

雙體金屬配位化學之磁振造影劑

Dimeric Metal Chelate Magnetic Resonance Image Contrast Agent

(NSC90-2623-7-009-006-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

本報告乃針對新的直鏈型雙體 (dimer) 磁振造影對比劑 $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$ 之合成及其它物理特性之測定進行研究，其中藉由其 Dy 金屬錯化合物在 pH 6.30 中 ^{17}O -NMR 化學位移之變化可求出內層水分子數 (q)。釷金屬錯化合物的弛緩率受到 τ_M (內層水分子的存在時間) (或其倒數，水交換速率 k_{ex}) 及 τ_R (分子轉動相關時間) 的影響。其中 τ_M 可藉由 EPR 及 ^{17}O -NMR 橫向弛緩率的實驗中求得。實驗結果顯示 $[\text{EN}(\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O}))_2]$ 的內層水交換速率 ($k_{\text{ex}} = 1.3 \pm 0.1 \text{ ns}^{-1}$) 遠低於 $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ ；另外， τ_R 可藉由 ^2H -NMR 求得。實驗結果顯示， $[\text{EN}(\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O}))_2]$ ($\tau_R = 150 \pm 6 \text{ ps}$) 高於 $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ 。

$[\text{PI}\{\text{DTPA}\}_2]$ and $[\text{EN}\{\text{DO3A}\}_2]$ were synthesized and characterized. ^{17}O -NMR chemical shift of H_2O induced by $[\text{EN}(\text{Dy}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O}))_2]$ and $[\text{PI}\{\text{Dy}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]^{2-}$ at pH 6.80 had 1.8 and 2.2 inner-sphere water molecule. The EPR transverse electronic relaxation rate and ^{17}O -NMR transverse relaxation time for measuring the exchange rate of the coordinated H_2O molecule (k_{ex}), and ^2H -NMR longitudinal relaxation rate of the deuterated diamagnetic lanthanum complex for measuring the rotational correlation time (τ_R) were thoroughly investigated and the results were compared with those previously reported for the other dimer Gd(III) complexes. The exchange rate (k_{ex}) for $[\text{EN}(\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O}))_2]$ ($1.3 \pm 0.1 \text{ ns}^{-1}$) is significantly slower than that of $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ complex. The rotational correlation time (τ_R) for $[\text{EN}\{\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ ($150 \pm 6 \text{ ps}$) is slightly longer than that of $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ complex. The marked increase of relaxivity of $[\text{EN}(\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O}))_2]$ 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

Dimeric Metal Chelate Magnetic Resonance Image Contrast Agent

(NSC90-2623-7-009-006-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)和/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¹⁻⁴,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 之超順磁性物質如鐵化氧之類。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。另有兩種或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, $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})^{5-11}$ 。

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¹²合成

[BO{Gd(DO3A)(H₂O)}₂](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 R₁ 值可由單體(monomer)之 3.4 增加至雙體(dimer)之 4.61 dm³ mmol⁻¹ · s⁻¹。

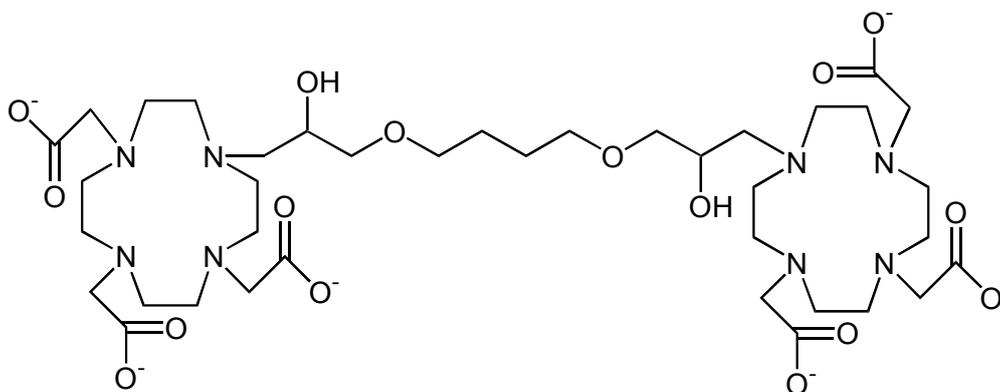


Fig. 1. Structural formula of [BO(DO3A)₂].

