

光増感作用を有するフタロシアニン類の合成と そのキャラクターゼーション

日大生産工(院) ○五十嵐 祐実子

日大生産工 吉野 悟 小森谷 友絵 坂本 恵一

1. 緒言

がんは日本では死因の3割にのぼり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療法あるいは放射線療法があるが、侵襲性の高さ、術後の再発など問題が多いとされている。近年では光を利用した低侵襲性のがん治療であるがん光線力学療法(PDT)およびがん免疫治療が注目されている。

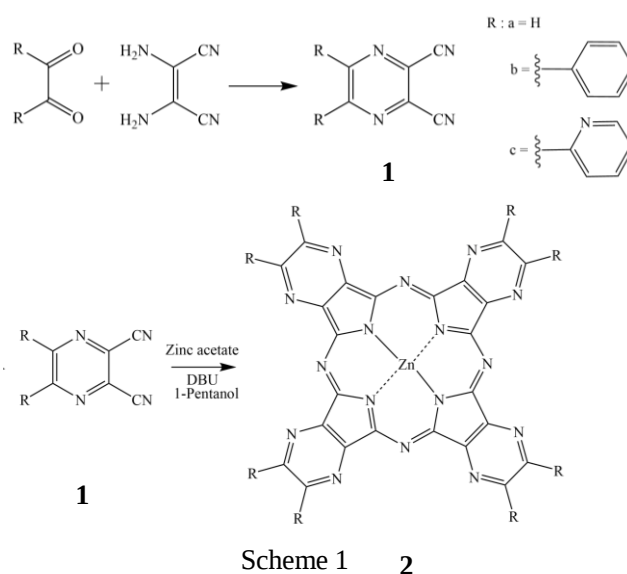
PDTは生体透過性の高い650 nm以上のレーザー光と光増感色素を用いた治療法である。PDT用光増感色素に求められる性質として、(1)生体に投与するための親水性、(2)生体透過性の高い波長領域(生体の窓)のモル吸光係数が大きいこと、(3)毒性がないこと、(4)がん細胞との親和性を有すること、の4つが挙げられる。

現在使用されている光増感色素はポルフィリン系化合物であり、その極大吸収は400 nm付近であることから生体透過性の高い波長領域のモル吸光係数が小さいため、治療の効率に課題を有している。一方ポルフィリン類縁構造を有するフタロシアニンは極大吸収波長が650 nm付近であり、生体透過性の高い波長領域のモル吸光係数が大きい。しかし、フタロシアニンは巨大な共役系とその平面構造からスタッキングを起こすため、ほとんどの溶媒に不溶であり、PDT用増感剤として用いるには溶解性を向上させる必要がある。フタロシアニンは650 nm付近に極大吸収波長を有しており、中心金属を配位することならびに末端のベンゼン環に置換基を導入することで、極大吸収波長のチューニングおよび溶解性の付与が可能である。

本研究ではフタロシアニン骨格に窒素を導入したテトラピラジノポルフィラジンにフェニル基およびピリジル基などのかさ高い置換基を導入した化合物を合成し、その分光特性といったキャラクターゼーションの検討を行った。

2. 実験^{1), 2)}

Scheme 1に目的化合物の合成経路を示した。前駆体である化合物**1a**, **1b** および **1c** はジアミノマレオニトリルと対応するジケトンとを脱水環化することで合成した。化合物**2a**, **2b**および**2c**はLinstead法にて合成した。



3. 分光分析

得られた化合物の構造確認は赤外分光光度法(IR)、プロトン核磁気共鳴法(¹H-NMR)を用いた。分光特性は紫外-可視分光光度計(UV-Vis)および蛍光分光光度計を用いた。一重項酸素生成能は1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(DPBF)をクエンチャーとしたDPBF法³⁾を用いた。

4. 結果および考察

化合物**1a**, **1b**および**1c**は白色固体として収率70%程度で得られた。

化合物**1a**, **1b**および**1c**はIRスペクトルにおいて芳香族由来の吸収とシアノ基由来の吸収が確認された。

また、¹H-NMR スペクトルにおいて芳香族化

Synthesis of phthalocyanines and characterization including photosensitizing efficiency

Yumiko IGARASHI, Satoru YOSHINO, Tomoe KOMORIYA and Keiichi SAKAMOTO

化合物由来のプロトンのシグナルが確認された。
化合物**2a**, **2b**および**2c**は濃青色の固体として収率10%程度で得られた。

化合物**2a**, **2b**および**2c**はIRスペクトルにおいて前駆体の有するシアノ基の吸収の消失が確認された。これらのことから目的構造を有していると考えられる。Table 1に、化合物**2**の溶解性をまとめて示した。

