

Nara Women's University

【内容の要旨及び審査の結果の要旨】 SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHOTO FUNCTIONAL PYRIDYLTRIAZOLE LIGANDS OBTAINED USING `CLICK CHEMISTRY' AND THEIR RHENIUM AND RELATED METAL COMPLEXES

メタデータ	言語: 出版者: 公開日: 2010-07-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: CZAPLEWSKA,JUSTYNA,ANNA, 矢野,重信, 三方,裕司, 中沢,隆, 木下,勇 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10935/1765

氏名(本籍)	CZAPLEWSKA JUSTYNA ANNA (ポーランド)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博課第351号
学位授与年月日	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 人間文化研究科
論文題目	SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHOTO FUNCTIONAL PYRIDYLTRIAZOLE LIGANDS OBTAINED USING 'CLICK CHEMISTRY' AND THEIR RHENIUM AND RELATED METAL COMPLEXES (クリックケミストリーを利用した光機能性 ピリジルトリアゾール配位子とそのレニウムおよび 関連金属錯体の合成およびキャラクタリゼーション)
論文審査委員	(委員長) 教授 矢野重信 助教授 三方裕司 助教授 中沢隆 教授 木下勇 (大阪市立大学大学院理学 研究科物質分子系専攻)

論文内容の要旨

生体分子と機能性分子との複合化は、生体分子の標識および機能性分子への生理機能性付与などの観点から、分子生物学の基礎研究から医薬品への応用研究までにわたる非常に重要な技術である。特に、これまでの放射性同位体を用いる生体分子標識にかわって、機能性色素を利用した標識技術が分子生物学の分野で欠くことのできない技術となっている。現在、この目的のために用いられているフルオレセインやローダミンなどの有機色素は、光退色速度、水素イオン濃度への依存性、短い発光寿命などの問題点を有している。解決する方法の一つとして発光性金属錯体の利用が試みられている。また金属錯体の特徴として放射性同位元素を用いる核医学画像診断への展開も可能である。原子番号75番のレニウム(Re)はピピリジンなどの π 受容性配位子との錯形成により発光性錯体を形成することが知られている。またReの同族元素であるテクネチウム(Tc)の準安定核 ^{99m}Tc は6時間半減期で γ 線を放出することが知られており、この ^{99m}Tc の性質は核医学画像診断にとって理想的である。これまでTcの配位化学の基礎としてRe錯体の合成研究が進められている。このようにRe錯体は

可視光領域ばかりでなく γ 線領域を含む広い意味での光機能性錯体の基盤となるもので、その生体分子との複合化は極めて有用であると考えられる。しかしながら生体分子上にピリジンなどの配位子を構築する手法は限られており、新たな概念の配位場構築法が望まれていた。そこで、本研究では近年発展している Click Chemistry を応用した配位場構築法を開発し、さらにその Re 錯体への応用を検討した。

本論文は4つの章から構成されている。

序章において、本研究の背景である金属錯体の医療応用技術とくにレニウム、テクネチウム錯体を中心に事例を挙げ説明した。

第1章ではモデル錯体合成のための配位子であるフェニルピリジンと類似な機能が期待される1-ベンジル-4-(2-ピリジル)-1,2,3-トリアゾール (Bn-pyta) の合成およびその構造解析について述べた。Bn-pyta はベンジルアジドと2-エチニルピリジンを Cu(I) 触媒存在下で極めて穏やかな反応により得られた。Bn-pyta のキャラクタリゼーションを元素分析および質量分析、NMR、IR、UV-vis などの各種分光測定により行った。この反応では Sharpless らにより報告されているように1,4-二置換トリアゾールが高選択的に合成されていることをX線結晶構造解析により明らかにした。第2章では Click Chemistry を利用して生体分子に配位場を構築するという概念の実証試験として、糖連結ピリジルトリアゾール配位子の合成を行った。糖質は生体内でエネルギー源となるだけでなく、細胞認識という重要な役割を担っている。そのため糖を連結した配位子を用いることにより、糖の生理機能を付与した医療用金属錯体の創成が期待できる。糖としては D-グルコース、D-キシロースを用いた。合成には既に報告されている2-アジドエチルグリコシドを合成し、これと2-エチニルピリジンを反応させることにより、糖連結ピリジルトリアゾール配位子を合成し、さらに糖の水酸基の保護基であるアセチル基を除去した配位子も合成した。これら糖連結ピリジルトリアゾール配位子の生成を元素分析、質量分析および NMR、IR、UV-vis など各種分光測定により確認した。いずれの場合においても1,4-二置換トリアゾールが高選択的に合成されていることを確認した。第3章では、第1章および第2章で合成したピリジルトリアゾール配位子を用いて核画像診断薬のモデル錯体としての Re 錯体の合成を行った。Bn-pyta を配位子とする Re 錯体の構造はX線結晶構造解析により対応するピリジン錯体とほぼ同じ構造を有していることが判明した。その UV-vis スペクトルではやはり可視領域に金属-配位子間電荷移動 (MLCT) に由来する吸収が確認された。またピリジン配位子を有する Re 錯体と同様に長波長領域に発光を示した。これらの分光実験からピリジルトリアゾール配位子はピリジンと同等の働きをすることが実証された。さらに糖連結ピリジルトリアゾール配位子を用いて Re 錯体を合成した。得られた糖連結 Re 錯体はピリジルトリアゾールの非対称性と糖のキラリティーのためジアステレオマー混合物となるが、その光化学的性質は Bn-pyta 配位子を有する Re 錯体とほぼ一致した。また糖連結 Re 錯体は結晶化が困難であったため Re イオン周りの配位