另一類釷之雙體錯合物之研究方面為 [pip{Gd(DO3A)(H₂O)}₂] 及 [bisoxa{Gd(DO3A)(H₂O)}₂]，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)₂} = bis(1,4-(1-(carboxymethyl)-1-cyclododecyl-1,10-diaza-3,6-dioxadecane))¹³。其配位子雙體之結構如 Figs. 2 及 3 所示，作者分別利用 ¹⁷O-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(R₁)較高。

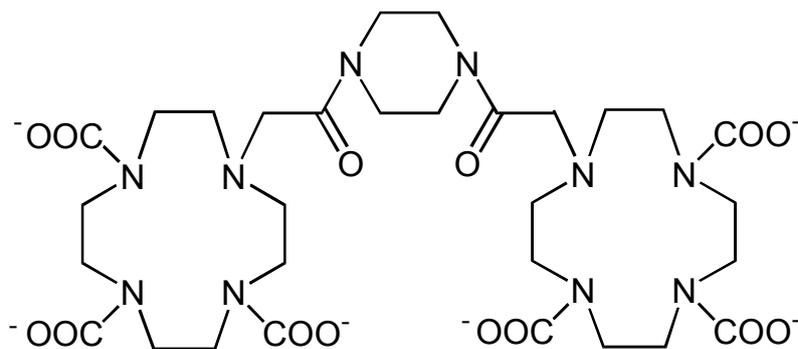


Fig. 2. Structural formula of the ligand $\{\text{pip}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$.

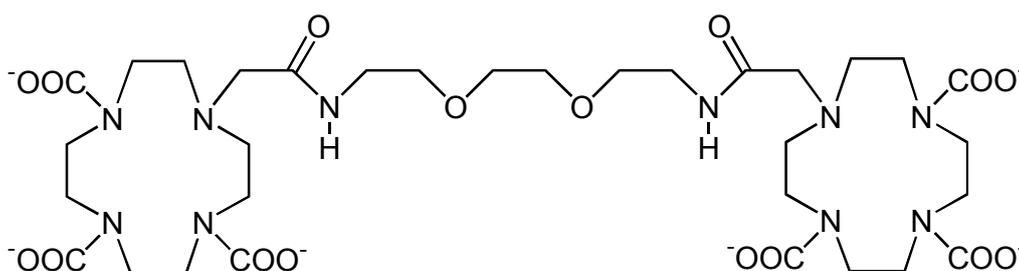


Fig. 3. Structural formula of the ligand $\{\text{bisoxa}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$.

而最近 R.S. Ranganathan 等人¹⁴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。

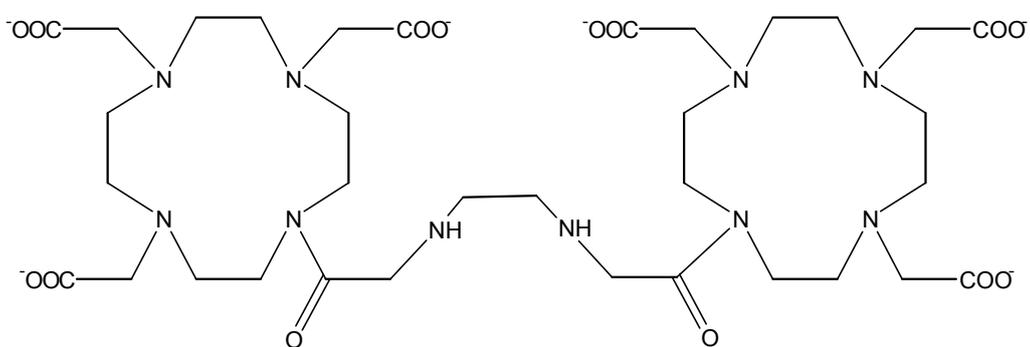


Fig. 4. Structural formula of the ligand $\{\text{EN}(\text{DO3A})_2\}^{6-}$.

