

## 雙體金屬配位化學之磁振造影劑(II)

Dimeric Metal Chelate Magnetic Resonance Image Contrast Agent(II)

( NSC91-2623-7009-002-NU )

王雲銘\* 李慈敏\* 張正\*\*

\*高雄醫學大學化學系

\*交通大學生物科技系

本研究之主要目的在於研發安全且有效之雙體及高分子釷金屬螯合磁振造影對比劑以為實際之應用。針對新製備之直鏈型雙體 ( dimer ) 磁振造影對比劑  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$  物理特性之測定進行研究。磁振造影對比劑之效用與其釷金屬錯合物之弛緩率有相當之關係，而釷金屬錯合物的弛緩率受到  $\tau_M$ ，(內層水分子的存在時間) (或其倒數，水交換速率  $k_{\text{ex}}$ ) 及  $\tau_R$ ，(分子轉動相關時間) 的影響。其中  $k_{\text{ex}}$  可藉由 EPR 及  $^{17}\text{O}$ -NMR 橫向弛緩率的實驗中求得。實驗結果顯示  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$  的內層水交換速率 ( $k_{\text{ex}} = 1.1\text{ns}^{-1}$ ) 遠低於  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ ；另外， $\tau_R$  可藉由  $^2\text{H}$ -NMR 求得。實驗結果顯示， $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$  ( $\tau_R = 130 \pm 6 \text{ ps}$ ) 高於  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 。

$[\text{PI}\{\text{DTPA}\}_2]$  was synthesized and characterized. The EPR transverse electronic relaxation rate and  $^{17}\text{O}$ -NMR transverse relaxation time for measuring the exchange rate of the coordinated  $\text{H}_2\text{O}$  molecule ( $k_{\text{ex}}$ ), and  $^2\text{H}$ -NMR longitudinal relaxation rate of the deuterated diamagnetic lanthanum complex for measuring the rotational correlation time ( $\tau_R$ ) were thoroughly investigated and the results were compared with those previously reported for the other dimer Gd(III) complexes. The exchange rate ( $k_{\text{ex}}$ ) for  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$  ( $1.1 \text{ ns}^{-1}$ ) is significantly slower than that of  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  complex. The rotational correlation time ( $\tau_R$ ) for  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$  (130 ps) is slightly longer than that of  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  complex. The marked increase of relaxivity of  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$  mainly results from its longer rotational time instead of its fast water-exchange rate.

# 雙體金屬配位化學之磁共振造影劑 (II)

Dimeric Metal Chelate Magnetic Resonance Image Contrast Agent(II)

( NSC91-2623-7009-002-NU )

王雲銘\* 李慈敏\* 張正\*\*

\*高雄醫學大學化學系

\*交通大學生物科技系

## 一. 緣起與目的：

核磁共振影像 (MRI) 與 X-光電腦斷層攝影(CT)類似,乃在於應用電腦對人體做薄層之影像處理。核磁共振影像處理法可以觀測到人體中多層次結構而不受骨骼結構影響,且在診斷腦中風、神經膠質瘤、骨髓腫瘤等方面可以較 X-光電腦斷層攝影(CT)更為理想。目前由於水中質子在生物體中高含量及檢測高靈敏性,實際 MRI 之造影術常限於觀察水中之質子。

磁共振造影劑為含不成對電子的順磁性物質,可藉著減低 spin-lattice( $T_1$ )或( $T_2$ )弛緩時間的數值以加速水質子在磁性環境中之弛緩<sup>1-4</sup>,由此可以使病變組織及正常組織之間的訊號差異變大從而取得核磁造影。依對水質子弛緩影響不同,磁共振造影可分為兩大類:(1)同時影響  $T_1$  及  $T_2$  之低分子量順磁性金屬螯合物以及(2)主要影響  $T_2$  之超順磁性物質如氧化鐵之類。此兩類磁共振造影劑作用之方式有相當大的差異。就低分子量金屬螯合物而言,磁弛緩之促進與金屬螯合物及相鄰水分子之相對運動有關,正向促進(即訊號強度增加)及負向促進(即訊號強度減少)均可被觀察到。然而超順磁性物質會引發局部磁場的變化而減少有效  $T_2$ ,在此狀況下只會觀察到負向促進。

在低分子量順磁性金屬螯合物一類中,有四種三價 Gd 胺基羧酸螯合磁共振造影劑以在臨床試驗中獲致成功並上市。在其中有兩種為離子性化合物,如: gadopentetate dimeglumine,  $(\text{NMG})_2[\text{Gd}(\text{DTPA})]$ , 為一線性之錯合物;而 gadoterate meglumine,  $\text{NMG}[\text{Gd}(\text{DOTA})]$ , 為一大環螯合物。另有兩種可視為第二代之磁共振造影劑為中性(非離子性)之化合物。此兩種包括在形狀上與  $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$  類似的 gadodiamide,  $\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$  以及與  $\text{Gd}(\text{DOTA})$  類似的大環狀化合物 gadoteridol,  $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ <sup>5-11</sup>。

近年來除了以上單體(monomer)之研究下,陸續正往雙體(dimer)或高分子(polymer)進行研究,如 Vauthey 等人<sup>12</sup>合成

[BO{Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>](2,11-dihydroxy-4,9-dioxa-1,12-bis[1,4,7,10-tetraaza-4,7,10-tris(carboxymethyl)cyclododecyl]dodecane-gadolinium(III)) 雙體 (dimer), 其結構如 Fig. 1 所示, 由於結構中具有二個內層水分子( $q = 2$ ), 且釷之雙體錯合物可明顯使其轉動時間(rotation correlation time)增加兩倍, 故其  $R_1$  值可由單體(monomer)之 3.4 增加至雙體(dimer)之  $4.61 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