構造を広域X線吸収微細構造 (EXAFS) の解析から解明した。その結果、やはり Bn-pyta とほぼ同じ配位構造をしていることが明らかとなった。第4章では、本研究を総括するとともに、Click Chemistry を利用した配位場構築法の今後の展望について記した。

以上、本研究では生体分子へ適用可能な光機能性および生体選択性等の高機能を有する金属錯体設計のための、高効率で広く応用が可能な配位子構築法として Click Chemistry を利用する方法を提案し、核画像診断薬のモデル錯体としての Re 錯体において、この概念を実証することに成功した。

論文審査の結果の要旨

生体分子と機能性分子との複合化は、生体分子の標識および機能性分子への生理機能付与などの観点から、分子生物学の基礎研究から医薬品への応用研究までにわたる非常に重要な技術である。特にこれまでの放射性同位体を用いる生体分子標識にかわって、機能性色素を利用した標識技術が分子生物学の分野で欠くことのできない技術となっている。現在この目的のために用いられているフルオレセインやローダミンなどの有機色素は、光退色速度、水素イオン濃度への依存性、短い発光寿命などの問題点を有している。解決する方法の一つとして発光性金属錯体の利用が試みられている。また金属錯体の特徴として放射性同位元素を用いる核医学画像診断への展開も可能である。原子番号75番のレニウム (Re) はピピリジンなどの π 受容性配位子との錯形成により発光性錯体を形成することが知られている。また Re の同族元素であるテクネチウム (Tc) の準安定核 ^{99m}Tc は6時間半減期で γ 線を放出することが知られており、この ^{99m}Tc の性質は核医学画像診断にとって理想的である。これまで Tc の配位化学の基礎として Re 錯体の合成研究が進められている。このように Re 錯体は可視光領域ばかりでなく γ 線領域を含む広い意味での光機能性錯体の基盤となるもので、その生体分子との複合化は極めて有用であると考えられる。しかしながら生体分子上にピピリジンなどの配位子を構築する手法は限られており、新たな概念の配位場構築法が望まれていた。そこで、本研究では近年発展している Click Chemistry を応用した配位場構築法を開発し、さらにその Re 錯体への応用を検討した。

本論文は4つの章から構成されている。序章において、本研究の背景である金属錯体の医療応用技術とくにレニウム、テクネチウム錯体を中心に事例を挙げ説明した。第1章ではモデル錯体合成のための配位子である1-ベンジル-4-(2-ピリジル)-1,2,3-トリアゾール (Bn-pyta) の合成およびその構造解析について述べた。Bn-pyta はベンジルアジドと2-エチニルピリジンを Cu(I) 触媒存在下で極めて穏やかな反応により得られた。Bn-pyta のキャラクターゼーションを元素分析および質量分析、NMR、IR、UV-vis などの各種分光測定により行った。この反応では Sharpless らにより報告されているように1,4-二置換トリアゾールが高選択的に合成されていることをX線結晶構造解析により明らかにした。第2章では Click Chemistry を利用して生体分子に配位場を構築するという概念の実証試験として、糖連結ピリジルトリアゾール配位子の合成を行った。糖質は生体内でエネルギー源となるだけでなく、細胞認識という重要な役割を担っている。そのため糖を連結した配位子を用いることにより、糖の生理機能を付与した医療用金属錯体の創成が期待できる。糖としては D-グルコース、D-キシロースを用いた。合成には既に報告されている2-アジドエチルグリコシドを合成し、これ

と2-エチニルピリジンとを反応させることにより、糖連結ピリジルトリアゾール配位子を合成し、さらに糖の水酸基の保護基であるアセチル基を除去した配位子も合成した。これら糖連結ピリジルトリアゾール配位子の生成を元素分析、質量分析およびNMR、IR、UV-visなど各種分光測定により確認した。いずれの場合においても1,4-二置換トリアゾールが高選択的に合成されていることを確認した。第3章では、第1章および第2章で合成したピリジルトリアゾール配位子を用いてRe錯体の合成を行った。Bn-pytaを配位子とするRe錯体の構造はX線結晶構造解析により対応するピピリジン錯体とほぼ同じ構造を有していることが判明した。そのUV-visスペクトルでは可視領域に金属-配位子間電荷移動(MLCT)に由来する吸収が確認された。またピピリジン配位子を有するRe錯体と同様に長波長領域に発光を示した。これらの分光実験からピリジルトリアゾール配位子はピピリジンと同等の働きをすることが実証された。さらに糖連結ピリジルトリアゾール配位子を用いてRe錯体を合成した。得られた糖連結Re錯体はピリジルトリアゾールの非対称性と糖のキラリティーのためジアステレオマー混合物となるが、その光化学的性質はBn-pyta配位子を有するRe錯体とほぼ一致した。また糖連結Re錯体は結晶化が困難であったためReイオン周りの配位構造を広域X線吸収微細構造(EXAFS)の解析から解明した。その結果、Bn-pytaとほぼ同じ配位構造をしていることが明らかとなった。第4章では、本研究を総括するとともに、Click Chemistryを利用した配位場構築法の今後の展望について記した。

以上、本研究では生体分子へ適用可能な光機能性および生体選択性等の高機能を有する金属錯体のための、高効率で広く応用が可能な配位子構築法としてClick Chemistryを利用する方法を提案し、そのRe錯体においてこの概念を実証することに成功した。

本研究の一部は投稿済みであり、他の内容は現在2編の論文として投稿準備中である。よって、本研究は、奈良女子大学博士(理学)の学位を授与するのに十分な内容を有しているものと判断される。

本審査委員会は、平成19年2月7日、論文提供者CZAPLEWSKA JUSTYNA ANNAに対して、最終試験として提出論文の内容及び関連領域についての口述試験を実施した結果、博士(理学)の学位を授与するのに十分な学力を有するものと認め、これを合格と判定した。