013) *Developing SABRE as an analytical tool in NMR*. Dissertation, University of York
- [137] Highton, L. A. R. (2013) *Using SABRE in NMR and MRI*. Dissertation, University of Hull and University of York
- [138] Pravdivtsev, A. N., Yurkovskaya, A. V., Vieth, H.-M., Ivanov, K. L., Kaptein, R. (2013) *Level anti-crossings are a key factor for understanding para-hydrogen-induced hyperpolarization in SABRE experiments*. Chemphyschem 14(14):3327–3331
- [139] Pravdivtsev, A. N., Skovpin, I. V., Svyatova, A. I., Chukanov, N. V., Kovtunova, L. M., Bukhtiyarov, V. I., Chekmenev, E. Y., Kovtunov, K. V., Koptyug, I. V., Hövener, J.-B. (2018) *Chemical Exchange Reaction Effect on Polarization Transfer Efficiency in SLIC-SABRE*. J Phys Chem A 122(46):9107–9114
- [140] Roy, S. S., Norcott, P., Rayner, P. J., Green, G. G., und Duckett, S. B. (2016) *A Hyperpolarizable 1H Magnetic Resonance Probe for Signal Detection 15 Minutes after Spin Polarization Storage*. Angewandte Chemie International Edition 55(50):15642–15645
- [141] Theis, T., Truong, M. L., Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Waddell, K. W., Shi, F., Goodson, B. M., Warren, W. S., und Chekmenev, E. Y. (2015) *Microttesla SABRE enables 10% nitrogen-15 nuclear spin polarization*. Journal of the American Chemical Society 137(4):1404–1407

- [142] Colell, J. F., Logan, A. W., Zhou, Z., Shchepin, R. V., Barskiy, D. A., Ortiz Jr, G. X., Wang, Q., Malcolmson, S. J., Chekmenev, E. Y., Warren, W. S., und Theis, T. (2017) *Generalizing, Extending, and Maximizing Nitrogen-15 Hyperpolarization Induced by Parahydrogen in Reversible Exchange*. The Journal of Physical Chemistry C 121(12):6626–6634
- [143] Theis, T., Ortiz, G. X., Logan, A. W., Claytor, K. E., Feng, Y., Huhn, W. P., Blum, V., Malcolmson, S. J., Chekmenev, E. Y., Wang, Q., und Warren, W. S. (2016) *Direct and cost-efficient hyperpolarization of long-lived nuclear spin states on universal $^{15}\text{N}_2$ -diazirine molecular tags*. Science advances 2(3):e1501438
- [144] Kidd, B. E., Mashni, J. A., Limbach, M. N., Shi, F., Chekmenev, E. Y., Hou, Y., Goodson, B. M. (2018) *Toward Cleavable Metabolic/pH Sensing "Double Agents" Hyperpolarized by NMR Signal Amplification by Reversible Exchange*. Chemistry 24(42):10641–10645
- [145] Iali, W., Rayner, P. J., Duckett, S. B. (2018) *Using parahydrogen to hyperpolarize amines, amides, carboxylic acids, alcohols, phosphates, and carbonates*. Science advances 4(1):eaao6250
- [146] Zhivonitko, V. V., Sorochkina, K., Chernichenko, K., Kótai, B., Földes, T., Pápai, I., Telkki, V.V., Repo, T., und Koptjug, I. (2016) *Nuclear spin hyperpolarization with ansa-aminoboranes: a metal-free perspective for parahydrogen-induced polarization*. Physical Chemistry Chemical Physics 18(40):27784–27795
- [147] Sorochkina, K., Zhivonitko, V. V., Chernichenko, K., Telkki, V. V., Repo, T., und Koptjug, I. V. (2018) *Spontaneous ^{15}N Nuclear Spin Hyperpolarization in Metal-Free Activation of Parahydrogen by Molecular Tweezers*. The Journal of Physical Chemistry Letters 9(4):903–907
- [148] Atta-ur-Rahman, Muhammad Iqbal Choudhary, Atia-tul-Wahab (Hrsg) (2016) *Solving Problems with NMR Spectroscopy (Second Edition)*. Academic Press, Boston
- [149] Bhattacharya, P., Harris, K., Lin, A. P., Mansson, M., Norton, V. A., Perman, W. H., Weitekamp, D. P. und Ross, B. D. (2005) *Ultra-fast three dimensional imaging of hyperpolarized ^{13}C in vivo*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 18(5):245–256
- [150] Bhattacharya, P., Chekmenev, E. Y., Reynolds, W. F., Wagner, S., Zacharias, N., Chan, H. R., Bünger, R., Ross, B. D. (2011) *Parahydrogen-induced polarization (PHIP) hyperpolarized MR receptor imaging in vivo: a pilot study of ^{13}C imaging of atheroma in mice*. NMR in Biomedicine 24(8):1023–1028
- [151] Korchak, S., Mamone, S., Glöggler, S. (2018) *Over 50 % ^1H and ^{13}C Polarization for Generating Hyperpolarized Metabolites-A para-Hydrogen Approach*. ChemistryOpen 7(9):672–676
- [152] Goldman, M., Jóhannesson, H. (2005) *Conversion of a proton pair para order into ^{13}C polarization by rf irradiation, for use in MRI*. Comptes Rendus Physique 6(4-5):575–581
- [153] Bär, S., Lange, T., Leibfritz, D., Hennig, J., Elverfeldt, D. von, Hövener, J.-B. (2012) *On the spin order transfer from parahydrogen to another nucleus*. J Magn Reson 225:25–35
- [154] Kadlecsek, S., Emami, K., Ishii, M., Rizi, R. (2010) *Optimal transfer of spin-order between a singlet nuclear pair and a heteronucleus*. J Magn Reson 205(1):9–13

- [155] Cai, C., Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Chekmenev, E. Y., Waddell, K. W. (2013) *Efficient transformation of parahydrogen spin order into heteronuclear magnetization*. J Phys Chem B 117(5):1219–1224
- [156] Pravdivtsev, A. N., Yurkovskaya, A. V., Lukzen, N. N., Ivanov, K. L., Vieth, H.-M. (2014) *Highly Efficient Polarization of Spin-1/2 Insensitive NMR Nuclei by Adiabatic Passage through Level Anticrossings*. The Journal of Physical Chemistry Letters 5(19):3421–3426
- [157] Ivanov, K. L., Pravdivtsev, A. N., Yurkovskaya, A. V., Vieth, H.-M., Kaptein, R. (2014) *The role of level anti-crossings in nuclear spin hyperpolarization*. Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy 81:1–36
- [158] Schulman, D., Zhou, R., and Bowers, R. (2014) *Parahydrogen Induced Polarization Studies Using a Continuous-Flow Homogeneous Hydrogenation Reactor*. Journal of Undergraduate Research 15(3):1–7
- [159] Engels, S. (1964) *Die Orthowasserstoff-Parawasserstoff-Umwandlung*. Zeitschrift für Chemie 4(5):162–170
- [160] Schrock, R. R., and Osborn, J. A. (1976) *Catalytic hydrogenation using cationic rhodium complexes. I. Evolution of the catalytic system and the hydrogenation of olefins*. Journal of the American Chemical Society 98(8):2134–2143
- [161] Schrock, R. R., and Osborn, J. A. (1976) *Catalytic hydrogenation using cationic rhodium complexes. II. The selective hydrogenation of alkynes to cis olefins*. Journal of the American Chemical Society 98(8):2143–2147
- [162] Schrock, R. R., and Osborn, J. A. (1976) *Catalytic hydrogenation using cationic rhodium complexes. III. The selective hydrogenation of dienes to monoenes*. Journal of the American Chemical Society 98(15):4450–4455
- [163] Stephan, M., Kohlmann, O., Niessen, H. G., Eichhorn, A., und Bargon, J. (2002) *¹³C PHIP NMR spectra and polarization transfer during the homogeneous hydrogenation of alkynes with parahydrogen*. Magnetic Resonance in Chemistry 40(2):157–160
- [164] Sebeika, M. M., und Fox, D. J. (2013) *Parahydrogen-Induced Polarization in the Study of Rhodium (I)-Catalyzed Alkyne Hydrogenation: An Organometallic Undergraduate Laboratory Experiment*. Journal of Chemical Education 90(9):1239–1243
- [165] Lego, D., Plaumann, M., Trantzsche, T., Bargon, J., Scheich, H., Buntkowsky, G., Gutmann, T., Sauer, G., Bernarding, J., und Bommerich, U. (2014) *Parahydrogen-induced polarization of carboxylic acids: a pilot study of valproic acid and related structures*. NMR in Biomedicine 27(7):810–816
- [166] Mewis, R. E., Atkinson, K. D., Cowley, M. J., Duckett, S. B., Green, G. G., Green, R. A., Highton, L. A. R., Kilgour, D., Lloyd, L. S., Lohman, J. A. B., und Williamson, D. C. (2014) *Probing signal amplification by reversible exchange using an NMR flow system*. Magnetic Resonance in Chemistry 52(7):358–369
- [167] Vazquez-Serrano, L. D., Owens, B. T., und Buriak, J. M. (2006) *The search for new hydrogenation catalyst motifs based on N-heterocyclic carbene ligands*. Inorganica Chimica Acta 359(9):2786–2797

- [168] Look, D. C., und Locker, D. R. (1969) *Pulsed NMR Tone-Burst Generation*. Journal of Chemical Physics 50(5):2269–2270
- [169] Look, D. C., und Locker, D. R. (1970) *Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times*. Review of Scientific Instruments 41(2):250–251
- [170] Kaptein, R., Dijkstra, K., und Tarr, C. E. (1976) *A single-scan Fourier transform method for measuring spin-lattice relaxation times*. Journal of Magnetic Resonance 24(2):295–300
- [171] Trantzschel, T., Plaumann, M., Bernarding, J., Lego, D., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bommerich, U. (2013) *Application of parahydrogen-induced polarization to unprotected dehydroamino carboxylic acids*. Applied Magnetic Resonance 44(1-2):267–278
- [172] Kovtunov, K. V., Zhivonitko, V. V., Kiwi-Minsker, L., und Koptug, I. V. (2010) *Parahydrogen-induced polarization in alkyne hydrogenation catalyzed by Pd nanoparticles embedded in a supported ionic liquid phase*. Chemical Communications 46(31):5764–5766
- [173] Aime, S., Dastrù, W., Gobetto, R., und Viale, A. (2005) *para-Hydrogenation of unsaturated moieties on poly (lysine) derived substrates for the development of novel hyperpolarized MRI contrast agents*. Organic und biomolecular chemistry 3(21):3948–3954
- [174] Gruppi, F., Xu, X., Zhang, B., Tang, J. A., Jerschow, A., und Canary, J. W. (2012) *Peptide hydrogenation and labeling with parahydrogen*. Angewandte Chemie International Edition 124(47):11957–11960
- [175] Körner, M., Sauer, G., Heil, A., Nasu, D., Empting, M., Tietze, D., Voigt, S., Weidler, H., Gutmann, T., Avruthina, O., Kolmar, H., Rataczyk, R., und Buntkowsky, G. (2013) *PHIP-label: parahydrogen-induced polarization in propargylglycine-containing synthetic oligopeptides*. Chemical Communications 49(71):7839–7841
- [176] Sauer, G., Nasu, D., Tietze, D., Gutmann, T., Englert, S., Avrutina, O., Kolmar, H., und Buntkowsky, G. (2014) *Effective PHIP Labeling of Bioactive Peptides Boosts the Intensity of the NMR Signal*. Angewandte Chemie International Edition 53(47):12941–12945
- [177] Münnemann, K., Kölzer, M., Blakey, I., Whittaker, A. K., und Thurecht, K. J. (2012) *Hyperbranched polymers for molecular imaging: designing polymers for parahydrogen induced polarisation (PHIP)*. Chemical Communications 48(10):1583–1585
- [178] Sujatha, S., Anand, S., Sangeetha, K. N., Shilpa, K., Lakshmi, J., Balakrishnan, A., und Lakshmi, B. S. (2010) *Biological evaluation of (3 β)-STIGMAST-5-EN-3-OL as potent anti-diabetic agent in regulating glucose transport using in vitro model*. International Journal of Diabetes Mellitus 2(2):101–109
- [179] Higuchi, M., Iwata, N., Matsuba, Y., Sato, K., Sasamoto, K., und Saido, T. C. (2005) *19F and 1H MRI detection of amyloid β plaques in vivo*. Nature neuroscience 8(4):527–533
- [180] Harthun, A., Giernoth, R., Elsevier, C. J., und Bargon, J. (1996) *Rhodium-and palladium-catalysed proton exchange in Styrole detected in situ by para-hydrogen induced polarization*. Chemical Communications (21):2483–2484
- [181] Kiryutin, A. S., Ivanov, K. L., Yurkovskaya, A. V., Kaptein, R., und Vieth, H. M. (2012) *Transfer of parahydrogen induced polarization in scalar coupled systems at variable magnetic field*. Zeitschrift für Physikalische Chemie 226(11-12):1343–1362

- [182] Korchak, S. E. (2010) *Hyperpolarization in coupled multi spin systems*. Dissertation, Freie Universität Berlin
- [183] Gutmann, T., Ratajczyk, T., Xu, Y., Breitzke, H., Grünberg, A., Dillenberger, S., Bommerich, U., Trantschel, T., Bernarding, J., und Buntkowsky, G. (2010) *Understanding the leaching properties of heterogenized catalysts: a combined solid-state and PHIP NMR study*. Solid state nuclear magnetic resonance 38(4):90–96
- [184] Kiryutin, A. S., Yurkovskaya, A. V., Kaptein, R., Vieth, H. M., und Ivanov, K. L. (2013) *Evidence for Coherent Transfer of para-Hydrogen-Induced Polarization at Low Magnetic Fields*. The Journal of Physical Chemistry Letters 4(15):2514–2519
- [185] Türschmann, P., Colell, J., Theis, T., Blümich, B., und Appelt, S. (2014) *Analysis of parahydrogen polarized spin system in low magnetic fields*. Physical Chemistry Chemical Physics 16(29):15411–15421
- [186] Aime, S., Dastru, W., Gobetto, R., Russo, A., Viale, A., und Canet, D. (1999) *A novel application of para H₂: the reversible addition/elimination of H₂ at a Ru₃ cluster revealed by the enhanced NMR emission resonance from molecular hydrogen*. The Journal of Physical Chemistry A 103(48):9702–9705
- [187] Waddell, K. W., Coffey, A. M., und Chekmenev, E. Y. (2010) *In situ detection of PHIP at 48 mT: demonstration using a centrally controlled polarizer*. Journal of the American Chemical Society 133(1):97–101
- [188] Schleyer, D. (2000) *Stereo- und Regioselektivität in der homogen katalysierten Hydrierung von Alkinen und Allenen*. Aufklärung von Reaktionsmechanismen mit der PHIP-NMR-Spektroskopie. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- [189] Pospich, S., Raunser, S. (2017) *The molecular basis of Alzheimer's plaques*. Science 358(6359):45–46
- [190] Sato, K., Higuchi, M., Iwata, N., Saido, T. C., und Sasamoto, K. (2004) *Fluoro-substituted and ¹³C-labeled styrylbenzene derivatives for detecting brain amyloid plaques*. European journal of medicinal chemistry 39(7):573–578
- [191] Reineri, F., Santelia, D., Viale, A., Cerutti, E., Poggi, L., Tichy, T., Premkumar, S. D., Gobetto, R., und Aime, S. (2010) *Para-hydrogenated glucose derivatives as potential ¹³C-hyperpolarized probes for magnetic resonance imaging*. Journal of the American Chemical Society 132(20):7186–7193
- [192] Roth, M., Koch, A., Kindervater, P., Bargon, J., Spiess, H. W., und Münnemann, K. (2010) *¹³C hyperpolarization of a barbituric acid derivative via parahydrogen induced polarization*. Journal of Magnetic Resonance 204(1):50–55
- [193] Trantschel, T., Bernarding, J., Plaumann, M., Lego, D., Gutmann, T., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bommerich, U. (2012) *Parahydrogen induced polarization in face of keto–enol tautomerism: proof of concept with hyperpolarized ethanol*. Physical Chemistry Chemical Physics 14(16):5601–5604
- [194] Reineri, F., Boi, T., und Aime, S. (2015) *ParaHydrogen Induced Polarization of ¹³C carboxylate resonance in acetate and pyruvate*. Nature Communications 6(5858)

- [195] Cavallari, E., Carrera, C., Aime, S., und Reineri, F. (2016) *¹³C MR Hyperpolarization of Lactate by Using ParaHydrogen and Metabolic Transformation in Vitro*. *Chemistry - A European Journal* 23(5):1200–1204
- [196] Kovtunov, K. V., Barskiy, D. A., Shchepin, R. V., Salnikov, O. G., Prosvirin, I. P., Bukhtiyarov, A. V., Kovtunova, L. M., Bukhtiyarov, V. I., Koptug, I. V., und Chekmenev, E. Y. (2016) *Production of Pure Aqueous ¹³C-Hyperpolarized Acetate by Heterogeneous Parahydrogen-Induced Polarization*. *Chemistry - A European Journal* 22(46):16446–16449
- [197] Porter, R. J., Dhir, A., Macdonald, R. L., und Rogawski, M. A. (2012) *Mechanisms of action of antiseizure drugs*. *Handbook of Clinical Neurology* 108:663–681
- [198] Johannessen, C. U. (2000) *Mechanisms of action of valproate: a commentary*. *Neurochemistry International* 37(2-3):103–110
- [199] Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M., und Diederich, M. (2010) *Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid*. *BioMed Research International* 2010:1–18
- [200] José, C. M. X., Emilio, C. L. V., Maria, D. G. N. M., und Glauce, S. D. B. V. (2012) *Valproic acid, a drug with multiple molecular targets related to its potential neuroprotective action*. *Neuroscience and Medicine* 3(01):107–123
- [201] Wahab, A., Albus, K., Gabriel, S., und Heinemann, U. (2010) *In search of models of pharmacoresistant epilepsy*. *Epilepsia* 51(s3):154–159
- [202] Wallenburg, E., Klok, B., Jong, K. de, Maat, M. de, van Erp, N., Stalpers-Konijnenburg, S., Essink, G., van Luin, M. (2017) *Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice*. *Ther Drug Monit* 39(3):269–272
- [203] Braun, J., Seyfert, S., Bernarding, J., Schilling, A., Marx, P., und Tolxdorff, T. (2001) *Volume-selective proton MR spectroscopy for in-vitro quantification of anticonvulsants*. *Neuroradiology* 43(3):211–217
- [204] Leib, J., Braun, J., Schilling, A., Klingner, C., Seyfert, S., Vollmann, W., Gedat, E., und Bernarding, J. (2004) *In vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy of rat brain after valproate administration*. *Neuroradiology* 46(5):363–367
- [205] Behar, K. L., Rothman, D. L., Spencer, D. D., und Petroff, O. A. C. (1994) *Analysis of macromolecule resonances in ¹H NMR spectra of human brain*. *Magnetic resonance in medicine* 32(3):294–302
- [206] Braun, J., Seyfert, S., Bernarding, J., Wolf, K. J., und Tolxdorff, T. (2000) *In vivo drug monitoring of anticonvulsants in the human brain using proton MRS*. *Proceedings of the Eighth Scientific Meeting and Exhibition ISMRM (1148)*
- [207] Holleman, A. F., Wiberg, E. (1995) *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 101. Aufl. de Gruyter, Berlin u.a.
- [208] Luo, J., Theron, R., Sewell, L. J., Hooper, T. N., Weller, A. S., Oliver, A. G., und McIndoe, J. S. (2015) *Rhodium-Catalyzed Selective Partial Hydrogenation of Alkynes*. *Organometallics* 34(12):3021–3028

- [209] Hövener, J. B., Bär, S., Leupold, J., Jenne, K., Leibfritz, D., Hennig, J., Duckett, S. B., und Elverfeldt, D. (2013) *A continuous-flow, high-throughput, high-pressure parahydrogen converter for hyperpolarization in a clinical setting*. *NMR in Biomedicine* 26(2):124–131
- [210] Carravetta, M., und Levitt, M. H. (2005) *Theory of long-lived nuclear spin states in solution nuclear magnetic resonance. I. Singlet states in low magnetic field*. *The Journal of chemical physics* 122(21):214505
- [211] Purwanto, R. M., Deshpande, R. M., Chaudhari, R. V., und Delmas, H. (1996) *Solubility of hydrogen, carbon monoxide, and 1-octene in various solvents and solvent mixtures*. *Journal of Chemical and Engineering Data* 41(6):1414–1417
- [212] Trost, B. M., und Livingston, R. C. (1995) *Two-metal catalyst system for redox isomerization of propargyl alcohols to enals and enones*. *Journal of the American Chemical Society* 117(37):9586–9587
- [213] Pilette, D., Moreau, S., Bozec, H., Dixneuf, P. H., Corrigan, J. F., und Carty, A. J. (1994) *Novel behaviour of dialkylamino-substituted propargylic alcohols in reactions with arene ruthenium (II) complexes*. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (4):409–410
- [214] Trost, B. M., Ryan, M. C., Rao, M., und Markovic, T. Z. (2014) *Construction of enantioenriched [3.1.0] bicycles via a ruthenium-catalyzed asymmetric redox bicycloisomerization reaction*. *Journal of the American Chemical Society* 136(50):17422–17425
- [215] Halpern, J. (1978) *Mechanistic Aspects of Homogeneous Catalysts*. *Transactions of the American Crystallographic Association* 14:59–70
- [216] Škoda, A., Mravec, D., und Ilavský, J. (1989) *Allyl rearrangement of 3-methyl-1-penten-4-yn-3-ol*. *Chemical Papers* 43(6):743–751
- [217] Pravdivtsev, A. N., Yurkovskaya, A. V., Petrov, P. A., Vieth, H. M., und Ivanov, K. L. (2016) *Analysis of the SABRE (signal amplification by reversible exchange) effect at high magnetic fields*. *Applied Magnetic Resonance* 47(7):711–725
- [218] Spanning, P., Reile, I., Emondts, M., Schleker, P. P. M., Hermkens, N. K. J., van der Zwaluw, N. G. J., van Weerdenburg, B. J. A., Tinnemanns, P., Tessari, M., Blümich, B., Rutjes, F. P., und Feiters, M. C. (2016) *A New Ir-NHC Catalyst for Signal Amplification by Reversible Exchange in D₂O*. *Chemistry - A European Journal* 22(27):9277–9282
- [219] Adams, R. W., Duckett, S. B., Green, R. A., Williamson, D. C., und Green, G. G. (2009) *A theoretical basis for spontaneous polarization transfer in non-hydrogenative parahydrogen-induced polarization*. *The Journal of chemical physics* 131(19):194505
- [220] Kiryutin, A. S., Sauer, G., Yurkovskaya, A. V., Limbach, H. H., Ivanov, K. L., und Buntkowsky, G. (2017) *Parahydrogen allows ultrasensitive indirect NMR detection of catalytic hydrogen complexes*. *The Journal of Physical Chemistry C* 121(18):9879–9888
- [221] Schmidt, A. B., Berner, S., Schimpf, W., Müller, C., Lickert, T., Schwaderlapp, N., Knecht, S., Skinner, J. G., Dost, A., Rovedo, P., Hennig, J., von Elverfeldt, D., und Hövener, J. B. (2017) *Liquid-state carbon-13 hyperpolarization generated in an MRI system for fast imaging*. *Nature Communications* 8(14535)

- [222] Abdulhussain, S., Breitzke, H., Ratajczyk, T., Grünberg, A., Srour, M., Arnaut, D., Weid.er, H., Kunz, U., Kleebe, H. J., Bommerich, U., Bernarding, J., Gutmann, T., und Buntkowsky, G. (2014) *Synthesis, Solid-State NMR Characterization, and Application for Hydrogenation Reactions of a Novel Wilkinson's-Type Immobilized Catalyst*. *Chemistry - A European Journal* 20(4):1159–1166
- [223] Reineri, F., Viale, A., Ellena, S., Boi, T., Daniele, V., Gobetto, R., und Aime, S. (2011) *Use of Labile Precursors for the Generation of Hyperpolarized Molecules from Hydrogenation with Parahydrogen and Aqueous-Phase Extraction*. *Angewandte Chemie International Edition* 123(32):7488–7491
- [224] Skinner, J. G., Menichetti, L., Flori, A., Dost, A., Schmidt, A. B., Plaumann, M., Gallagher, F. A., Hövener, J.-B. (2018) *Metabolic and Molecular Imaging with Hyperpolarised Tracers*. *Mol Imaging Biol* 20(6):902–918

8. Eigene Publikationen

Artikel

Lego, D., Plaumann, M., Trantschel, T., Bargon, J., Scheich, H., Buntkowsky, G., Gutmann, T., Sauer, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *Parahydrogen-induced polarization of carboxylic acids: a pilot study of valproic acid and related structures*, NMR in Biomedicine, 27(7), (2014): 810-816.

Plaumann, M., Bommerich, U., Trantschel, T., Lego, D., Dillenberger, S., Sauer, G., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., *Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to ¹⁹F in Perfluorocarbons for ¹⁹F NMR and MRI*, Chemistry - A European Journal, 19(20), (2013): 6334-6339

Trantschel, T., Plaumann, M., Bernarding, J., Lego, D., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bommerich, U., *Application of parahydrogen-induced polarization to unprotected dehydroamino carboxylic acids*, Applied Magnetic Resonance, 44(1-2), (2013): 267-278.

Trantschel, T., Bernarding, J., Plaumann, M., Lego, D., Gutmann, T., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bommerich, U., *Parahydrogen induced polarization in face of keto-enol tautomerism: proof of concept with hyperpolarized ethanol*. Physical Chemistry Chemical Physics, 14(16), (2012): 5601-5604.

Buchbeitrag

Bommerich, U., Bernarding, J., Lego, D., Trantschel, T., und Plaumann, M., Chapter 3 *Hyperpolarization for Signal Enhancement in Fluorine MR Applications*, Fluorine Magnetic Resonance Imaging, Pan Stanford Publishing, (2016): 59-102.

Konferenzbeiträge

Bommerich, U., Trantschel, T., Plaumann, M., Lego, D., Buntkowsky, G., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., und Bernarding, J., *¹⁹F-Hyperpolarized Structures as Marker for the Improved Detection of Amyloid Plaques*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., (2015): 1878.

Plaumann, M., Trantschel, T., Lego, D., Bargon, J., Bommerich, U.; und Bernarding, J., *LED basierte ¹⁹F-MR-Signalverstärkung bei 7T*. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM e.V. - Köln: Dt. Sektion der ISMRM, 18. Jahrestagung 19.-20.11.2015, Münster, V24, S. 116-117.

Plaumann, M., Wüstemann, J., Lego, D., Trantschel, T., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *Novel developments in the hyperpolarization of ¹⁹F using parahydrogen*. Joint 5th International DNP Symposium and COST Action EuroHyperPol Final Meeting, Egmond aan Zee, (2015).

Plaumann, M., Wüstemann, J., Lego, D., Trantschel, T., Sauer, G., Gutmann, T., Buntkowsky, G., Bargon, J., Bernarding, J., und Bommerich, U., *Parahydrogen Induced Polarization of fluorinated substrates for ¹⁹F MR spectroscopy and imaging*. EMIM, Tübingen, (2015): 127

Plaumann, M., Lego, D., Trantzschel, T., Wüstemann, J., Sauer, G., Gutmann, T., Buntkowsky, G., Bargon, J., Bommerich, U., und Bernarding, J., *Parahydrogen Induced Polarization (PHIP) of anticancer drug substructures*. GDCh – FGMR, Darmstadt, (2015): #78

Plaumann, M., Trantzschel, T., Wüstemann, J., Lego, D., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *PHIP hyperpolarization of linear and branched fluorinated alkanes as well as their interaction with cyclodextrins*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., (2015): 1879

Köhn, C., Trantzschel, T., Plaumann, M., Bommerich, U., Lego, D., Bernarding, J., *Field dependency of parahydrogen induced hyperpolarization (PHIP) of 1H and 19F in earth's magnetic field*. Joint annual meeting ISMRM-ESMRMB. - Milan, (2014): 2784.

Plaumann, M., Trantzschel, T., Lego, D., Köhn, C., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bommerich, U., und Bernarding, J., *Hyperpolarization of a bisfluorinated phenylalanine derivative using PHIP and examination of the interaction with [beta]-cyclodextrin*. Joint annual meeting ISMRM-ESMRMB. - Milan, (2014): 2780.

Plaumann, M., Lego, D., Trantzschel, T., Sauer, G., Gutmann, T., Buntkowsky, G., Bargon, J., Bernarding, J., und Bommerich, U., *19F NMR spectroscopy for the study of molecular interactions*. GDCh – FGMR, Berlin, (2014): P60.