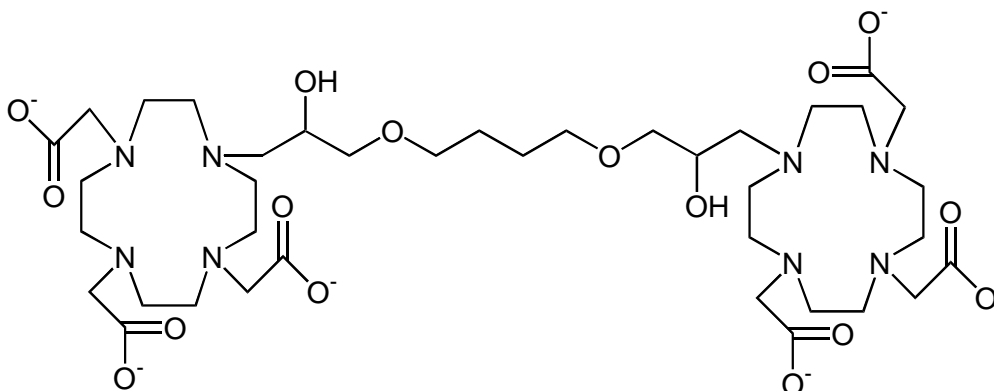


Fig. 1. Structural formula of [BO(DO3A)<sub>2</sub>].

另一類釷之雙體錯合物之研究方面為 [pip{Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>] 及 [bisoxa{Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>] , 其中 [pip(DO3A)] = bis(1,4-(1-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1-cyclododecyl-1,4-diazacyclohexane)) , {bisoxa(DO3A)<sub>2</sub>} = bis(1,4-(1-(carboxymethyl)-1-cyclododecyl-1,10-diaza-3,6-dioxadecane))<sup>13</sup>。其配位子雙體之結構如 Fig. 2 及 3 所示, 作者分別利用 <sup>17</sup>O-NMR、EPR 及 NMRD(Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion)研究單體及雙體之轉動相關時間及其他參數, 結果顯示, 其雙體轉動相關時間明顯較單體為長, 唯其釷雙體錯合物之內層水分子與外層水分子之交換速率較單體慢, 這是唯一對弛緩率不利之因素, 但釷雙體錯合物弛緩率( $R_1$ )較高。

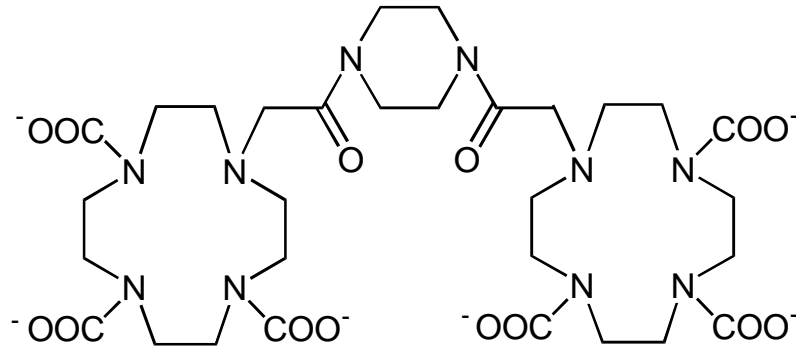


Fig. 2. Structural formula of the ligand  $\{\text{pip}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$ .

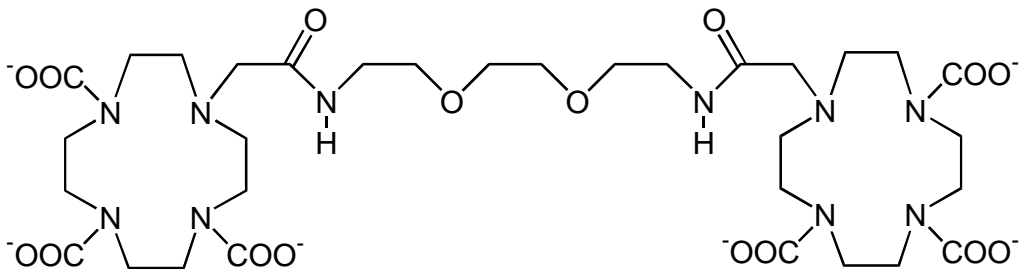


Fig. 3. Structural formula of the ligand  $\{\text{bisoxa}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$ .

而最近 R.S. Ranganathan 等人<sup>14</sup>更朝 trimer、tetramer、hexamer 及 octamer 更高分子量之高分子鈰金屬螯合物研究，結果發現每一鈰金屬單體之內層水分子還是維持 1.0，而弛緩率( $R_1$ )則隨分子量之增加而增加。

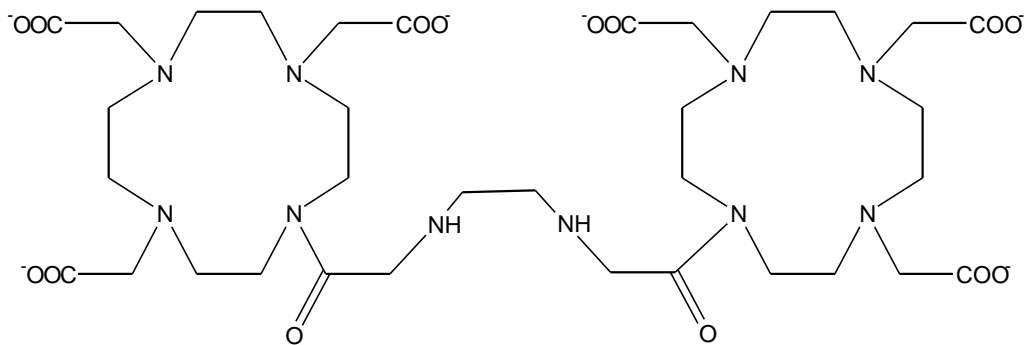


Fig. 4. Structural formula of the ligand  $\{\text{EN}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$ .

