

## 新規ドーナツ状 dendritic フタロシアニンの合成

坂本恵一 (応用分子化学科)

### 1. 緒言

ヘモグロビン、葉緑素およびビタミン B<sub>12</sub> などのポルフィリン類縁構造のフタロシアニン(PC)化合物は、代表的な機能性色素である。とくに医療分野において、PC 化合物は次世代のガン光線力学療法(PDT; photodynamic therapy of cancer)用の光増感色素として注目されている<sup>1-3)</sup>。PDT は皮膚浸透性が高い 600~850 nm の近赤外レーザー光を光増感色素の存在下で体外から照射し、発生する一重項酸素にてガン細胞を攻撃する治療法として知られている<sup>4)</sup>。

現在使用されている PDT 用光増感色素はポルフィリン化合物であるが、ポルフィリン化合物は吸収極大が 450 nm 付近であり、レーザー光の 600~850 nm に吸収帯が存在しない。また、ポルフィリン化合物は細胞毒性があるうえに、体内に蓄積されやすいという短所を有している<sup>5,6)</sup>。これに対して PC 化合物は 600~850 nm の近赤外領域に強い吸収極大を有しており、毒性が無く、生成された過酸化水素によって容易に代謝されるという利点を有している<sup>5,6)</sup>。このことから、PC 化合物は次世代の PDT 用光増感剤として、その応用が脚光を集めはじめている<sup>1-8)</sup>。

PDT 用光増感剤としての PC 化合物はナノ構築が注目されて関心を集めている<sup>11-15)</sup>。そこで、ナノ構造体を構築するために、 dendritic 部分を有し、PC 化合物を核部位とした、新規 dendritic PC の合成を検討した。ここでは、イオンセンサー、PDT、DNA ベクターなどへの応用が期待できる新規な dendritic PC の合成を試みた。

dendritic 部分は樹木状分子といわれ、ナノ構造の巨大な球状の分子を構成し、光捕集効果が多きことが知られている<sup>16)</sup>。しかし、PC 化合物の機能の源は、中

心金属が担っている<sup>3, 12, 15)</sup>。すなわち、通常のような PC dendritic 部分を合成したのでは、PC 化合物の有する PDT 機能の発揮を阻害することは想像に難くない。そこで、光捕集機能を有し、生体親和性があるが合成例が少ないポリイミド dendritic 部分をもち、かつ PDT 増感色素としての性質を損なわないと考えられる世代数の少ないためにドーナツ状となるポリイミド dendritic PC を分子設計し、その合成を試みた。ドーナツ状ポリイミド dendritic PC の合成はコンバージョン法を用いた。 dendritic 部分の数による機能の差を検討することが可能となるように、核部位は Zn-PC ポリ (カルボン酸) とした。

また、ドーナツ状ポリイミド dendritic PC の核部位は Zn-PC ポリ (カルボン酸) としているが、Zn-PC ポリ (カルボン酸) の合成は混合原料を用いること、原料の一つが多官能基を有していることから複雑であり、非対称型亜鉛 PC ポリ (カルボン酸) であるため検討が必要となっている。

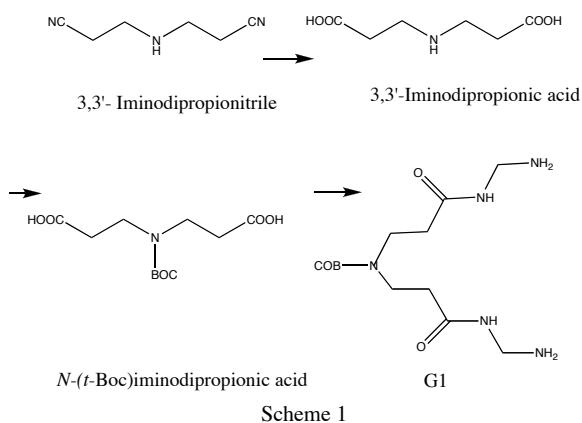
そこで今回は、ドーナツ状ポリイミド dendritic PC の合成と、その核部位である非対称の Zn-PC ポリ (カルボン酸) の合成について検討を行った。

