

ガン光線力学療法用増感色素のための新規両親媒性フタロシアニン誘導体の合成

日大生産工 ○ 坂本 恵一

1. 緒言

フタロシアニン誘導体は、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-シデシルベンゾ) ビス (3, 4-ピリド) ポルフィラジン (3,4-PP) を新規に分子設計して合成した。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 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の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、人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、3,4-PP はピリジン環を四級化することで両親媒化が可能であると考えられる⁵⁾。

本研究は、3,4-PP を四級化を検討した。得られた両親媒性化合物は、その電子授受能力をサイクリックボルタンメトリー (CV) によって検討した。

2. 実験

試料は 3,4-PP とその異性体を用いた。

3,4-PP は既報と同様に、3,6-ジデシルフタロニトリルと 3,4-ジシアノピリジンより合成した^{1,4)}。

合成した 3,4-PP は、その分子中に存在するピリジン環の位置と配向方向の異なる 5 つの位置異性体の混合物である。3,4-PP の位置異性体はトルエン-ピリジン 7:3 を展開溶媒として TLC によって 4 つのフラクションに分離した。

3,4-PP はプロトン核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトル、赤外線 (IR) 吸収スペクトル、紫外可視吸収 (UV-vis) スペクトルおよび元素分析によって確認した。

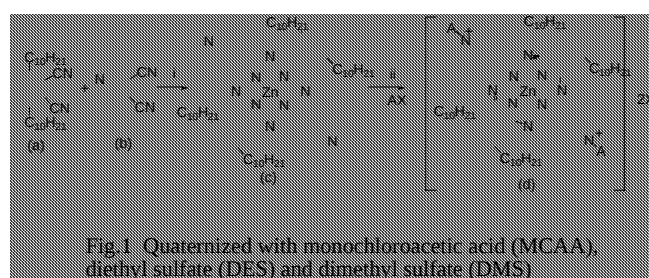
四級化剤はジメチル硫酸 (DMS)、ジエチル硫酸

(DES) およびモノクロロ酢酸 (MCAA) を使用した。

3. 結果および考察

図-1 に、3,4-PP の四級化反応を示した。

3,4-PP の DMS、DES および MCAA による四級化生成物はそれぞれ、3,4-PP-DMS、3,4-PP-DES、3,4-PP-MCAA と略記する。



3,4-PP の四級化生成物はすべて、暗青色粘張性固体として得られた。四級化生成物の収率はそれぞれにおいて 17 から 28% であり、平均 23% で合成できる。

四級化生成物は ¹H-NMR、IR スペクトルおよび元素分析により同定した。3,4-PP-DMS および 3,4-PP-MCAA は目的構造であることが確認できた。

しかし、3,4-PP-DES は、¹H-NMR スペクトルにおいて N-エチル基が見られず、IR スペクトルにおいて S=O 伸縮振動が観察されたことから、四級化による N-エチル化が生じていないと考えられる。この DES は銅ジベンゾ 2,3-ジピリドポルフィラジンとの反応と同様に、芳香族求核置換によって進行するスルホン化と考えられる。したがって 3,4-PP-DES は ¹H-NMR スペクトルにおけるピリジンプロトンの水素数比から 3,4-PP におけるピリジン環のいずれかの位置にスルホ基を有した構造と考えられる。

3,4-PP はデシル基を有するため、トルエン、クロロホルム、ピリジン、メタノールなどの有機溶媒に可溶であるが、水には不溶であった。

3,4-PP-DMS、3,4-PP-DES および 3,4-PP-MCAA はトルエン、クロロホルム、ピリジン、メタノールな

どの有機溶媒ばかりではなく、水にも溶解することが確かめられ、両親媒性を示すことが裏付けられた。

表-1 に、3,4-PP-DMS、3,4-PP-DES、3,4-PP-MCAA の UV-Vis および蛍光スペクトルデータを示した。

Table 2 UV-vis and fluorescence spectral data of amphiphilic zinc alkylbenzopyridinoporphyrazine derivatives .