雙體錯合物  $\text{EN}(\text{DO3A})_2$ ，由熱力學參數的結果可看出  $[\text{Gd}(\text{AP-DO3A})]$  與鈣、鋅及銅金屬離子的選擇常數與  $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})]$  近似。在弛緩率的研究

上，雙體{EN[Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>}的弛緩率高達 8.2Mm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>。

在許多專業報導均論及在設計磁振造影劑時須兼顧安全性及其顯影效率。一般而言在螯合物之安全考量上需包括錯合物在溶液中形成之安全性及選擇性、良好的溶解度、低動力變化性，以及低滲透壓性。為提昇顯影效率，中心金屬離子已具高效磁矩及若干配位水分子為宜，由此可以有高弛緩性。弛緩性為一描述該順磁性引發水質子磁弛緩之能力之二次連續常數。某一順磁性螯合物之磁弛緩性包含內層及外層弛緩性等二分量，在某一固定顯影頻率(imaging radiofrequency)之下，內層弛緩 R<sub>1</sub> 為以下各參數之函數：內層配位數(q)，有效磁矩(μ<sub>eff</sub>)，順磁中心和水質子間的核間距離(r)，以及作用時間(correlation time, τ<sub>c</sub>)，此函數可以用下式表之：

$$R_1 \propto q(\mu_{\text{eff}})^2 / r^6 \quad (1)$$

作用時間又可分為許多分量例如：轉動作用時間(τ<sub>r</sub>)，電子自旋弛緩時間(τ<sub>s</sub>)以及內層水分子交換作用時間(τ<sub>m</sub>)，這些分量與金屬螯合物之動態分子運動有關，而其相互關係如下：

$$1/\tau_c = 1/\tau_r + 1/\tau_s + 1/\tau_m \quad (2)$$

τ<sub>c</sub>可用於評估分子停留在相同的方向時間之長短，相關時間即表示依分子留在同一位置之平均時間或者特定運動如轉動之平均存在時間；因為配位數愈大相對會減少金屬錯合物內層水合分子(inner sphere water)的數目<sup>16</sup>，金屬錯合物內層水分子數愈多，水分子中質子的弛緩率(relaxivity, R)愈大，而外層水合分子(outer sphere water)對質子弛緩率貢獻較小。

而根據前述的文獻得知，大部分雙體配位子大多以較堅固的架橋來連接兩個大環分子，原因是堅固的架橋可讓雙體配位子獲得較高的分子轉動時間(τ<sub>r</sub>)進而獲得較高的弛緩率。而大環分子則有較高的穩定性，使得其金屬錯合物有較高的安全性。

本研究之主要目的在於研發安全且有效之雙體金屬螯合磁振造影劑以為實際之應用。除了之前合成的大環雙體金屬錯合物 EN[Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub> 之外，此次合成新的直鏈型雙體 (dimer) 磁振造影對比劑之 [PI{Gd(DTPA)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>]。其內層水分子存在時間可藉由 EPR 和 <sup>17</sup>O-NMR 橫向弛緩求得。轉動相關時間乃藉由 <sup>2</sup>H-NMR 求得。並將其與之前報導的大環雙

體釷金屬錯合物{EN[Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>}做比較，以期能藉此整理出合成雙體配位子最為磁振造影劑的最佳條件。

## 二. 研究方法與過程

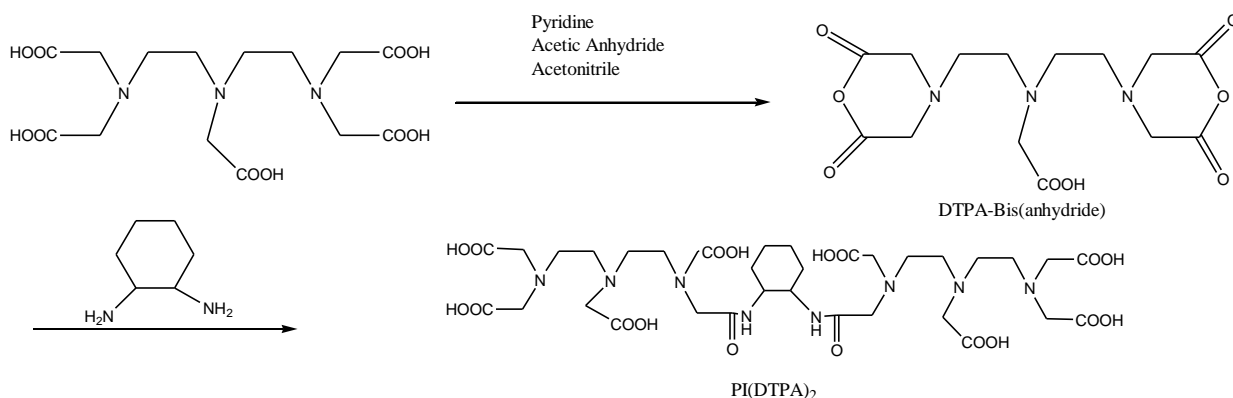
### 2-1 有機配位子的合成

#### 2-1-1 DTPA-Bis(anhydride)的製備

將 19.7 克(50 毫莫耳)DTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid)與 32.4 克(318 毫莫耳)醋酸酐(acetic anhydride)，50 毫升 pyridine 及 50 毫升氰甲烷(acetonitrile)混合，在 50°C 下劇烈攪拌 24 小時，反應結束後，將不溶於溶媒之固體過濾並收集之。以大量之醋酸酐清洗數次後，再以乙醚(ethyl ether)清洗。將清洗過之固體在真空下抽乾最後可得到白色固體 16.6 克，產率 92%，<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm) 3.71 (s, 8H, terminal NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.30 (s, 2H, central NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.72 (t, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.59 (t, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)。

#### 2-1-2 PI(DTPA)<sub>2</sub>之合成方法：

取 DTPA-Bis(anhydride) (2.3 克，6.88 毫莫耳)及二甲亞楓 (DMSO) (100 毫升)置於 250 毫升雙頸圓底燒瓶中。此時慢慢加入 trans-1,2-cyclohexanediamine (0.33 毫升，2.75 毫莫耳)反應 12 小時。反應結束後將不溶物過濾，並將所得之濾液利用 YM-3 之薄膜進行超過濾後，取濾液再使用 YM-1 進行超過濾，所得濾液即為產物。以減壓濃縮機抽乾，最後可得一褐色液體 1.37 克，產率 43%。<sup>13</sup>C NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O), (ppm): 172.910, 170.801, 166.811, 166.720, 56.644, 56.220, 54.399, 52.927, 52.442, 52.335, 53.032, 50.666, 50.378, 49.893, 31.276, 24.039.