### 2. 実験

#### 2.1 試料

##### 2.1.1 dendritic 部分の合成方法

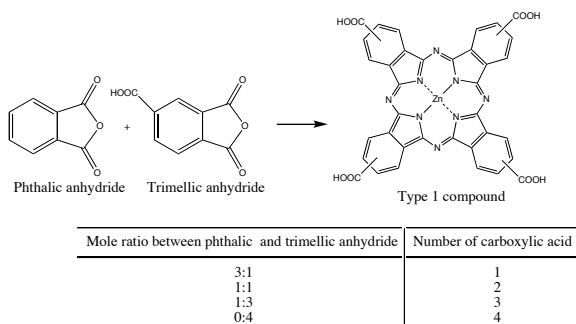
dendritic 部分は以下のように行った<sup>16)</sup>。まず、3,3'-イミノジプロピオン酸を加水分解して 3,3'-イミノジプロピオン酸とし、ついで、3,3'-イミノジプロピオン酸のイミノ基を *t*-ブトキシ炭酸(*t*-Boc)により保護して *N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸とした。得られた *N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸はエチレンジアミ



ンと反応させることで1世代(G1)とした(Scheme 1)。この操作を繰り返すことで世代を増やし、1.5世代(G1.5)まで合成した。

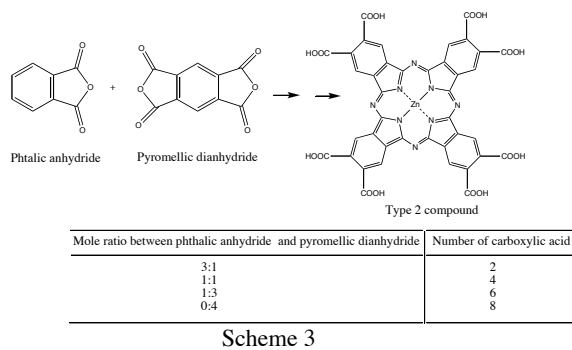
### 2.1.2 核 PC 部位の合成方法

ドーナツ状ポリイミド dendritic PC の核である Zn-PC ポリ (カルボン酸) は、フタル酸誘導体と尿素を用いる Wyler 法に準じて合成を行った。Zn-PC ポリ (カルボン酸) は大きく 2 系統の原料から、都合 8 種類を合成した。第 1 の系統はトリメリット酸無水物と無水フタル酸とを合成原料とするもの (Scheme 2)、第 2 の系統はピロメリット酸二無水物と無水フタル酸とを合成原料とするものである (Scheme 3)。



Zn-PC ポリ (カルボン酸) の合成は第 1 の系統、第 2 の系統ともトリメリット酸無水物あるいはピロメリット酸二無水物と、無水フタル酸との混合モル比をそれぞれ 4:0、3:1、1:1 および 3:1 とした混合原料を用いた。

これらの混合原料は、塩化亜鉛(II)、1,2,4-トリクロロベンゼン溶媒中にてジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン触媒存在下、所定の温度と時間にて反応させた。反応生成物は水、アセトンついで 6 mol dm<sup>-3</sup>塩酸で



浄した。

ピロメリット酸無水物と無水フタル酸との混合原料から得た第 2 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) は末端基がイミド型になるため、さらに水酸化カリウム水溶液を用いて加水分解を行った。

### 2.1.3 ドーナツ状 PC デンドリマーの合成方法

ドーナツ状ポリイミド dendritic PC は、デンドロン部位と、8 種類の Zn-PC ポリ (カルボン酸) とを反応させることで得た。

## 2.2 測定

プロトン核磁気(<sup>1</sup>H-NMR)スペクトルは 15 mg cm<sup>-3</sup> 重水素化ジメチルスルホキシド溶液にて Bruker AM-400 型核磁気共鳴装置を用いて測定した。

赤外線吸収(IR)スペクトルは島津 FTIR-8100A 型フーリエ変換赤外分光光度計を用い、臭化カリウム錠剤法により測定した。

紫外可視吸収(UV-Vis)スペクトルは島津 UV-2400PC 型紫外可視分光光度計を用いて測定した。測定用媒はピリジン、トルエン、水およびジメチルスルホキシド(DMSO)を使用し、1.0 × 10<sup>4</sup> mol dm<sup>-3</sup>の濃度とした。

蛍光スペクトルの測定は日立 F-4500 型分光蛍光光度計および日本分光 JASCO FP-6600 型分光蛍光光度計を使用した。測定溶媒はピリジン、水および DMSO を用い、1.0 × 10<sup>4</sup> mol dm<sup>-3</sup>の濃度とした。

電子スピン共鳴(ESR)スペクトルは日本電子 JFS-FA200 型電子スピン共鳴装置を用い、常温で測定した。

元素分析は Perkin-Elmer 2400CHN 型元素分析装置

を用いて測定した。

### 3. 結果および考察

#### 3.1 各種 PC の合成

H<sub>2</sub>-PC、Zn-PC、Zn-PC テトラカルボン酸およびオクタカルボン酸は緑色固体として得、それらの収率はそれぞれ、00、00、00 および 00% であった。

