

氏名・(本籍)	アブドウル ・ ム タ リ ブ Abdul Mutalib
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第 1 3 0 7 号
学位授与年月日	平成 5 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻
学位論文題目	Syntheses and Characterization of Technetium and Ruthenium β -Diketonate Complexes (テクネチウム及びルテニウム β -ジケトン錯体の合成とキャラクター化)
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 原 賢 二 教 授 荻 野 博 教 授 伊 藤 翼 講 師 関 根 勉

論文目次

Chap. 1	Introduction
Chap. 2	Synthesis and Characterization of Bis(acetonitrile)bis(acetylacetonato)technetium (III) Complex
Chap. 3	Syntheses of Mixed-Ligand β -Diketonato Technetium(III) and Ruthenium(III) Complexes
Chap. 4	Syntheses and Characterization of Bis(β -diketonato)nitridotechnetium(V) Complexes
Chap. 5	Preparation of ^{99m}Tc (V) Nitrido Core β -Diketonate Complexes for Radiopharmaceuticals
Chap. 6	Conclusions

論文内容要旨

第一章 序論

テクネチウムは安定な同位体が存在しないため発見の遅れた元素であるが、近年核医学分野において ^{99m}Tc の利用が活発に行われていること、およびマクロ量の ^{99}Tc が供給されるようになったことにより、核医学的および化学的に研究が発展している元素である。テクネチウムは、化合物として-1価から7価まですべての酸化状態のものが知られており、化学性としてはかなり複雑である。中でも7価が最も安定であり、ついで4価の順番となる。より低い酸化数のテクネチウム化合物の合成には、出発物質として低酸化数テクネチウム錯体をまず合成し、配位子置換反応により種々化合物を得る方法が有力であるが、適当な出発物質としての化合物は限られているのが現状である。また、5価あるいは6価のテクネチウム化学においては、テクネチウムニトリドコアを持つ錯体が、テクネチウム-酸素コアをもつ錯体との化学的性質の対比という観点および核医学的な有用性から重要な位置を占めている。本研究では、低酸化数テクネチウム錯体の出発物質として新化合物、ビス(アセチルアセトナト)ビス(アセトニトリル)テクネチウム(III)の合成を行い、アセトニトリルと β -ジケトンとの置換反応により核医学的に有用な β -ジケトン混合配位子錯体の合成に適用した。さらに、ニトリドコアを持つ、新しいテクネチウム5価の β -ジケトン錯体の合成を行い、そのキャラクターゼーションを行うと共に、実際の核医学的な適用をふまえ、ミクロ量の ^{99m}Tc 錯体の合成法の検討および得られた錯体の脳造影剤としての有用性を検討した。その結果、ニトリドコアを持つテクネチウムの β -ジケトン錯体は核医薬品として優れた特質を持つことが示された。

第2章 ビス(アセチルアセトナト)ビス(アセトニトリル)テクネチウム(III)錯体の合成とキャラクターゼーション

低酸化数テクネチウム化合物の出発物質として有用なものは限られており、たとえば3価テクネチウムではチオウレア錯体とフォスフィン錯体が知られているに過ぎない。本章においては3価テクネチウム錯体の合成のための出発化合物としてビス(アセチルアセトナト)ビス(アセトニトリル)テクネチウム(III)過塩素酸塩を初めて合成した。 $\text{Tc}(\text{acac})_3$ を酸の存在下においてアセトニトリルと反応させるとこの錯体は高収率で生成するが、得られた錯体の赤外吸収、紫外可視吸収、元素分析、電気泳動、ペーパークロマトグラフィーによりキャラクターゼーションを行った。この化合物を出発物質とすると、配位しているアセトニトリルは置換反応に対して活発なため、この配位位置のみを他の配位子と交換させる選択的な合成反応が可能となる。

第3章 Tc (III)及び Ru (III)の β -ジケトン混合配位子錯体の合成

ビス(アセチルアセトナト)ビス(アセトニトリル)テクネチウム(III)過塩素酸塩およびビス(アセチルアセトナト)ビス(アセトニトリル)ルテニウム(III)過塩素酸塩を出発物質とし、

両金属の β -ジケトン (Hdpm, Hdbm, Hbza) 混合配位子錯体の合成を検討した。特にテクネチウムの混合配位子錯体は初めて合成されたものであり、また核医薬品としての有用性が期待されているものである。ビス (アセチルアセトナト) ビス (アセトニトリル) テクネチウム (III) 過塩素酸塩のエタノール溶液に KHCO_3 存在下で β -ジケトンを加え反応させると、置換活性なアセトニトリルが β -ジケトンと迅速に置換し、 $\text{Tc}(\text{acac})_2(\beta\text{-dik})$ が30~40%の収率で得られることが認められた。生成物のキャラクタリゼーションは、赤外吸収、紫外可視吸収、元素分析、電気泳動、ペーパークロマトグラフィーにより行った。テクネチウムと2種類の β -ジケトン (L_1, L_2) を還元剤存在下において還元し混合配位子錯体を合成する通常の方法では $\text{Tc}(\text{L}_1)_x(\text{L}_2)_{3-x}$ ($x = 0 - 3$) の混合物が得られるが、本方法においては置換し易いアセトニトリルが他の β -ジケトンと交換するために、選択的な混合配位子錯体のみを合成することが可能であり、新たな低酸化数テクネチウム錯体の合成に道を開いた。

第4章 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) のニトリドコアをもつ β -ジケトン錯体の合成とキャラクタリゼーション