Scheme1 Synthesis scheme for the preparation of PI(DTPA)<sub>2</sub>

### 2-2 <sup>17</sup>O-NMR 之測定

測量  $^{17}\text{O}$  橫向弛緩率 (transverse relaxation rate) 所使用的儀器為 Varian Gemini-300 (7.05T, 40.65 MHz) 光譜儀, 裝備有 5mm 的探針, 以  $\text{D}_2\text{O}$  做為外部標準 (external standard)。 $^{17}\text{O}$  橫向弛緩率可由  $^{17}\text{O}$ -NMR 訊號中的半高寬 (half-line width,  $\Delta\nu_{1/2}$ ), 帶入  $R_2 = \Delta\nu_{1/2}$  之公式即可獲得橫向弛緩率。測量時溶液中須加入 2.6% 的  $^{17}\text{O}$  同位素 (isotope) 作為訊號增強劑 (enrich agent)。

### 2-3 $^2\text{H}$ -NMR 之測定

測量  $^2\text{H}$ -NMR 所使用的儀器為 Varian Gemini-400 光譜儀, 在 25 °C 下測得。使用 La (III) 錯合物, 將 pD 用 NaOD 調至 7.0。最後  $[\text{PI}(\text{La}(\text{DTPA}))_2]$  的濃度約 30mM。以  $\text{D}_2\text{O}$  作為化學位移的參考點 (40.72ppm)。

## 三. 主要發現與結論

### 3-1 Gd (III) 金屬錯合物弛緩率之研究

$[\text{PI}(\text{Gd}(\text{DTPA}))_2]$  之縱向弛緩率  $r_1$  值對不同 pH 作圖, 結果如 Fig. 5 所示。在 pH 3.0 ~ 12.0 時, 弛緩率  $r_1$  並不會受 pH 值之不同而有明顯之變化。亦即  $[\text{PI}(\text{Gd}(\text{DTPA}))_2]$  在 pH > 3.0 時即形成穩定之金屬錯合物。在 pH < 4.5 時釷金屬錯合物的  $r_1$  值會隨 pH 值的降低而增加, 此時可能有部分之  $\text{Gd}^{3+}$  金屬離子解離出, 造成弛緩率增加。

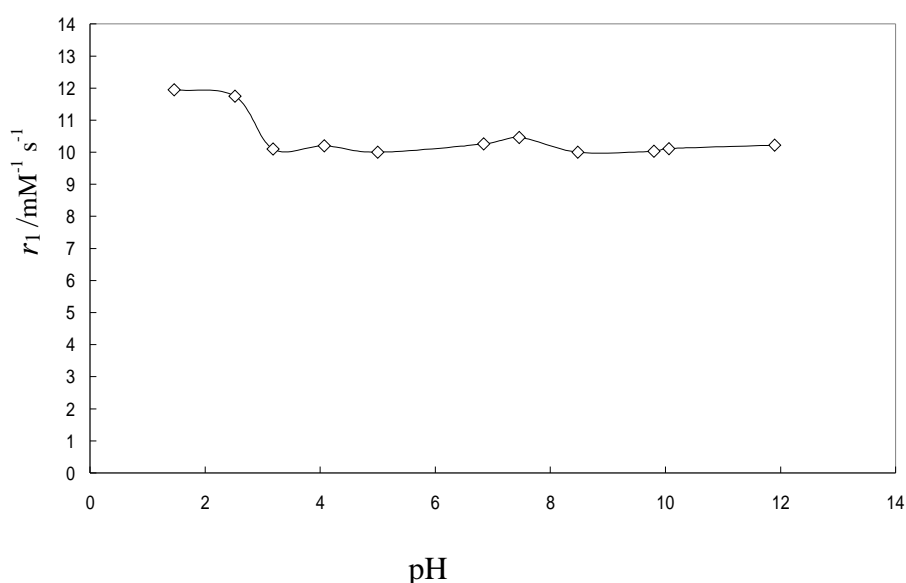


Fig. 5 pH dependence of the relaxivity for the  $[\text{PI}(\text{Gd}(\text{DTPA}))_2]$  at  $37 \pm 0.1$  °C and 20 MHz.

### 3-2 水交換速率研究

利用 20 MHz 核磁共振光譜儀測出雙體[PI{Gd(DTPA)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>]的弛緩率高達 10.49mMs<sup>-1</sup>。一般而言，順磁物質對弛緩率 (r<sub>1p</sub>) 之貢獻可以式 (1) 表示之：

$$r_{1p}^{is} = Cq / [55.6 (T_{1M} + \tau_M)] \quad (1)$$

其中C為金屬錯合物之濃度，q是鍵結的水分子數，T<sub>1M</sub>為內層水分子中質子的弛緩時間，τ<sub>M</sub>為內層水分子存在時間。而T<sub>1M</sub>與τ<sub>M</sub>之關係可分為兩種情況(1)快速交換，即T<sub>1M</sub> >> τ<sub>M</sub>此時r<sub>1p</sub>將隨溫度之降低而增加，(2)慢速交換，即T<sub>1M</sub> << τ<sub>M</sub>，此時r<sub>1p</sub>會隨溫度之降低而減少。