**Table 1** に UV-Vis スペクトルデータおよび  $\log \epsilon$  の対数を示した。

UV-Vis スペクトルにおいて、PC は 690 nm から 770 nm 付近に HOMO-LUMO 間の  $\pi$ - $\pi^*$  遷移に基づく Q 帯吸収が現れていた。Zn-PC と H<sub>2</sub>-PC とを比較すると、中心金属の有無では吸収極大の現れる波長に大きな差は見られなかった。しかし、Zn-PC、Zn-PC テトラカルボン酸、オクタカルボン酸のようにカルボキシル基が増加すると、吸収極大の位置は長波長側へシフトした。このことから、カルボキシル基の数の増加にともない、吸収極大波長をコントロールできる可能性が示唆される。一方、 $\log \epsilon$  は中心金属の有無で差が現れ、中心金属に亜鉛を有すると値は小さくなった。しかし、中心に亜鉛を有する PC 同士を比較すると、 $\log \epsilon$  はほぼ等しいことから、中心金属の種類に左右されると考えられる。

**Table 1** UV-Vis spectral data and molar absorption coefficient of H<sub>2</sub>-PC, Zn-PC, and Zn-PC tetracarboxylic and octacarboxylic acids

Compound	$\lambda_{max}/nm$	$\log \epsilon$
H <sub>2</sub> -PC	624.5	2.46
	654.0	2.10
	687.5	2.03
Zn-PC	607.0	4.54
	655.5	4.58
Zn-PC tetracarboxylic acid	690.5	3.60
	772.5	4.22
Zn-PC octacarboxylic acid	747	4.21
	769.0	4.26

**Table 2** に、ESR スペクトルデータを示した。ESR

スペクトルにおいて、測定した 4 つの物質は 1.9712 付近および 2.0245 付近に  $g$  値が存在し、差は見られなかった。

**Table 2** ESR spectral data of H<sub>2</sub>-PC, Zn-PC, and Zn-PC tetracarboxylic and octacarboxylic acids

Compound	$g$ value
H <sub>2</sub> -PC	624.5, 654.0, 687.5
Zn-PC	607.0, 655.5
Zn-PC tetracarboxylic acid	690.5, 772.5
Zn-PC octacarboxylic acid	747.0, 769.0

#### 3.2 核 PC 部位の合成

第 1 系統および第 2 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) は濃緑色粉末として得た。

第 1 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) の収率は、モノカルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸およびテトラカルボン酸では、それぞれ 59、44、53 および 29% であった。また、第 2 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) の収率は、ジカルボン酸、テトラカルボン酸、ヘキサカルボン酸およびオクタカルボン酸では、それぞれ 22、16、22 および 35% であった。

混合原料を用いた PC は、混合原料の化学量論比に応じた非対称型の PC 生成物が合成される可能性が高いことが知られている<sup>12,15)</sup>。しかし、すべての混合原料において化学量論比に応じた非対称型 PC が合成されるわけではなく、先に述べた第 1 系統および第 2 系統の混合原料では非対称 PC に関する報告例はない。

第 1 系統の混合原料で合成される Zn-PC ポリ (カルボン酸) はトリメリット酸無水物と無水フタル酸の混合モル比に応じて、カルボン酸の数が 1 から 4 までである。一方、第 2 系統の混合原料で合成される Zn-PC はピロメリット酸二無水物と無水フタル酸の混合モル比に応じて、カルボン酸の数は 2 から 8 までであり、またピロメリット酸二無水物が多官能基であるため、二量体から五量体までのポリ (Zn-PC) が生成する可能性がある<sup>16)</sup>。

そこで、目的である Zn-PC ポリ (カルボン酸) のカ

**Table 3** Spectral data of synthesized zinc phthalocyanine poly(carboxylic acid).

Comp. type	Raw materials (mole ratio)	$\lambda_{max}$ / nm	$\log \epsilon$	$F_{max}$ / nm	
1	Trimellitic anhydride	Phthalic anhydride			
	1	3	677	6.86	695
	2	2	676	6.81	710
	3	1	685	6.87	720
	4	0	673	6.78	720
2	Pyromellitic dianhydride	Phthalic anhydride			
	1	3	685	6.83	700
	2	2	688	6.93	710
	3	1	697	6.88	715
	4	0	695	6.84	715