Plaumann, M., Lego, D., Trantzschel, T., Wüstemann, J., Sauer, G., Gutmann, T., Buntkowsky, G., Bargon, J., Bernarding, J., und Bommerich, U., *19F-Kernspinhyperpolarisation linearer und verzweigter Alkane*. German Chapter of ISMRM, Jena, (2014).

Trantzschel, T., Lego, D., Plaumann, M., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *PHIP of valproic acid and related structures*. Joint annual meeting ISMRM-ESMRMB. - Milan, (2014): 2781.

Plaumann, M., Trantzschel, T., Lego, D., Köhn, C., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *Hyperpolarisation langkettiger Alkene mittels PHIP*. German Chapter of ISMRM, ISSN 1863-6365, Freiburg, (2013): 81.

Plaumann, M., Bommerich, U., Trantzschel, T., Lego, D., Dillenberger, S., Bargon, J., Buntkowsky, G., und Bernarding, J., *Hyperpolarization of biologically relevant compounds which are important in the GABA metabolism*. Discovery, innovation and application - advancing mr for improved health, (2013): 3927.

Plaumann, M., Trantzschel, T., Lego, D., Sauer, G., Gutmann, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., Bernarding, J., und Bommerich, U., *Hyperpolarized Fluorinated Amino Acid as NMR-based Biomarker*. ESMRMB, Toulouse, (2013): #471

Plaumann, M., Bernarding, J., Lego, D., Trantzschel, T., Köhn, C., Dillenberger, S., Gutmann, T., Ratajczyk, T., Bargon, J., Buntkowsky, G., und Bommerich, U., *New strategy to hyperpolarize biological relevant molecules containing free amino-groups*. ESMRMB, Lissabon, (2012): S.60, #222.

Trantzschel, T., Plaumann, M., Bernarding, J., Lego, D., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., Bommerich, U., und Bernarding, J., *PHIP hyperpolarized ethanol - overcoming keto-enol tautomerism*. ESMRMB, Lissabon, (2012): S.60, #224.

Trantschel, T., Bommerich, U., Plaumann, M., Lego, D., Gutmann, T., Ratajczyk, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bernarding, J., *Synthesis of hyperpolarized Ethanol via PHIP*. *Adapting MR in a changing world*, (2012): 1678.

Trantschel, T., Bommerich, U., Plaumann, M., Lego, D., Ratajczyk, T., Gutmann, T., Dillenberger, S., Buntkowsky, G., Bargon, J., und Bernarding, J., *Biocompatible ¹⁹F Hyperpolarized Semifluorinated alkanes generated via PHIP*. *ESMRMB*, Leipzig, (2011): 106, #520.

Bommerich, U., Plaumann, M., Lego, D., Trantschel, T., und Bernarding, J., *Generating ¹⁹F Hyperpolarized Semifluorinated alkanes via Parahydrogen-Transfer*. *SCM*, Noordwijk, (2011) #06.

9. Anhang

9.1 Zuordnung der thermischen Signale aus den NMR-Spektren

9.1.1 Hyperpolarisation einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen

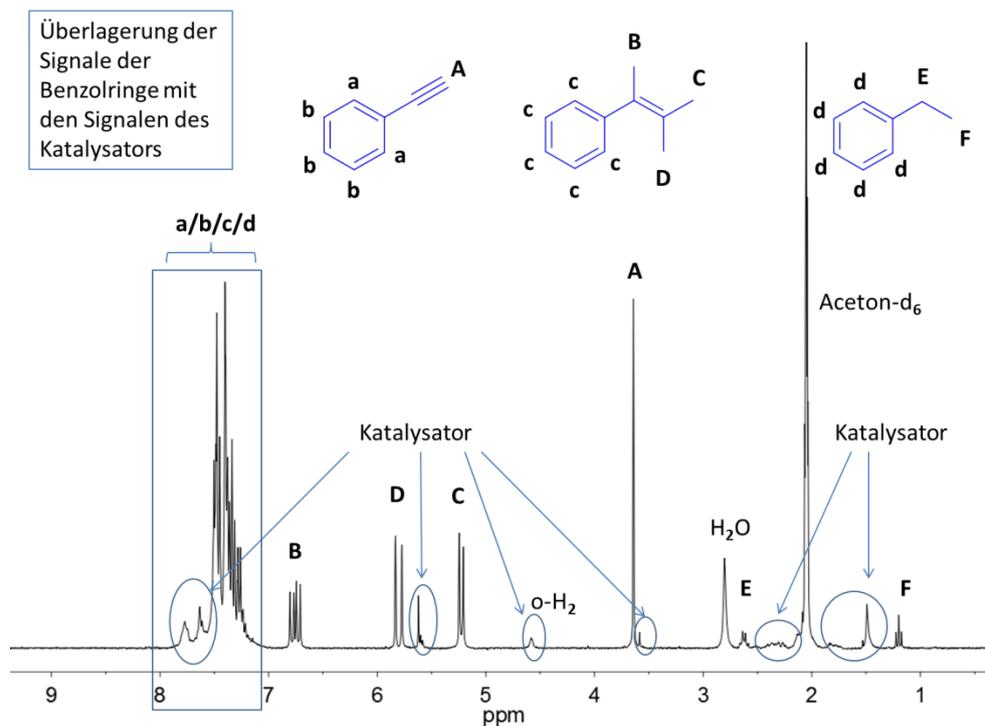


Abbildung 9.1: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von Ethynylbenzol zu Styrol in Aceton-d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

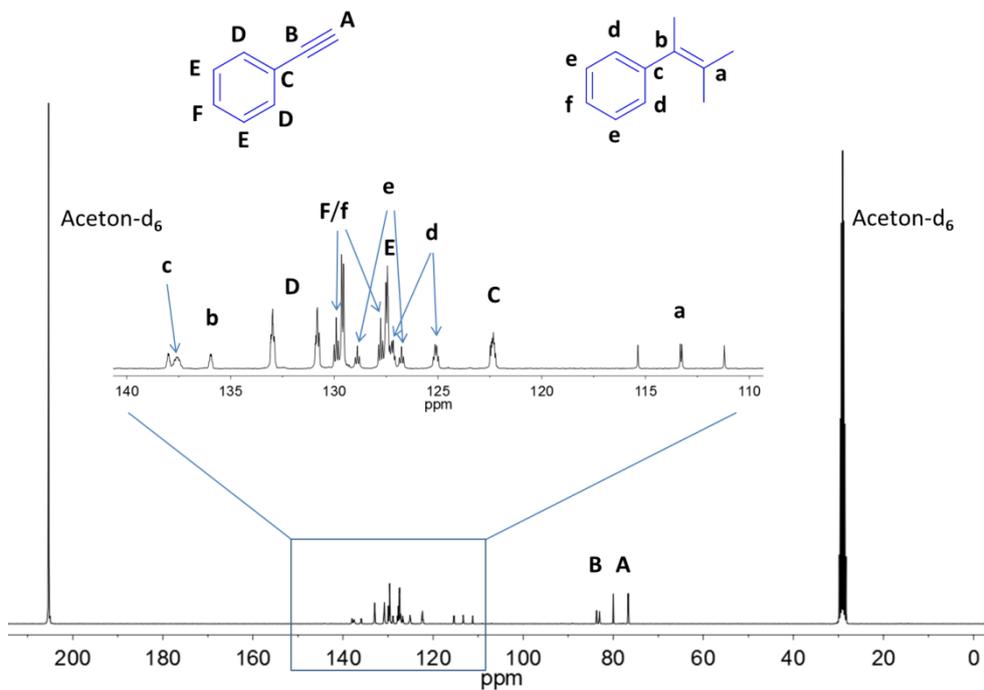


Abbildung 9.2: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von Ethinylbenzol zu Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 1024$ und $d_1 = 120$ s.

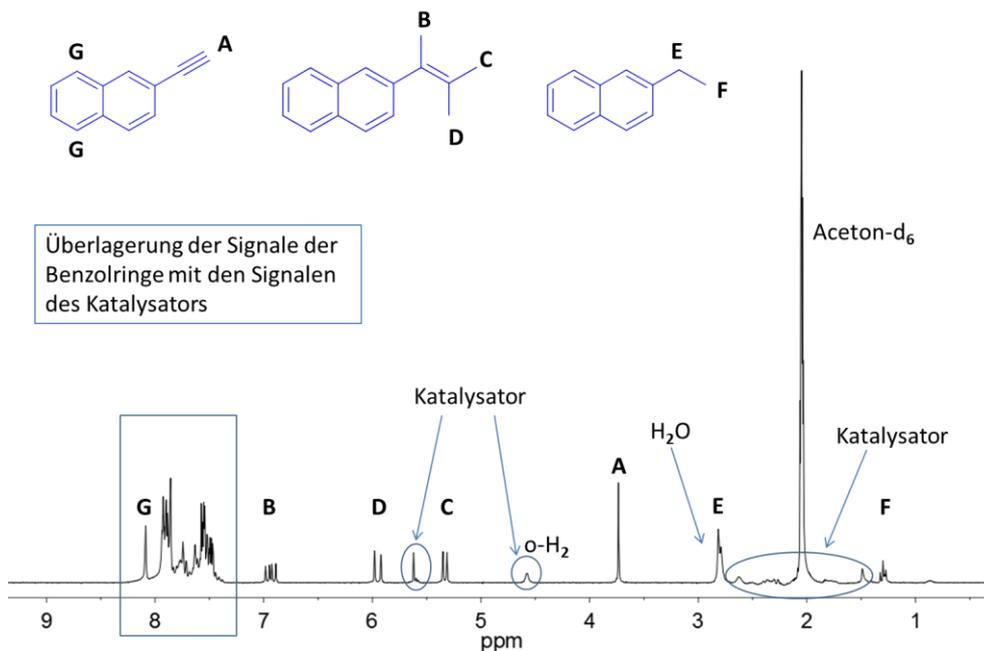


Abbildung 9.3: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 2-Ethinyl-naphthalin zu 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

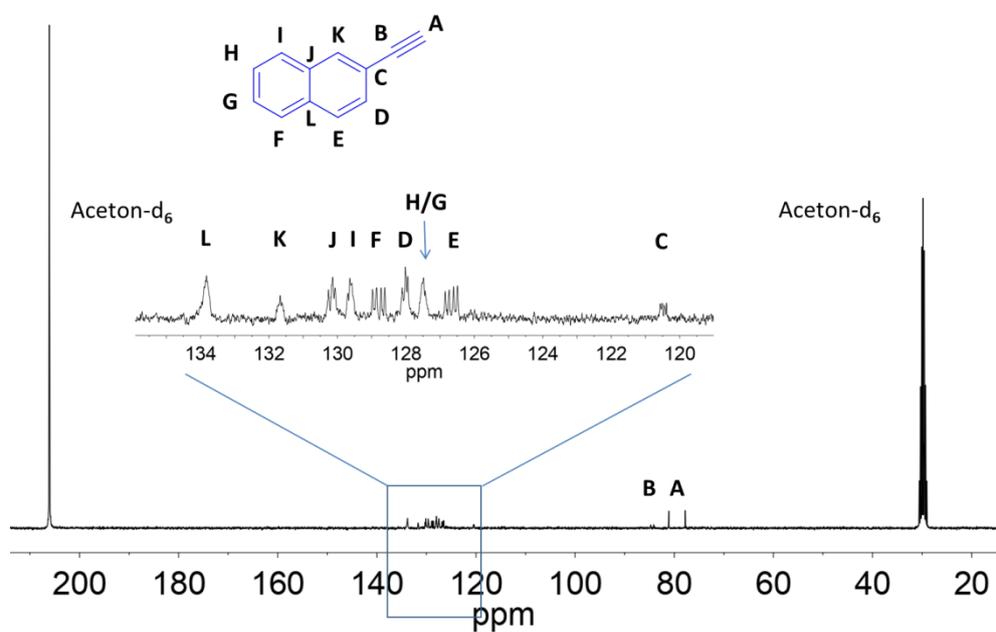


Abbildung 9.4: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 2-Ethynlnaphthalin zu 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 32$ und $d_1 = 20$ s. Zu sehen sind ausschließlich die Lösungsmittel- und Eduktsignale.

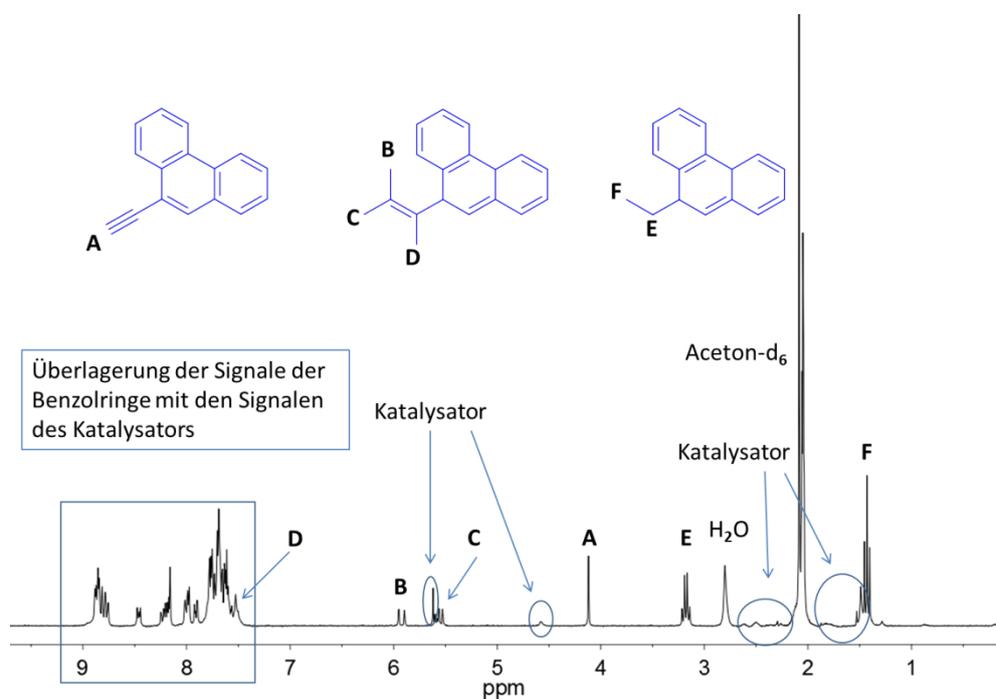


Abbildung 9.5: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 9-Ethynlphenanthren zu 9-Vinylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

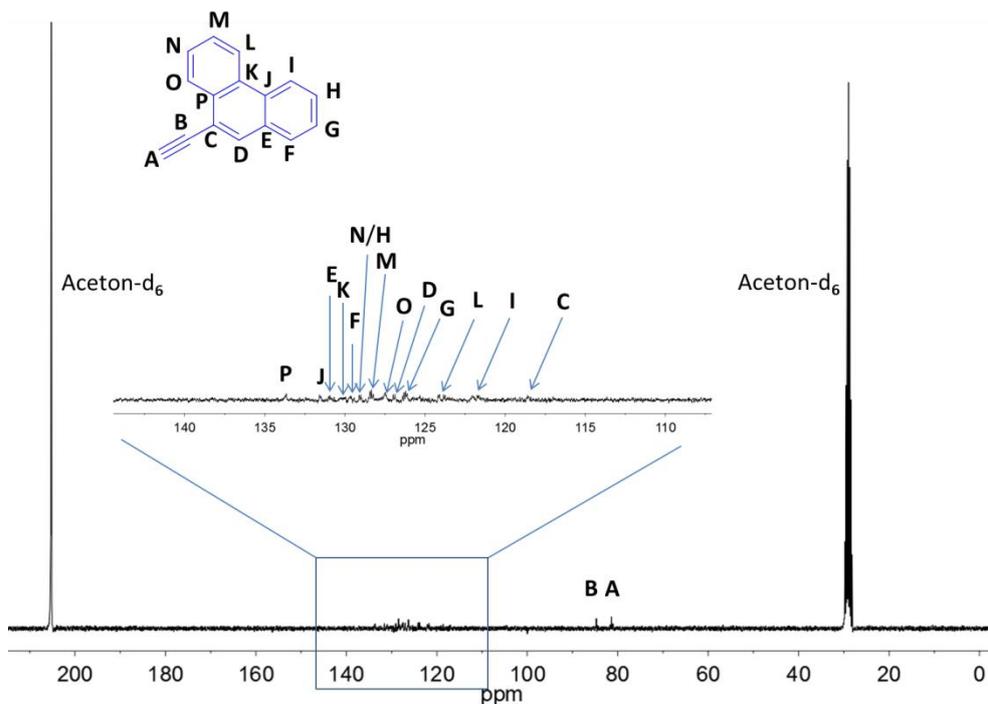


Abbildung 9.6: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 9-Ethynylphenanthren zu 9-Vinylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 32$ und $d_1 = 20$ s. Zu sehen sind ausschließlich die Lösungsmittel- und Eduktsignale.

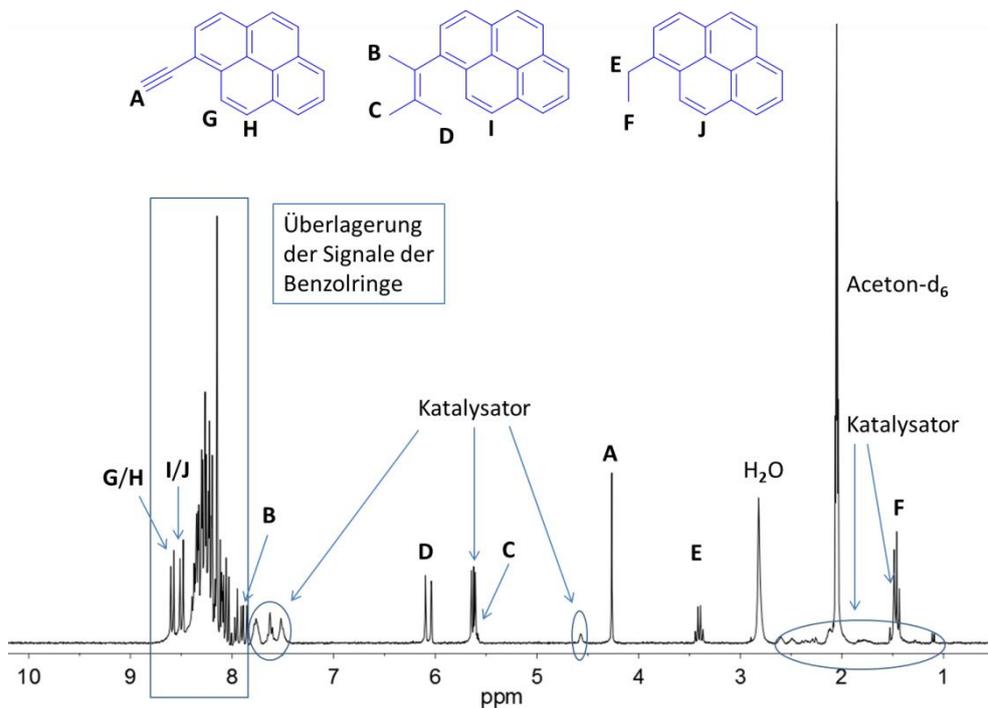


Abbildung 9.7: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 1-Ethynylpyren zu 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.2 Hyperpolarisation von Steroidverbindungen

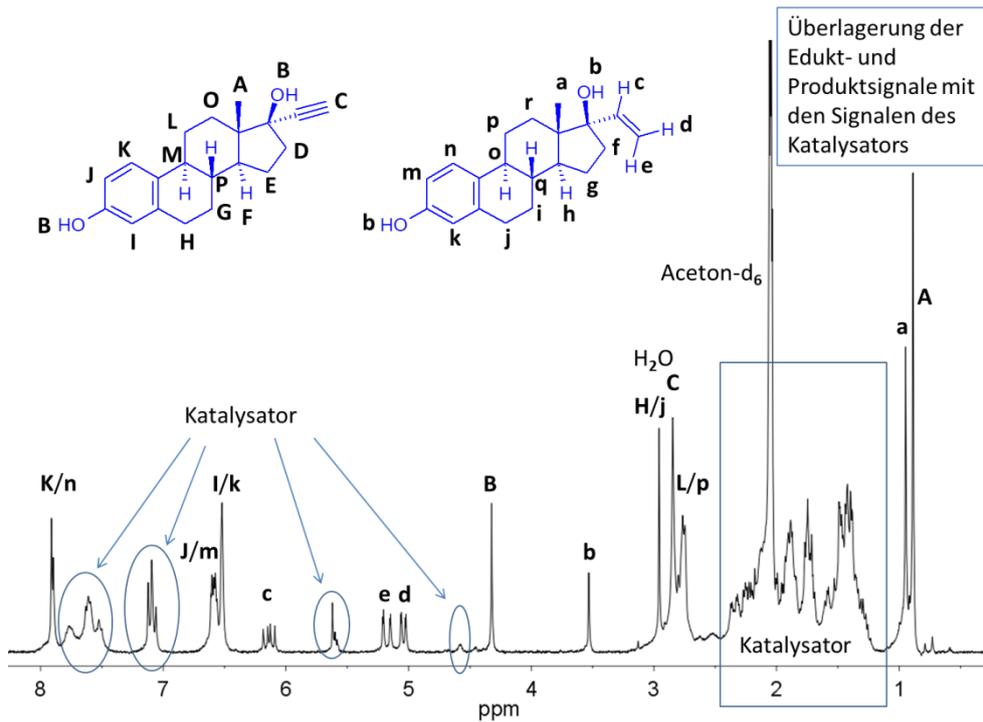


Abbildung 9.9: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

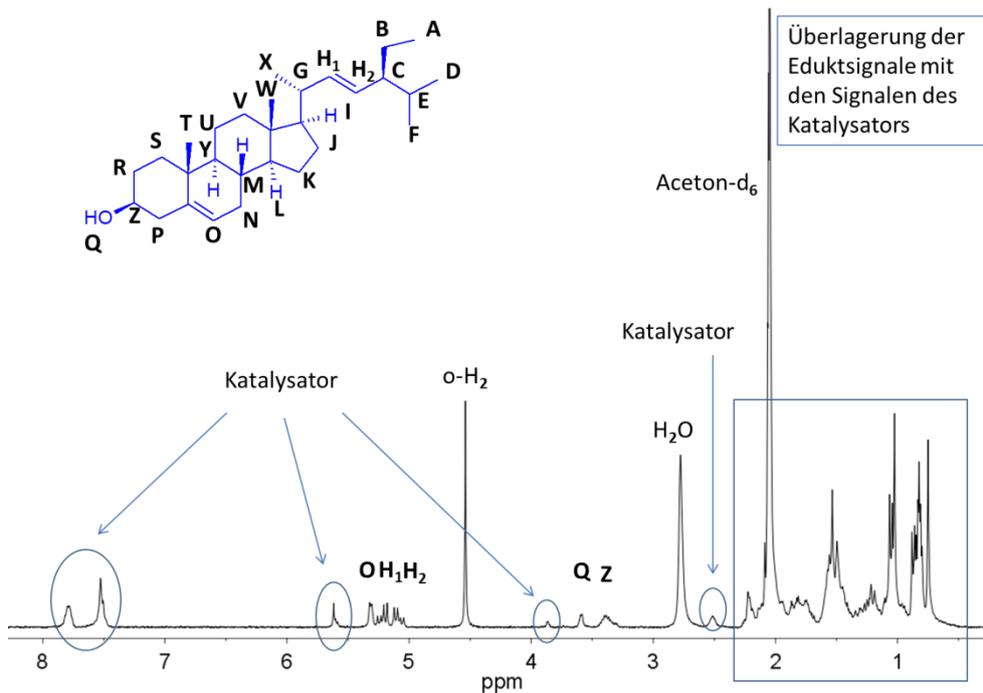


Abbildung 9.10: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von (3β,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Zu sehen sind ausschließlich die Lösungsmittel- und Eduktsignale.

9.1.3 Hyperpolarisation von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten

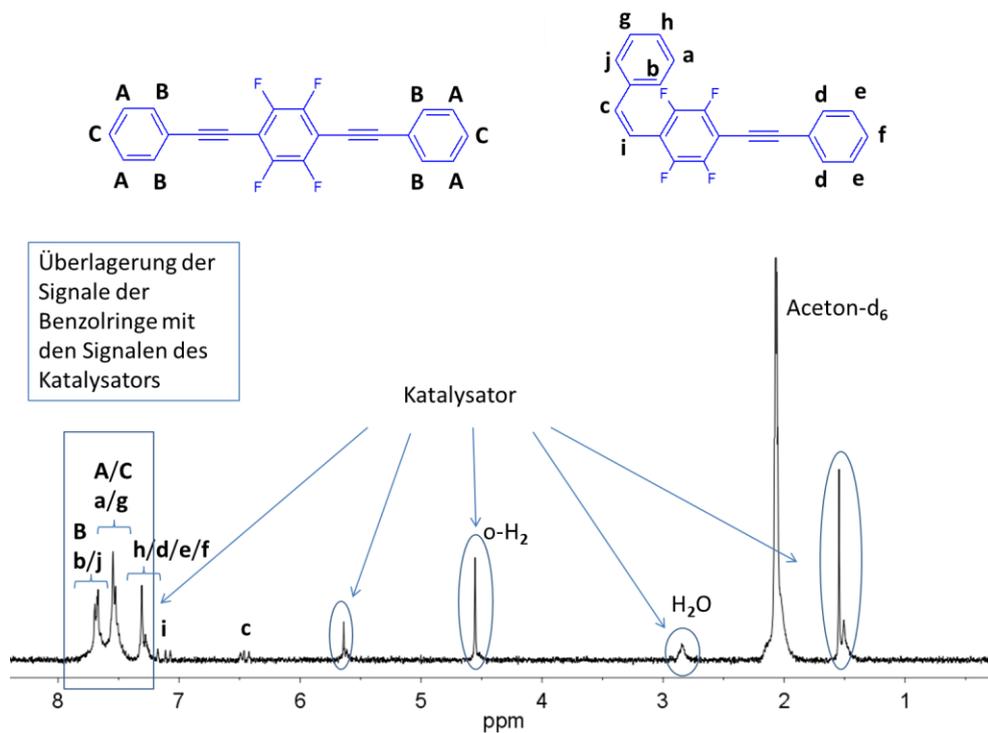


Abbildung 9.11: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

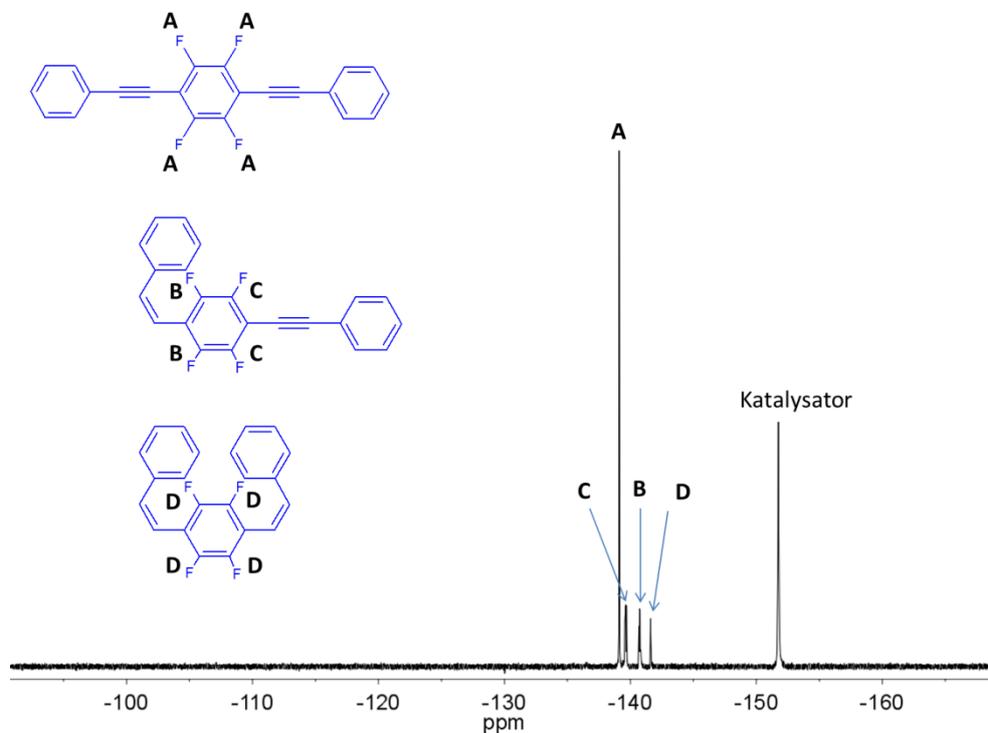


Abbildung 9.12: Thermisches ¹⁹F-NMR-Spektrum (282,5 MHz) nach der ersten Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