T<sub>1M</sub>可由 Eqn. 2<sup>15</sup> 所示：

$$\frac{1}{T_{1M}} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_H^2 g^2 S(S+1) \beta^2}{r_H^6} \left[ \frac{3\tau_{C1}}{1 + \omega_H^2 \tau_{C1}^2} + \frac{7\tau_{C2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{C2}^2} \right] \quad (2)$$

S 為電子自旋量子數( Gd<sup>3+</sup>值為 7/2 ), γ<sub>H</sub> 是質子核的磁性, β 是 Bohr magneton , g 是 Landè factor 對自由電子, r<sub>H</sub> 是金屬離子和鍵結水質子之間的距離;ω<sub>H</sub> 和ω<sub>S</sub> 是質子和電子的 Larmor 頻率, 和τ<sub>Ci</sub> (i = 1,2) 是偶合電子-質子間的相關時間, 其中相關時間τ<sub>Ci</sub> 主要受下列三種因素影響 (1) 分子轉動相關時間 (molecular rotational correlation time, τ<sub>R</sub>), (2) 電子自旋弛緩時間 (electronic spin relaxation time, τ<sub>S</sub>), (3) 水分子存在相關時間 (water existence lifetime), τ<sub>M</sub>。其關係式可由 Eqn. 3 所示：

$$\frac{1}{\tau_{Ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_{Si}} \quad (3)$$

為了瞭解 k<sub>ex</sub> (即  $\frac{1}{\tau_M}$ ) 和τ<sub>R</sub> 對於 r<sub>1</sub> 之影響, 可利用 <sup>17</sup>O-NMR 和 EPR 測得 k<sub>ex</sub>, 並利用 <sup>2</sup>H-NMR 求得τ<sub>R</sub>。

### 3-3 釷金屬錯合物內層水分子交換速率之研究

藉由 EPR 光譜 (X-band) 可求得 peak-to-peak 之平均線寬 (ΔH<sub>pp</sub>), 將其帶入 Eqn. 4 即可得到 T<sub>2e</sub> 值。

$$\frac{1}{T_{2e}} = \frac{g_L \mu_B \pi \sqrt{3}}{h} \Delta H_{pp} \quad (4)$$



其中， $h$  為普朗克常數 ( $6.6256 \times 10^{-34}$  J sec)， $g_L$  為自由電子 Lande 因子 (針對釷 (III) 而言，其值為 2.0)<sup>16</sup>， $\mu_B$  為波爾磁子 (Bohr magneton) ( $9.274 \times 10^{-24}$  J/T)。不同溫度對  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$  錯合物之  $\ln(1/T_{2e})$  做圖如 Fig. 5 所示。

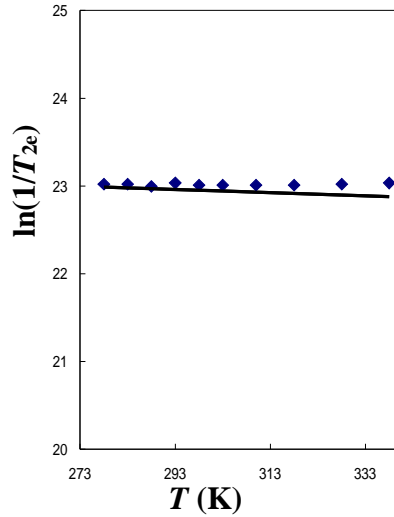


Fig.6 Temperature dependence of transverse electronic relaxation rates at X-band (0.34 T) and pH 7 for 50 mM solution of  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ .

藉由 Fig. 6 中釷金屬錯合物在不同溫度下所得之數據再與接下來  $^{17}\text{O}$ -NMR 中所求得之  $R_{2p}$  數據同時進行 curve fitting 即可求出水分子交換速率  $k_{\text{ex}}$ 。

利用  $^{17}\text{O}$  水核種在不同溫度下所得之橫向弛緩率即可正確求出直接鍵結在順磁性釷 (III) 錯合物上水分子之交換滯留時間<sup>17</sup>。水分子中  $^{17}\text{O}$  核種所測得之橫向弛緩率可由 Eqn. 5 示之。

$$R_{2p}^O = R_{2obs}^O - R_{2d}^O \quad (5)$$

其中， $R_{2p}^O$  為溶液中所含之逆磁性金屬錯合物之橫向弛緩速率。根據 Swift 和 Connick 所提，受許多參數所影響，其關係如 Eqn. 6<sup>18</sup>。

$$R_{2p}^O = \frac{Cq}{55.6} (\tau_M^O)^{-1} \frac{R_{2M}^{O^2} + (\tau_M^O)^{-1} R_{2M}^O + \Delta\omega_M^{O^2}}{(R_{2M}^O + (\tau_M^O)^{-1})^2 + \Delta\omega_M^{O^2}} \quad (6)$$

其中， $\omega_M^0$  為鍵結水與外層水之  $^{17}\text{O}$  化學位移差異， $R_{2p}^0$  為鍵結水中氧原子的橫向弛緩率。 $\tau_M^0$  為一與溫度有關之函數，可以 Eqn. 7 表示之<sup>19</sup>：

$$\Delta\omega_M^0 = \frac{g_L \mu_B S(S+1) B A}{3k_B T \hbar} \quad (7)$$

其中， $B$  為磁場強度（單位為 Tesla）， $S$  為電子自旋量子數（針對釷（III）而言，其值為 7/2）， $k_B$  為波茲曼常數（ $1.381 \times 10^{-23}$  J/K）， $A$  為 Gd- $^{17}\text{O}$  scalar 偶合常數（針對大部分直鏈型釷（III）金屬化合物而言，其值  $-3.8 \times 10^6$  rad s<sup>-1</sup>）<sup>18</sup>。在低磁場下主要受 nucleus-electron 弛緩所控制，而此值可由 Eqn. 8 計算得到<sup>20</sup>

$$R_{2M}^0 = \frac{1}{3} \left( \frac{A}{\hbar} \right)^2 S(S+1) \left( \tau_{e1} + \frac{\tau_{e2}}{1 + \omega_s^2 \tau_{e2}^2} \right) \quad (8)$$