本實驗室合成之一種新的雙體錯合物 $\text{EN}(\text{DO3A})_2$ ，在熱力學參數的研究上由於無法以此一雙體直接進行研究，因此即以此一雙體之單體 AP-DO3A 來進行其熱力學參數的研究。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 $\{\text{EN}[\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})]_2\}$ 的弛緩率高達 $7.2\text{Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。

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_1 為以下各參數之函數：內層配位數(q)，有效磁矩(μ_{eff})，順磁中心和水質子間的核間距離(r)，以及作用時間(correlation time, τ_c)，此函數可以用下式表之：

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

作用時間又可分為許多分量例如：轉動作用時間(τ_r)，電子自旋弛緩時間(τ_s)以及內層水分子交換作用時間(τ_m)，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_c 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¹⁶，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。

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。合成新的直鏈型雙體(dimer)磁振造影對比劑之 $[\text{PI}\{\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 。用 $^{17}\text{O-NMR}$ 測定不同濃度下 Dy 金屬錯合物之化學位移對其濃度作圖，由所得之斜率即可求得內層水分子數。利用不同溫度及不同 pH 對水質子縱向弛緩率(r_1)所造成的影響也有描述。內層水分子存在時間可藉由 EPR 和 $^{17}\text{O-NMR}$ 橫向弛緩求得。轉動相關時間乃藉由 $^2\text{H-NMR}$ 求得。

二. 研究方法與過程

2-1 內層水分子數測定

取鐳(III) (Dy(III)) 金屬離子溶液和有機配位子溶液 1:1.01 (莫耳數比) 的比例混合, 加熱 4 小時後, 加入醋酸緩衝溶液, 並以 DCI 及 NaOD 調整 pD 值為 4.5-5.0 之間, 繼續加熱反應 30 分鐘, 配製濃度 8-50 mM 間 6 個不同濃度之鐳錯合物, 以 ^{17}O -NMR 測其化學位移, 再以其鐳錯合物濃度對 d.i.s(Dy^{3+} induced ^{17}O -NMR water chemical shifts) 作圖, 得一線性關係, 其斜率與 Dy(III)金屬離子誘導 ^{17}O 之斜率相比較, 即可求得鐳錯合物之內層水分子數。 ^{17}O -NMR 光譜由 Varian Gemini-300 測得, 以 D_2O 做為外部標準 (external standard)。

2-2 ^{17}O -NMR 之測定

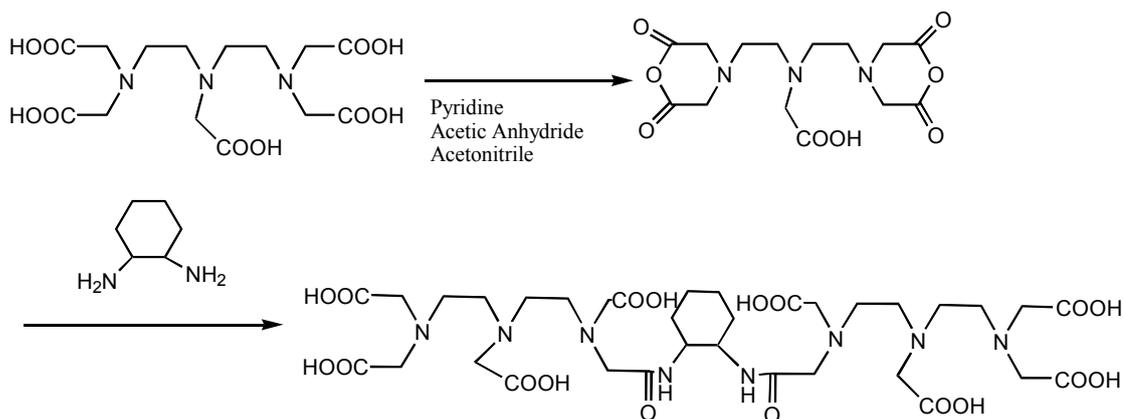
測量 ^{17}O 橫向弛緩率 (transverse relaxation rate) 所使用的儀器為 Varian Gemini-300 (7.05T, 40.65 MHz) 光譜儀, 裝備有 5mm 的探針, 以 D_2O 做為外部標準 (external standard)。 ^{17}O 橫向弛緩率可由 ^{17}O -NMR 訊號中的半高寬 (half-line width, $\Delta \nu_{1/2}$), 帶入 $R_2 = \pi \Delta \nu_{1/2}$ 之公式即可獲得橫向弛緩率。測量時溶液中須加入 2.6% 的 ^{17}O 同位素 (isotope) 作為訊號增強劑 (enrich agent)。