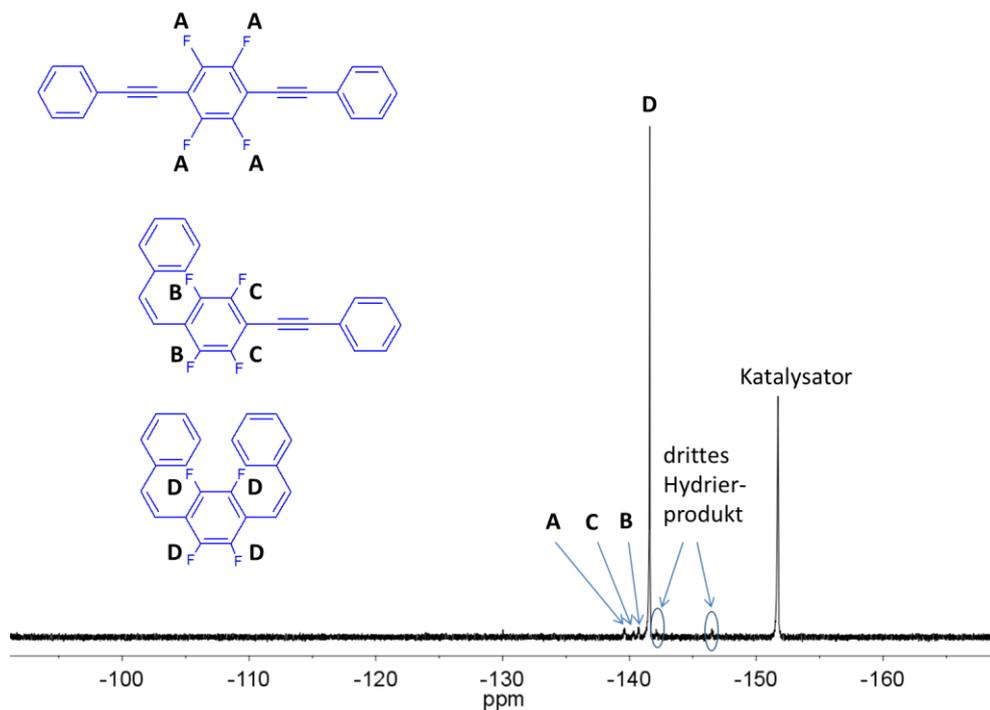


Abbildung 9.13: Thermisches ^{19}F -NMR-Spektrum (282,5 MHz) nach der vierten Hydrierung von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

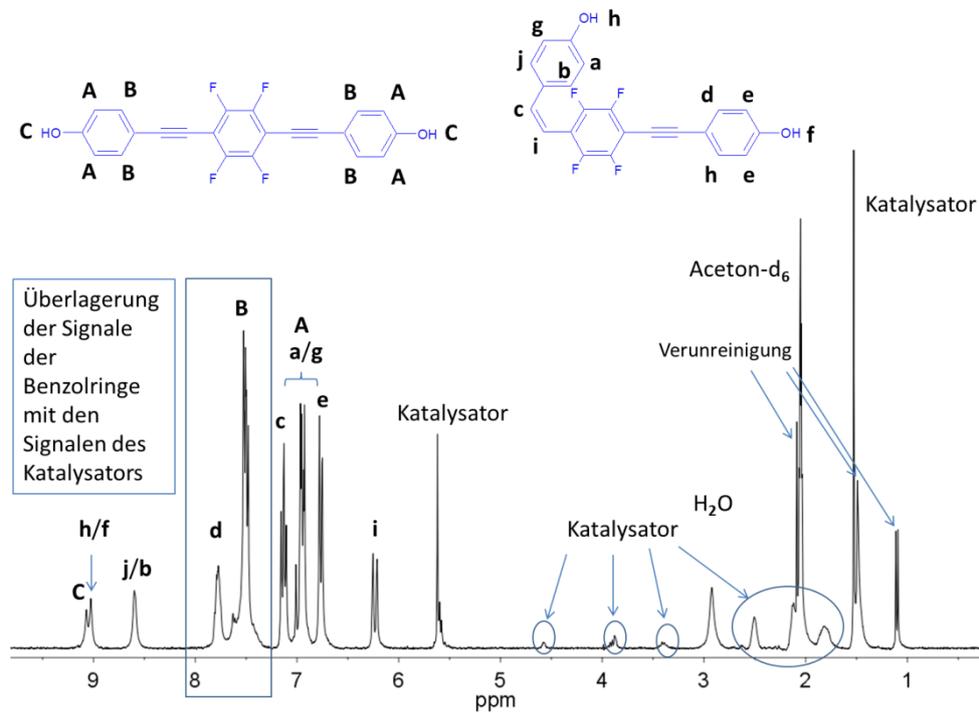


Abbildung 9.14: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindyl]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

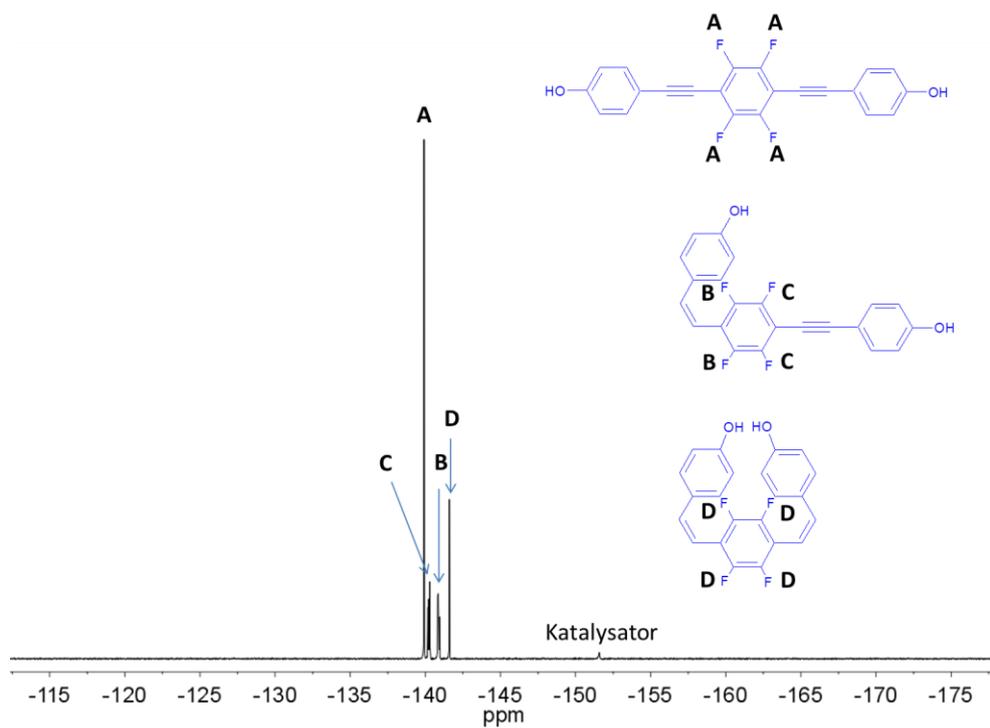


Abbildung 9.15: Thermisches ^{19}F -NMR-Spektrum (282,5 MHz) nach der Hydrierung von 4,4'-[[2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen]di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.4 Hyperpolarisation von 4-Pentinsäure

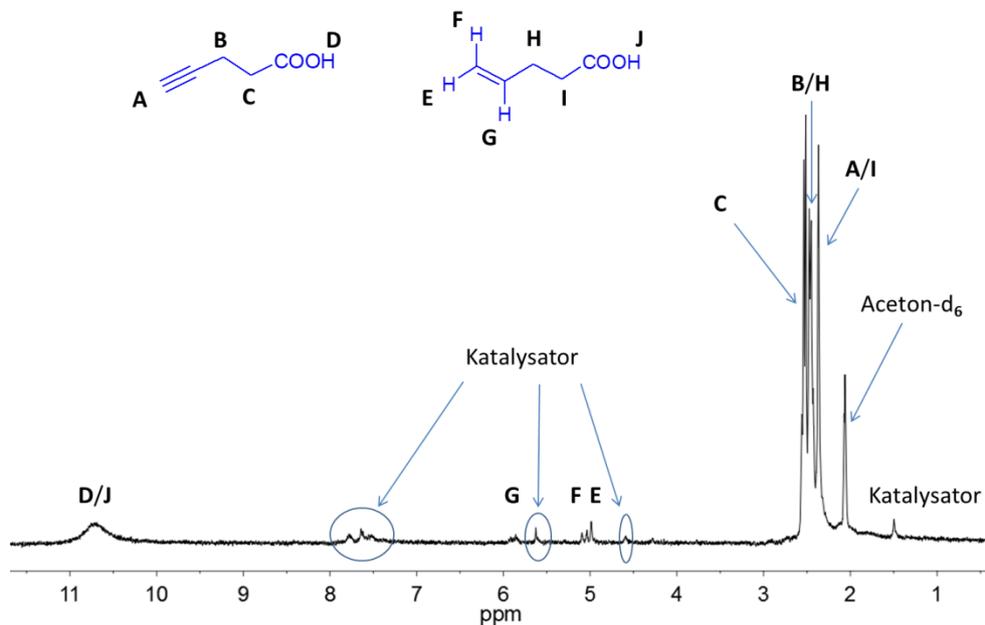


Abbildung 9.16: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

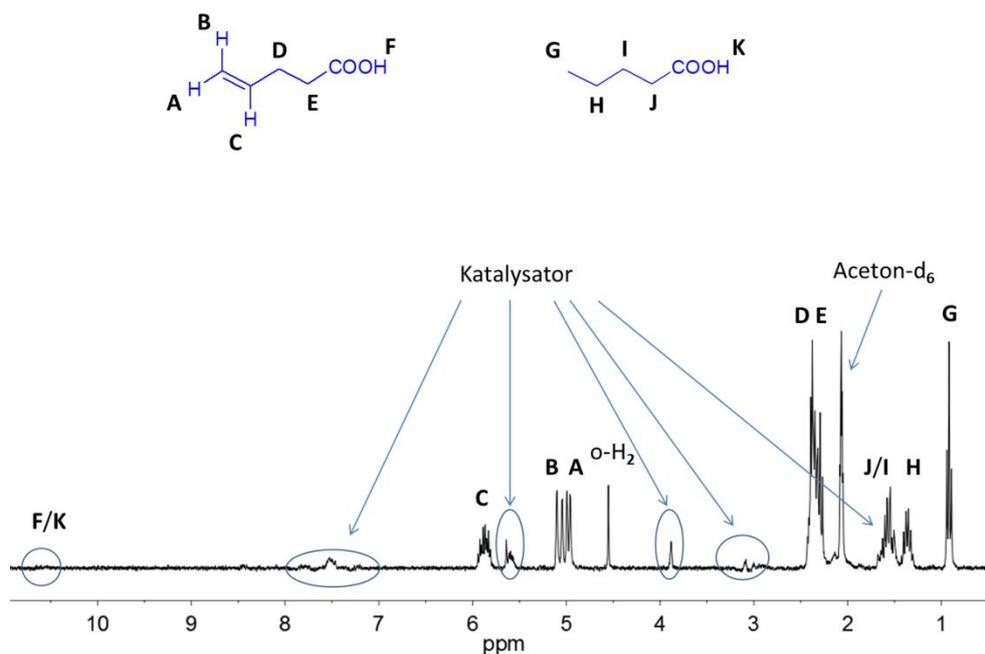


Abbildung 9.17: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

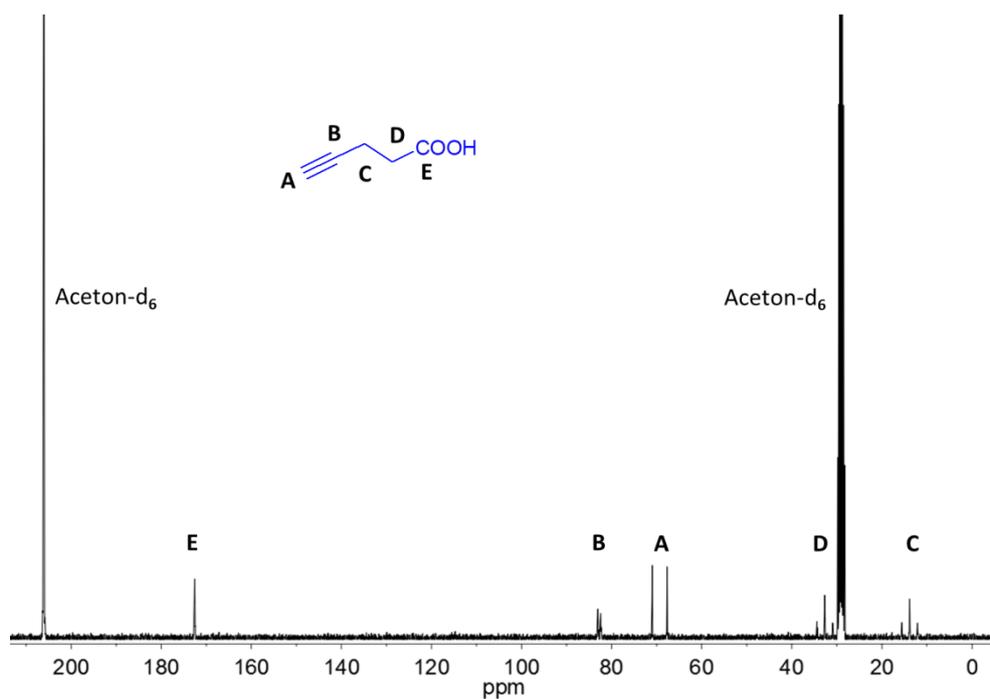


Abbildung 9.18: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Aceton-d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 8$ und $d_1 = 100$ s. Zu sehen sind ausschließlich die Lösungsmittel- und Eduktsignale.

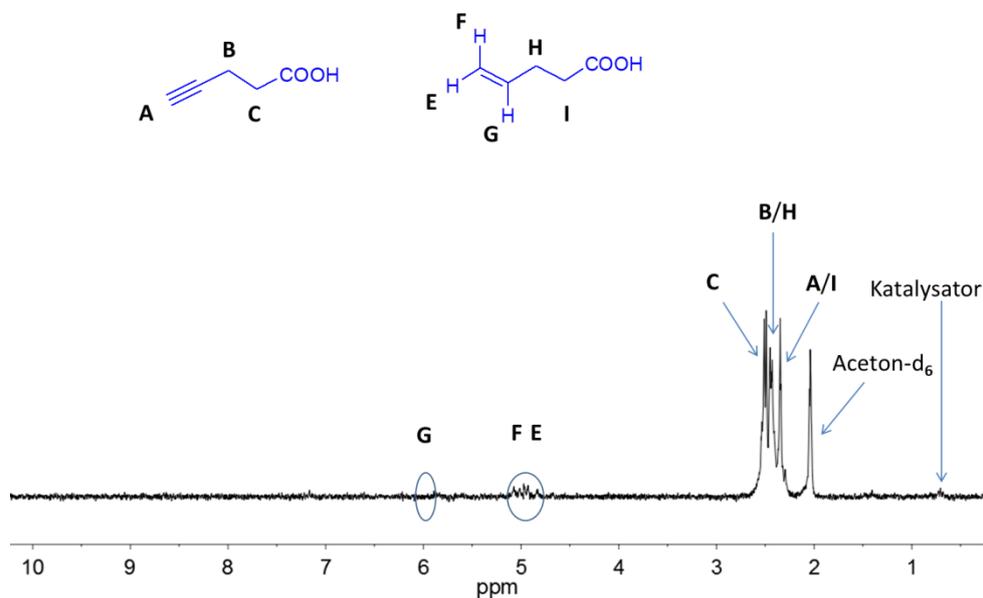


Abbildung 9.19: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Aceton-d_6 in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

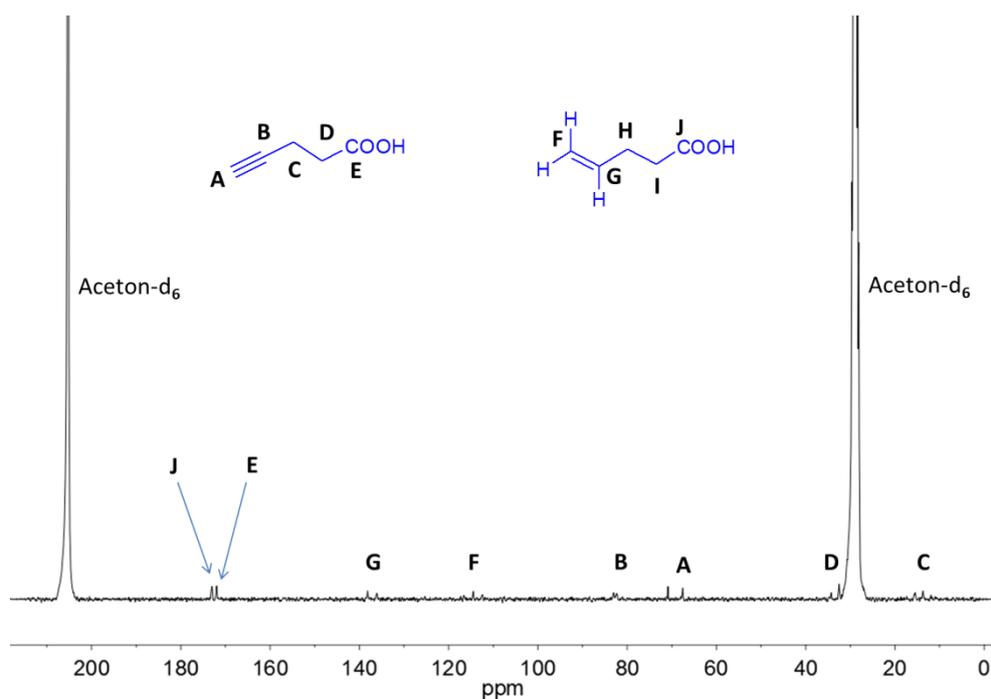


Abbildung 9.20: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 128$ und $d_1 = 100$ s.

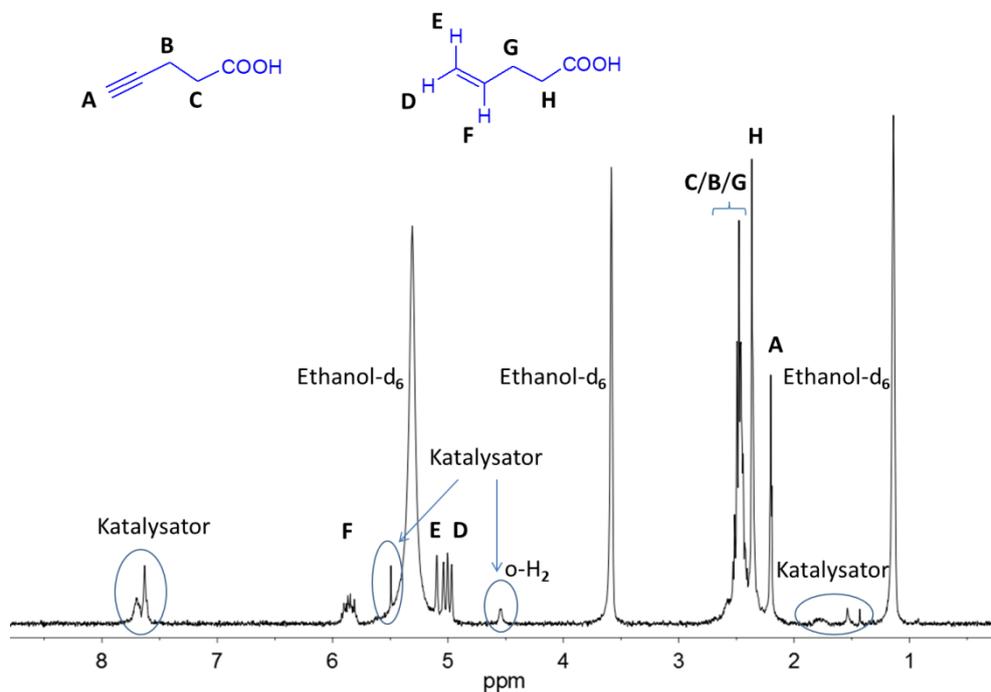


Abbildung 9.21: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

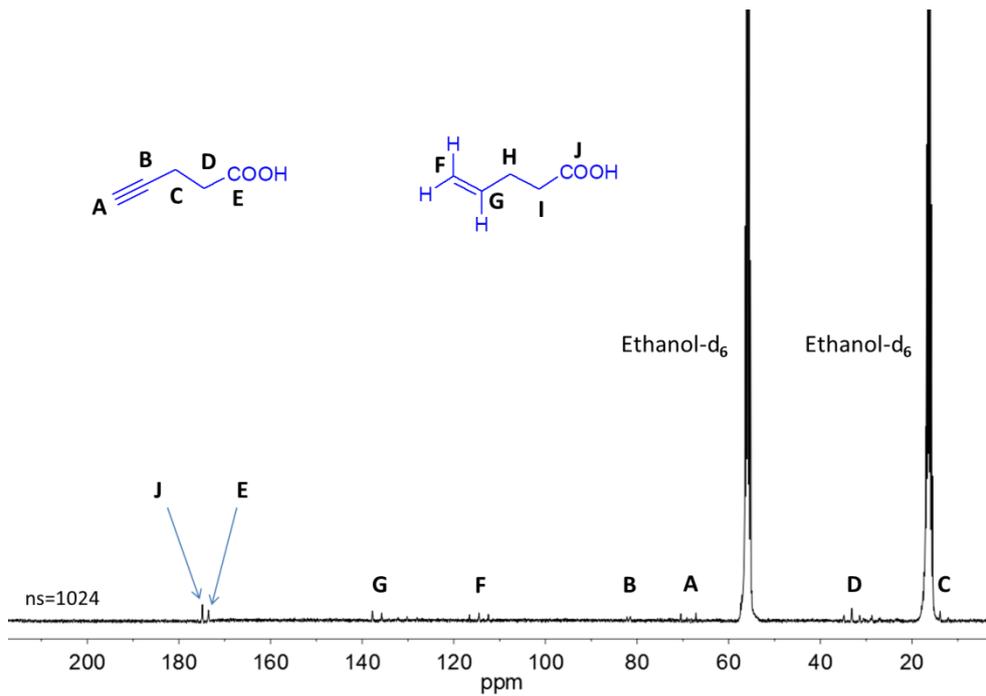


Abbildung 9.22: Thermisches ¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in Ethanol-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit ns = 1024 und d₁ = 50 s.

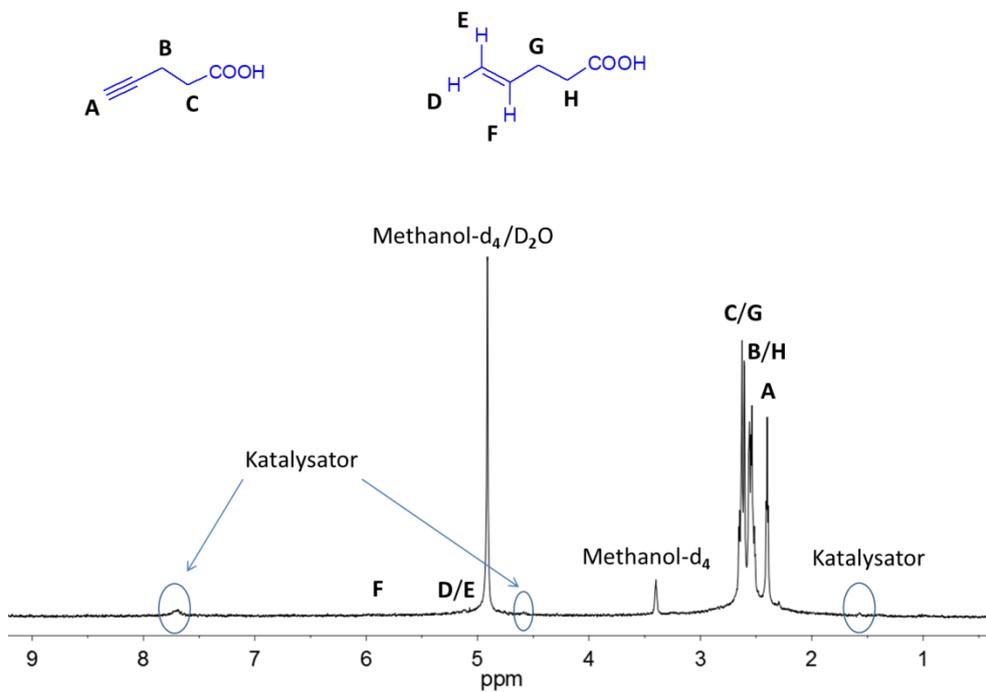


Abbildung 9.23: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in 0,8 ml Methanol-d₄ und 1,2 ml D₂O in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

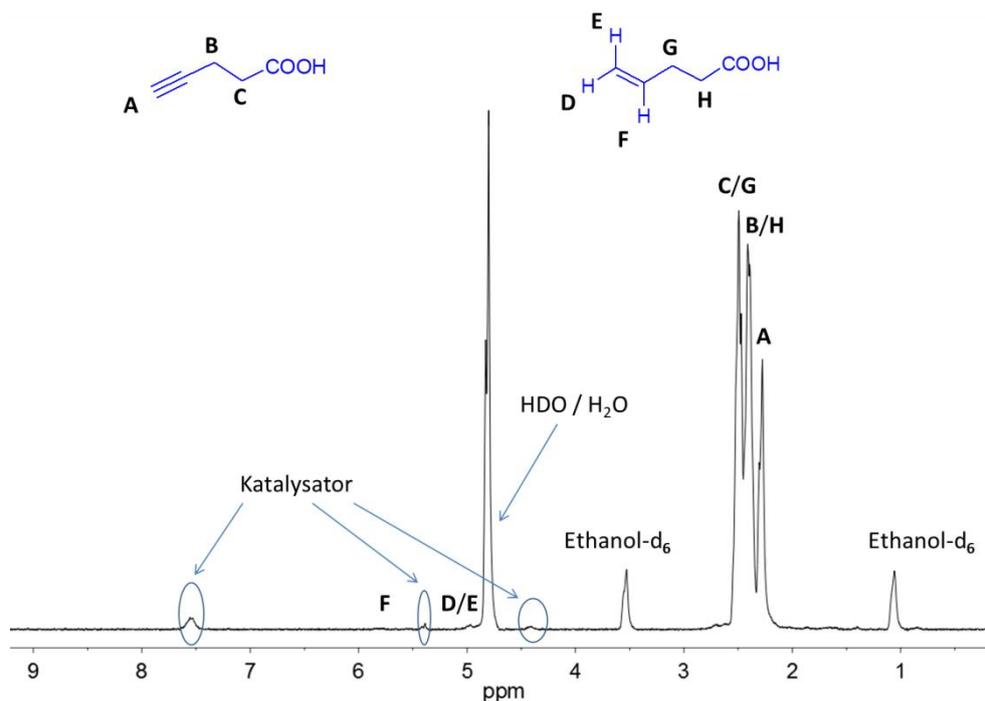


Abbildung 9.24: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in 0,5 ml Ethanol- d_6 und 1,5 ml D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

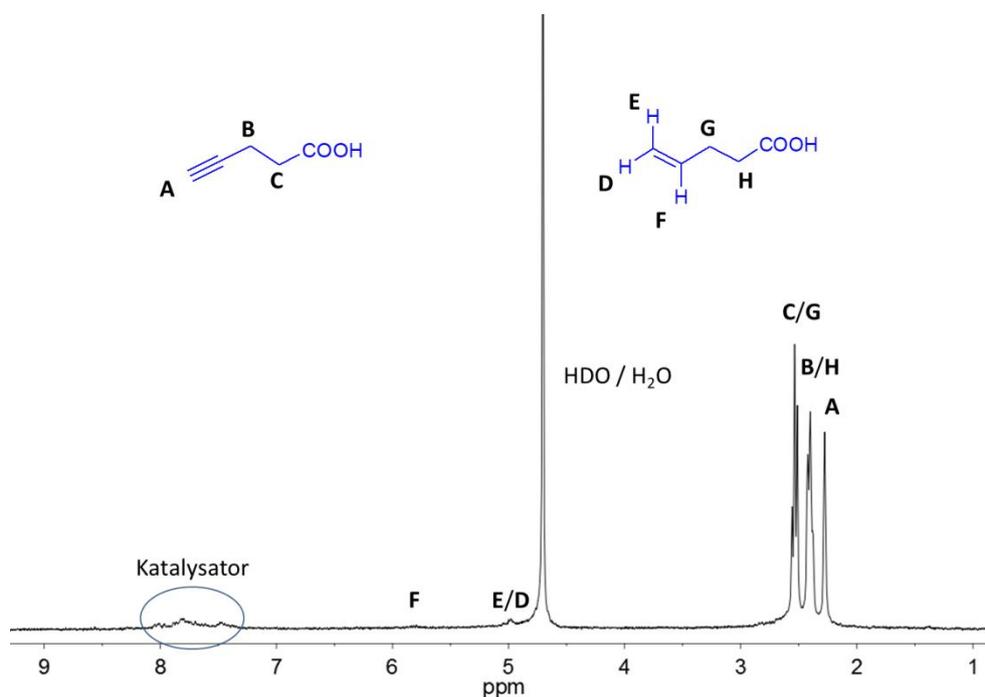


Abbildung 9.25: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3\text{Na}^+)_3$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