其中  $(\tau_{ei})$  ( $i=1,2$ ) 是調整 scalar interaction 之動態過程中的相關時間。不論是縱向（longitudinal）或橫向（transverse）電子弛緩時間（ $T_{1e}$  與  $T_{2e}$ ）均和  $\omega_M$  值一樣會影響 scalar interaction，此一過程可以 Eqn. 9 示之

$$\tau_{ei}^{-1} = \tau_M^{0^{-1}} + T_{ie}^{-1} \quad (9)$$

針對釷(III)金屬錯合物而言，基本上， $T_{ie}$  之值與短暫的零磁場分裂（zero-field splitting, ZFS）有關，根據 Bloembergen-Margon 和 Rubinstein 的理論<sup>21</sup>， $T_{ie}$  可以 Eqn. 10 及 Eqn. 11 表示之：

$$T_{1e}^{-1} = \frac{1}{25} \Delta^2 [4S(S+1-3)] \left[ \frac{\tau_v}{1 + \omega_s^2 \tau_v^2} + \frac{4\tau_v}{1 + 4\omega_s^2 \tau_v^2} \right] \quad (10)$$

$$T_{2e}^{-1} = \frac{1}{50} \Delta^2 [4S(S+1-3)] \left[ 3\tau_v + \frac{5\tau_v}{1 + \omega_s^2 \tau_v^2} + \frac{2\tau_v}{1 + 4\omega_s^2 \tau_v^2} \right] \quad (11)$$

其中， $\Delta^2$  與短暫零磁場分裂之平均能量有關， $\tau_v$  為零磁場分裂作用力控制下

之相關時間， $\nu_s$  為電子拉莫頻率。與溫度相關之可以 Eyring 方程式中與  $\nu_v$  有關之 Eqn. 12 表示之<sup>22</sup>

$$\left(\tau_j\right)_T^{-1} = \frac{(\tau_j^{-1})^{29815} T}{29815} \exp\left[\frac{\Delta H_j}{R} \left(\frac{1}{29815} - \frac{1}{T}\right)\right] \quad (12)$$

其中  $H_j$  ( $j = v, M$ ) 為活化焓。

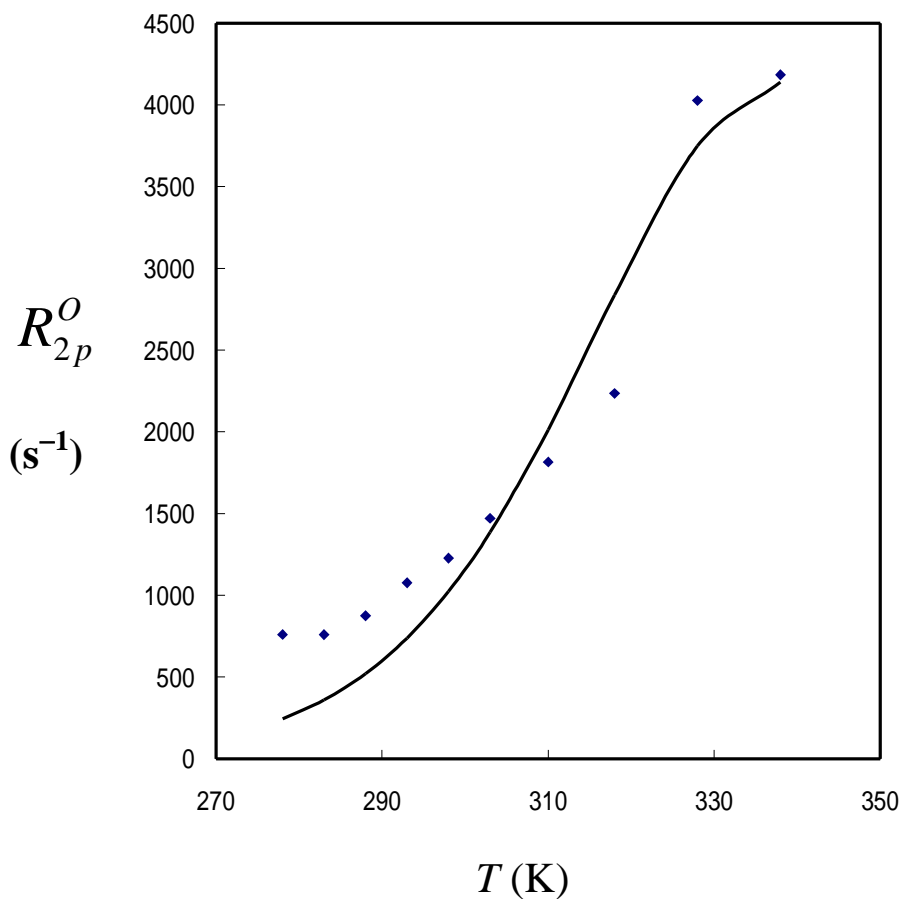


Fig. 7 Temperature dependence of the transverse water  $^{17}\text{O}$  relaxation rate at 7.05 T and pH 7 for 50 mM solution of  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$  The lines represent the simultaneous least-squares fit to all data points as described in the text.

