

ヘテロアルキルフタロシアニンの合成と そのガン光線力学療法用基礎物性

日大生産工(院) ○坂口 雄麻

日大生産工 吉野 悟 小森谷 友絵 坂本 恵一

1 まえがき

近年増感色素を用いるガン腫瘍のみ治療可能なガン光線力学療法(PDT)が近年注目されている。PDT は増感色素を腫瘍に集積させた後に、650～800 nm のレーザー光を照射することで生成される一重項酸素によってガン細胞を攻撃し除去する光化学反応を利用した治療法である。

PDT 用増感色素に求められる性質として、生体組織との親和性があること、レーザー光の波長領域に強い吸収を有すること、一重項酸素を生成する能力を保持することが挙げられる。現在 PDT 用の増感色素として、ポルフィリン化合物(Por)が用いられているが、その吸収極大は 450 nm 程度であり、PDT で使用されるレーザー光の波長領域における吸収が弱く、十分な一重項酸素の生成が望めない。そのため Por に替わる増感色素の提案が求められているなか、PDT で使用されるレーザー光の波長に合致する 650 nm 付近に吸収を有している Por 類縁体のフタロシアニン(Pc)に関心がもたれている。

Pc は 650 nm に Q 帯と呼ばれる吸収帯を有する平面構造の環状化合物である。Pc は分子間の π - π スタッキングにより溶解性が極めて低い、置換基を導入することでスタッキングを抑制し、溶解性の付与が期待できる。そこで、本研究では Pc の溶解性付与を目的とし、ヘテロアルキル基を有する Pc を合成し、Pc による一重項酸素の生成量を検討した。

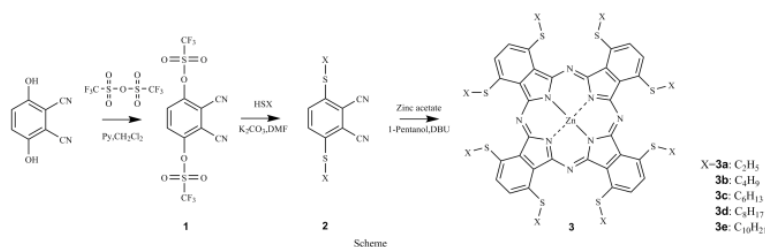
2.1 亜鉛-オクタキス(チオアルキル)フタロシアニンの合成

亜鉛-オクタキス(チオアルキル)フタロシアニン(3)の合成経路を Scheme に示した。

フタロニトリル-3,6-ジトリフラート(1)¹⁾は 2,3-ジシアノヒドロキノンを出発物質とし、ジクロロメタン、ピリジンおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物を Ar 流通下にて 24h 室温で攪拌し、ジクロロメタンで再結晶することで得た。

3,6-ジチオアルキルフタロニトリル(2)は 1 を出発物質とし、エタントチオール、1-ブタントチオール、1-ヘキサントチオール、1-オクタントチオール、または 1-デカントチオール、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)および炭酸カリウムを Ar 流通下にて 12 h 室温で攪拌し、メタノールで再結晶することで得た。

3s はそれぞれ対応する 2 を出発物質とし、酢酸亜鉛、1-ペンタノールをジアザビスクロウンデセン(DBU)存在下 150℃で 6 h 還流することで得た。



2.2 一重項酸素の生成量子収率²⁾

Pc による一重項酸素の生成量子収率は DPBF(1,3-ジフェニルイソベンゾフラン)をクエンチャーとする DPBF 法によって測定した。

Synthesis of heteroalkyl phthalocyanines
and their basic properties for photodynamic therapy of cancer.
Yuma SAKAGUCHI,
Satoru YOSHINO, Tomoe KOMORIYA and Keiichi SAKAMOTO

3 結果および考察

1はIR スペクトルにおいて、3118, 1602, 839 および 812 cm^{-1} に芳香族, 2255 cm^{-1} にシアノ基, 1208 cm^{-1} にフルオロ基, 1127 cm^{-1} にスルホン基由来の吸収が確認された. また $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて水素比が一致したことから目的構造であると考えられる.

2はIR スペクトルにおいて、3000, 830 cm^{-1} に芳香族, 3000~2800 および 1400 cm^{-1} 付近に脂肪族, 2200 cm^{-1} 付近にシアノ基, 700 cm^{-1} 付近にチオエーテル由来の吸収が確認された. また $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて水素比がすべて一致したことから, 目的構造であると考えられる.