2-3 ^2H -NMR 之測定

測量 ^2H -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 $[\text{EN}(\text{La}(\text{DO}_3\text{A}))_2]$ 的濃度約 30mM。以 D_2O 作為化學位移的參考點 (40.72ppm)。

三. 主要發現與結論

3-1 有機配位子 (ligand) 的合成



Scheme 1. Synthesis for the preparation of [PI(DTPA)₂]

[PI(DTPA)₂]₂的合成如 scheme 1 所示。

3-1-1 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%，¹H–NMR (200 MHz, DMSO–d₆)，δ(ppm) 3.71 (s, 8H, terminal NCH₂CO₂)，3.30 (s, 2H, central NCH₂CO₂)，2.72 (t, 4H, NCH₂CH₂N)，2.59 (t, 4H, NCH₂CH₂N)。

3-1-2 Bis(1,7-(1,7-carboxymethyl)-1,4,7-trikis(carboxymethyl)-1,4,7-triazaheptane)-1,8-diaza-cyclohexane)，[PI(DTPA)₂]₂的製備

將 7.58 克(21.21 毫莫耳)DTPA-bis(anhydride)在冰浴下慢慢加入 1.2 毫升(10.6 毫莫耳)trans-1,2-cyclohexanediamine，反應 30 分鐘後，移去冰浴，續在室溫下反應 20 小時。以減壓濃縮將溶液抽至油狀物後，通 AG1×8 陰離子交換樹脂管柱(200–400 mesh, HCOOH form, 3×20 cm)，以不同濃度的甲酸沖提，收集 0.55-0.7 N HCOOH 的沖提液，抽乾後得產物 5.22 克(yield：68.86%)，¹H–NMR (200 MHz, DMSO–d₆)，δ(ppm) 3.875 (s, 11H, terminal NCH₂CO₂)，3.770-3.691(m, 4H, central NCH₂CO₂)，3.641-3.444 (m, 10H, NCH₂CH₂N)，3.354-3.145 (m, 11H, NCH₂CH₂N)，1.857-1.230(m, 4H, cyclohexan)。

3-2 內層水分子數測定

Fig.5 為利用 ^{17}O -NMR 測定 Dy(III)金屬離子誘導水中 ^{17}O 核種之化學位移變化 (d.i.s.)，以 Dy(III)錯合物濃度對 d.i.s.作圖，即可得一線性關係。

$[\text{EN} \{\text{Dy}(\text{DO3A})\}_2]$ 所求得之斜率為 -0.1026ppm ($r^2=0.9746$)， $[\text{PI} \{\text{Dy}(\text{DTPA})\}_2]$ 所求得之斜率為 -0.1623ppm ($r^2=0.9903$)，而 DyCl_3 誘導 ^{17}O 之斜率為 -0.3842ppm ($r^2=0.999$)。由於 Dy(III)水合物可鍵結 8 個水分子，且此一水分子個數與斜率成正比關係，因此可求得 $[\text{EN} \{\text{Dy}(\text{DO3A})\}_2]$ 及 $[\text{PI} \{\text{Dy}(\text{DO3A})\}_2]$ 之內層水分子數(q)值分別為 1.8 及 2.2。表示 $[\text{EN} \{\text{Dy}(\text{DO3A})\}_2]$ 及 $[\text{PI} \{\text{Dy}(\text{DTPA})\}_2]$ 錯合物含有 2 個內層水分子。一般而言，八配位的有機配位子與釷金屬離子形成金屬錯合物時，釷金屬離子會以九配位存在，所以此時釷金屬錯合物會接上一個內層水分子， $[\text{EN} \{\text{Dy}(\text{DO3A})\}_2]$ 及 $[\text{PI} \{\text{Dy}(\text{DTPA})\}_2]$ 之內層水分子數與此值接近。