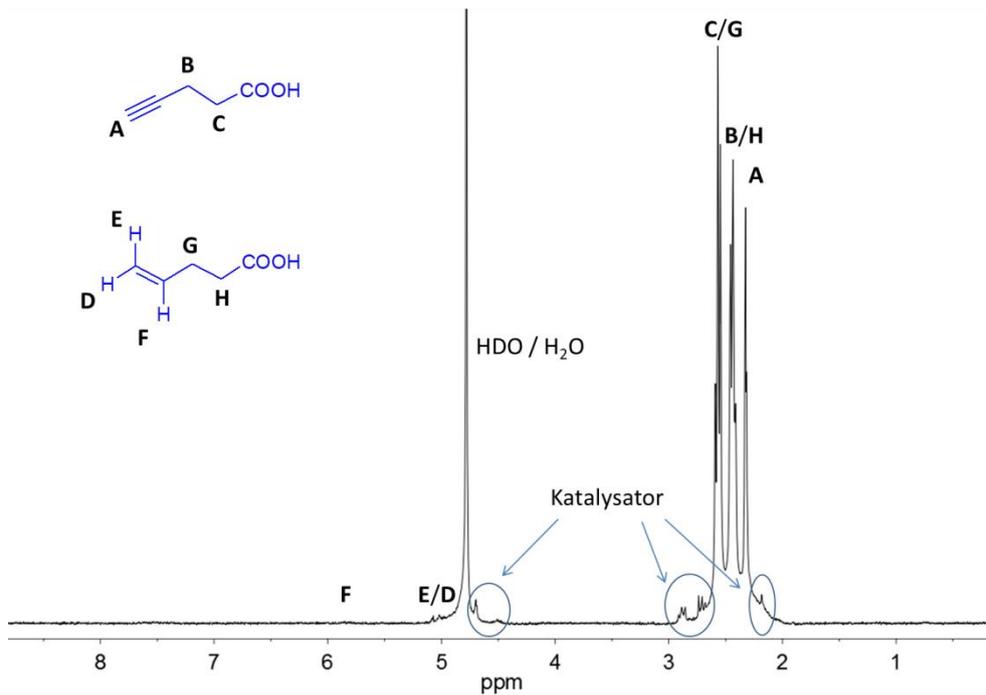


Abbildung 9.26: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 4-Pentinsäure zu 4-Pentensäure in D₂O in Gegenwart [Rh(ppspb)(NBD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.5 Hyperpolarisation von 2-Hexyl-4-pentinsäure

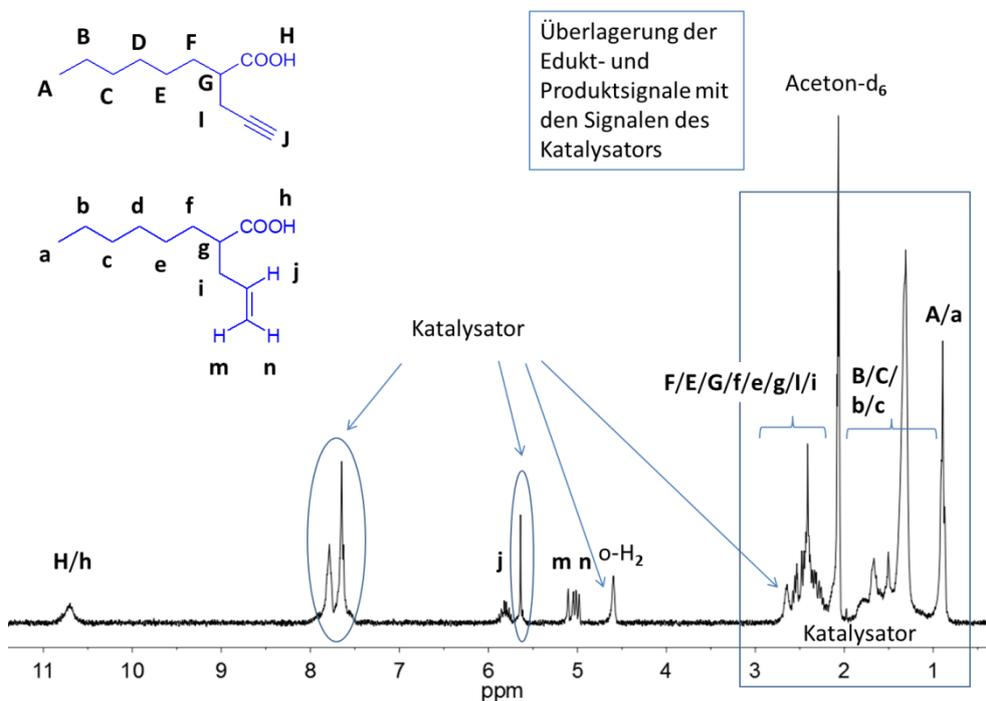


Abbildung 9.27: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 2-Hexyl-4-pentinsäure zu 2-Hexyl-4-pentensäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.6 Hyperpolarisation von 2-Propyl-4-pentinsäure

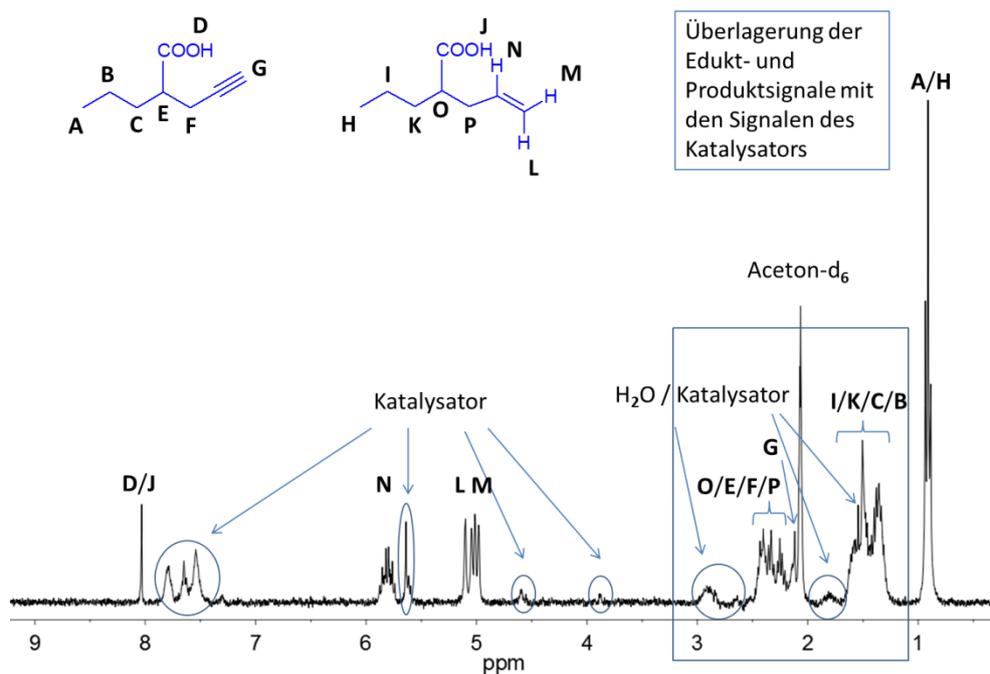


Abbildung 9.28: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure zu 2-Propylpentansäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

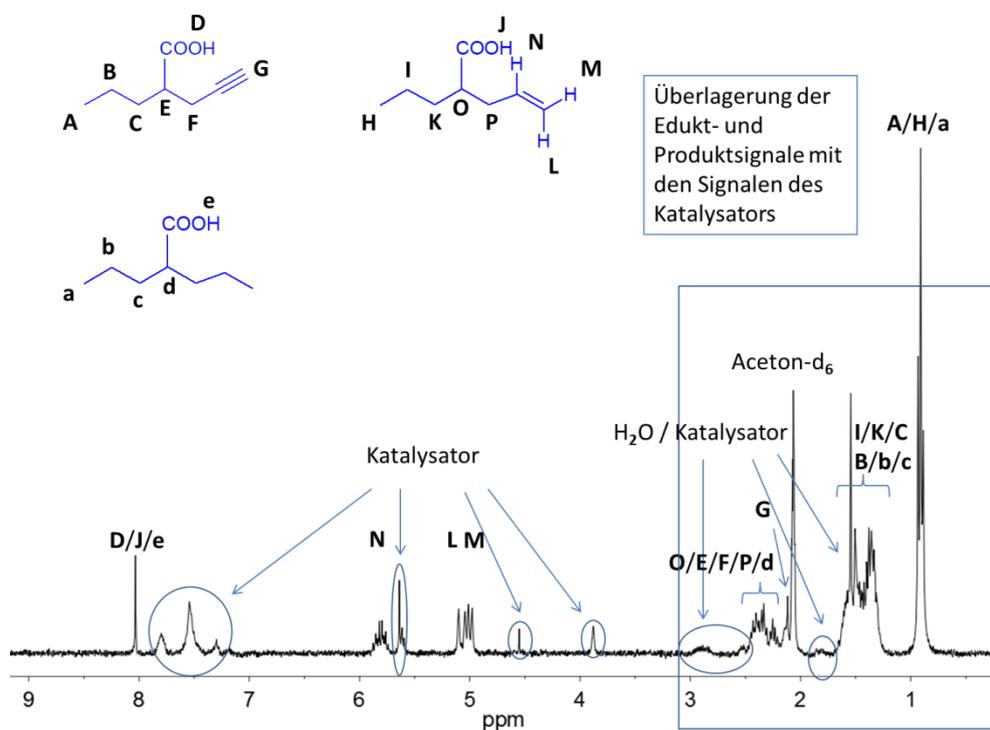


Abbildung 9.29: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure zu 2-Propylpentansäure in Aceton-d₆ in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

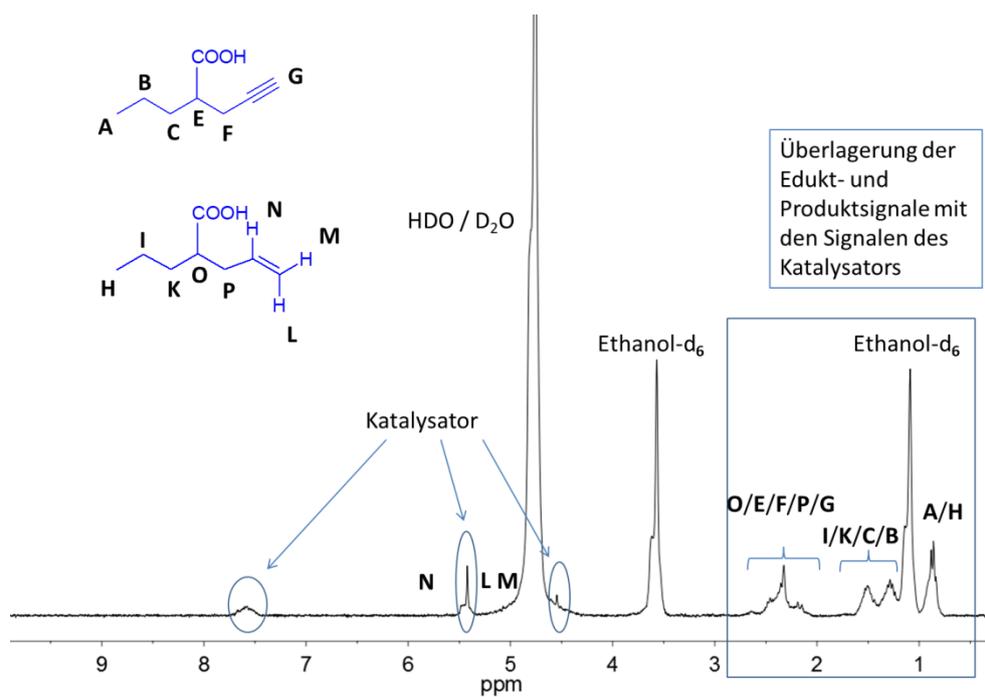


Abbildung 9.30: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 2-Propyl-4-pentinsäure zu 2-Propylpentansäure in 0,5 ml Ethanol-d_6 und 1,5 ml D_2O in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.7 Polarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül

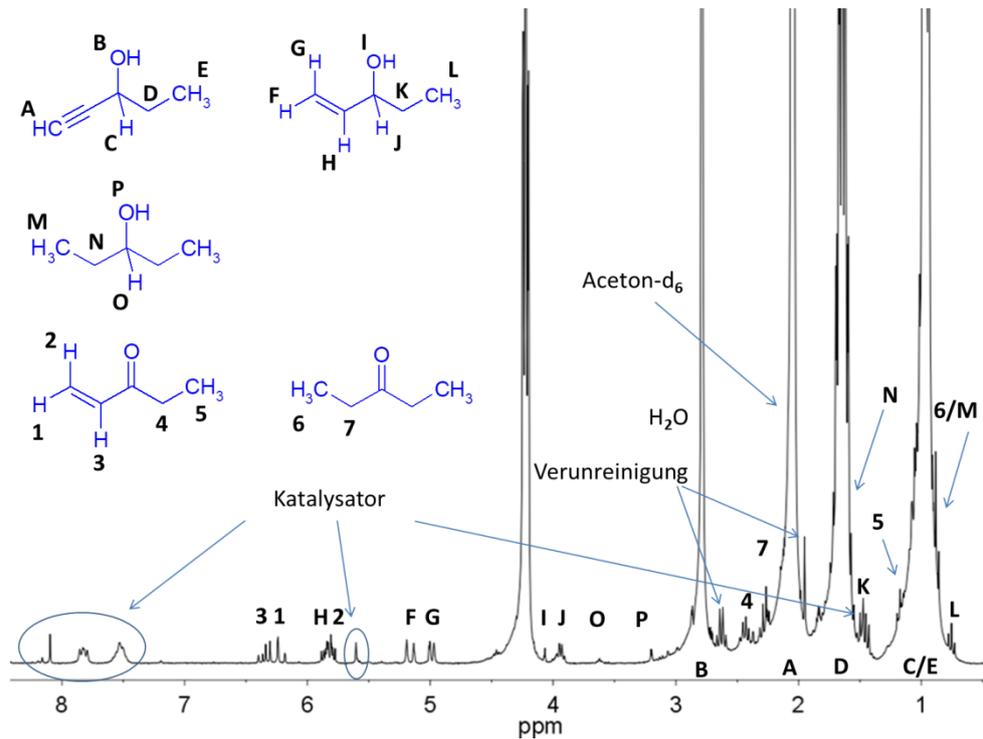


Abbildung 9.31: Thermisches ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 1-Pentin-3-ol zu 1-Penten-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signelzuordnungen.

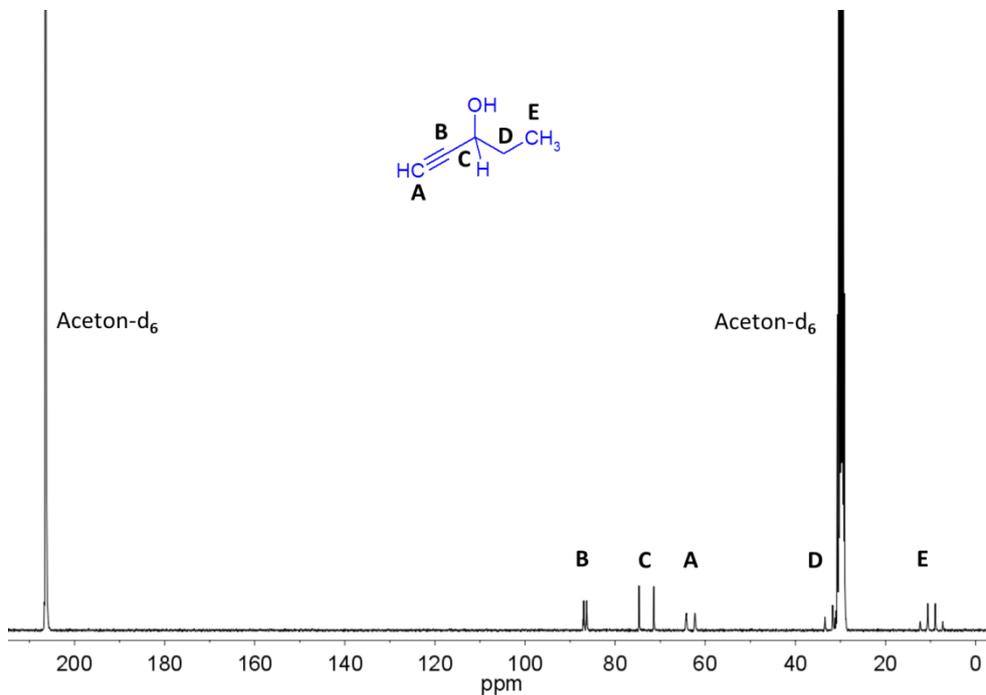


Abbildung 9.32: Thermisches ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signelzuordnungen. Gemessen mit $n_s = 240$ und $d_1 = 200$ s. Zu sehen sind ausschließlich die Lösungsmittel- und Eduktsignale.

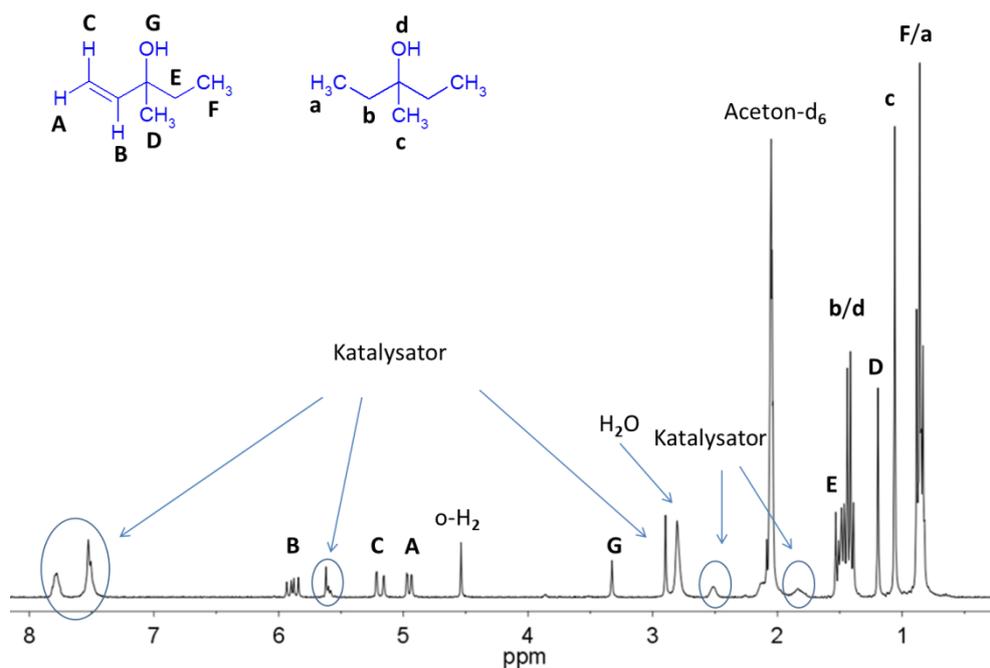


Abbildung 9.33: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-pent-3-ol zu 3-Methyl-pentan-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

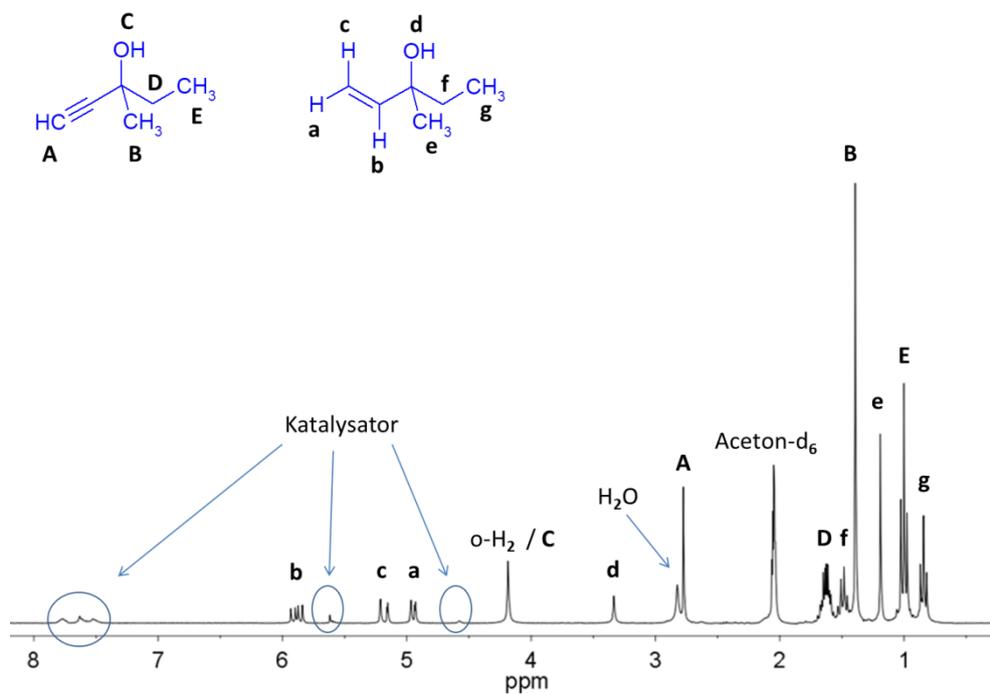


Abbildung 9.34: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-pent-3-ol zu 3-Methyl-1-pent-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

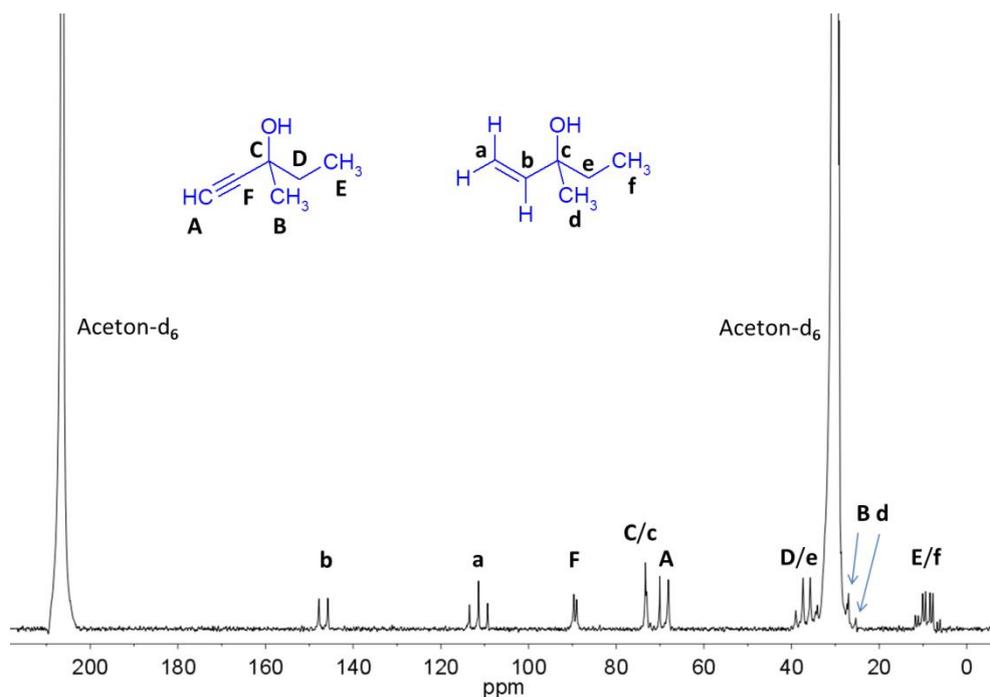


Abbildung 9.35: Thermisches ¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Gemessen mit ns = 512 und d₁ = 100 s.

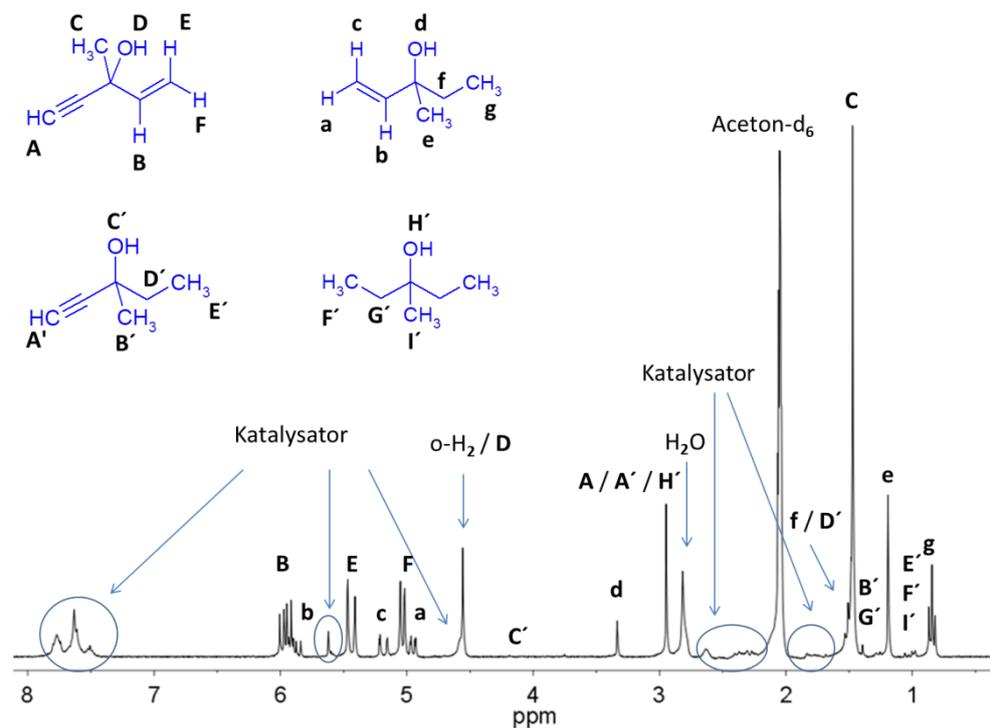


Abbildung 9.36: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol zu 3-Methyl-1-penten-4-in-3-ol in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

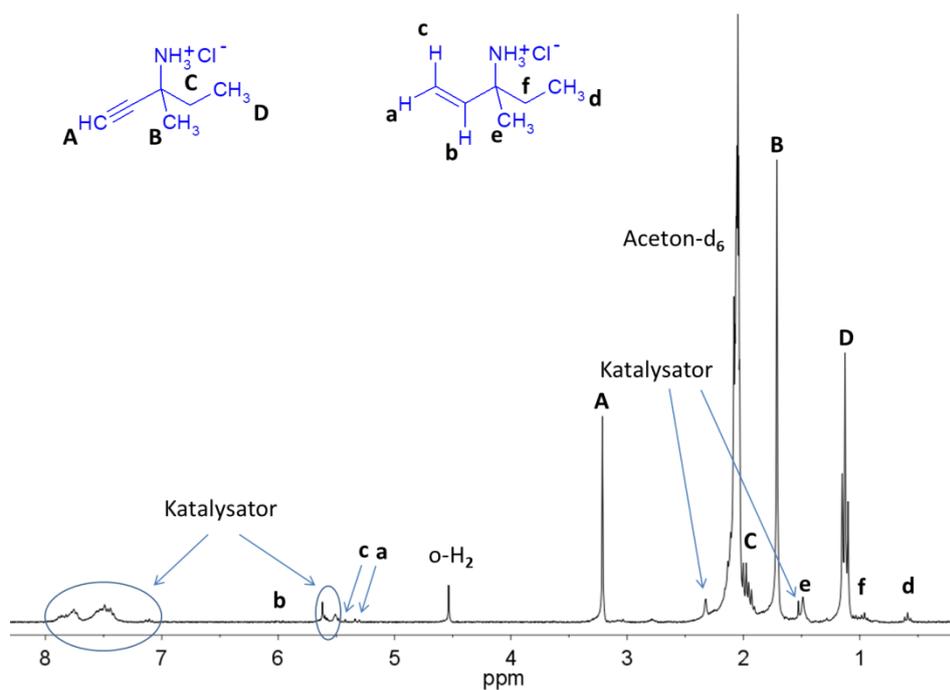


Abbildung 9.37: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid zu 3-Methyl-1-penten-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.1.8 Kombination aus PHIP und SABRE