3はIR スペクトルにおいて、3000, 830 cm^{-1} 付近に芳香族, 3000~2800 cm^{-1} 付近に脂肪族, 1300~1200 cm^{-1} 付近にアミン, 700~600 cm^{-1} 付近にチオエーテル由来の吸収が確認された. また UV-Vis スペクトルにおいて, Pc 環に起因する Q 帯に吸収極大が確認された. このことから, 目的構造であると考えられる.

3の UV-Vis スペクトルを Fig. 1 に示した. Pc の末端に導入した官能基の炭素鎖が長くなるのに対応して, 極大吸収が長波長移動していることが確認された. これは Pc の末端に導入した官能基によって, 分子全体として歪みが生じたことによるものだと考えられる.

一重項酸素の生成量子収率は, 光励起によって生成した **3** が三重項酸素と反応して一重項酸素になることから測定している. これは DPBF をクエンチャーとしているので, DPBF の極大吸収である 410 nm の変化に注目した. DPBF の極大吸収である 410 nm 付近の吸光度がレーザー光照射時間とともに減少していることが確認されたことから, **3** は一重項酸素生成能を有していると考えられる. また吸光度の変化および一重項酸素の生成量は **3** の純度による影響が考えられるため, 今回 **3** の吸光度を統一して DPBF 法を行ったところ, DPBF の吸

光度の減少率は相関が見られなかった. Pc の末端に導入した炭素鎖長による一重項酸素の生成量の検討を行ったが, 今回導入した官能基、炭素鎖長では変化が見られなかったことから, 一重項酸素生成の要因は Pc 環自体に依存性があることが示唆された.

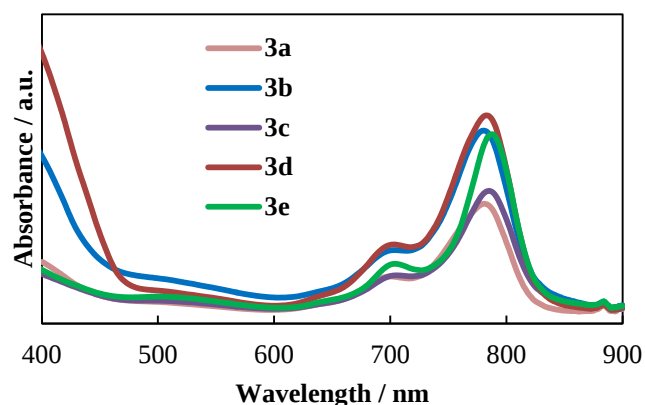


Fig. 1 UV-Vis spectrum of **3s**

Table 1 Spectral data of **3s**

Compound	$\lambda_{\text{Max}} / \text{nm}$	$\Delta E / \text{eV}$	$\lambda_{\text{Em}} / \text{nm}$	Stoke shift / nm
3a	773	1.60	804	31
3b	778	1.59	786	8
3c	785	1.58	796	11
3d	783	1.58	800	17
3e	787	1.57	808	21

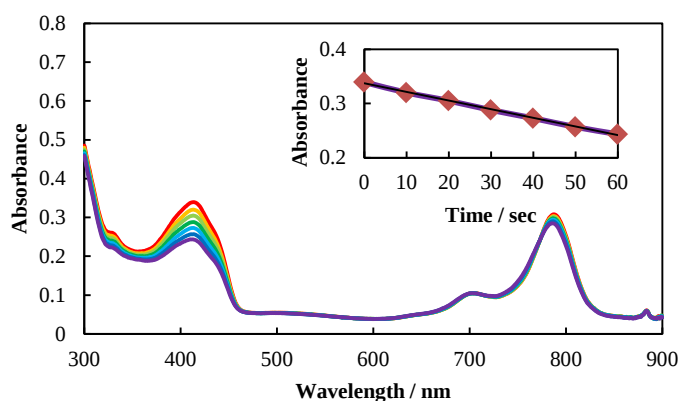


Fig. 3 UV-Vis spectrum change of DPBF by **3e**

「参考文献」

- 1) U.Kumru, F. Dumoulin, E. Jeanneau, F. Yuksel, et al., *Struct. Chem.*, **2012**, 23, 175-183
- 2) N. Kuznetsova, et al., *Russ. J. Gen. Chem.*, **2000**, 70, 133-140.