本章においては最近注目されている5価テクネチウムのニトリド結合を持つ錯体に着目し、その β -ジケトン (Hacac, Hbza, Hdbm, Hdpm) 錯体の合成法を検討すると共に、得られた錯体のキャラクタリゼーションを赤外吸収、紫外可視吸収、元素分析、ペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、電気泳動などで行った。この一連のテクネチウムニトリド錯体は本研究において初めて合成されたものである。 $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ は $\text{TcNCl}_2 \cdot (\text{PPh}_3)_2$ を出発物質とし、 KHCO_3 存在下において β -ジケトンと反応させることによって得られるが、70~90%の高収率で合成することができた。これらの分子構造を推定するために Molecular Mechanics による計算を行った結果、TcとNの結合距離は1.645 Åと与えられ、TcN三重結合をもつ他の化合物において報告された1.61 Åとよく一致する結果を得た。これら一連の β -ジケトン錯体のクロマトグラフィーによる挙動を検討し、核医薬品として重要なファクターとなる Lipophilicity について調べたが、いずれの錯体においても高い Lipophilicity を示すことがわかり、その有用性が示された。

第5章 核医薬品としての $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) のニトリドコアをもつ β -ジケトン錯体の調製

本章においては、 $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ 錯体合成をマイクロ量である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に適用し、核医薬品としての基礎化学的な評価を行った。この場合の合成では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期が6時間とあまり長くはないため迅速な合成が必要である。また合成のプロセスが複雑にならないようにすること、核医薬品としての滅菌上の問題及び汎用性を高めるために操作性をよくすること、高収率で合成できることなどが合成方法に求められる条件である。本研究では、第4章で用いたフォスフィン錯体を合成し2段階的に目的物質を得る方法と、ジチオカーバゼートを共存させいっきに $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ 錯体を合成する方法の2種類を検討した。その結果、前者の方法よりも後者による方が、純度、

収率、迅速性、操作性などいずれの点においても優れていることが見いだされた。 $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ 錯体は中性であるために、核医薬品の中でも脳造影剤としての有用性が期待される。それを左右する基礎化学的な錯体の性質としては、適度な Lipophilicity 及び Hydrophilicity を有することが必要であり、合成した一連の $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ 錯体について、n-オクタノール-水間及びシクロヘキサノール-水間における分配、Human Serum Albumin(HSA) との結合性の強さを実験的に評価し、脳造影剤としての有用性を検討した。その結果、まずタンパクとの結合性はいずれの錯体においても優れていることが分かり、血液中においてタンパクと結合した錯体は安定に脳に運ばれることが推定された。また血液から脳の中に入るプロセスでは、Blood Brain Barrier を通過しなければならないが、この場合にはそのバリエーションによって分けられる脳及び血液における錯体の分配が指標となる。一連の $\text{TcN}(\beta\text{-dik})_2$ については、 $\text{acac} < \text{bza} < \text{dbm} < \text{dpm}$ の順番に脳へ分布し易いことが示された。また、脳組織への錯体の移行割合を決めるファクターとしては錯体の Hydrophilicity が重要で、dbm および dpm 錯体が特に優れた性質を持つことが示された。

第6章 結論

以上の結果を総括した。

論文審査の結果の要旨

アブドウル・ムタリブ提出の論文はテクネチウムおよびルテニウムの新しい β -ジケトン錯体を合成し、その特性を調べ、放射薬品への応用の可能性について検討した点で今日的な興味のあるものである。

本研究において低酸化数テクネチウム錯体合成のためにビス（アセチルアセトナト）ビス（アセトニトリル）テクネチウム（Ⅲ）を初めて合成した。この物質を出発物質として β -ジケトン混合配位子錯体 $M(acac)_2 L(L=bza, dbm, dpm)$ を合成し、その光学スペクトル、IR、クロマトグラフ挙動などを検討した。また同様な方法はルテニウムの化合物にも適用できることを明らかにした。

さらに現在注目されている5価テクネチウム (^{99m}Tc) のニトリド・コアを持つ新しい β -ジケトン錯体を合成した。 TcO_4^- と NaN_3 および PPh_3 を塩酸中で反応させ $TcNCl_2(PPh_3)_2$ を作り、これを出発物質として有機溶媒中で β -ジケトン ($acac, bza, dbm, dpm$) と $KHCO_3$ を加えて攪拌して反応させた。この溶媒を蒸発、ベンゼンに溶かし、アルミナ・カラムで分離し、溶媒を再び蒸発して、目的物質を橙赤色の結晶として得た。収率は70～90%程度であった。これらの物質の同定は光学スペクトル、IR、クロマトグラフ挙動などにより行われた。またこれらの物質の lipophilicity が調べられ、放射薬品としての適用可能性が見出された。MM2計算によりその構造も推定することができた。

以上の研究から進んで放射薬品として重要な核種である ^{99m}Tc により標識されたビス（ β -ジケトナト）ニトリドテクネチウム（Ⅴ）錯体の迅速な合成法を新しく開発した。これについて3通りの合成法を比較したところ、SメチルジチオカルバゼートまたはSメチル β -プロピリディン-2-ジチオカルバゼートを用いる方法が迅速性、収率および純度においてすぐれていることがわかった。これらの化合物とHSAとの親和性を検討したところ、 $^{99m}TcN(\beta-dik)_2$ のうち dbm あるいは dpm の配位した錯体が $acac$ や bza の配位した錯体よりもすぐれた特性を持っていることがわかった。

以上はテクネチウム錯体の新しいタイプの合成とその放射薬品への応用の基礎を検討したもので、時宜を得たものであり、その成果はこの方面の研究にひとつの新しい方向を示したものである。このことは本人が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よってアブドウル・ムタリブ提出の論文は博士（理学）の学位論文として合格と認める。