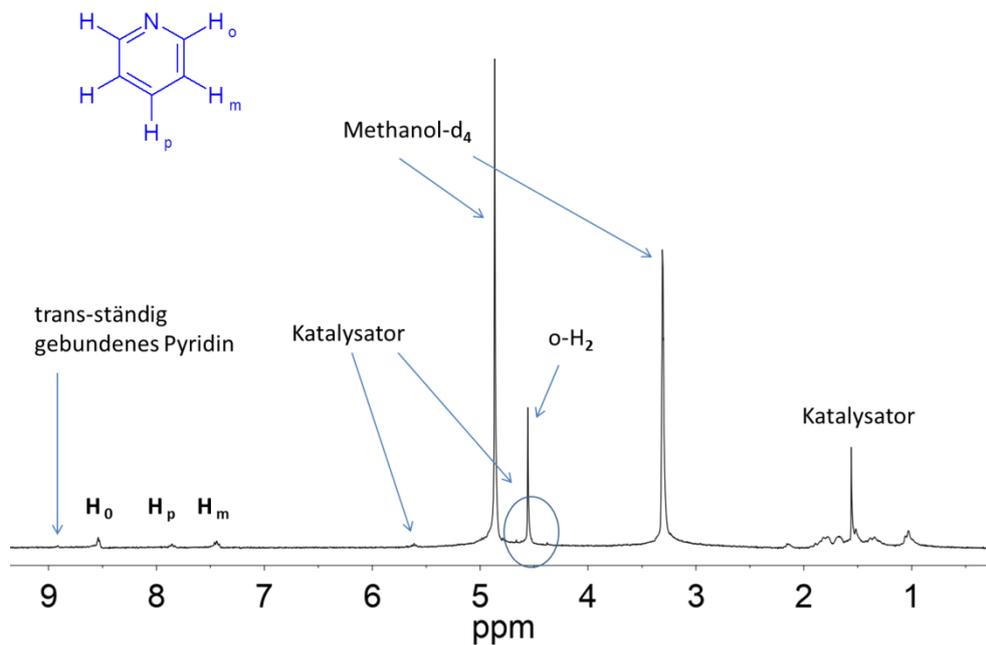


Abbildung 9.38: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von Pyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des Crabtree-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

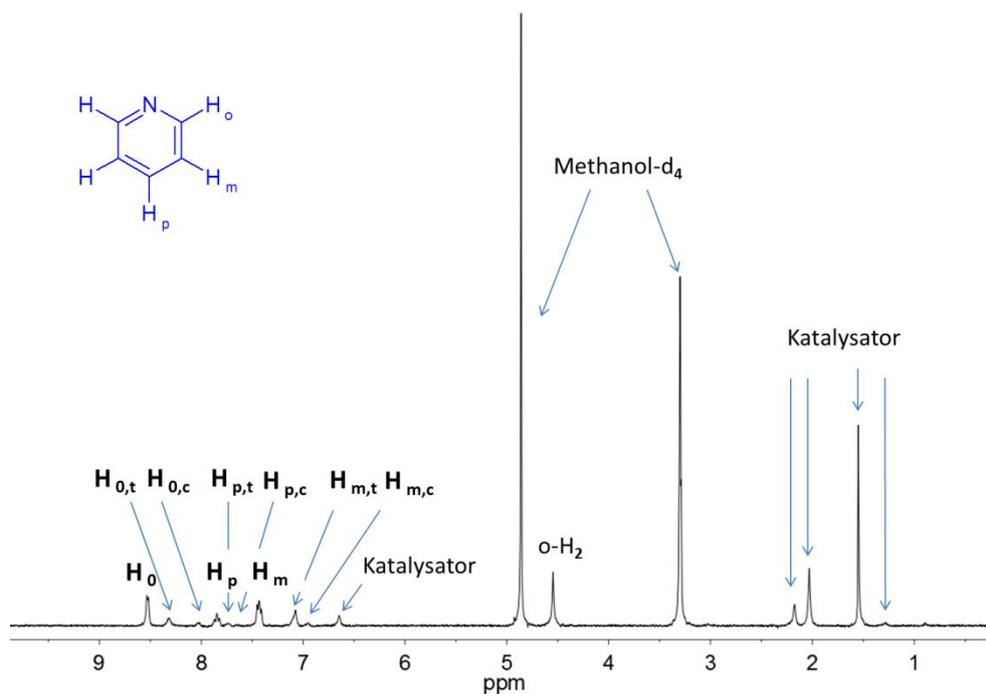


Abbildung 9.39: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von Pyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

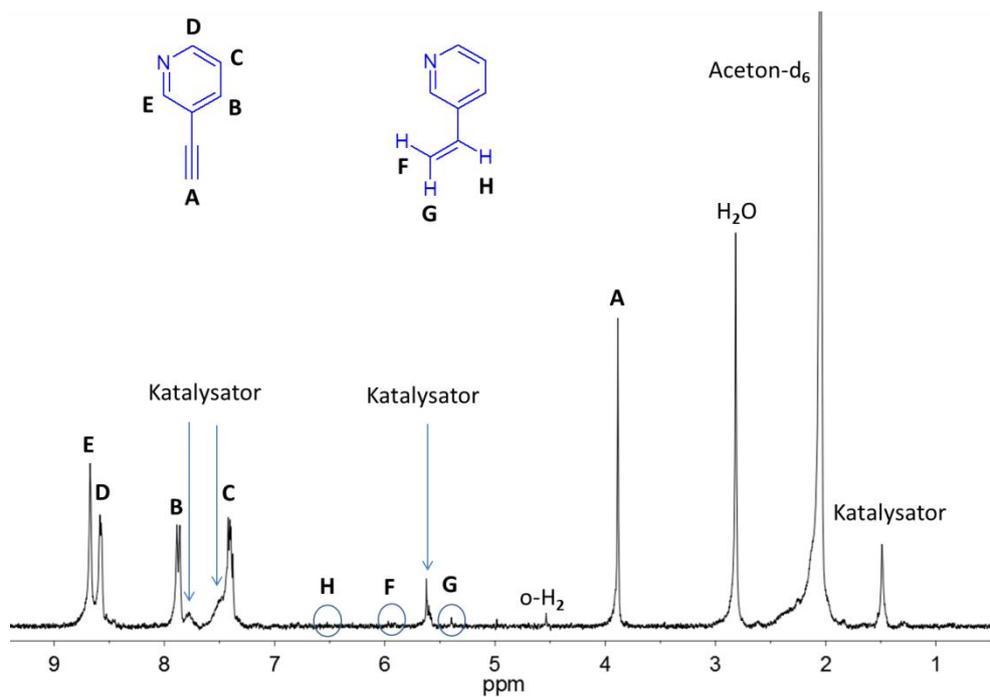


Abbildung 9.40: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton-d₆ in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

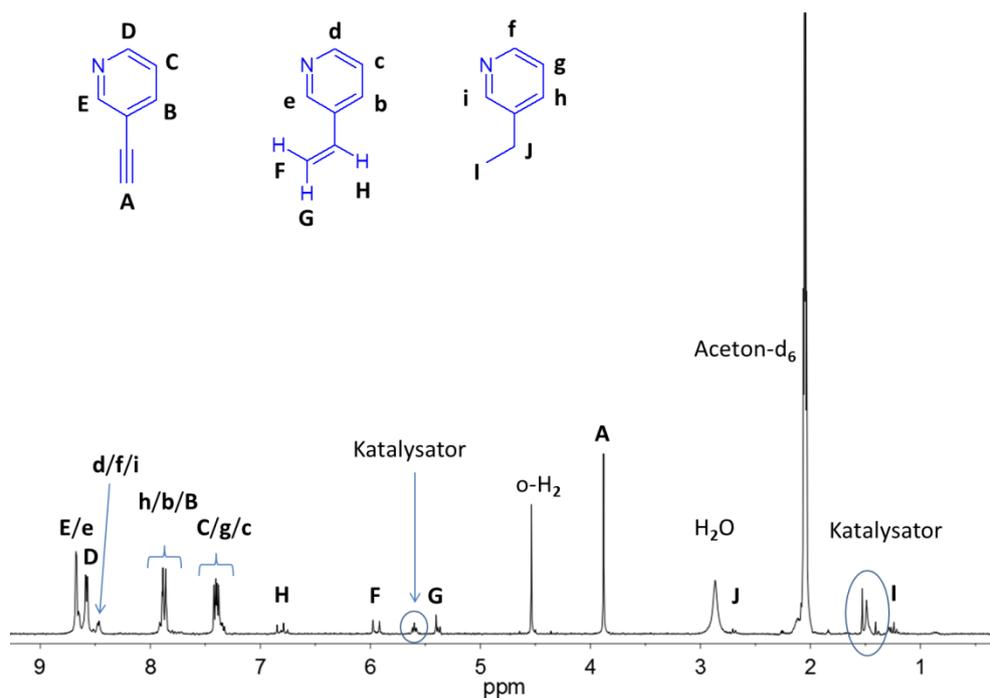


Abbildung 9.41: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Aceton-d₆ in Gegenwart des Crabtree-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

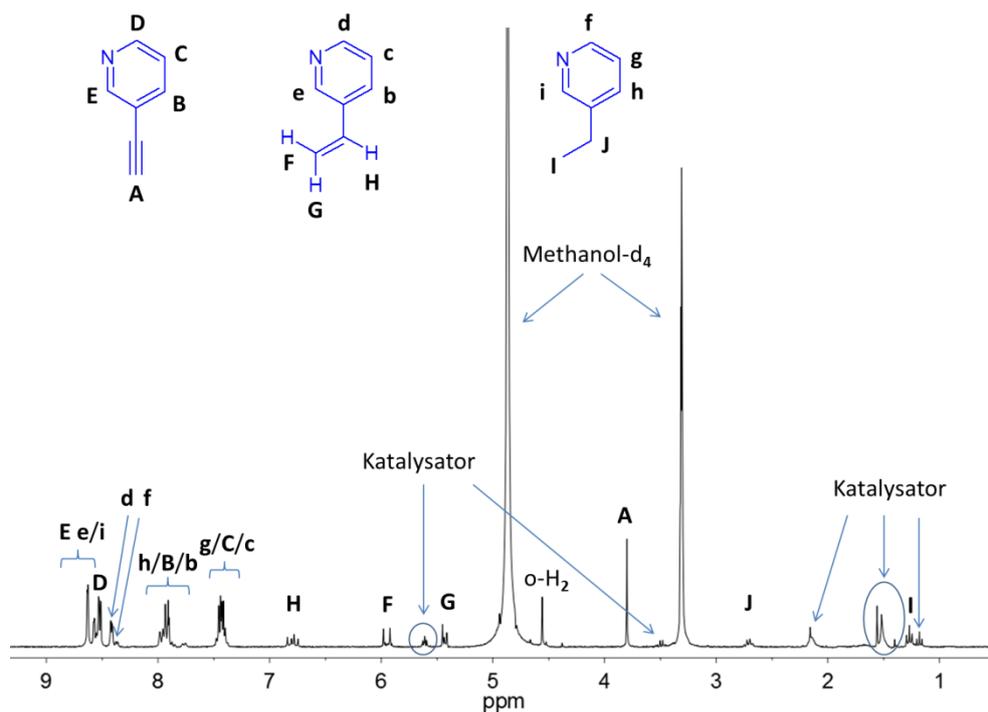


Abbildung 9.42: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des Crabtree-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

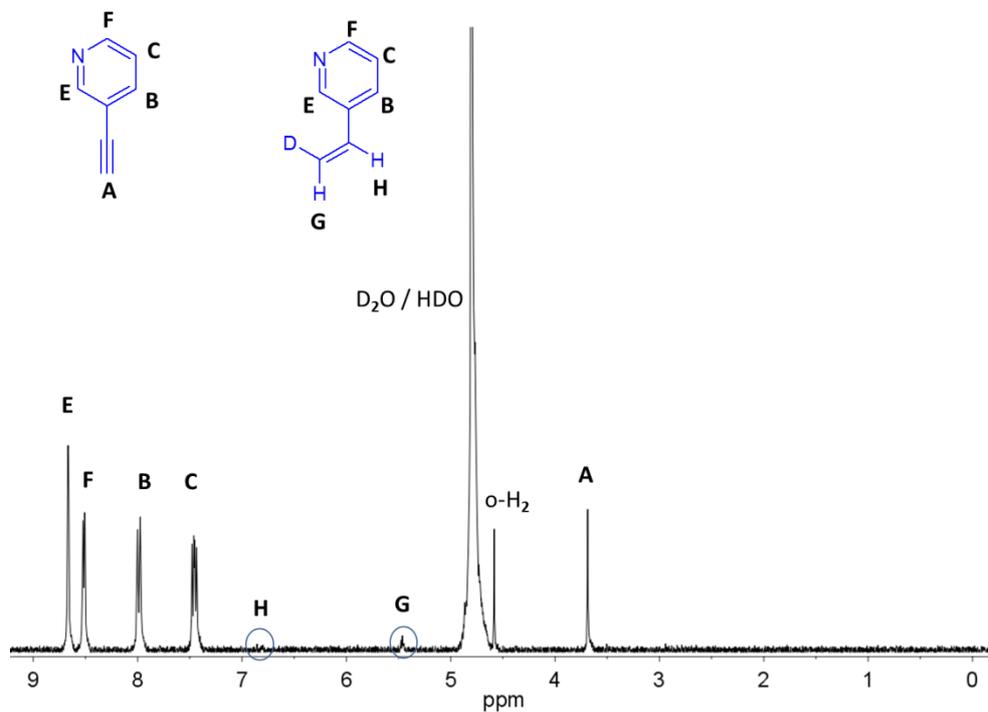


Abbildung 9.43: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in D₂O in Gegenwart des Rh(ppspb)(NBD)BF₄-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Aufgrund des H/D-Austauschs wurde im Produktmolekül Deuterium gegen Wasserstoff ersetzt.

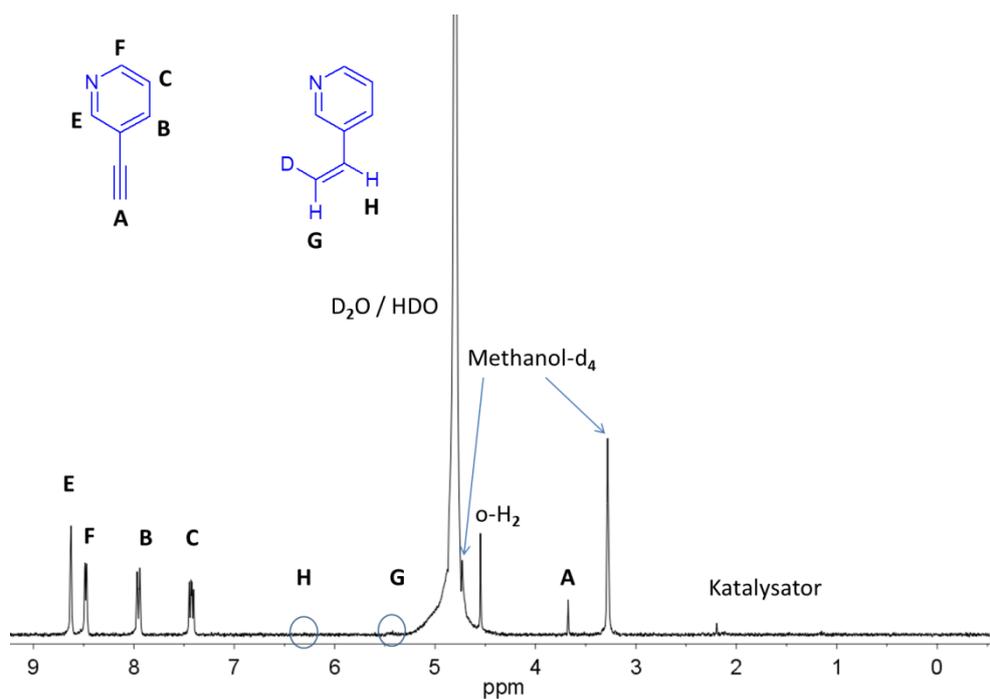


Abbildung 9.44: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in 2 ml D₂O und 0,3 ml Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators mit den Signalzuordnungen. Aufgrund des H/D-Austauschs wurde im Produktmolekül Deuterium gegen Wasserstoff ersetzt.

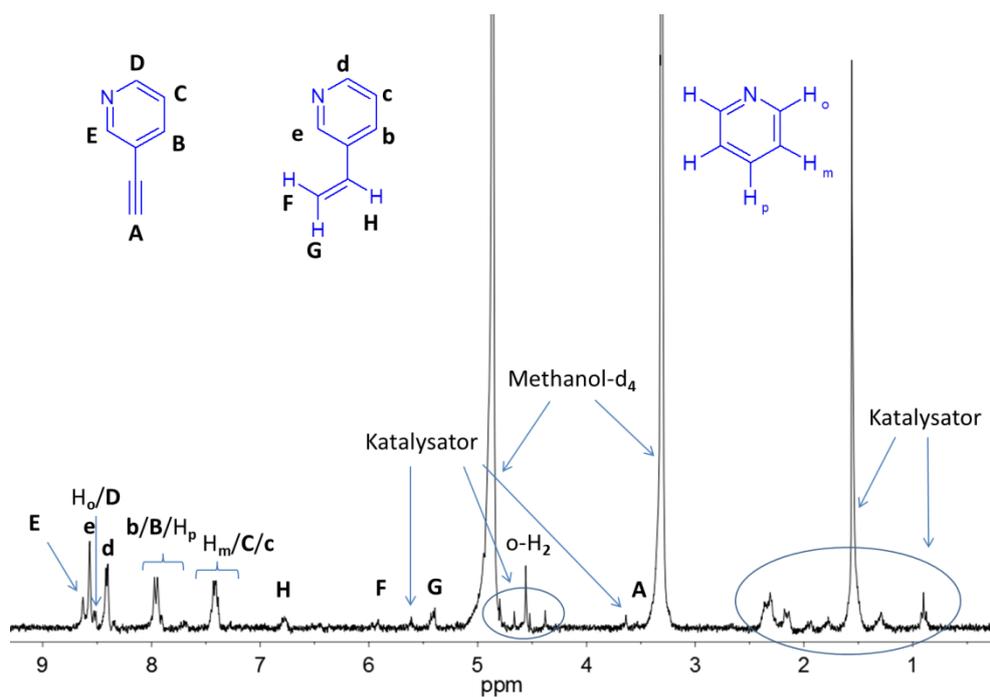


Abbildung 9.45: Thermisches ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) nach der ersten Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

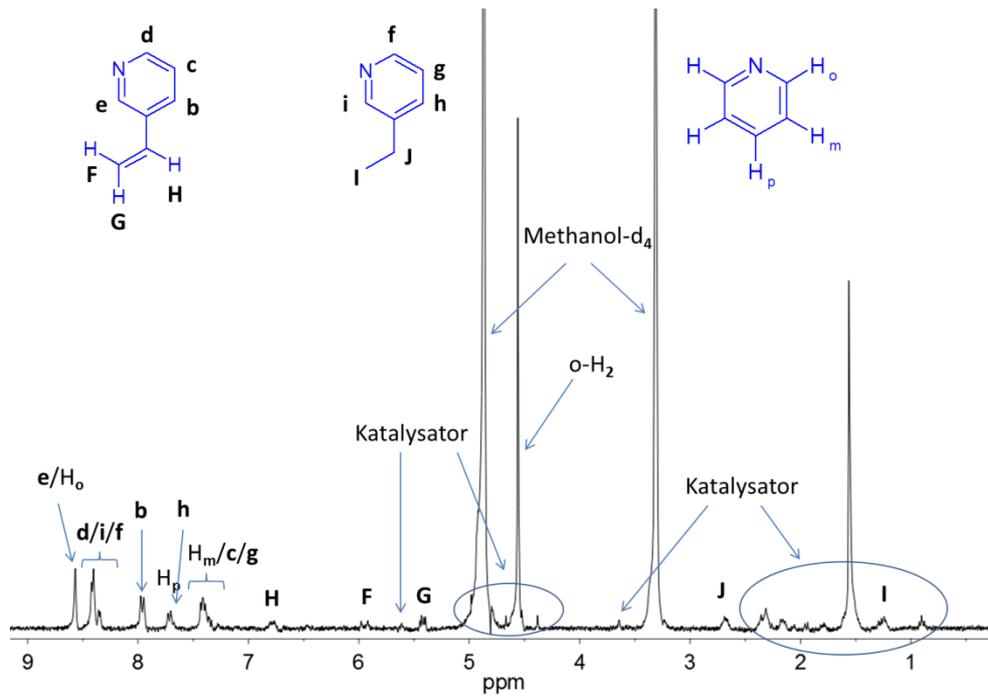


Abbildung 9.46: Thermisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) nach der vierten Hydrierung von 3-Ethynylpyridin in Methanol-d₄ in Gegenwart des IMes-Katalysators mit den Signalzuordnungen.

9.2 Auswertung der Messdaten der Relaxationszeiten

9.2.1 Hyperpolarisation einfacher und anellierter aromatischer Verbindungen

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von Styrol

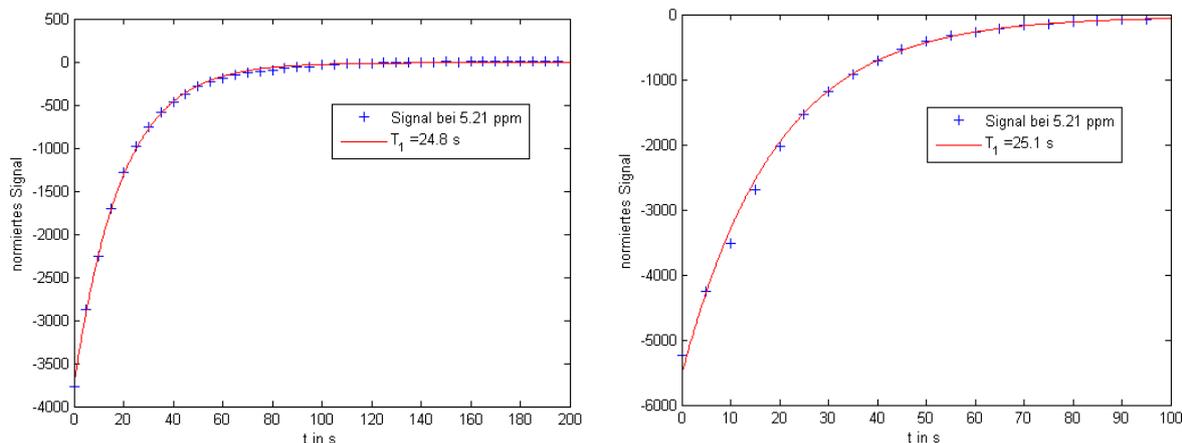


Abbildung 9.47: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,21$ ppm von Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung.

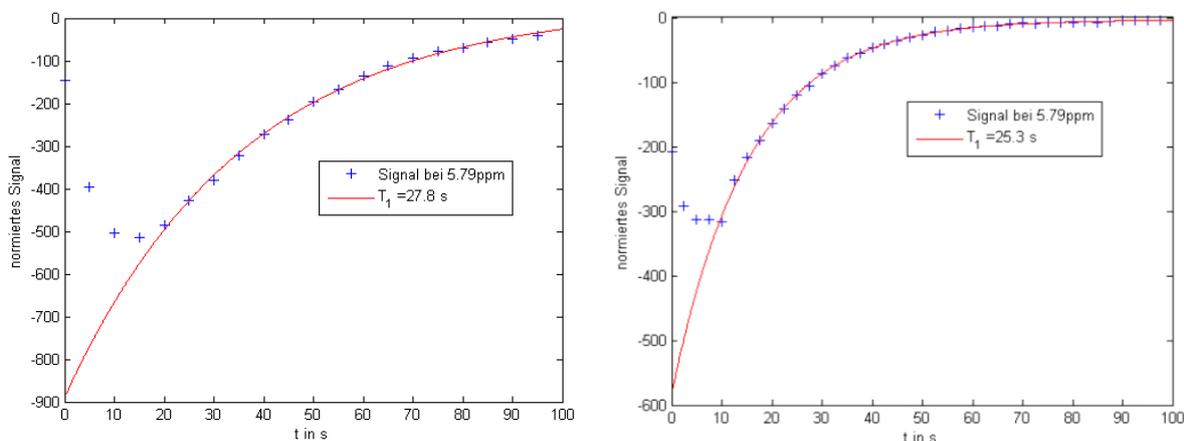


Abbildung 9.48: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,79$ ppm von Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Die ersten drei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.

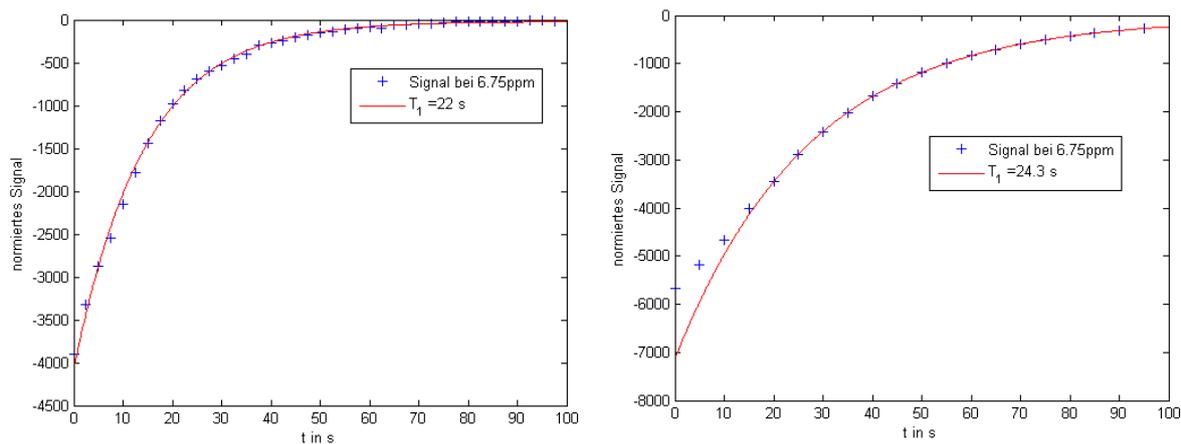


Abbildung 9.49: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 6,75$ ppm von Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Rechts: Die ersten drei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.

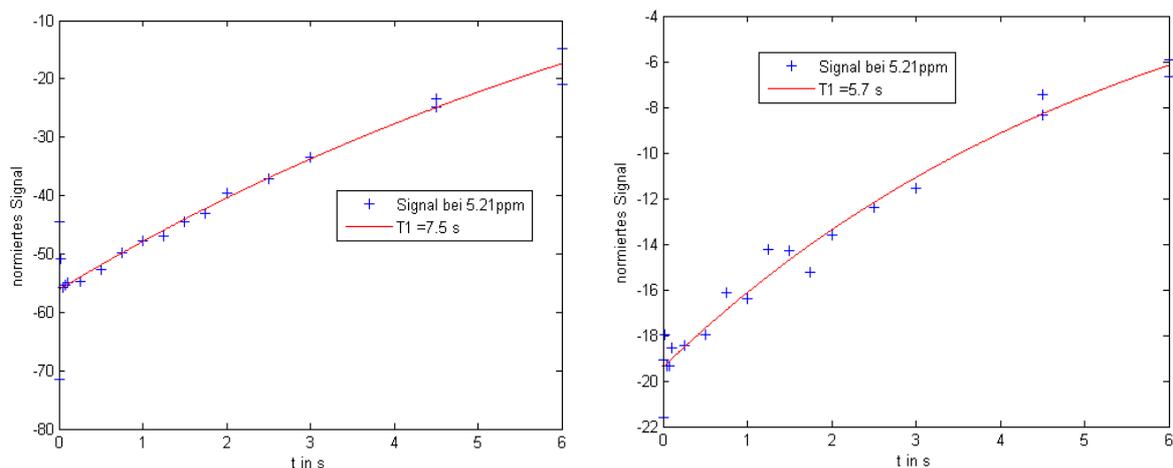


Abbildung 9.50: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,21$ ppm von Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messungen. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

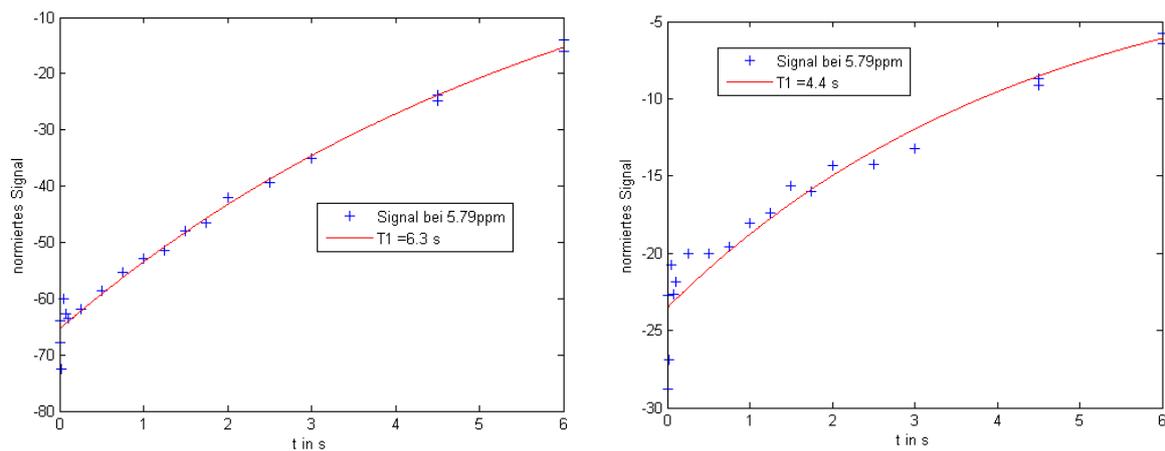


Abbildung 9.51: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,79$ ppm von Styrol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Rechts: Die ersten sechs Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 2-Vinylnaphthalin

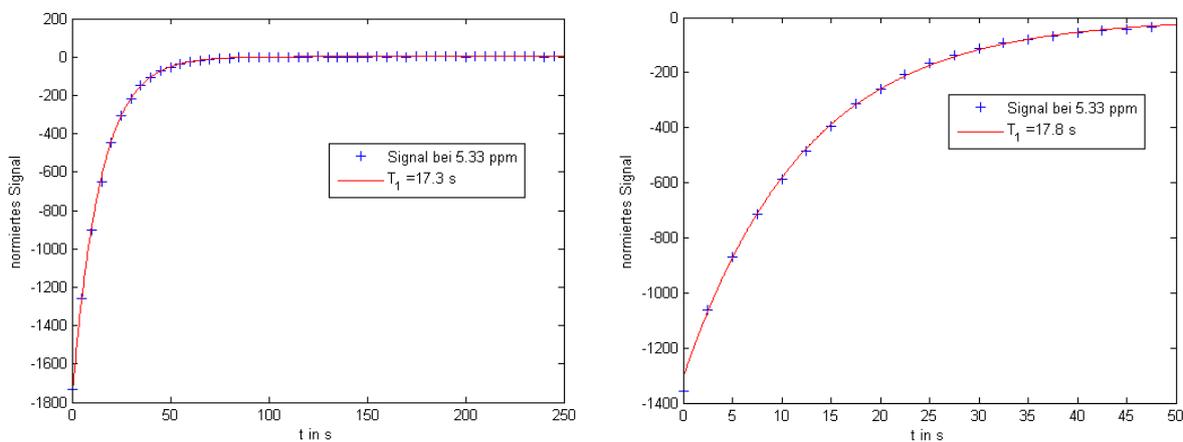


Abbildung 9.52: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,33$ ppm von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung.

