

次世代がん光線力学療法用フタロシアニン誘導体の合成

日大生産工(院) ○綿引 祥太

日大生産工 吉野 悟 小森谷 友絵 坂本 恵一

1. 緒言

我が国では死因の3割ががんによるもので深刻な問題となっており、がん治療の発展が求められている。現在行われている早期のがん治療には薬物治療や放射線治療があるが、侵襲性の高さや術後の再発など問題点が多いとされている。そこで近年では侵襲性の低さや治療の手軽さからがん光線力学療法が注目されている。がん光線力学療法はがん細胞に投与された増感色素にレーザー光を照射し、励起状態となった増感色素と溶存酸素との間でエネルギー移動が起こることで生成される酸素ラジカルががん細胞との間で反応することでがん細胞を破壊する療法である。増感色素の特徴として両親媒性や溶存酸素とのエネルギー移動を行うための項間交差が行えることが挙げられる。

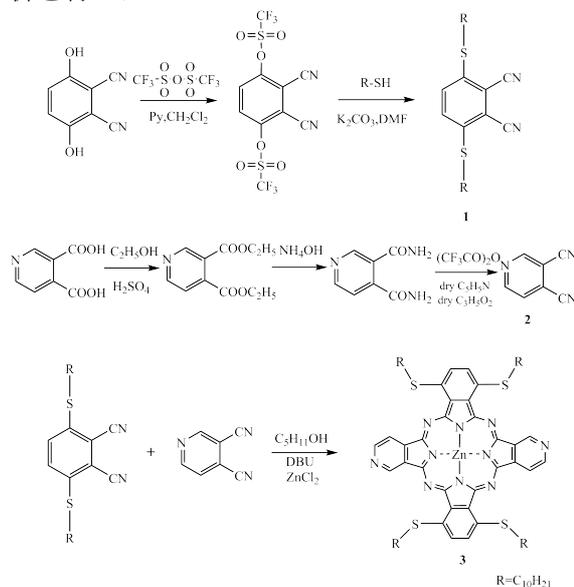
現在我が国ではポルフィリン誘導体が増感色素として利用されている。しかし、がん光線力学療法では650 nmから800 nm付近の光がもちいられ、ポルフィリン類の極大吸収ではないことから効率よく活性酸素を生成することができないという欠点を有している。このことからポルフィリン類縁体で、なおかつ650 nmに吸収極大を有するフタロシアニンに着目した。元来フタロシアニンは顔料として用いられていることから、溶解性の低いとされているが、フタロシアニンは18 π 共役系であることから芳香性を有するために任意の置換基を導入することができる。

そのために本研究では両親媒性のフタロシアニンの合成を目的として、ノン-フェラル位にチオデシル基を有しペリフェラル位に窒素を導入した亜鉛ビス(ジチオデシルベンゾ)-3,4-ジピリドポルフィラジン(3)の合成を行ないその分光学的特性について検討した。

2. 実験

Scheme 1に化合物3の合成経路を示した。前駆体1である3,6-ビス(チオデシル)フタロニ

トリルは、2,3-ジシアノヒドロキノンを出発物質としてトリフルオロメタンスルホン酸を用いてトリフラート化した後、チオデシル基を導入することで合成した¹⁾。また前駆体2である3,4-ジシアノピリジンは、3,4-ジエトキシカルボニルピリジンを出発物質としてエトキシ化した後にアンモニア水を用いてアミド化し、次いで無水トリフルオロ酢酸を用いて脱水することで合成した²⁾。目的化合物3は前駆体である3,6-ビス(チオデシル)フタロニトリルおよび3,4-ジシアノピリジンを化学量論比1:1とし中心金属を亜鉛としてLinstead法に準じて溶媒を1-ペンタノールとして12時間還流することで合成した。得られた生成物は赤外吸収(IR)スペクトルおよびプロトン核磁気共鳴(¹H-NMR)スペクトルを用いることにより構造解析を行った。



Scheme 1

3. 結果および考察

前駆体1および2はそれぞれ1では収率53%程度で黄色の固体であり、2では収率70%程度で無色の固体として得られた。また

Synthesis of Phthalocyanines derivative
for Next-generation Photodynamic therapy of cancer
Shouta WATABIKI, Satoru YOSHINO, Tomoe KOMORIYA, Keiichi SAKAMOTO