Table 1 Solubilities of **2a-c** and ZnPC

Compound	Peripheral substituent	DMSO	Toluene	Water
ZnPC	-	○	×	×
2a	-	○	×	×
2b	Ph	○	○	×
2c	Py	○	○	×

得られた化合物の溶解性は置換基を有していないZnPCはDMSOのような極性の高い有機溶媒にのみ示すが、かさ高い置換基を有する**2b**および**2c**ではトルエンのような有機溶媒にも可溶となった。

Fig. 1に化合物**2b**のUV-visスペクトルを示すとともに化合物**2**の分光特性をTable 2にまとめた。

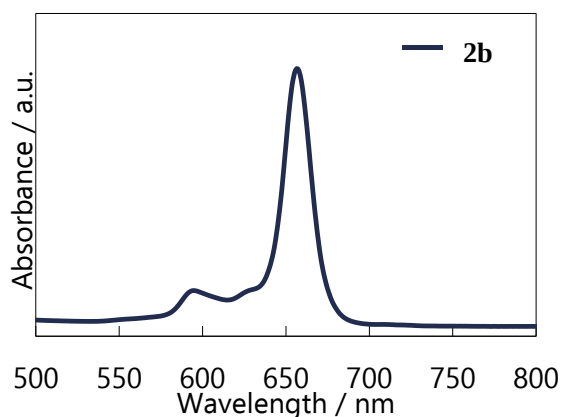


Fig. 1 UV-vis spectrum of **2b**

Table 2 Spectral data of **2a-c** and ZnPC

Compound	Peripheral substituent	$\lambda_{\max}$ / nm	λ_{em} / nm	Stokes shift / nm
ZnPC	-	668	680	12
2a	-	637	644	7
2b	Ph	656	676	20
2c	Py	656	674	18

UV-visスペクトルにおいて化合物**2**は極大吸収波長が637-656 nmに確認された。すべての化合物において置換基を有していない亜鉛フタロシアニンと比較して極大吸収がブルーシフトしていた。特にかさ高い置換基を有していない**2a**については30 nmほどブルーシフトしたことから、フタロシアニン環に窒素を導入することでの短波長に極大吸収を移動させる波長のチューニングが可能であることが考えられる。また**2b**および**2c**についてもかさ高い

置換基を有していながら極大吸収波長がレッドシフトしていないことから、フタロシアニン環内への窒素原子の導入には極大吸収波長の精密制御効果が見込まれることが考えられる。またすべての化合物において蛍光が確認された。励起スペクトルと蛍光スペクトルの差であるStokesシフトは7-20 nmであった。

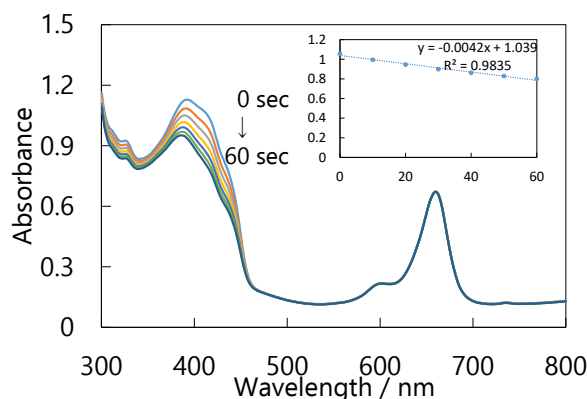


Fig. 2 UV-vis spectrum change of **2b** using DPBF

Fig. 2にDPBF法によるUV-visスペクトルの変化を示した。DPBFは417 nmに極大吸収を有しており、一重項酸素によってフランが分解し、ケトンとなることで417 nmの吸収が減衰する。一方656 nmのフタロシアニンのピークは変化していない。したがって化合物**2b**はDPBF法において417 nmの吸光度の減衰が確認されたことから、一重項酸素生成性を有していることが考えられる。

5. 結論

フタロシアニンに窒素を導入したテトラピラジノポルフィラジンの合成を行った。かさ高い置換基を有する**2b**および**2c**についてはトルエンといった有機溶媒に可溶となった。UV-visスペクトルから**2b**および**2c**は生体の窓に極大吸収を有することが確認された。また、DPBF法により一重項酸素生成性を有することがわかった。

参考文献

- 1) M. P. Donzello et al., *Inorg. Chem.*, 2004, **43**, 8626-8326.
- 2) S. I. G. Dials et al., *Polyhedron*, 2004, **23**, 1011-1017.
- 3) N. Kuznetsova et al., *Russ. J. Gen. Chem.*, 2000, **70**, 133-140.