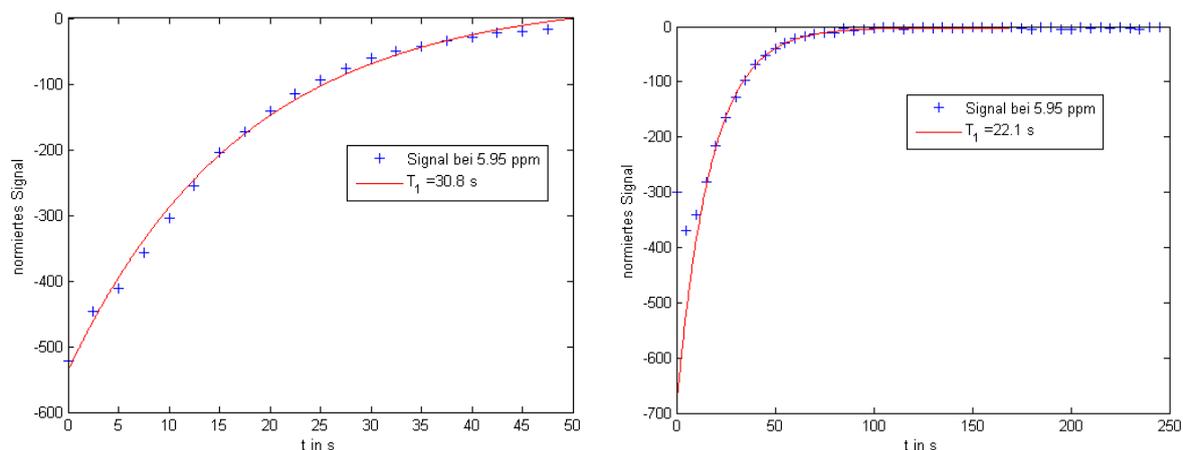


Abbildung 9.53: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,95 \text{ ppm}$ von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Links: Die ersten zwei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.

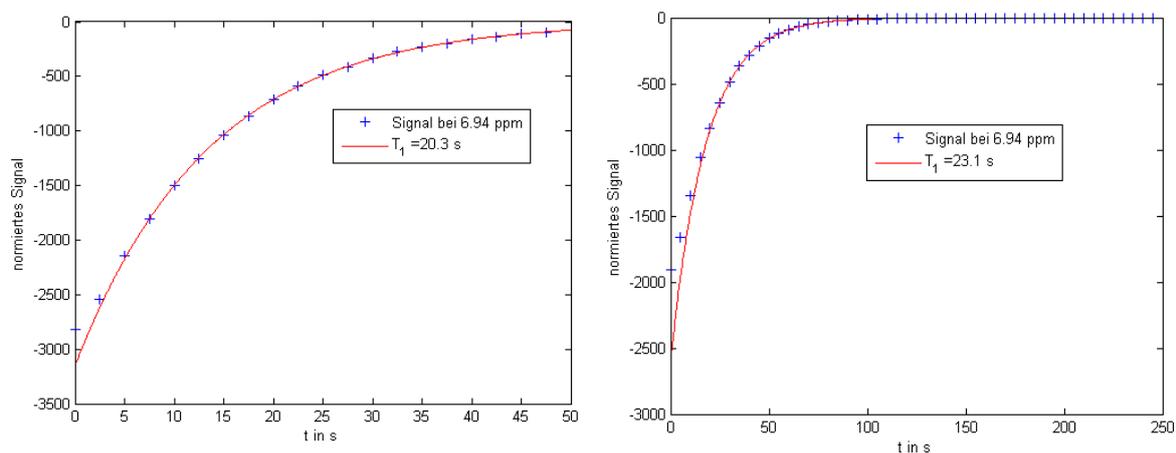


Abbildung 9.54: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH -Gruppe bei $\delta = 6,94 \text{ ppm}$ von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung.

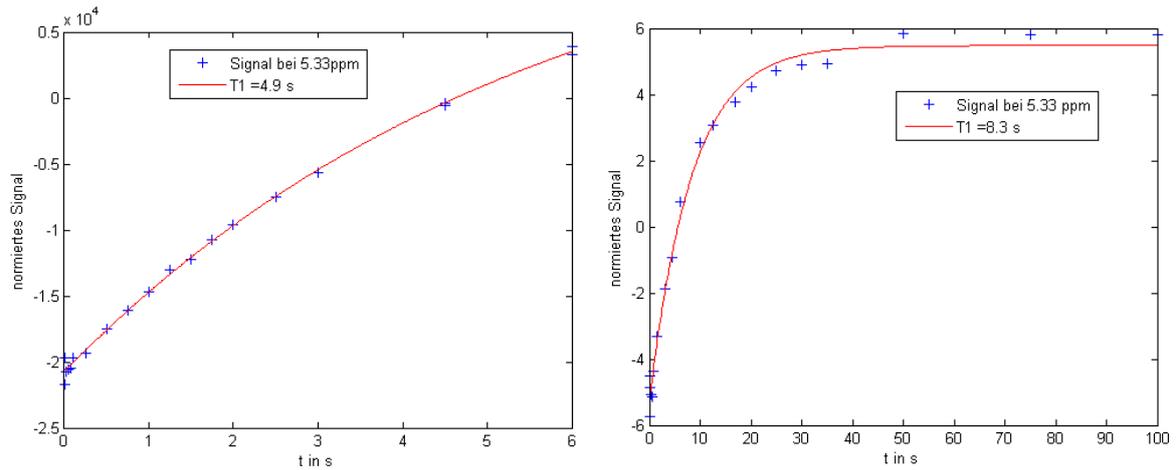


Abbildung 9.55: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,33$ ppm von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

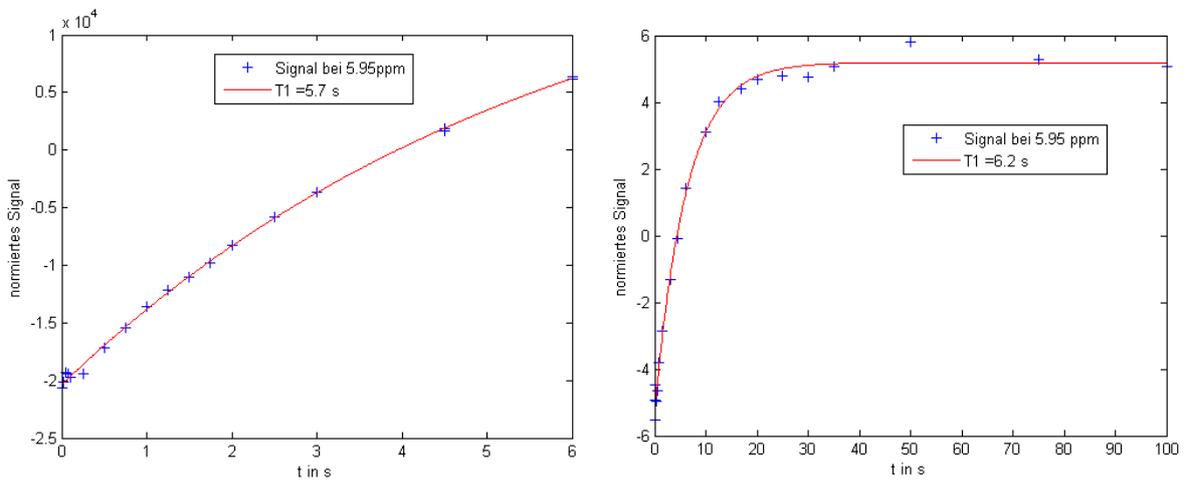


Abbildung 9.60: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,95$ ppm von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

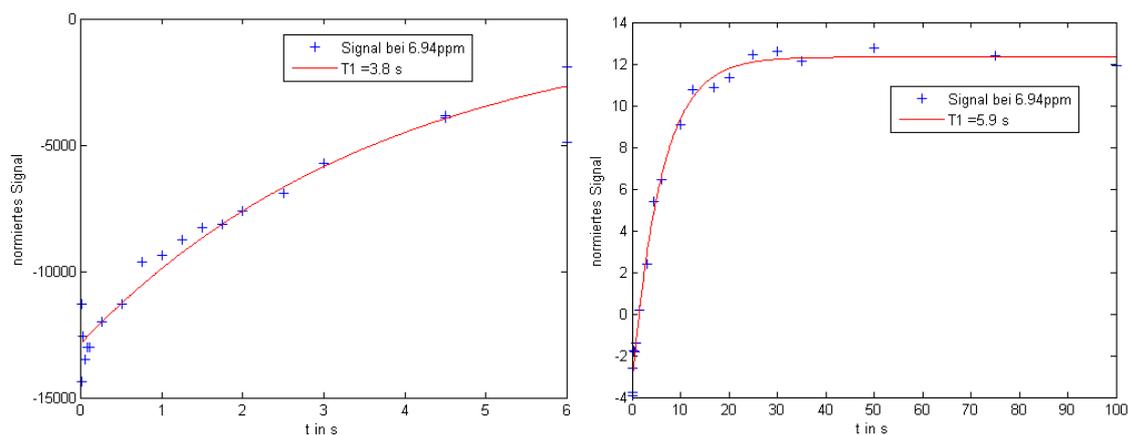


Abbildung 9.61: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 6,94$ ppm von 2-Vinylnaphthalin in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 9-Ethylphenanthren

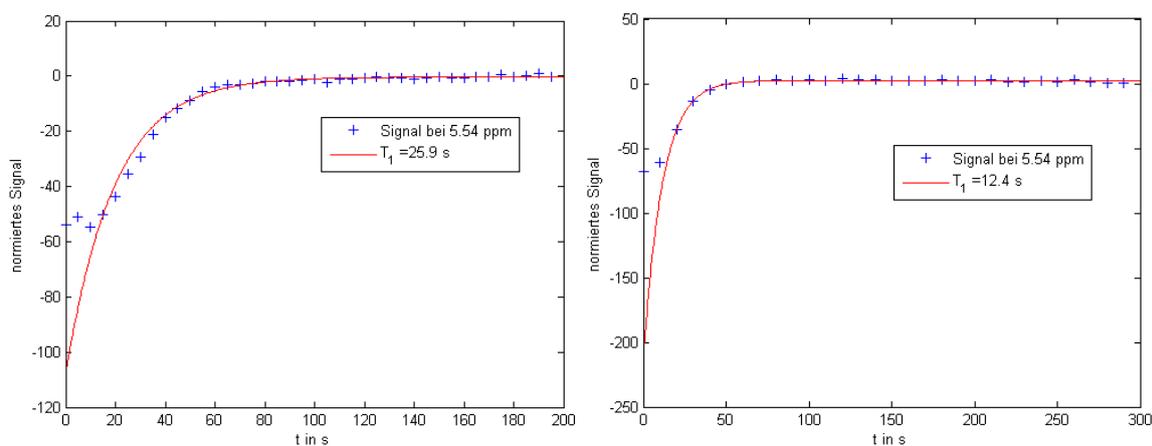


Abbildung 9.62: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,54$ ppm von 9-Ethylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Die ersten zwei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.

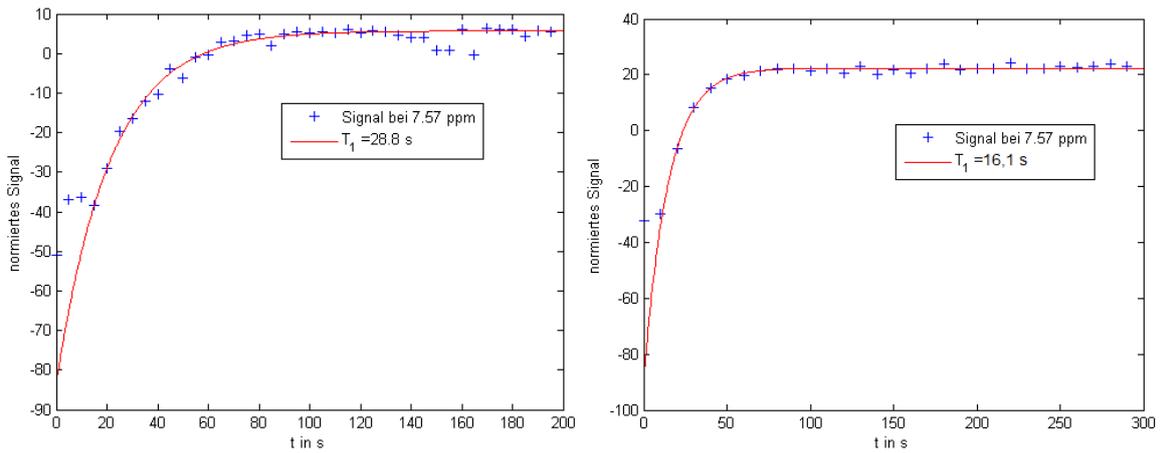


Abbildung 9.63: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 7,57$ ppm von 9-Ethylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Links: Die ersten zwei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

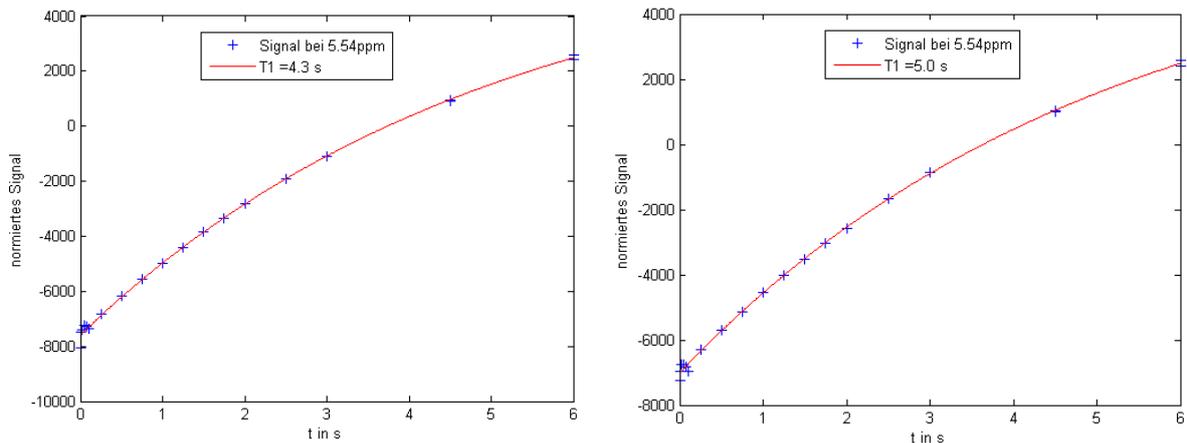


Abbildung 9.64: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,54$ ppm von 9-Ethylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

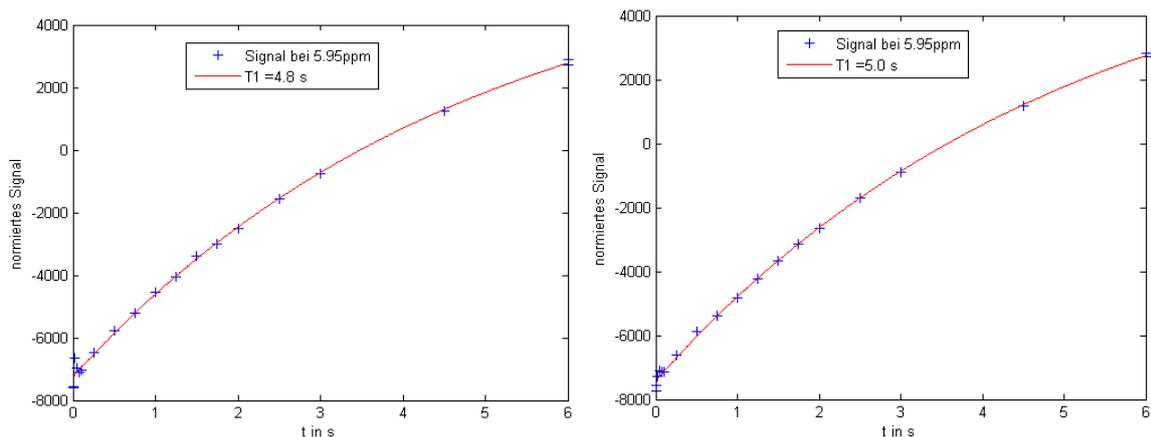


Abbildung 9.65: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,95$ ppm von 9-Ethylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

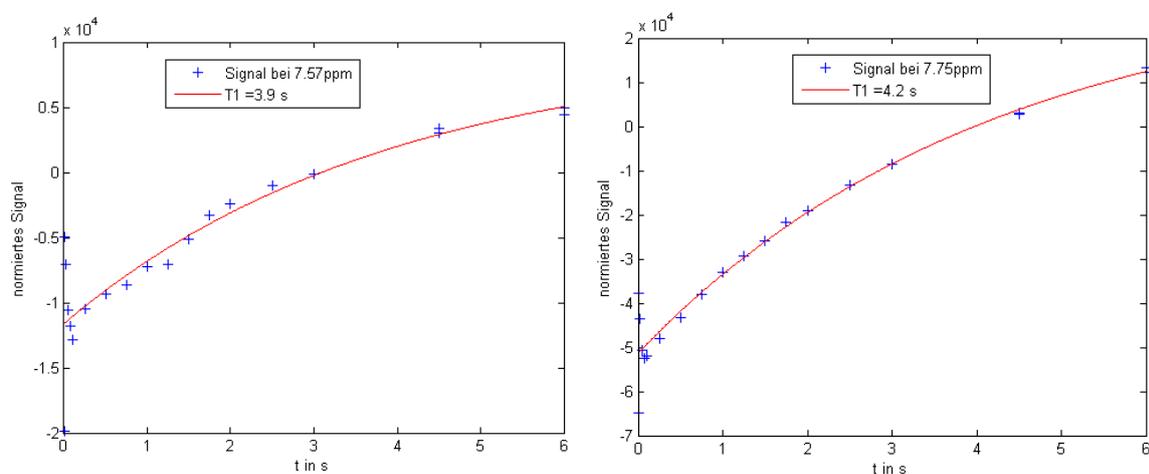


Abbildung 9.66: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH -Gruppe bei $\delta = 7,57$ ppm von 9-Ethylphenanthren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 1-Vinylpyren

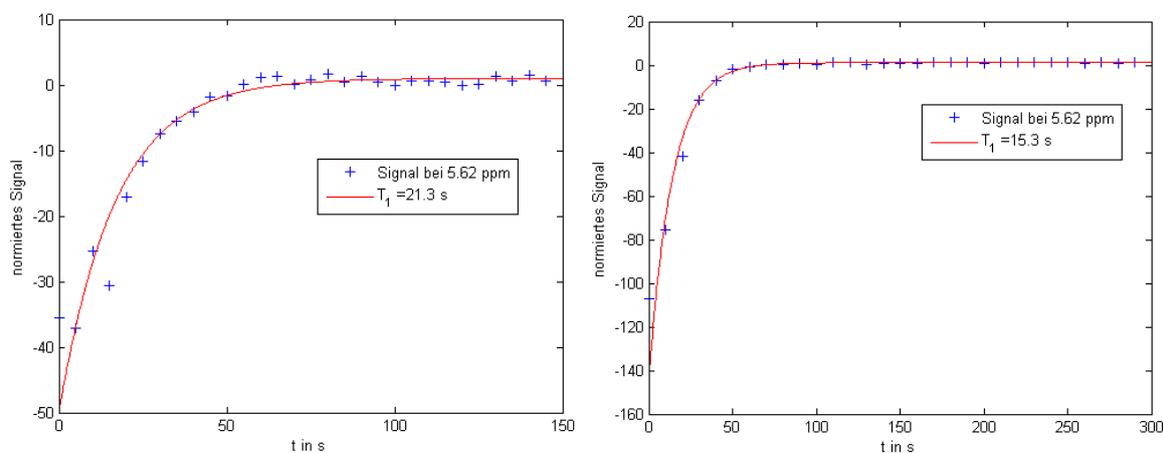


Abbildung 9.67: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,62$ ppm von 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

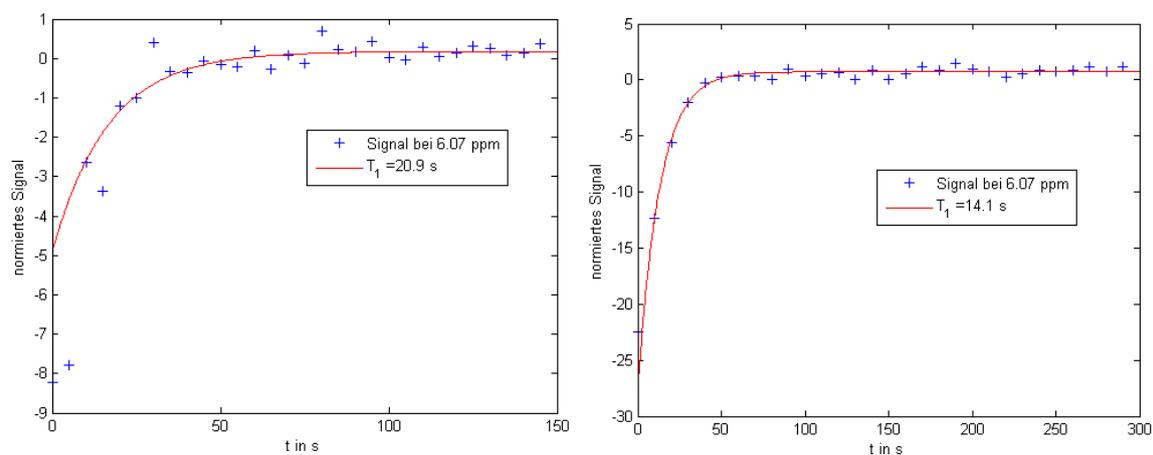


Abbildung 9.68: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 6,07$ ppm von 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messergebnisse.

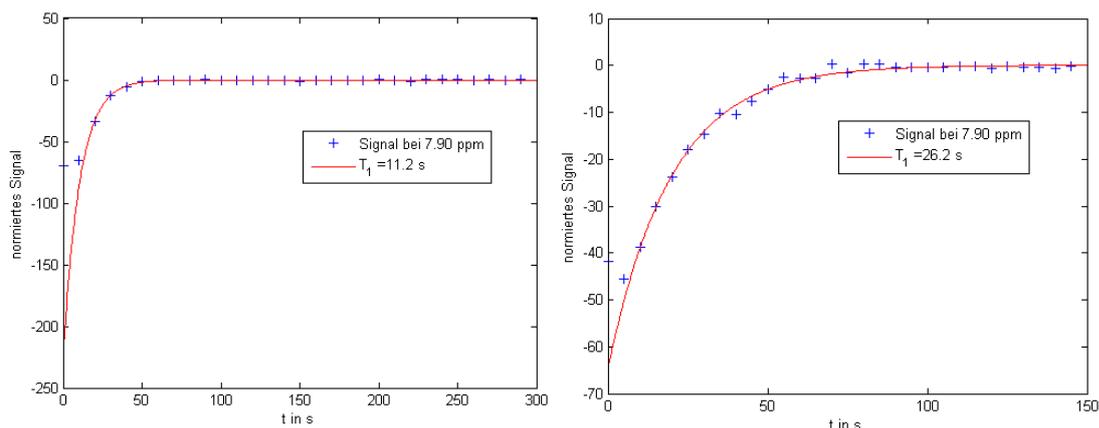


Abbildung 9.69: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 7,90$ ppm von 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Die ersten zwei Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen.