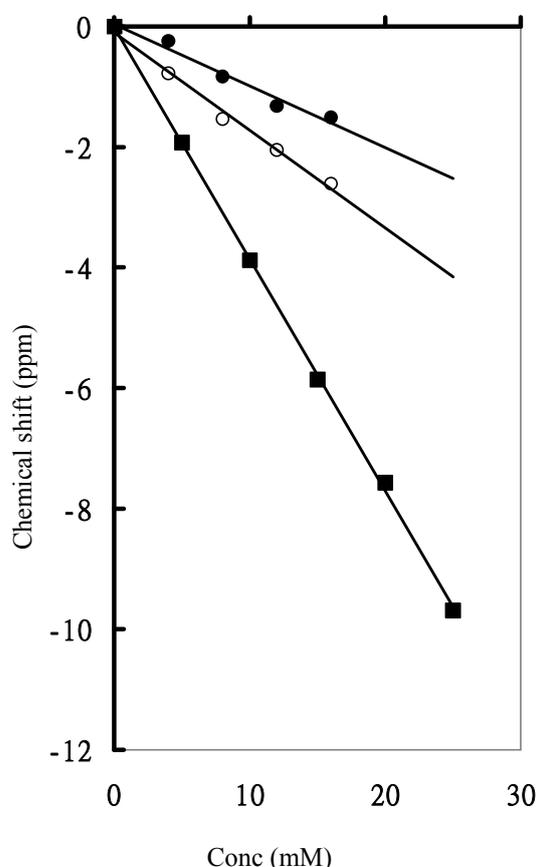


Fig. 5. The Dy(III)-induced water ^{17}O -NMR shift versus Dy(III) chelate concentration in D_2O at 25.0 ± 0.1 °C.

3-3 水交換速率研究

在本實驗室所做的研究報告中利用 20 MHz 核磁共振光譜儀測出雙體 $[\text{EN}\{\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 的弛緩率高達 7.2mMs^{-1} 。一般而言，順磁物質對弛緩率 (r_{1p}) 之貢獻可以式 (1) 表示之：

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

其中 C 為金屬錯合物之濃度， q 是鍵結的水分子數， T_{1M} 為內層水分子中質子的弛緩時間， τ_M 為內層水分子存在時間。而 T_{1M} 與 τ_M 之關係可分為兩種情況 (1) 快速交換，即 $T_{1M} \gg \tau_M$ 此時 r_{1p} 將隨溫度之降低而增加，(2) 慢速交換，即 $T_{1M} \ll \tau_M$ ，此時 r_{1p} 會隨溫度之降低而減少。 $[\text{EN}\{\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 在 pH 6.8、20 MHz 及溫度範圍 278-343 K 下，其弛緩率(r_1)與溫度的關係如 Fig. 6 所示。由其曲線顯示， $[\text{EN}\{\text{Gd}(\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$ 之弛緩率 (r_1) 隨溫度之降低呈指數 (monoexponential) 的關係上升，故可預測其內層弛緩機制屬於快速交換。