目的化合物 **3** は収率 10 % で濃青色の粘調性の固体として得られた。IR スペクトルから得られた前駆体 **1** および **2** は母体骨格であるフタロニトリルに由来するシアノ基が確認されたことや前駆体 **1** では 2980 cm^{-1} にチオデシル基に由来する脂肪族の振動が確認され、前駆体 **2** では 1730 cm^{-1} に出発物質が有するカルボニル基の振動が確認されなかった。また $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて前駆体 **1** はチオデシル基由来の 0.881 ppm に 6H, 1.283 ppm に 32H, 3.028 ppm に 4H, フタロニトリル骨格の 7.491 ppm に 2H が確認された他に前駆体 **2** では、 7.754 ppm に 1H, 9.066 ppm に 1H, 9.133 ppm に 1H が確認された。これらのことから前駆体である **1** および **2** は合成されたと考えられる。

目的化合物 **3** の IR スペクトルにおいて、 3290 cm^{-1} に N-H 伸縮振動、 3030 cm^{-1} にベンゼン環の C-H 伸縮振動、 2996 cm^{-1} および 2931 cm^{-1} にチオデシル基に由来する C-H 伸縮振動、 1598 cm^{-1} , 1514 cm^{-1} , 1487 cm^{-1} にベンゼン環に由来する C=C 環骨格振動、 692 cm^{-1} に C-S 伸縮振動が確認された他に 2230 cm^{-1} 付近に前駆体が有する C≡N 伸縮振動が確認されなかった。そのほか $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、 0.861 ppm , 1.254 ppm , 3.427 ppm にチオデシル基由来の水素が確認された。しかし、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの結果からチオデシル基由来の水素比が完全に一致しなかった。これは化学両論比 1:1 で合成を行うことにより位置異性体が副生成物として合成されてしまうことにより分離ができなかったことによるものと考えられる。

Fig. 1 に紫外-可視吸収 (UV-Vis) スペクトルを示した。

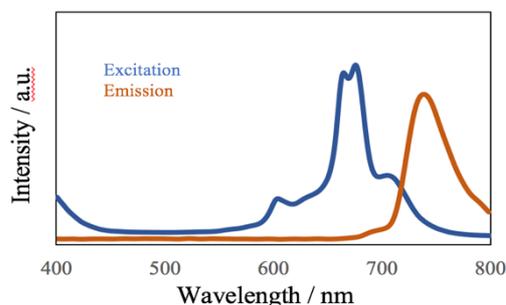


Fig. 1 Fluorescence and excitation spectra

UV-Vis スペクトルにおいて、**3** は $\pi\text{-}\pi^*$ 遷移に起因する極大吸収である Q 帯を 676 nm に確認した。無置換フタロシアニンの極大吸収は 650 nm 付近とされており、無置換フタロシアニン

と比較すると 26 nm 程度レッドシフトしている。これは親油性の付与のため導入したチオデシル基が高いために発色団であるポルフィラジン環が歪んだことに由来する他にもチオデシル基の電子供与性基であることから、HOMO の準位が上がったことで HOMO-LUMO 間のエネルギー差が小さくなったことにも由来すると考えられる。

また、蛍光スペクトルの結果では、 741 nm に吸収が見られた。励起スペクトルと蛍光スペクトルの差であるストークシフトは 65 nm であった。

今後の計画としては、位置異性体の分離を行った後に水溶性の付与のため、ジメチル硫酸やジメチル硫酸を用いて四級化反応を行う予定である。

4. 結論

目的化合物を前駆体である 3,6-ビス(チオデシル)フタロニトリルおよび 3,4-ジシアノピリジンを化学両論比 1:1 で Linstead 法を用いて合成した。得られた化合物は IR スペクトルおよび $^1\text{H-NMR}$ スペクトルからチオデシル基を有していた。UV-Vis スペクトルから 676 nm に極大吸収を有しており、またジクロロメタンや THF などの有機溶媒に可溶であった。UV-Vis スペクトルから無置換フタロシアニンと比較すると 26 nm ほどレッドシフトした。その他にも蛍光スペクトルでは 741 nm に吸収が確認され、ストークシフトは 65 nm であった。

参考文献

- 1) U.Kumru, F.Dumoulin, E.Jeanneau, F.Yuksel, et al., *Struct Chem*, **2012**, 23, 175-183
- 2) K.Sakamoto, E.OhonoOkumura, T.Kaku, et al., *Dyes.pigm*, **2003**, 76, 342-346.