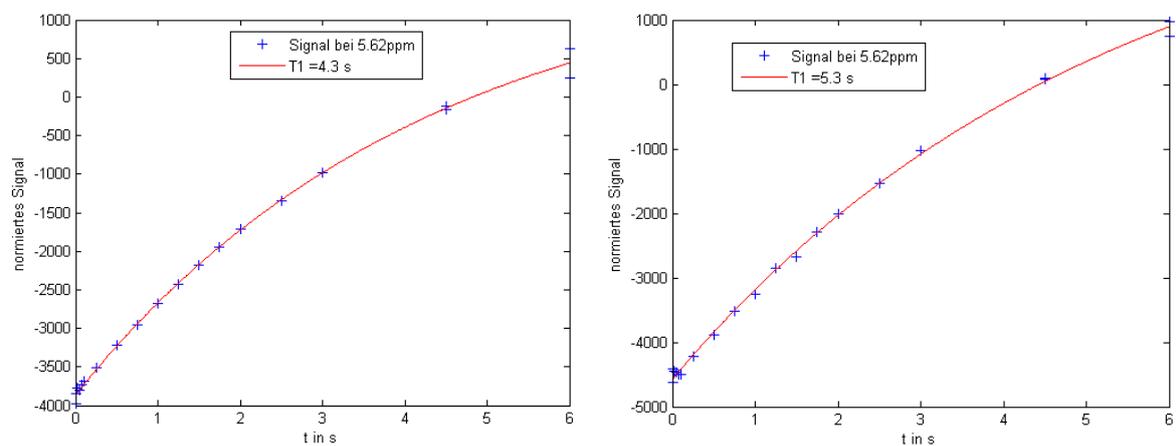


Abbildung 9.70: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,62$ ppm von 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

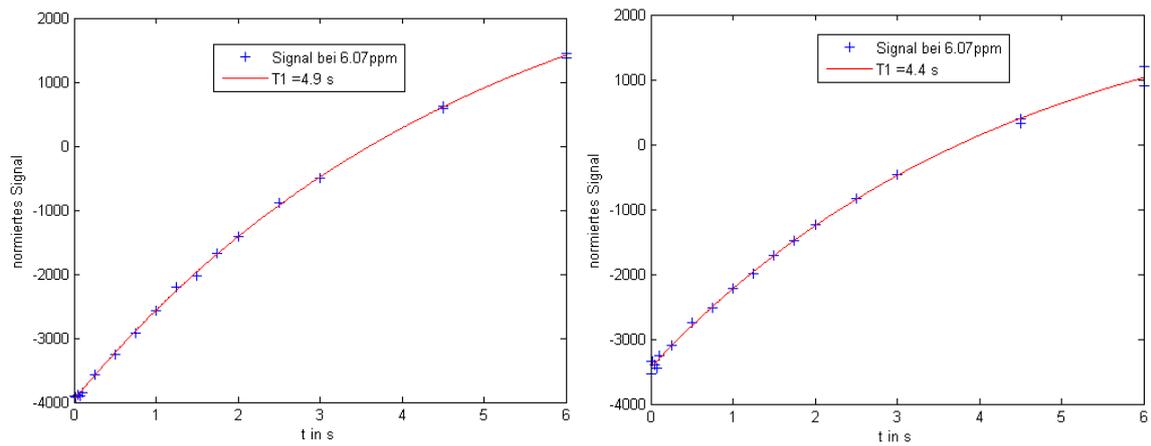


Abbildung 9.71: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 6,07$ ppm von 1-Vinylpyren in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

9.2.2 Hyperpolarisation von Steroidverbindungen

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von Estradiol

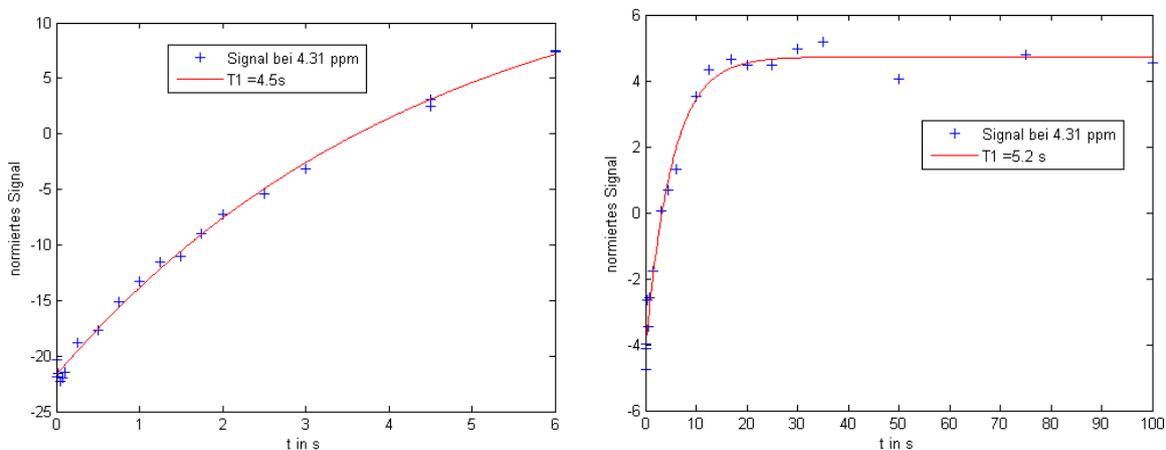


Abbildung 9.72: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 4,31$ ppm des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

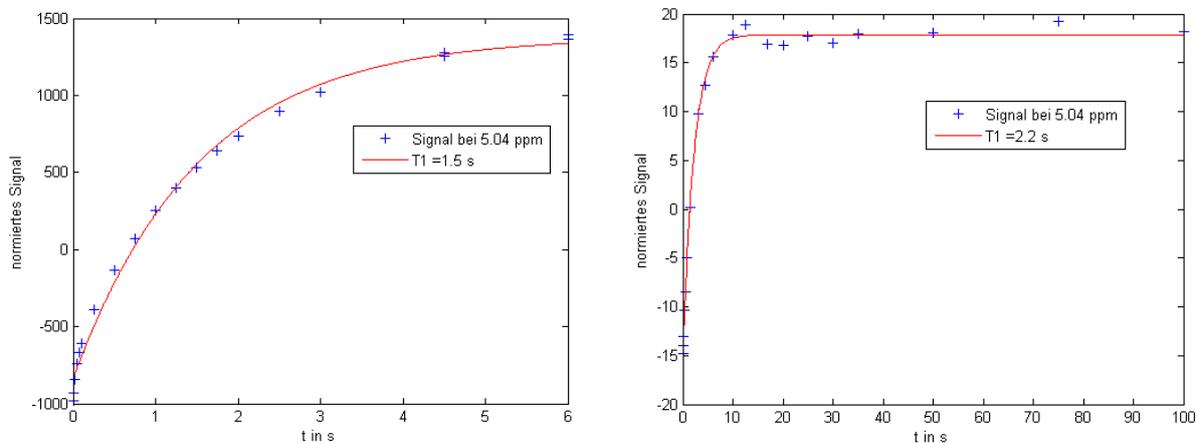


Abbildung 9.73: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,04$ ppm des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

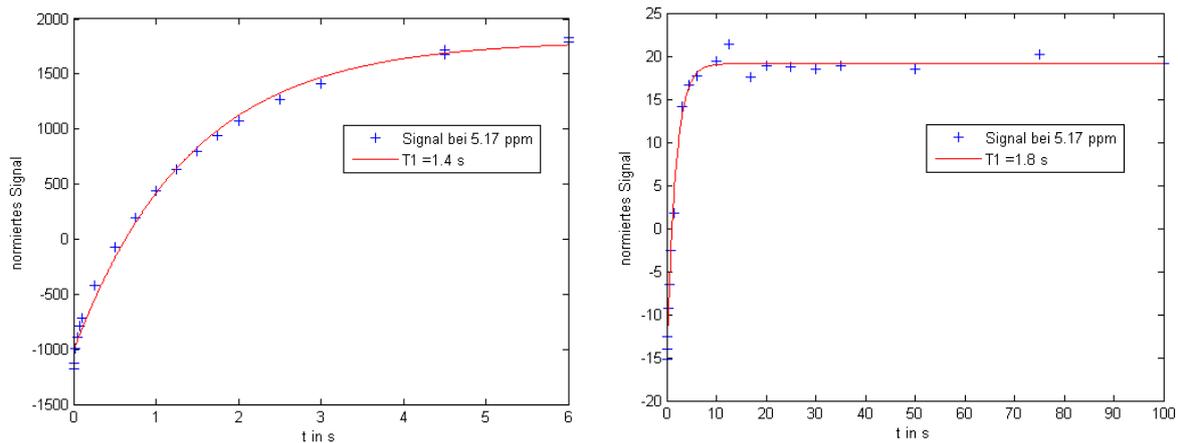


Abbildung 9.74: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,17$ ppm des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

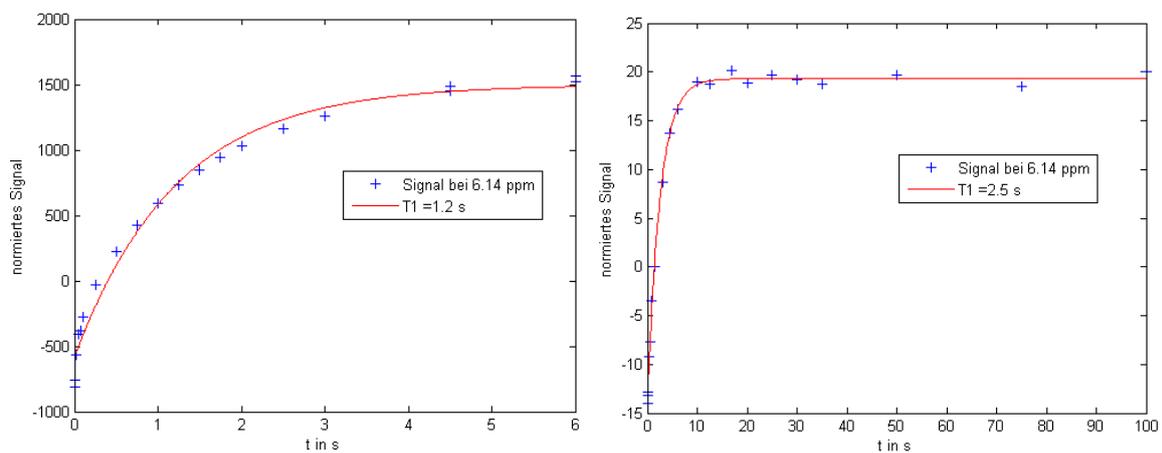


Abbildung 9.75: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeit des thermischen Signals der CH -Gruppe bei $\delta = 6,14$ ppm des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

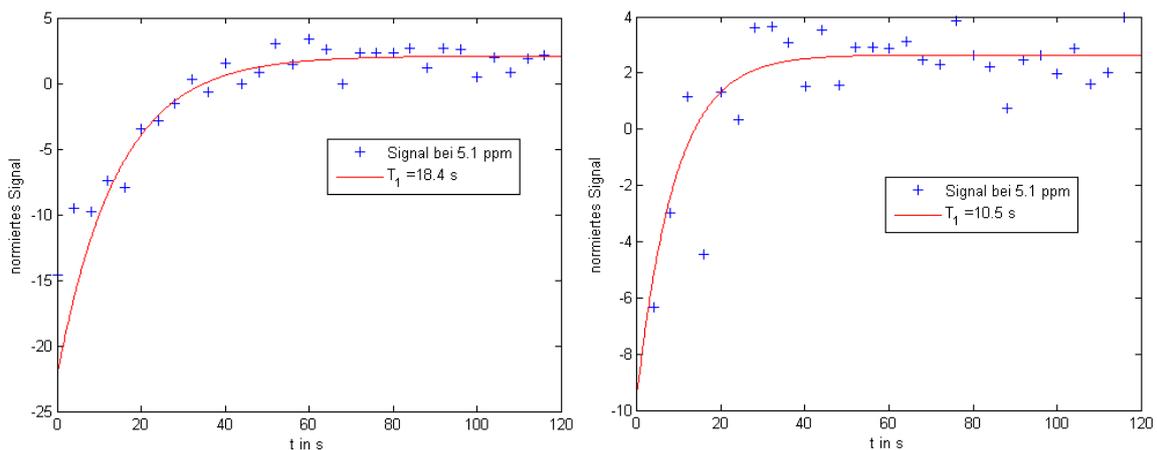


Abbildung 9.76: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,17$ ppm und $\delta = 5,17$ ppm des 19-Nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-in-3,17-diol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von β -Sitosterin

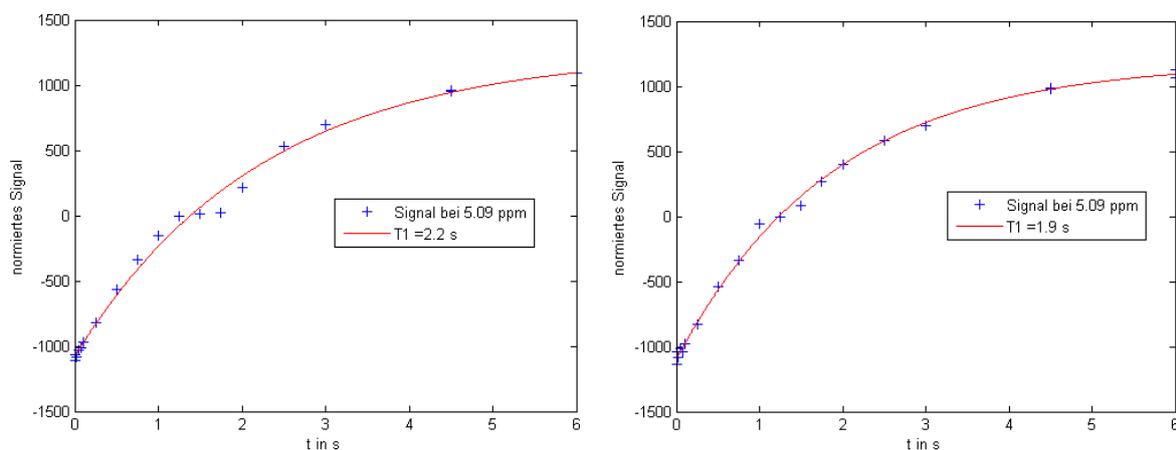


Abbildung 9.77: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH -Gruppe bei $\delta = 5,09$ ppm des (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

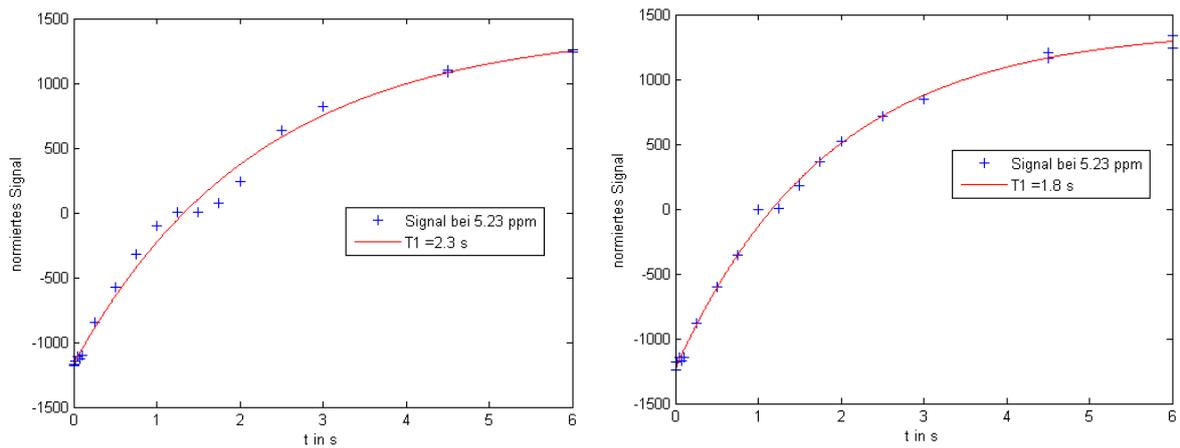


Abbildung 9.79: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 5,23$ ppm des (3 β ,22E)-Stigmasta-5,22-dien-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des [Rh(dppb)(COD)]BF $_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

9.2.3 Hyperpolarisation von Bis(phenylethynyl)benzenderivaten

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol

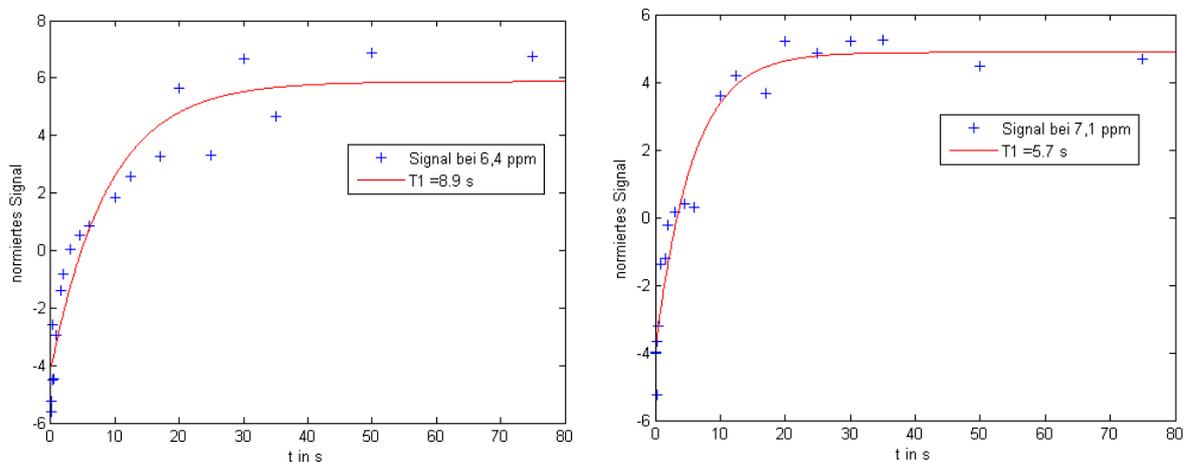


Abbildung 9.80: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH-Gruppe bei $\delta = 6,4$ ppm und der CH-Gruppe bei $\delta = 7,1$ ppm des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

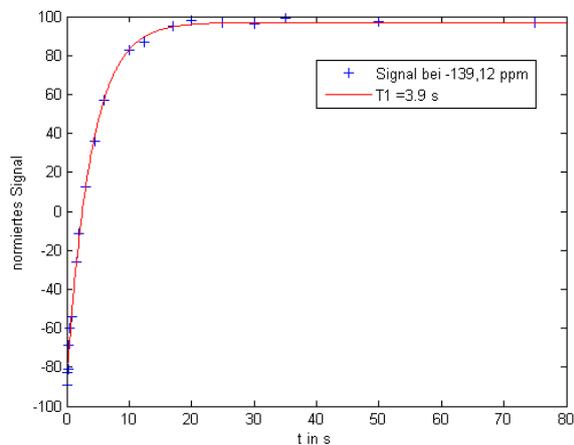


Abbildung 9.81: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeit des thermischen Signals der symmetrischen CF-Gruppen ($\delta = -139,12$ ppm) des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

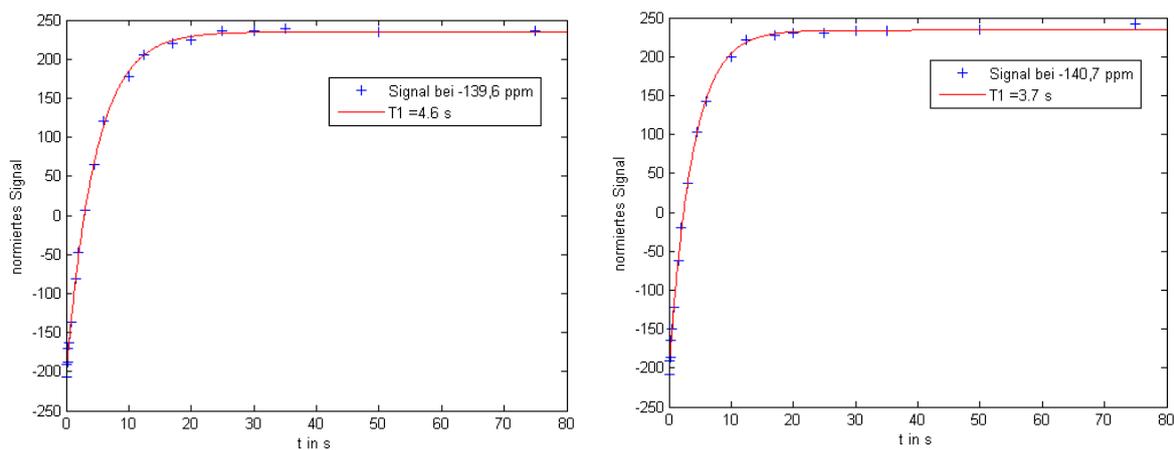


Abbildung 9.82: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CF-Gruppe ($\delta = -139,6$ ppm) und der CF-Gruppe ($\delta = -140,7$ ppm) des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

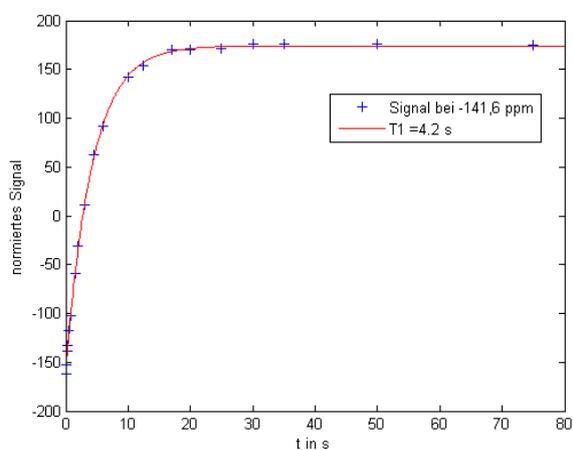


Abbildung 9.83: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeit des thermischen Signals der symmetrischen CF-Gruppen ($\delta = -141,6$ ppm) des 1,2,4,5-Tetrafluor-3,6-bis(phenylethynyl)benzol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators Inversion-Recovery-Messung.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol

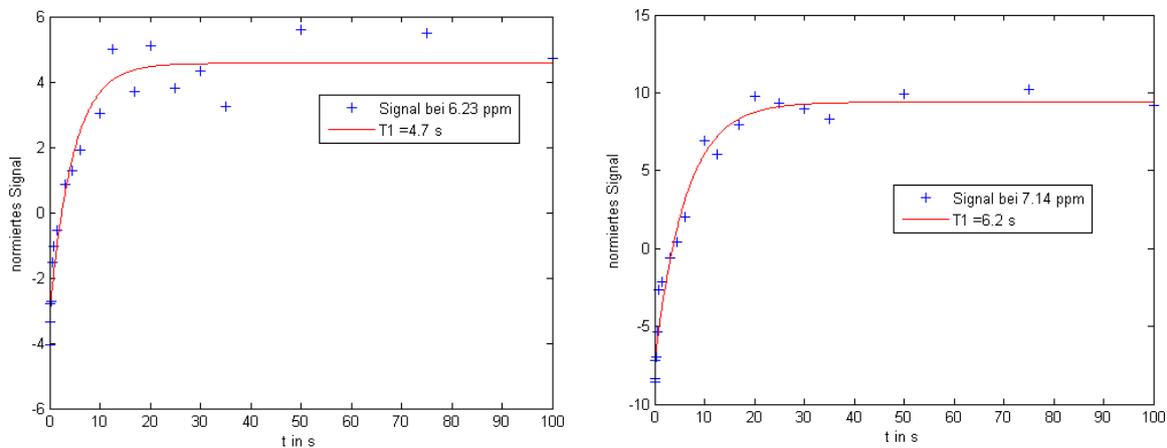


Abbildung 9.84: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH-Gruppe bei $\delta = 6,23$ ppm und der CH-Gruppe bei $\delta = 7,14$ ppm des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

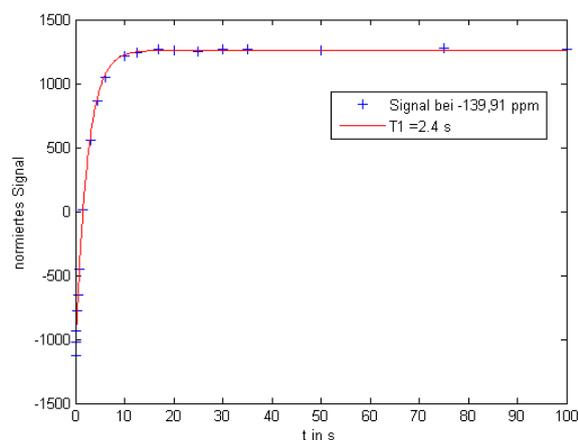


Abbildung 9.88: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeit des thermischen Signals der symmetrischen CF-Gruppen ($\delta = -139,91$ ppm) des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

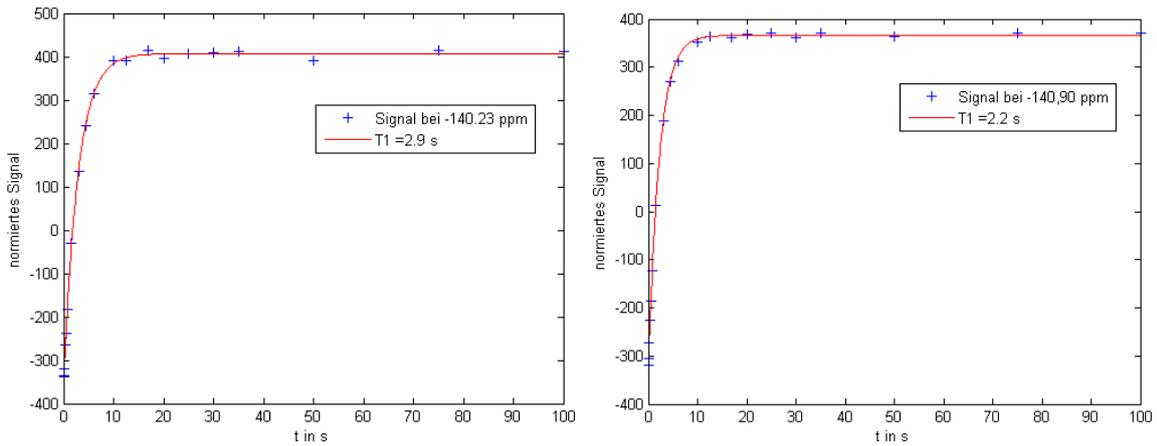


Abbildung 9.89: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CF-Gruppe bei $\delta = -140,23$ ppm und der CF-Gruppe bei $\delta = -140,9$ ppm des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

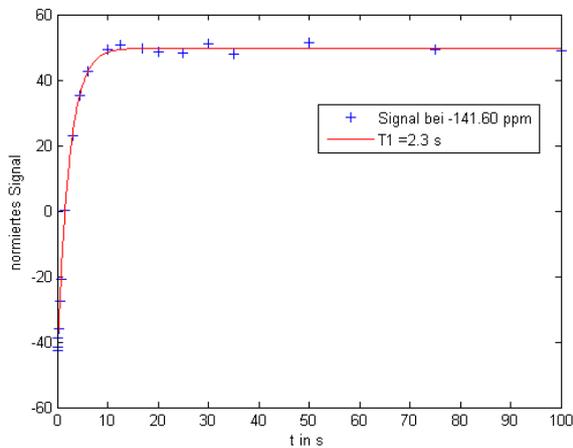


Abbildung 9.90: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeit des thermischen Signals der symmetrischen CF-Gruppen ($\delta = -141,6$ ppm) des 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindiy]diphenol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

9.2.4 Hyperpolarisation von Valproat und strukturell ähnliche Verbindungen

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 4-Pentensäure

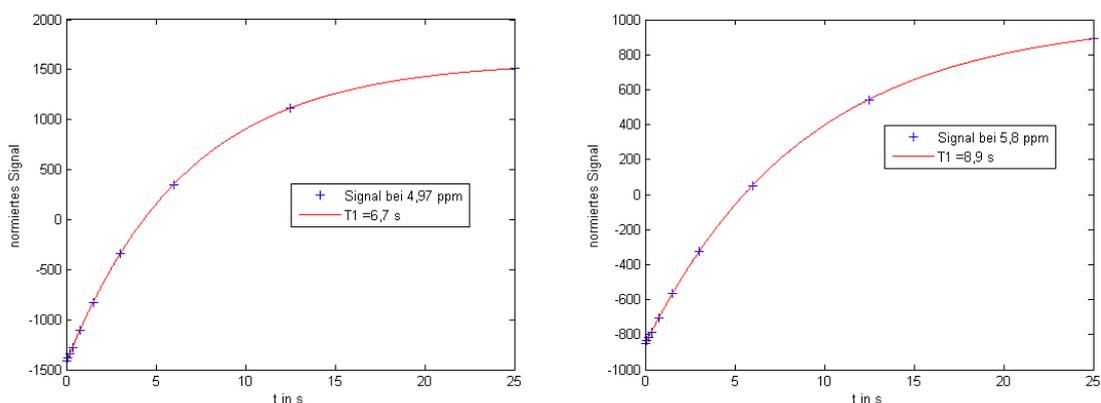


Abbildung 9.91: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 4,97$ ppm) und der CH-Gruppe ($\delta = 5,83$ ppm) der 4-Pentensäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

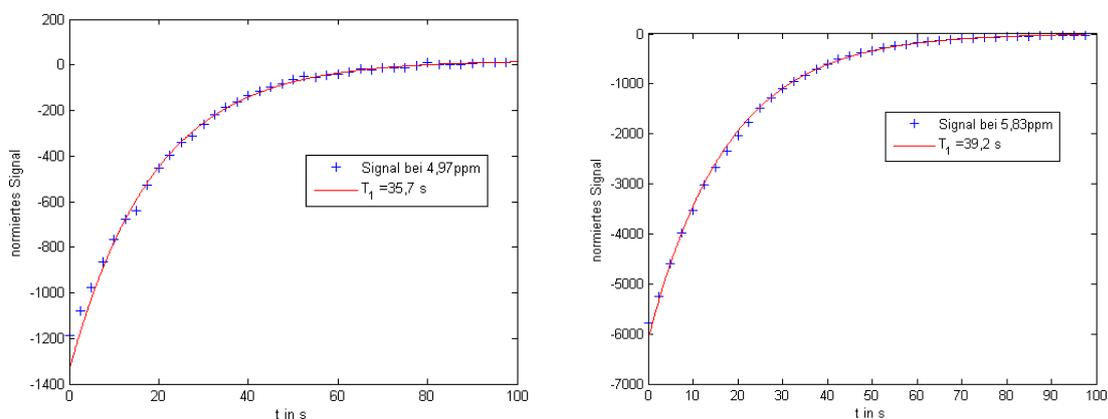


Abbildung 9.92: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der hyperpolarisierten Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 4,97$ ppm) und der CH-Gruppe ($\delta = 5,83$ ppm) der 4-Pentensäure in Ethanol- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung.