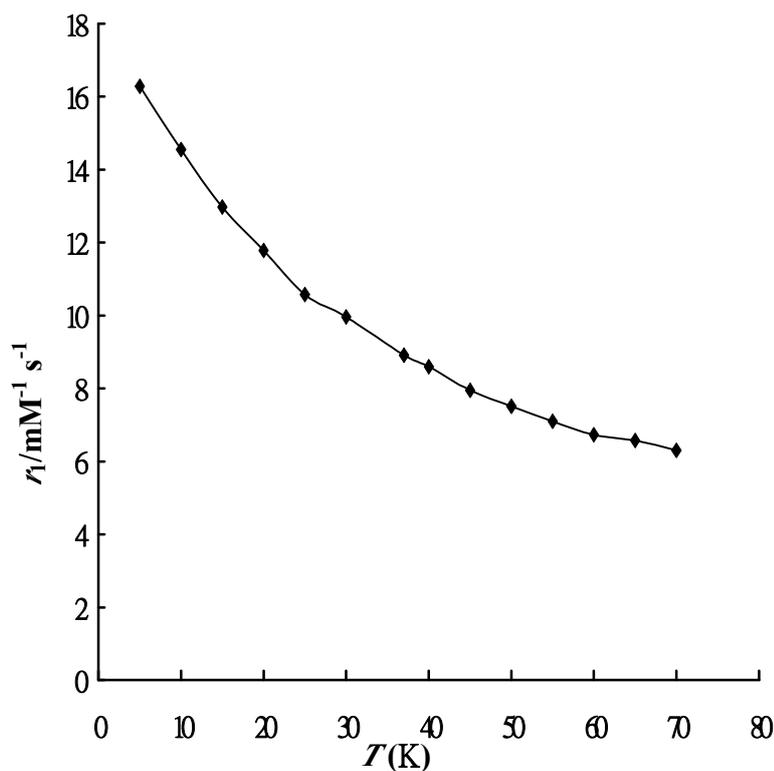


Fig. 6. Temperature dependence of the relaxivity for the at pH 7.0 and 20 MHz

T_{1M} 可由 Eqn. 2¹⁵ 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 (Gd³⁺ 值為 7/2)， γ_H 是質子核的磁性， β 是 Bohr magneton， g 是 Landè factor 對自由電子， r_H 是金屬離子和鍵結水質子之間的距離； ω_H 和 ω_S 是質子和電子的 Larmor 頻率，和 τ_{Ci} ($i = 1, 2$) 是偶合電子-質子間的相關時間，其中相關時間 τ_{Ci} 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_R)，(2) 電子自旋弛緩時間 (electronic spin relaxation time, τ_S)，(3) 水分子存在相關時間 (water existance lifetime)， τ_M 。其關係式可由 Eqn. 3 所示：

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

爲了瞭解 τ_M 和 τ_R 對於 r_1 之影響，可利用 ¹⁷O-NMR 和 EPR 測得 τ_M ，並利用 ²H-NMR 求得 τ_R 。

3-4 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_{pp})，將其帶入 Eqn. 4 即可得到 T_{2e} 值。

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

其中， h 為浦朗克常數 (6.6256×10^{-34} J sec)， g_L 為自由電子 Lande 因子 (針對釷 (III) 而言，其值為 2.0)¹⁶， μ_B 為波爾磁子 (Bohr magneton) (9.274×10^{-24} J/T)。不同溫度對 [EN{Gd(DO3A)(H₂O)}₂] 錯合物之 $\ln(1/T_{2e})$ 做圖如 Fig. 7 所示。

