

次世代医療用フタロシアニン誘導体の合成

日大生産工（院） 渡辺 雅樹

日大生産工 坂本 恵一

1. 緒言

青から緑色を呈する代表的な有機顔料として知られているフタロシアニン誘導体（PC）は、その電子共役系のために重要な機能材料として、幅広く利用されている。PC の機能の一つは、次世代医療の分野において注目されており、ガン光線力学療法（PDT）用増感剤としての利用が期待されている。そこで PDT 用増感剤として用いるために亜鉛ビス（1, 4-ジデシルベンゾ）ビス（3, 4-ピリド）ポルフィラジン（Zn-DB-3,4-PP）を新規に分子設計して合成した。Zn-DB-3,4-PP は、長鎖のアルキル基によって脂溶性を有しており、PDT 用増感剤としての良好な特性を有する化合物である¹⁾。この Zn-DB-3,4-PP は分子中に存在するピリジン環の位置および向き異なる五つの位置異性体の混合物であり、この位置異性体を四つのフラクションに分離し、良好な PDT 用増感特性を有することを報告した²⁻⁴⁾。PDT 用増感剤は、体内の脂肪および水に溶解する両親媒性の化合物が有用であると考えられており、Zn-DB-3,4-PP はピリジン環を四級化することで両親媒化することが可能であると考えられる⁵⁾。

本研究は、Zn-DB-3,4-PP を四級化し、その四級化した位置異性体の PDT 用増感特性を検討した。

2. 実験

図 1 に Zn-DB-PP の合成および四級化反応を示した。Zn-DB-3,4-PP は 3,6-ジデシルフタロニトリルおよび 3,4-ジシアノピリジンをモル比 1:1 でペンタノール中にて還流することで得た。Zn-DB-3,4-PP の位置異性体は、トルエン：ピリジン（体積比 7：3）を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーによって四つのフラクションとして分離した。Zn-DB-3,4-PP の位置異性体の四級化は、分離した Zn-DB-3,4-PP の位置異性体およびジメチル硫酸をモル

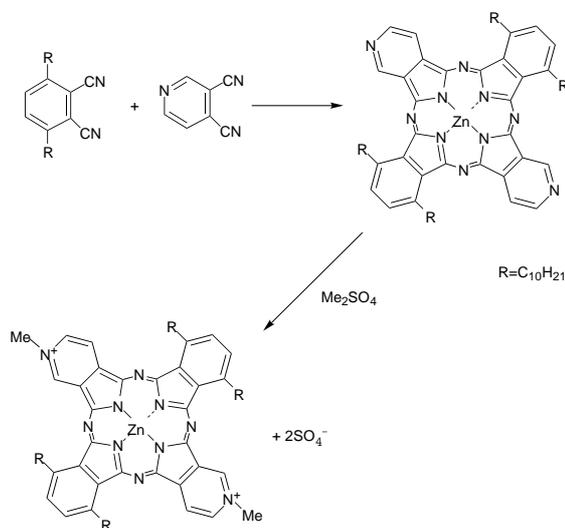


図 1 Zn-DB-PP の合成および四級化反応

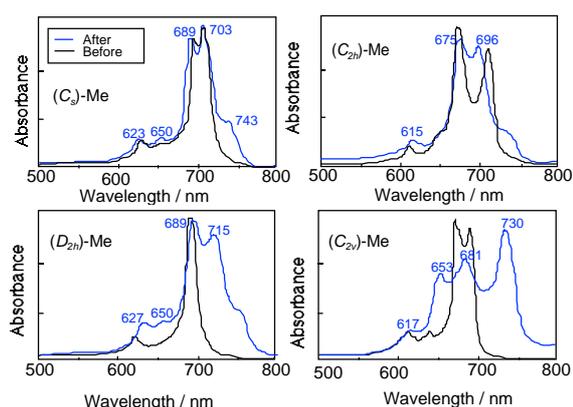


図 2 四級化前後の Zn-DB-PP の UV-vis スペクトル

比 1:1 にて *N,N*-ジメチルホルムアミド中で還流することで行った。

3. 結果および考察

Zn-DB-3,4-PP の位置異性体を分離した四つのフラクションは群論記号によって D_{2h} 、 C_{2v} 、 C_s 、および C_{2v} と表される。ここで各フラクションの四級化

Syntheses of phthalocyanine derivatives
to apply medical treatments in the next-generation