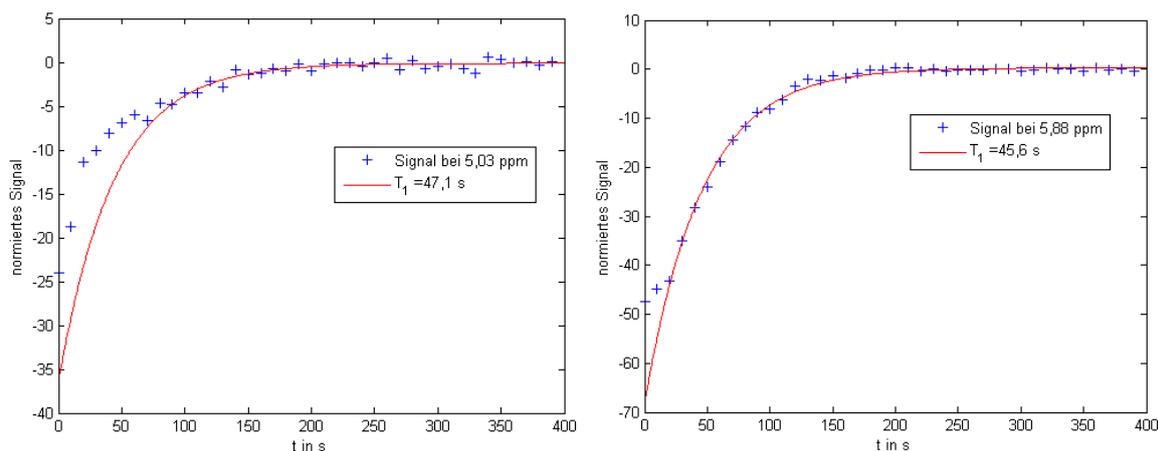


Abbildung 9.93: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der hyperpolarisierten Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,03$ ppm) und der CH -Gruppe ($\delta = 5,88$ ppm) der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Messung in einem NMR-Röhrchen mit 5 mm Durchmesser. Links: Die ersten sieben Messpunkte wurden aus der Berechnung der Relaxationszeiten herausgelassen. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

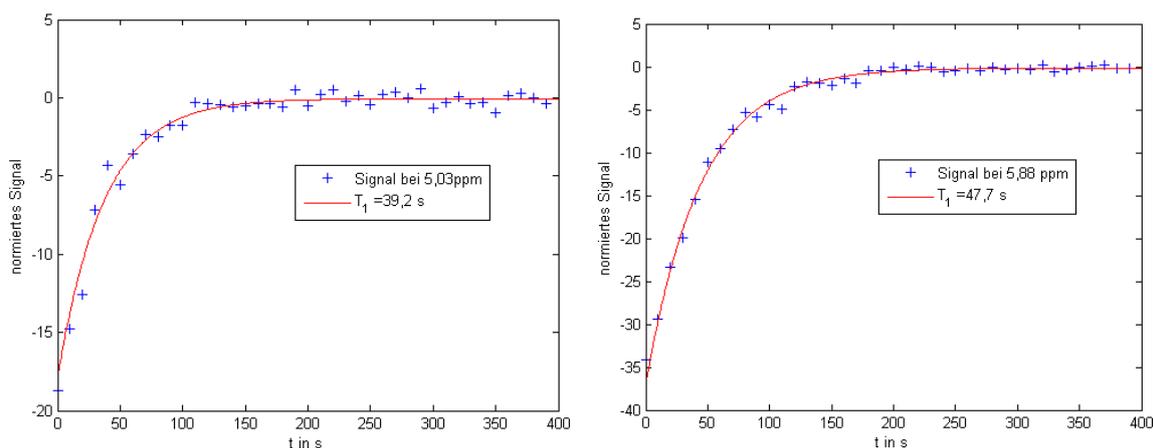


Abbildung 9.94: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der hyperpolarisierten Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,03$ ppm) und der CH -Gruppe ($\delta = 5,88$ ppm) der 4-Pentensäure in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Messung in einem NMR-Röhrchen mit 5 mm Durchmesser nachdem der Druck im NMR-Röhrchen abgelassen wurde. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

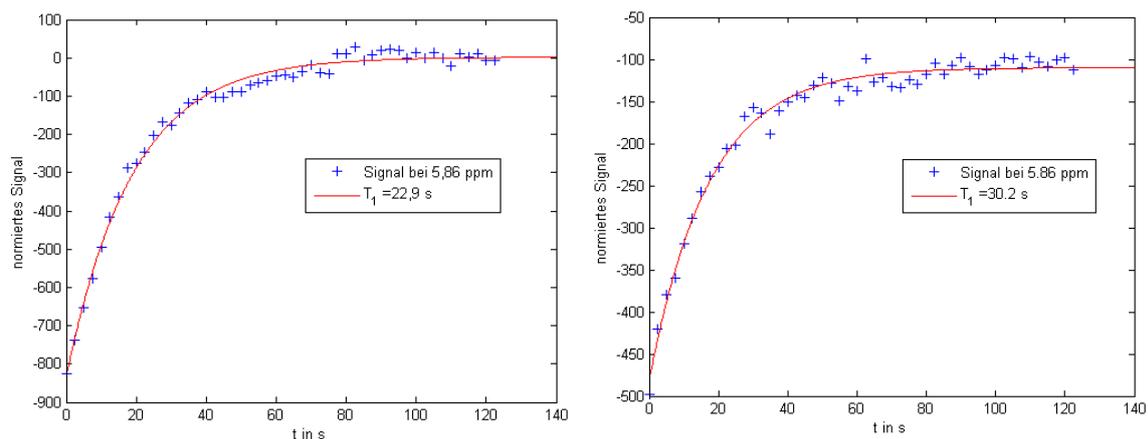


Abbildung 9.95: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeit des hyperpolarisierten Signals der CH-Gruppe ($\delta = 5,86$ ppm) der 4-Pentensäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3)_3 \cdot 3\text{Na}^+$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

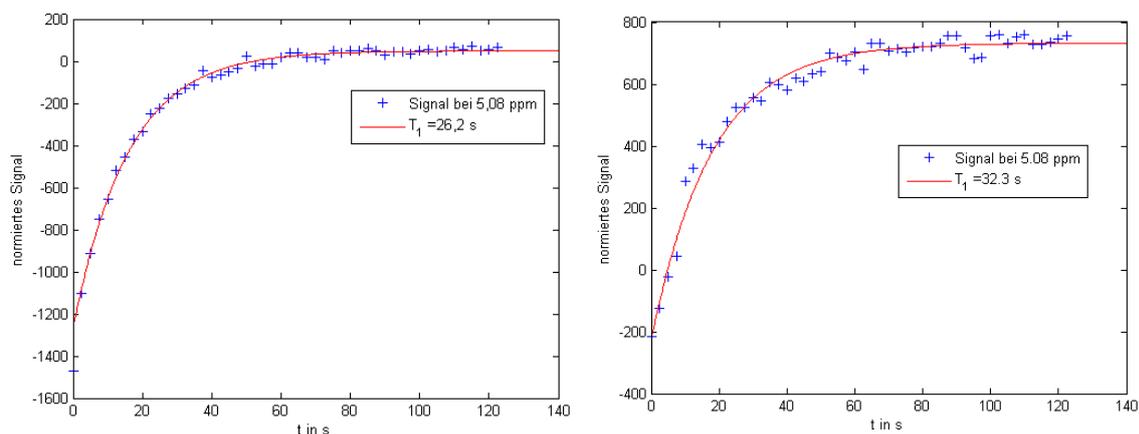


Abbildung 9.96: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des hyperpolarisierten Signals der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,08$ ppm) der 4-Pentensäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3)_3 \cdot 3\text{Na}^+$ -Katalysators mittels Look-Locker-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

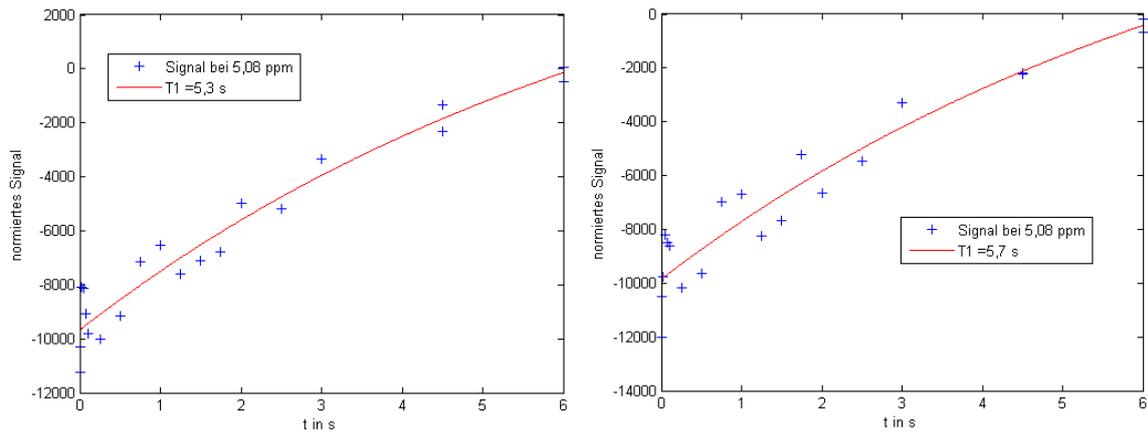


Abbildung 9.97: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH_2 -Gruppe ($\delta = 5,08$ ppm) der 4-Pentensäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3)_3 \cdot 3\text{Na}^+$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

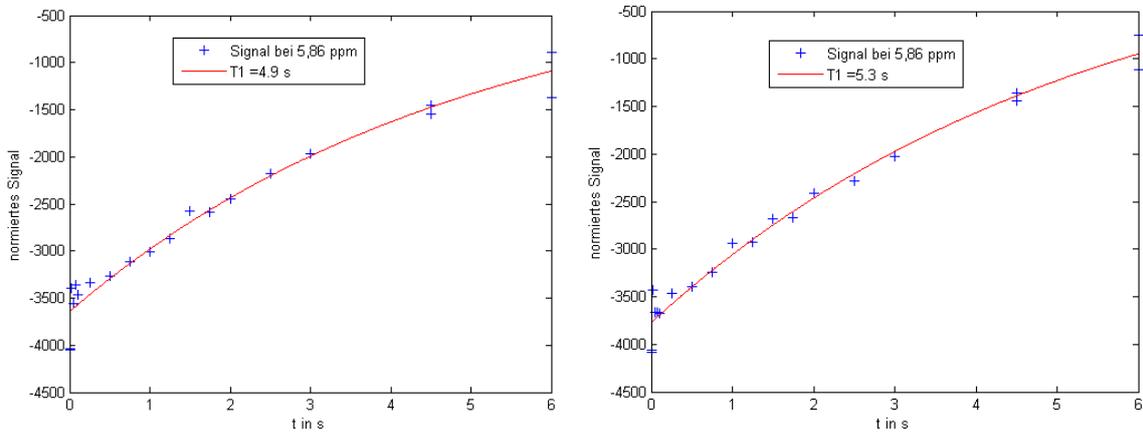


Abbildung 9.99: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten des thermischen Signals der CH -Gruppe ($\delta = 5,86$ ppm) der 4-Pentensäure in D_2O in Gegenwart des $\text{RhCl}(\text{P}(\text{PhSO}_3^-)_3)_3 \cdot 3\text{Na}^+$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

9.2.5 Polarisation durch Hydrierung mehrerer ungesättigter Bindungen in einem Molekül

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid

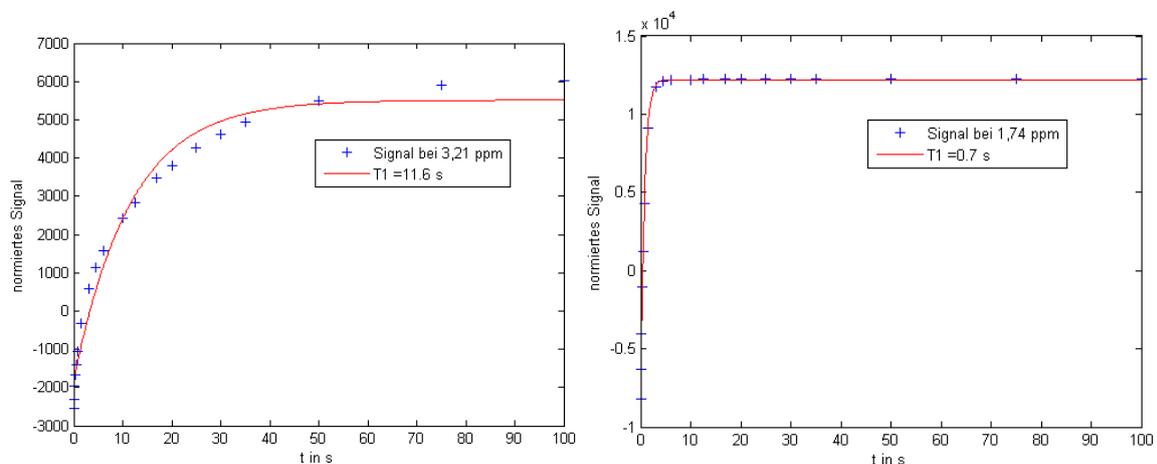


Abbildung 9.100: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH-Gruppe bei $\delta = 3,21$ ppm und der CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1,74$ ppm des 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

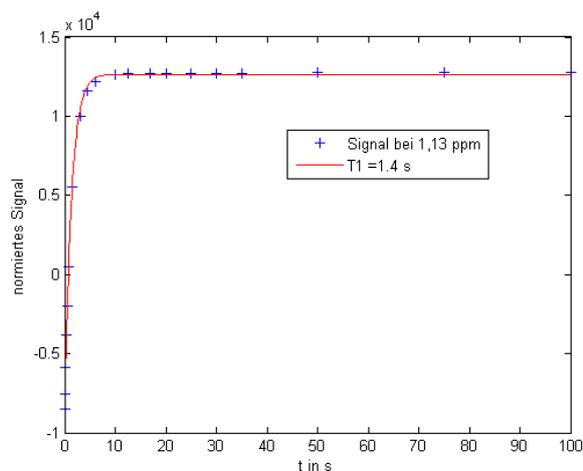


Abbildung 9.101: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeit des thermischen Signals der CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1,13$ ppm des 3-Methyl-1-pentin-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

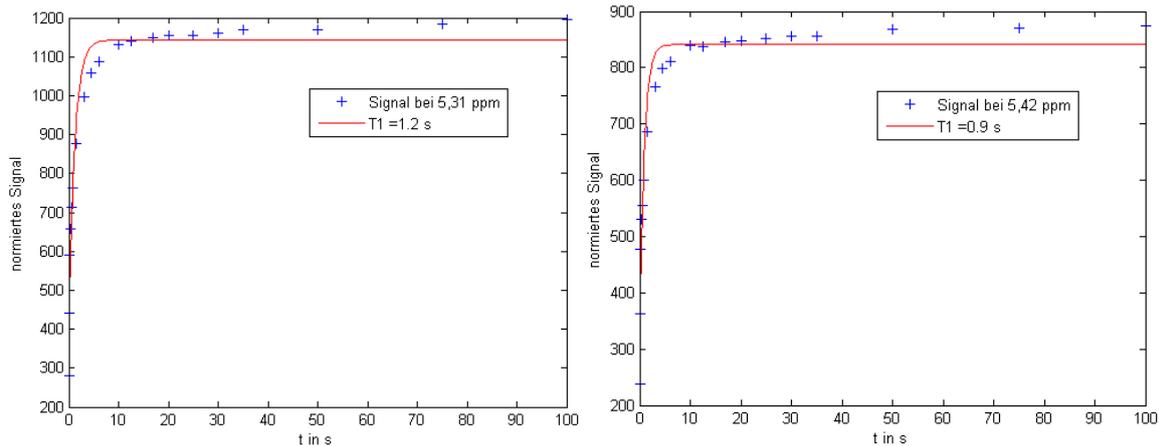


Abbildung 9.102: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,31$ ppm und bei $\delta = 5,42$ ppm des 3-Methyl-1-penten-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung. Aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt es zu starken Variationen der Messpunkte.

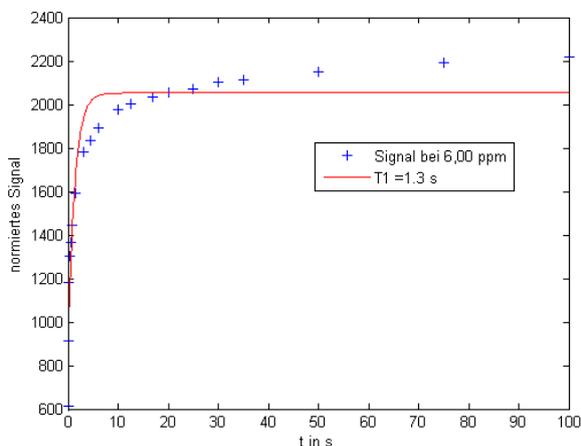


Abbildung 9.103: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeit des thermischen Signals der CH-Gruppe bei $\delta = 6,00$ ppm des 3-Methyl-1-penten-3-aminhydrochlorid in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 3-Methyl-1-pentin-3-ol

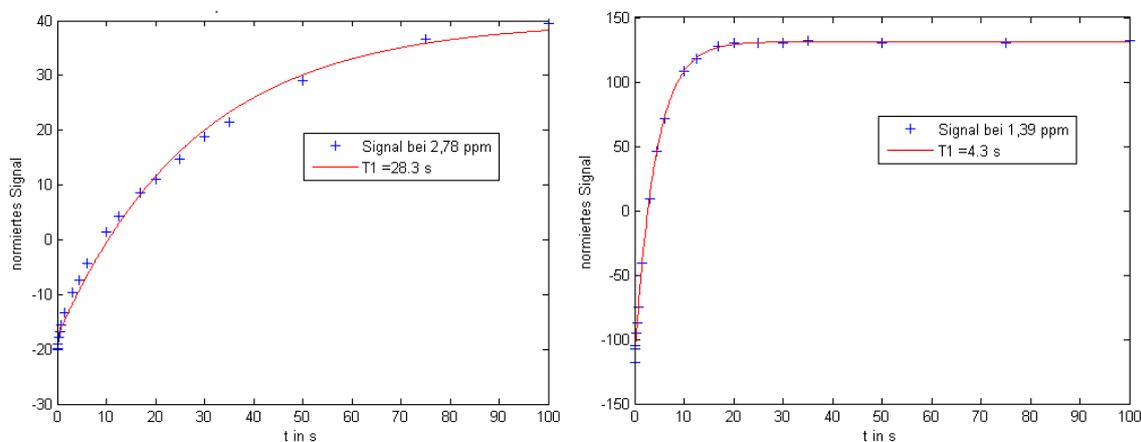


Abbildung 9.104: Messung und Bestimmung der $^1\text{H-T}_1$ -Zeiten der thermischen Signale der CH-Gruppe bei $\delta = 2,78$ ppm und der CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1,39$ ppm des 3-Methyl-1-pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

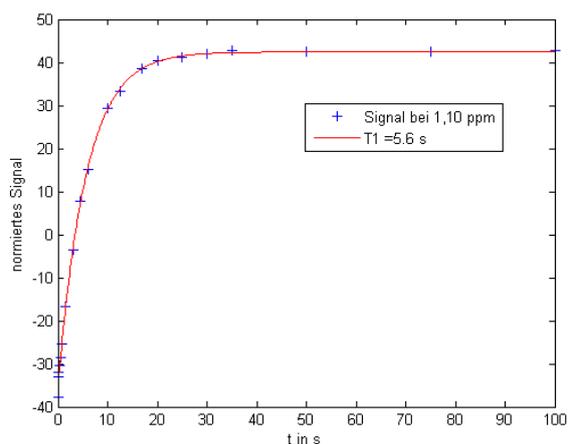


Abbildung 9.105: Messung und Bestimmung der $^1\text{H-T}_1$ -Zeit des thermischen Signals der CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1,10$ ppm des 3-Methyl-1-pentin-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

Bestimmung der Relaxationszeiten für ausgewählte Signale der PHIP- und der thermisch polarisierten Proben von 3-Methyl-1-penten-3-ol

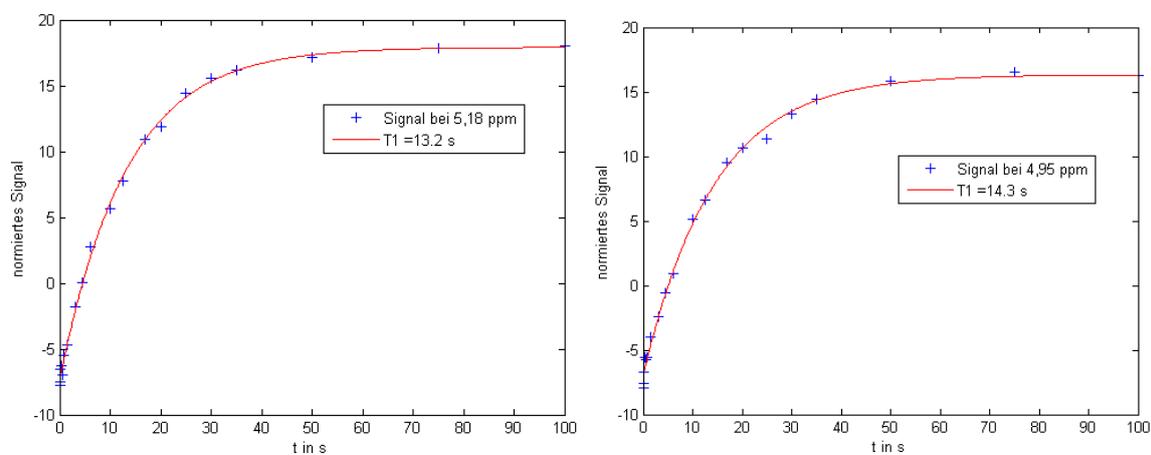


Abbildung 9.106: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeiten der thermischen Signale der CH_2 -Gruppe bei $\delta = 5,18$ ppm und bei $\delta = 4,95$ ppm des 3-Methyl-1-penten-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

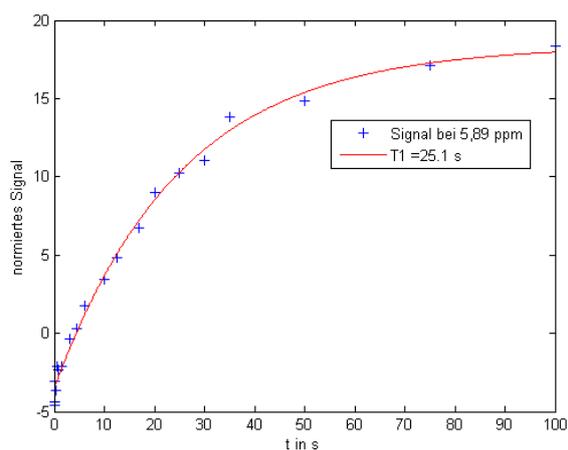


Abbildung 9.107: Messung und Bestimmung der ^1H - T_1 -Zeit des thermischen Signals der CH -Gruppe bei $\delta = 5,89$ ppm des 3-Methyl-1-penten-3-ol in Aceton- d_6 in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]\text{BF}_4$ -Katalysators mittels Inversion-Recovery-Messung.

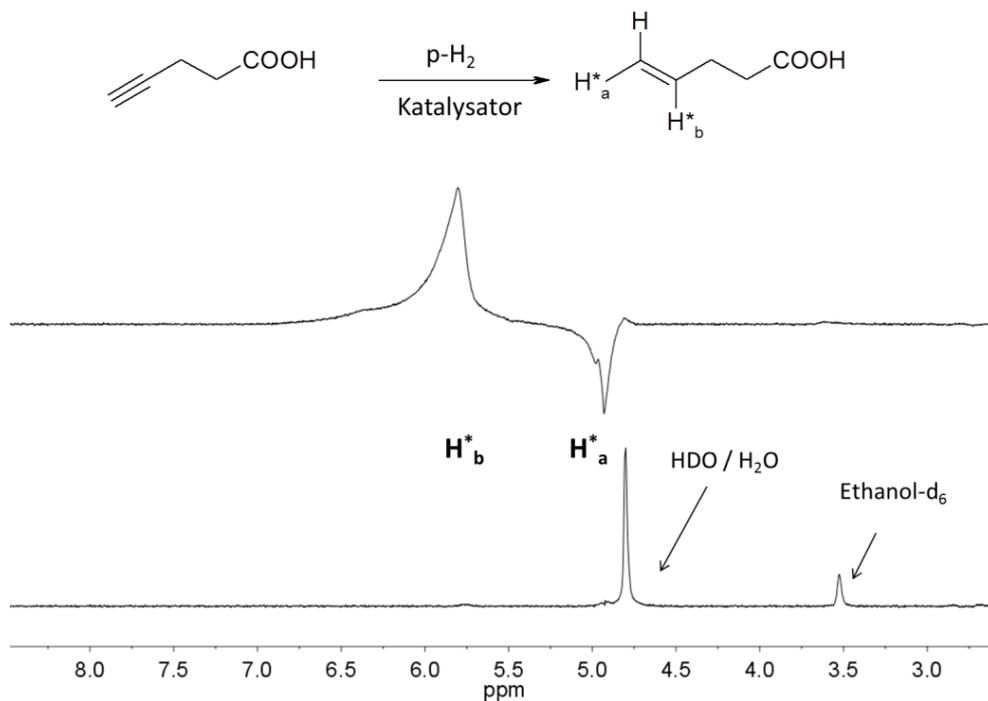
4-Pentinsäure in Ethanol-d₆/D₂O

Abbildung 9.108: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) der Hydrierung von 4-Pentinsäure in 1 ml Ethanol-d₆ und 1 ml D₂O in Gegenwart des Ferrocen-Katalysators. Oben: ¹H-PHIP-NMR-Spektrum nach dem zweiten Hydrierexperiment sowie den gekennzeichneten Signalen der addierten Wasserstoffe H^{*}_a und H^{*}_b (SE: H^{*}_b = 49). Unten: thermisches ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen ohne Mittelungen.

3-Ethynylpyridin in 2 ml D₂O (H/D-Austausch)

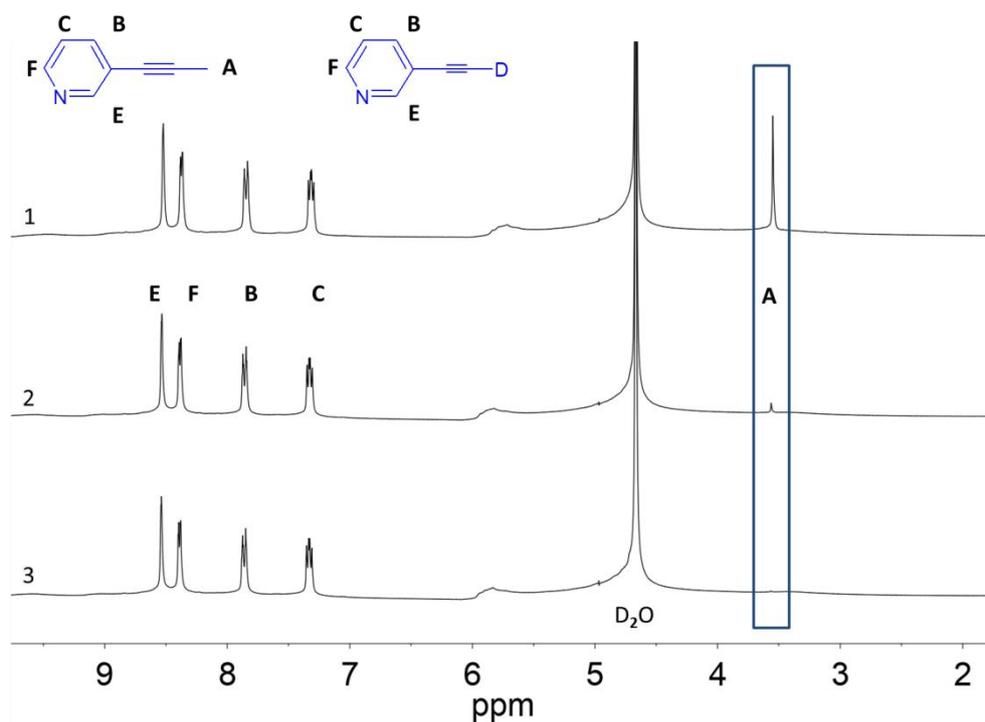


Abbildung 9.109: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) von 3-Ethynylpyridin in D₂O. Der Spektrenverlauf von 1 nach 3 zeigt den H/D-Austausch: das Signal des Wasserstoffs der CH-Gruppe (Signal A bei $\delta = 3,6$ ppm - siehe Markierung) wird deutlich kleiner. 1: thermisches Spektrum des Edukts in 2 ml D₂O. 2: thermisches Spektrum nach 6 Std. und 26 Min. Wartezeit aufgenommen. 3: thermisches Spektrum nach insgesamt 12 Std. und 51 Min. Wartezeit aufgenommen.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir eingereichte Dissertation zu dem Thema

Studien zur Generierung der parawasserstoffinduzierten Kernspinhyperpolarisation am Beispiel von organischen Säuren und aromatischen Systemen

selbstständig verfasst und nicht bereits als Dissertationsschrift verwendet habe, sowie dass die benutzten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben wurden.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Magdeburg, 20.01.2020

Denise Lego