不同溫度下，利用  $^{17}\text{O}$ -NMR 所測得之橫向弛緩速率( $R_{2p}^o$ )其圖形如 Fig. 7 所示，利用 EPR 及  $^{17}\text{O}$ -NMR 理論公式，Eqn. 4-12，進行 curve fitting 逼近實驗數據以求出各個參數如 Table 1 所示。其中除了  $q$ 、 $A/\hbar$  以及  $\Delta H_M$  定為  $30 \text{ kJ/mol}$ <sup>23</sup> 外，其餘參數皆為可變數。

Table 1. Kinetic and NMR Parameters Obtained from the Simultaneous Fit of  $^{17}\text{O}$ -NMR and EPR Data

Complexes	$^2(\text{s}^{-2} \times 10^{20})$	$\tau_v^{298}[\text{ps}]$	$k_{\text{ex}}^{298}/10^6 \text{s}^{-1}$	$\tau_m^{298}[\text{ns}]$	$\tau_R^{298}[\text{ps}]$	$\Delta H_v(\text{kJ mol}^{-1})$
GdDOTA <sup>b</sup>	$0.16 \pm 0.01$	$11 \pm 1$	$4.1 \pm 0.1$	$244 \pm 0.1$	$77 \pm 4$	$49.8 \pm 1.5$
GdDTPA <sup>b</sup>	$0.46 \pm 0.02$	$25 \pm 1$	$3.3 \pm 0.2$	$303 \pm 0.2$	$58 \pm 11$	$51.6 \pm 1.4$
bioxa[Gd(DO3A)(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub> <sup>a</sup>	$0.21 \pm 0.02$	$15 \pm 1$	$1.4 \pm 0.1$	$714 \pm 0.1$	$106 \pm 14$	$38.5 \pm 1.8$
EN[Gd(DO3A)(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub>	$0.49 \pm 0.02$	$17 \pm 1$	$1.3 \pm 0.1$	$769 \pm 0.1$	$150 \pm 11$	$35.2 \pm 1.0$
PI[Gd(DTPA)(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub>	$0.93 \pm 0.01$	$12 \pm 2$	$1.1 \pm 0.1$	$909 \pm 0.1$	$130 \pm 12$	$50.0 \pm 1.8$

<sup>a</sup> data from Ref. 12 <sup>b</sup> data from Ref. 25

Table 1 可看出[PI{Gd(DTPA)(H<sub>2</sub>O)}<sub>2</sub>]的水交換速率與大環雙體金屬錯合物如：EN[Gd(DO3A)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub> 近似。直鏈型金屬錯合物，如 Gd(DTPA)<sup>2-</sup>，雖然其水交換速率遠小於大環型金屬錯合物，但是在形成雙體錯合物之後，其水交換速率依然與大環雙體錯合物相近，由此可得知雙體錯合物的水交換速率不受連接的單體影響。當弛緩率會受到水交換速率的影響時，其必要條件為水存在時間( $\tau_m$ ) 遠小於水分子弛緩時間( $T_{1P}$ )[ $T_{1P} \gg \tau_m$ ]，而當  $\tau_m$  值為 1000ns 時，其弛緩率不會受到  $\tau_m$  的影響。因此雙體錯合物其弛緩率的增加大部分是受到分子旋轉時間的影響。

### 3-4 釷金屬錯合物分子轉動相關時間之研究

在順磁物質中，利用四極柱機制<sup>24</sup> 測  $^2\text{H}$  核的弛緩率，嚴格限制分子內和單一旋轉分子模式。在其中弛緩率與轉動相關時間之關係如 eqn. 13 所示：

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = \frac{3}{8} \left( \frac{e^2 q Q}{h} \right)^2 \tau_R \quad (13)$$

四極柱常數根據  $^2\text{H}$  位置，針對在  $\text{SP}^3$  的 C 原子上其值約 170 kHz。

將金屬錯合物中羧酸基的  $\alpha$  位置 C 上的氫重氫化，利用  $^2\text{H}$ -NMR 即可求出該位置之縱向弛緩速率。在 310 K，La(III) 與  $\text{PI}(\text{DTPA})_2$ ，DTPA，bisoxa((DO3A)<sub>2</sub>) 和 DOTA 形成錯合物的  $\tau_R$  列在 Table 1。如我們所預測的，由於  $[\text{PI}\{\text{La}((^2\text{H}_{10})\text{DTPA})\}_2]$  分子量較  $[\text{La}((^2\text{H}_{10})\text{DTPA})]$  大，因此其旋轉相關時間也有增加的趨勢。

### 3-4 雙體配位子之分子量與弛緩率之關係

為了瞭解雙體錯合物分子量與弛緩率的關係，我們將不同的雙體錯合物分子量、弛緩率及內層水分子列在 Table 2，並將分子量對弛緩率作圖，得到 Fig. 8。由 Table 2 中發現雙體金屬錯合物，如  $[\text{en}\{\text{Gd}(\text{DO3A})\}_2]$  及  $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})\}_2]$ ，其弛緩率皆大於單體金屬錯合物，如： $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ 。更可由 Fig. 8 可知分子量愈大，其弛緩率有呈線性增加的趨勢。

Table 2. Physical Properties of the Gd(III) Chelates

Chelate	Molecular weight	Relaxivity $r_1$ ( $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}/\text{Gd}$ )	q
HP-DO3A	588	3.7	1.3
MA-DO3A	585	3.5	1
PA-DO3A	647	4.1	0.9
B22F <sup>a</sup>	1231	5.1	1.2
C62M <sup>a</sup>	1257	5.4	-
B225 <sup>a</sup>	1103	6.4	1.1
C42S <sup>a</sup>	1201	6.6	1.2
TU1 <sup>a</sup>	1367	6.2	-
TU2 <sup>a</sup>	1469	6.9	-
EN(DO3A) <sub>2</sub>	1139	4.2	1.8
PI(DTPA) <sub>2</sub>	1170	5.2	2.2