Masaki WATANABE Keiichi SAKAMOTO

生成物は、群論記号と組み合わせて (D_{2h})-Me、(C_{2h})-Me、(C_s)-Me および (C_{2v})-Me と表記する。位置異性体の四級化生成物において、収率は (D_{2h})-Me が 13%、(C_{2h})-Me が 15%、(C_s)-Me が 11% および (C_{2v})-Me が 19% であった。それぞれの四級化生成物は $^1\text{H-NMR}$ および IR スペクトルによって目的構造であることを確認した。また、それぞれの四級化生成物が両親媒性を示すことは、種々の溶媒への溶解性より確認した。

図 2 に四級化位置異性体の UV-vis スペクトルを示した。ピリジン溶媒中において、極大吸収は四級化前と比較すると、長波長側の 700 nm 付近までシフトしていた。

四級化生成物の UV-vis スペクトルはブロード化しており、四級化生成物が分子会合していることが示唆される。これより、四級化生成物は細胞内においても分子会合しやすいと考えられる。

ついで、四級化生成物の蛍光をピリジンおよび水の 2 種類の溶媒を用いて測定したところ、双方の溶媒ともに、蛍光は長波長側に現れた。四級化前と比較すると、四級化生成物の蛍光はピリジン溶媒中において長波長側にシフトしていることが観察された。

図 3 に四級化した位置異性体のサイクリックボルタモグラム (CV) を示した。四級化した位置異性体は三つの還元電位と一つの酸化電位を持ち、四級化前の位置異性体と同様の酸化還元電位を現した。また、同一な条件で測定した四級化前の CV と比較したところ、四級化後の CV は明瞭となることが観察された。CV で観察される電位は光化学反応と同様に HOMO-LUMO 間の電子移動に基づく現象であることから、四級化した位置異性体の電子授受能力は四級化前と比較しても減少することなく、PDT 増感剤としての機能を現すのに十分な電子授受能力を持つことが確認された。

以上の結果より、Zn-DB-PP の四級化生成物はその位置異性体においても、良好な PDT 用増感特性を有することが確認された。

また、四級化前後の Zn-DB-PP の三重項寿命を測定した。Zn-DB-PP の三重項寿命は、レーザーフラッシュホトリシスを用い固体状態で測定した。四級化前後の Zn-DB-PP の三重項寿命について詳細は、会場にて報告する。

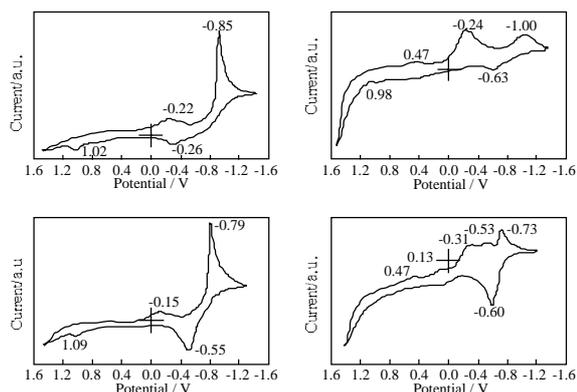


図 3 四級化した位置異性体の CV

参考文献

- 1) K. Sakamoto, T. Kato, T. Kawaguchi, E. Ohno-Okumura, T. Urano, T. Yamaoka, S. Suzuki, M. J. Cook, "Photosensitizer efficacy of non-peripheral substituted alkylbenzopyridoporphyrines for photodynamic therapy of cancer", *J. Photochem. Photobiol. A:Chem.*, **153**, (2002), pp.245-253
- 2) 加藤 拓, 坂本 恵一, "ノンペリフェラル位にアルキル基を有する非対称型亜鉛ポルフィラジンの合成と位置異性体の分離", *色材*, **75**, (2002), pp.214-220
- 3) K. Sakamoto, T. Kato, T. Kawaguchi, E. Ohno-Okumura, T. Urano, M. J. Cook, "Laser-flash photolysis of dialkylbenzodipyridoporphyrines", *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **7**, (2003), pp.83-88
- 4) K. Sakamoto, T. Kato, E. Ohno-Okumura, M. Watanabe, M. J. Cook, "Synthesis of novel caionic amphiphilic phthalocyanine derivatives for next generation photosensitizer using photodynamic therapy of cancer", *Dyes and Pigments*, **64**, (2005), pp.63-71
- 5) K. Tabata, K. Fukushima, K. Oda, I. Okura, "Selective aggregation of zinc phthalocyanines in the skin", *J. porphyrins phthalocyanines*, **4**, (2000), pp.278-284