ルボン酸は電子吸引性基であり、この数の増大によって吸収極大の赤色移動が予測できる。そこで、Q 吸収帯と呼ばれる吸収極大に注目し、同定を試みた。

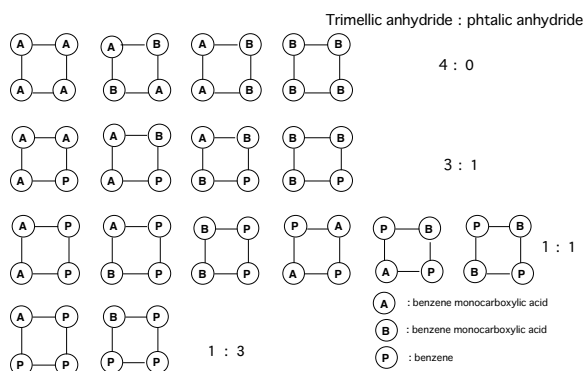
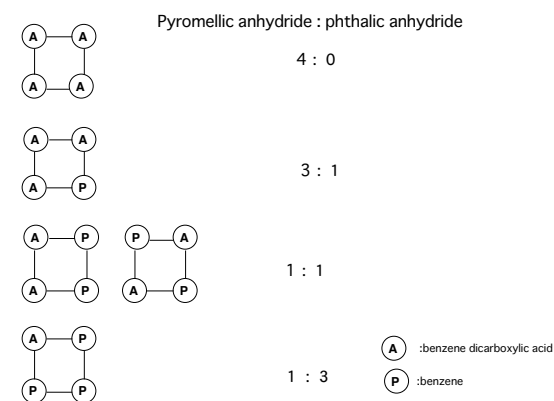
Q 吸収帯は、PC において特徴的な吸収帯であり、最高被占軌道(HOMO)-最低空軌道(LUMO)間の  $\pi-\pi^*$  の電子遷移に基づく、 $\lambda_{max}$  が 650 nm 近辺に現れる極大吸収であり、そのモル吸光係数の対数  $\log \epsilon$  は 4.5 以上の値を示す。また、Q 吸収帯と鏡像関係で現れる蛍光極大  $F_{max}$  の赤色移動にも注目した。なお、置換基を有する PC は構成原子数が多いので、分子軌道計算による Q 吸収帯の予測は不可能である。

Q 吸収帯の極大吸収波長  $\lambda_{max}$  は第 1 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) では差がほとんどみられないが、第 2 系統ではほぼカルボン酸数に応じて、赤色移動することが観察された (Table 3)。

第 1 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) は Q 吸収帯の極大吸収波長  $\lambda_{max}$  がカルボン酸数に応じて移動していないが、蛍光極大  $F_{max}$  は移動していた。一般に PC は赤色光で励起されると最低一重項状態となり、励起状態においても高い平面性のために短い Storks シフトにて蛍光を発することが知られている。

第 1 系統の Zn-PC ポリ (カルボン酸) はカルボン酸数の違いが少ないこと、異性体の数が第 2 系統と比べて多いために、吸収スペクトルでは差が現れないが、蛍光スペクトルでは差が現れたと考えられる (Figs.

1& 2)。また元素分析結果はそれぞれの分子構造に応じた差が現れていた。したがって第 1 および第 2 系統とも目的構造の Zn-PC ポリ (カルボン酸) が合成されているものと考えられる。

**Fig.1** Schematic dyagram of phthalocyanine isomers synthesized from trimellitic anhydride and phthalic anhydride.**Fig.2** Schematic dyagram of phthalocyanine isomers synthesized from pyromellitic anhydride and phthalic anhydride.

### 3.3 デンドロン部位の合成

3,3'-イミノジプロピオニトリルを加水分解して3,3'-イミノジプロピオン酸とし、ついで、3,3'-イミノジプロピオン酸のイミノ基を*t*-ブトキシ二炭酸(*t*-Boc)により保護して*N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸とした。得られた*N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸はエチレンジアミンと反応させることでG1とした。この操作を繰り返すことで世代を増やし、G1.5まで合成した。

3,3'-イミノジプロピオニトリルを加水分解した3,3'-イミノジプロピオン酸は、収率88%の白色粉末として得た。

3,3'-イミノジプロピオン酸のイミノ基を*t*-ブトキシ二炭酸(*t*-Boc)によって保護した*N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸は、収率13%の白色針状結晶として得た。