<sup>a</sup>Data from ref.26

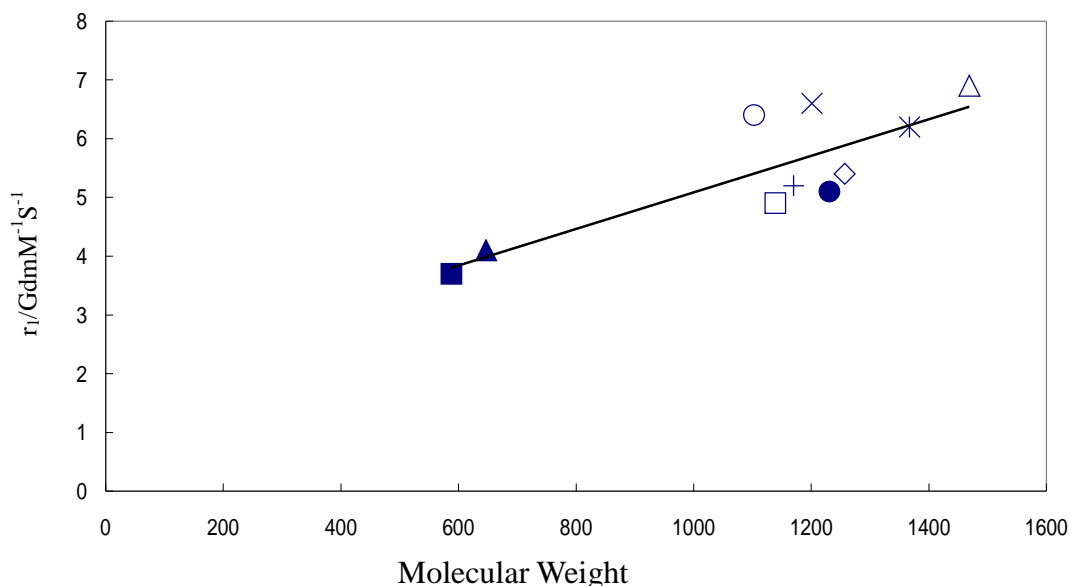


Fig.7 Correlation of molecular weight of HP-DO3A( ), PA-DO3A( ), B22F( ), C62M( ), B225( ), C42S( ), TU1( ), TU2( ), EN(DO3A)<sub>2</sub>( ), and PI(DTPA)<sub>2</sub>( ) with relaxivity.

### 3-6 結論

本篇報告主要針對 $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 進行合成、弛緩率、水分子交換速率及旋轉相關時間的研究。在水分子交換速率方面，雖然連接的配位子由大環分子變為直鏈分子但 $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 的水交換速率與 $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 近似；其分子量較大，增加其 $\tau_R$ ；基於上述的原因，造成 $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 高弛緩率。而且釷金屬雙體錯合物隨著分子量的增加，其弛緩率也有增加的趨勢。綜合上述之特性可繼續作更進一步鍵結特殊取代基或大分子，以期成為具有潛力之目標化 MRI 磁振造影對比劑。

#### 四.參考資料

1. Lauffer, R.B. *Chem. Rev.*, 1987, 87,901-927.
2. Tweedle, M.F. In Bunzli, J.C.-G., Choppin, G.R., eds. *Lanthanides Probes in Life, Chemical, and Earth Science*. New York, N.Y.: Elsevier; 1990: 127-179.
3. Watson, A.D.; Rocklage, S.M.; Carvlin, M.J. *Contrast Media*. In Stark, D.D.; Bradley, W.G., Jr. eds. *Magnetic Resonance Imaging*, 2<sup>nd</sup> Ed., St Louis, MO: CV Mosby; 1991.
4. Chang, C.A. *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* 1991: 28, 237-244.
5. Tweedle, M.F. *Invest. Radiol.* 1992: 27, S2-S6.
6. Chang, C.A. *Invest. Radiol.* 1993: 28, S21-S27.
7. Chang, C.A.; Ochaya, V.O. *Inorg. Chem.*, 1986,25,355-358.
8. Carvalho, J.F.; Kim, S. H.; Chang, C.A. *Inorg. Chem.*, 1992, 31, 4065-4068
9. Kumar, K.; Chang, C.A.; Tweedle, M.F. *Inorg. Chem.*, 1993, 32, 587-593.
10. Chang, C.A.; Brittain, H.G.; Telsler, J.; Tweedle, M.F. *Inorg. Chem.*, 1990, 29, 4468-4473.
11. Kumar, K.; Sukumaran, K.V.; Tweedle, M.F. *Anal. Chem.*, 1994, 66, 295
12. Toth, E.; Vauthey, S.; Pubanz, D.; Merbach, A. E. *Inorg. Chem.*, 1996, 35, 3375.
13. Powell, D. H.; Dhubhghaill, O. M. N.; Pubanz, D.; Helm, L.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 9333.
14. R. S. Ranganathan, etal, *Invest Radiol.* 33,779-797, 1998.
15. M. Botta, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2000, 399.
16. J. Reuben, *J. Phys. Chem.* 1971, 75, 3164.
- 17.S. Aime, M. Botta, S. G. Crich, G. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, E. Terreno, *Magn. Reson. Chem.* 1998, 36, S200.
- 18.D. H. Powell, O. M. Ni Dhubhghaill, D. Pubanz, L. Helm, Y. S. Lebedev, W. Schlaepfer, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9333.
- 19.N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* 1957, 27, 595.
- 20.L. Banci, I. Bertini, C. Luchinat, *Nuclear and Electron Relaxation*; VCH: Weingheim 1991.
- 21.D. McLachlan, *Proc. R. Soc. London* 1964, A280, 271.
- 22.G. González, D. H. Powell, V. Tiddières, A. E. Merbach, *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 53.

23. S. Aime, E. Gianolio, E. Terreno, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, G. Palmisano, M. Botta, M. P. Lowe, D. Parker, J. Biol. Inorg. Chem. 2000, 5, 488.
24. T. K. Hitchens, R. G. Bryant, J. Phys. Chem. 1995, 99, 5612.
25. Micskei, K.; Helm, L.; Brucher, E.; Merbach, A. E. Inorg. Chem., 1993, 32, 3844.
26. R. S. Ranganathan, M. E. Fernandez, S. I. Kang, A. D. Nunn, P. C. Ratsep, K. M. R. Pillai, X. Zhang and M. F. Tweedle. Investigative Radiology, 33, 11, 779-797.