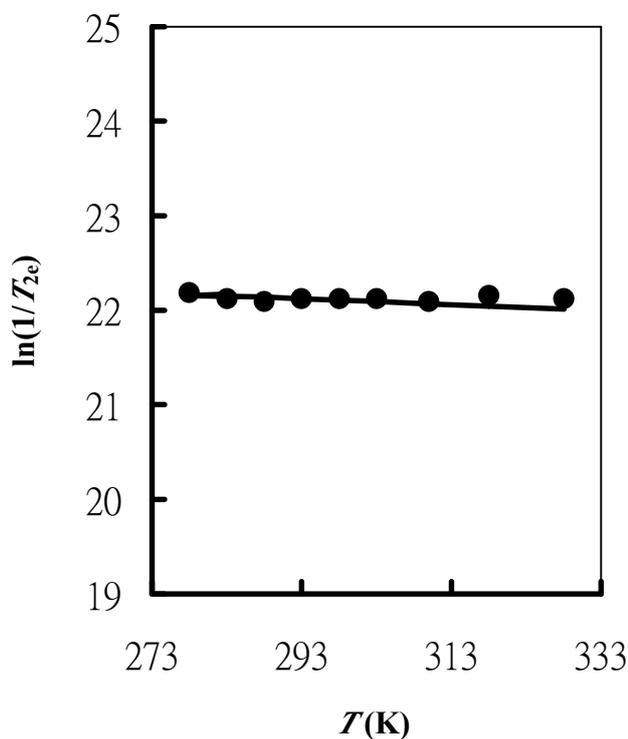


Fig. 7 Temperature dependence of transverse electronic relaxation rates at X-band (0.34 T) and pH 7 for 50 mM solution of [EN {Gd (DO3A)(H₂O)}₂].

藉由 Fig. 7 中釷金屬錯合物在不同溫度下所得之數據再與接下來 ¹⁷O-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滯留時間 τ_M。利用 ¹⁷O 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¹⁷。水分子中 ¹⁷O 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，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. 6¹⁸。

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

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

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

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（ $1.381 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ ），為 Gd- ^{17}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 $-3.8 \times 10^6 \text{ rad s}^{-1}$ ）¹⁸。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²⁰

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

其中（ τ_{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 τ_M 值一樣會影響 scalar interaction，此一過程可以 Eqn. 9 示之

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

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²¹， T_{ie} 可以 Eqn. 10 及 Eqn. 11 表示之：

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

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

其中， Δ^2 與短暫零磁場分裂之平均能量有關， τ_v 為零磁場分裂作用力控制下之相關時間， ω_s 為電子拉莫頻率。與溫度相關之可以 Eyring 方程式中與 τ_v 有關之 Eqn. 12 表示之²²

$$\left(\tau_j\right)_T^{-1} = \frac{(\tau_j^{-1})^{298.15} T}{298.15} \exp\left[\frac{\Delta H_j}{R} \left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right] \quad (12)$$

其中 ΔH_j ($j = v, M$) 為活化焓。

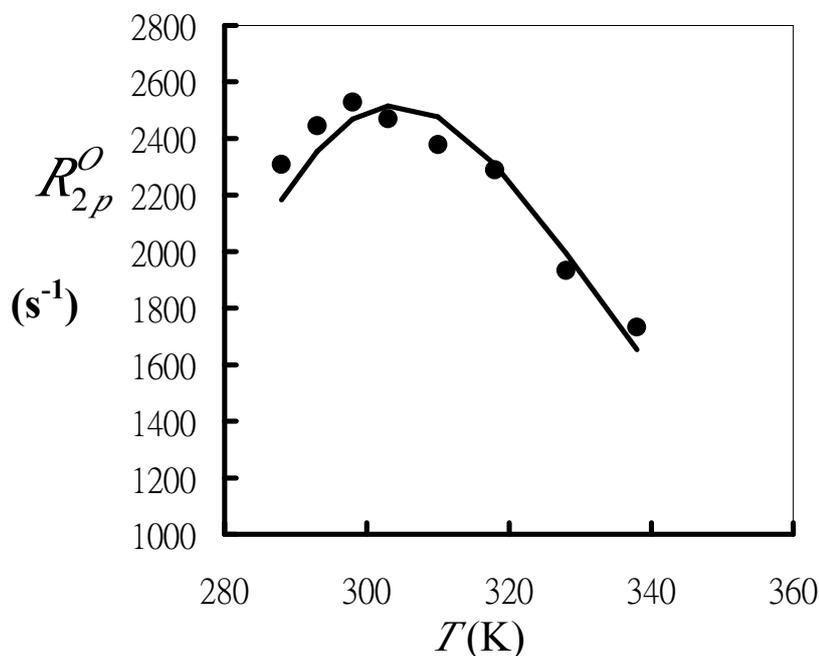


Fig. 7. Temperature dependence of the transverse water ^{17}O relaxation rate at 7.05 T and pH 7 for 50 mM solution of $[\text{EN} \{\text{Gd} (\text{DO3A})(\text{H}_2\text{O})\}_2]$. The lines represent the simultaneous least-squares fit to all data points as described in the text.