Compound	Q-band		Fluorescence	
	$\lambda_{\max}$ pyridine/nm	$\lambda_{\max}$ water/nm	$F_{\max}$ pyridine/nm	$F_{\max}$ water/nm
3,4-PP-DMS	743, 706, 686, 654, <u>739</u> , *701, *647	747, 684, 663	708	686
3,4-PP-DES	731, 679, 652, *723, *687, *650	732, <u>679</u>	701	681
3,4-PP-MCAA	<u>690</u> , 619, *686, *644, *621	715, <u>681</u> , 647	696	683

underline; main peak
*in toluene

UV-vis スペクトルにおいて、両親媒化生成物はすべて、ポルフィラジン環の HOMO-LUMO 間に相当する $\pi-\pi^*$ 遷移による Q 帯に基づく 700 nm 付近に吸収極大が観察され、3,4-PP における Q 帯吸収の 686 nm よりも長波長側にシフトしていた。水溶媒における両親媒化生成物の UV-vis スペクトルは、有機溶媒を用いたときよりも短波長側にシフトしており、幅広となっていることが見出された。両親媒化生成物は水溶液中において、分子会合しやすいことが推測される。

CV の形状は四級化の前後で大きく変化していることが観察された。酸化還元電位は、3,4-PP では2つのアノード波と4つのカソード波の6種類が、2,3-PP では3つのアノード波と4つのカソード波の7種類の不可逆ピークとして現れていた。また、3,4-PP の四級化生成物の酸化還元電位は四級化剤の違いによってそれぞれ互いに異なっているが、同じ四級化剤を用いた生成物どうしはもとのフタロシアニン類縁体が異なっても、同じような酸化還元電位が現れていた。CV は 3,4-PP-DMS では4つのアノード波と3つのカソード波が、3,4-PP-DES ではそれぞれ4つのアノード波とカソード波が、3,4-PP-MCAA では2つのアノード波と4つのカソード波が、3,4-PP-DMS、3,4-PP-DES では可逆波が還元電位側で現れていた。

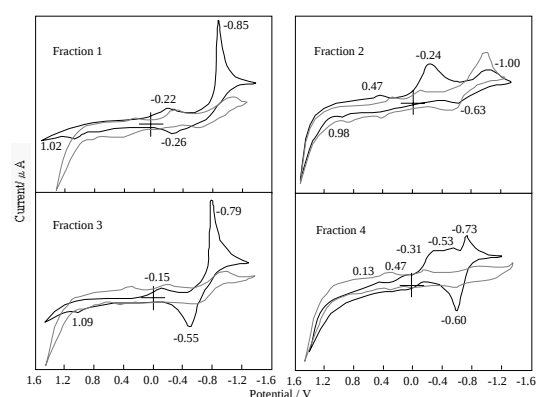


Fig. 2 Cyclic voltammograms of of each regioisomer in zinc bis(1,4-didecylbenzo)-bis(3,4-pyridyl)porphyrazine quaternized with dimethyl sulfate (DMS). Black line; After quaternation with DMS, Gray line; before quaternation.

図-2に四級化した位置異性体の 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、3,4-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 増感特性を有することが確認された。

参考文献

- 1) K. Sakamoto, T. Kato, T. Kawaguchi, E. Ohno-Okumura, T. Urano, T. Yamaoka, S. Suzuki, M. J. Cook, *J. Photochem. Photobiol. A:Chem.*, **153**, (2002), pp.245-253
- 2) 加藤 拓, 坂本恵一, 色材, **75**, (2002), pp.214-220
- 3) K. Sakamoto, T. Kato, T. Kawaguchi, E. Ohno-Okumura, T. Urano, M. J. Cook, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **7**, (2003), pp.83-88
- 4) K. Sakamoto, T. Kato, E. Ohno-Okumura, M. Watanabe, M. J. Cook, *Dyes and Pigments*, **64**, (2005), pp.63-71
- 5) K. Tabata, K. Fukushima, K. Oda, I. Okura, *J. porphyrins phthalocyanines*, **4**, (2000), pp.278-284