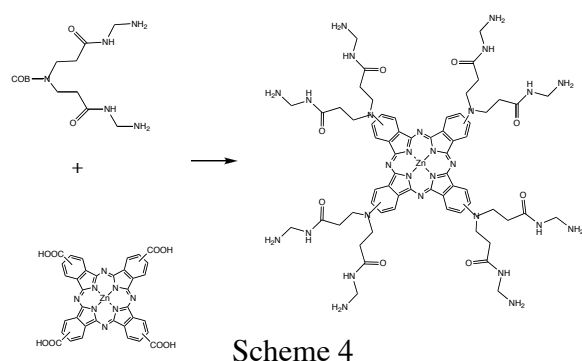
エチレンジアミンと*N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸からのG1は、収率70%の黄色液体として得た。

G1.5は収率93%の粘性のある無色液体として得た。

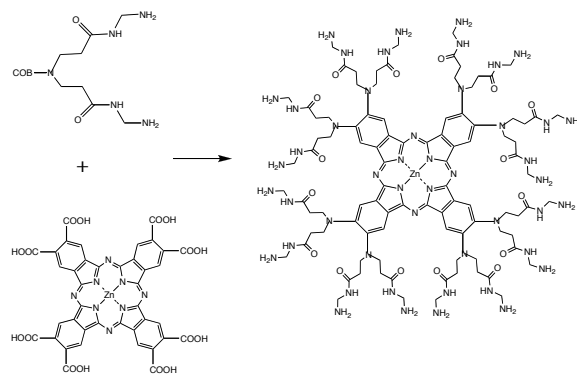
3,3'-イミノジプロピオン酸、*N*-(*t*-Boc)イミノジプロピオン酸、G1およびG1.5の<sup>1</sup>H-NMRおよびIRスペクトルは目的構造と一致した。

### 3.4 ドーナツ状PCデンドリマーの合成

第1系統のZn-PCポリ(カルボン酸)はZn-PCテトラ(カルボン酸)として、G1と縮合させたでZn-PCデンドリマーを合成した(Scheme 4)。



第2系統のZn-PCポリ(カルボン酸)からはZn-PCオクタ(カルボン酸)を用い、G1(Scheme 5)あるいはG1.5と縮合させた。



第1系統のG1-Zn-PCデンドリマーは収率25%の緑色粉末として得た。また、第2系統のZn-PCデンドリマーはG1とG1.5でそれぞれ18%と9%の緑色粉末として得ることができた。これら3つのZn-PCデンドリマーはフタロシアニンに特徴的なQ吸収帯が690 nm付近に現れており、715 nm付近に蛍光が現れていた。なお、3つのZn-PCデンドリマーの形状はドーナツ状であることを分子シュミレーションによって確認した。

### 文 献

- 1) B. Paquette, H. Ali, R. Langlis, J. E. van Lier: *Photochem. Photobiol.*, **47**, 214 (1998).
- 2) D. Wohrle, N. Iskander, G. Grasczew, H. Sinn, E. A. Fridrich, W. Maier-Borst, P. Schlag: *Photochem. Photobiol.*, **51**, 351 (1990).
- 3) K. Fukushima, K. Tabata, I. Okura: *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2**, 219 (1998).
- 4) G. Jori: *J. Photochem. Photobiol., B-Biol.*, **36**, 87 (1996).
- 5) K. Tabata, K. Fukushima, K. Oda, I. Okura: *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 278 (2000).
- 6) T. J. Dougherty: *J. Photochem. Photobiol.*, **58**, 895 (1993).
- 7) M. J. Cook, I. Chambrier, S. J. Cracknell, D. A. Mayes, D. A. Russel: *Photochem. Photobiol.*, **62**, 542 (1995).
- 8) M. P. De Dilippis, D. Dei, L. Fantetti, G. Roncucci: *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9149 (2002).
- 9) K. Sakamoto, E. Ohno-Okumura, T. Kato: *J. Jpn. Soc.*,

- Colour Mater.*, **76**, 342 (2003).
- 10) 加藤拓, 坂本恵一: 色材, **75**, 214 (2002).
- 11) I. Seotsanyana-Mokhosi, N. Kuznetsova, T. Nyokong:  
*J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **140**, 215 (2001).
- 12) 廣橋亮, 坂本恵一, 奥村映子著, “機能性色素としてのフタロシアニン”, アイピーシー, 東京 (2004) .
- 13) K. Sakamoto, E. Ohno-Okumura, Taku Kato, *Recent Research Development of Inorganic Chemistry*, **5**, 1 (2006).
- 14) K. Sakamoto, E. Ohno-Okumura, *Current Topics in Electrochemistry*, **9**, 117 (2003).
- 15) 白井汪芳, 小林長夫, “フタロシアニン - 化学と機能 - ”, アイピーシー, 東京 (1997).
- 16) D.R. Boston, J.C. Bailar Jr, *Inorganic Chemistry*, **11**, 1578 (1972).