示，將其曲線套入 Eqn. 4-12。其中除了 q 、 A/\hbar 以及 ΔH_M 定為 30 kJ/mol²³ 外，其餘參數皆為可變數。

藉由 EPR 及 ^{17}O -NMR 同時做 curve fitting 所求出之參數如 Table 1 所示。

Table1. Kinetic and NMR Parameters Obtained from the Simultaneous Fit of

¹⁷ O-NMR and EPR Data					
Complexes	$\Delta^2(\text{s}^{-2} \times 10^{20})$	$\tau_v^{298}[\text{ps}]$	$k_{\text{ex}}^{298}/10^6\text{S}^{-1}$	$\tau_R^{298}[\text{ps}]$	$\Delta H_v(\text{kJ mol}^{-1})$
Gd ^{3+a}	1.19 ± 0.109	7.3 ± 0.5	804 ± 60	41 ± 2	15.3 ± 1.3
DOTA ^a	0.16 ± 0.01	11 ± 1	4.1 ± 0.1	77 ± 4	49.8 ± 1.5
pip(DO3A) ₂ ^a	0.17 ± 0.01	19 ± 2	1.5 ± 0.1	171 ± 12	34.2 ± 1.8
bisoxa((DO3A) ₂) ^a	0.21 ± 0.02	15 ± 1	1.4 ± 0.1	106 ± 14	38.5 ± 1.8
EN (DO3A) ₂	0.49 ± 0.02	17 ± 1	1.3 ± 0.1	150 ± 11	35.2 ± 1.0

^a data from Ref. 12

Table 1 可看出[EN{Gd(DO3A)(H₂O)}₂]的水交換速率與[bisoxa {Gd(DO3A)(H₂O)}₂]和[*pip* {Gd(DO3A)(H₂O)}₂]相似，但較[Gd(DOTA)(H₂O)]²⁻($4.1 \pm 0.1 \text{ ns}$)^{12, 13}低。隨著羧酸群的減少，配位子無法緊密地抓住金屬離子，使得所鍵結的內層水分子周圍較少立體障礙，造成雙體的水交換速率變快的原因。

3-5 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²⁴測²H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²H位置，針對在SP³的C原子上其值約170 kHz。

將金屬錯合物中羧酸基的 α 位置C上的氫重氫化，利用²H-NMR即可求出該位置之縱向弛緩速率。在310 K，La(III)與EN(DO3A)₂，*pip*(DO3A)₂，*bisoxa*((DO3A)₂)和DOTA形成錯合物的 τ_R 列在Table 1。如我們所預測的，由於雙體配位子分子量較DOTA大，因此其旋轉相關時間皆大於DOTA。此外，若雙體配位子中連結兩個大環分子的鍵橋屬於長鏈型，如EN(DO3A)₂及*bisoxa*(DO3A)₂，則會造成鍵結在Gd金屬離子的內層水分子快速旋轉，使得整

個分子除了大環分子之外，還多加上內層水分子的旋轉，因此，EN(DO3A)₂及 bisoxa(DO3A)₂的旋轉相關時間皆大於 pip(DO3A)₂。

3-6 結論

本篇報告主要合成[PI(DTPA)₂]，並對合成的 EN(DO3A)₂ 進行水分子交換速率及旋轉相關時間的研究。利用 ¹⁷O-NMR 測定 Dy(III)金屬離子誘導水中 ¹⁷O 核種之化學位移變化 (d.i.s.) 測得 PI(DTPA)₂ 及 EN(DO3A)₂ 的金屬錯化合物含有兩個水分子；而在水分子交換速率方面，隨著羧酸群的減少造成內層水分子配位的立體障礙減少，使得 [EN{Gd(DO3A)(H₂O)}₂] 的水交換速率比 [Gd(DOTA)(H₂O)]²⁻快；而再加上其分子量比 DOTA 多，增加其τ_R；基於上述的原因，造成 [EN{Gd(DO3A)(H₂O)}₂] 高弛緩率。綜合上述之特性 [EN{Gd(DO3A)(H₂O)}₂]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*, 2nd 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.; Telser, 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.