

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20850004

研究課題名（和文）非線形光学・光線力学治療を目指したポルフィリン類縁体材料の創製

研究課題名（英文）Development of Porphyrinoid Materials Aimed at Non-linear Optics and Photodynamic Therapy

研究代表者

鈴木 優章 (MASAAKI SUZUKI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：90506891

研究成果の概要（和文）：非線形光学材料及び光線力学療法剤創製を目指して、新奇なポルフィリン類縁体の合成に着手した。まず、既知の方法を参照しオリゴピロール原料合成を行ったが、文献に記載されていない問題点を発見しこれを改善、副生成物のできない手法を確立した。また、これまでは導入困難で他のヘテロ環と比較して報告例の少ないピリジン環を持ったオリゴピロールの合成法も見出した。標的化合物として定めた β アルキルヘキサフィリン(1.1.1.1.1)は、フリーベース・中性の状態では不安定であるためか、反応の再現性が乏しく、プロトン化状態での同定しか行われていなかった。合成法を見直し、酸化前中間体を単離する手法を採ったところ、最終段階の精製作業が大幅に簡略化し、再現性が向上しただけでなく中性状態のプロトン NMR スペクトルの測定も可能になった。その結果、プロトン化状態と同じように2箇所のメゾ位が内側を向いていることがわかった。さらに、亜鉛錯体にすることで安定性が増すことも分かった。強い芳香族性とポルフィリンに類似した光吸収特性を示した。ヘキサフィリン(1.1.1.1.1)の亜鉛錯体あるいはメゾフリーヘキサフィリン(1.1.1.1.1)の金属錯体において母核の芳香族性を維持したのは共に初めてである。また、X線結晶構造解析にも成功した。しかしながら他の金属錯体に合成は成功しなかった。一方で、単離した中間体の金属錯体化も試みた。原料にトリピランを用いると前駆体は分子内に2つのジピリンユニットを有した非共役環状構造になるが、種々検討した結果、 BF_2 錯体と $\text{Rh}(\text{CO})_2$ 錯体の合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：Synthesis of novel porphyrinoids aimed at development of nonlinear optical materials or photodynamic therapy medicines had been started. At first, since unpredictable synthetic problems were found during the synthesis of oligo-pyrrole precursors according to the reported procedure, the reaction conditions were modified so that formation of byproducts was suppressed. In addition, a rare oligo-pyrrole unit bearing a pyridine ring that was difficult to introduce so far was synthesized. The target β -alkyl substituted hexaphyrin(1.1.1.1.1) was seemed to be unstable in free base and neutral state, so reproducibility of the reaction was very low and characterization had been carried out only in the protonated form to date. This time, the synthetic method was revised and the reaction intermediate was isolated before oxidized. As a result, the final step of the purification was dramatically simplified and reproducibility of the reaction was raised. Furthermore, the quick working up made it possible to measure ^1H NMR spectrum of the neutral state of hexaphyrin. This observation revealed that two inner *meso*-protons of neutral hexaphyrin was pointing inward of the macrocycle in the similar manner to the protonated form. Moreover, zinc complex of the hexaphyrin was more stable than the free base. This complex showed strong aromaticity and optical property analogous to porphyrin. This is the first example that maintains the inherent aromaticity of the parent molecule among zinc complexes of hexaphyrins(1.1.1.1.1) or general metal

complexes of *meso*-free hexaphyrins(1.1.1.1.1.1). Good single crystals of the zinc complex suitable for X-ray analysis were obtained, but coordination with the other metals was not achieved. On the other hand, unique bis-BF₂ and bis-Rh(CO)₂ complexes of non-conjugated macrocyclic bis-dipyrrin units were synthesized using the isolated intermediate.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,520,000	756,000	3,276,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ポルフィリノイド，環拡張ポルフィリン，芳香族，アヌレン

1. 研究開始当初の背景

ポルフィリンは、クロロフィルやヘムといった形で天然にも多く産出される物質であり、光合成反応中心や血液中の酸素運搬体などの重要な役割を担っていることから、別名“生命の色素 (pigment of life)”とも呼ばれるほど動植物の生命活動に密接に関わっている。これまで、その高い光化学的・電気化学的な特性や金属配位能に加えて多岐にわたる合成経路や化学修飾の容易さから様々な分子設計が可能であり、人口光合成モデル、光・電子デバイス、分子マシン、そして触媒など、応用例は枚挙に暇がない。しかしながら、これらの研究領域は飽和状態に達しつつあるとも思われ、劇的な進展は今後少なくなることが予想される。従って、この種の学問体系には新たな視点が必要であり、それによって更なる進捗や全く異なる展開を可能にすることが求められる。一方で環拡張ポルフィリンは、R.B.WoodwardらによってビタミンB₁₂の全合成の過程で偶然発見されたというルーツを持ち、それなりに歴史のある化合物群であるが、その複雑な構造故に合成されるものが制限されてしまい、応用展開すら考えられていなかったが、Sesslerらは独自に考案したテキサフィリンという化合物に希土類イオンを挿入することにより、抗癌剤としての利用法を確立した (Sessler et al. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 134.)。このことによって、環拡張ポルフィリン類の利用価値が認められるようになり注目を浴び始めた。

2. 研究の目的

近年、環拡張ポルフィリン類が非常に高い二光子吸収断面積の値を示すことがわかった (Yoon et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14128.他)。二光子吸収を利用した光線力学療法 (PDT) の戦略は、体内で透過性の高い近赤外の光でピンポイント励起することによって色素を増感剤とし、局所的に発生した活性酸素で腫瘍細胞を駆逐するというものである。腫瘍集積性の高いポルフィリン類にとってはまさにうってつけのメカニズムであり、ごく最近になって、これまでπ平面の広さに依存すると思われていた二光子吸収特性が、分子の芳香族性と密接に関わっていることが明らかになりつつある。すなわち、新たな芳香族ポルフィリン類の創製は、新しい癌治療薬の開発に繋がると言える。また環拡張ポルフィリンは、二光子吸収特性とも関係があるメビウス芳香族性 (Herges et al. *Nature*, **2003**, 426, 819.) をはじめとした、様々な共役電子系を達成するのに非常によいプラットフォームであるため、非線形光学材料となりうる新規π電子化合物の創製が期待できる。

3. 研究の方法

本研究は、ポルフィリン類縁体を用いた新奇なπ電子系の創出、及びそれらを用いた非線形光学材料、光デバイス、そしてタンパク質やホスト化合物との組み合わせ、あるいはそれ自体をホストとすることによるドラ

ググデリバリーシステム (DDS)、PDT 薬剤などを視野に入れた応用展開を目指すものである。ポルフィリン類縁体は、ポルフィリンの異性体 (マクロ環上の原子配列を組み換える)、コア修正ポルフィリン (窒素原子を他のヘテロ原子に置き換える)、環拡張ポルフィリン (マクロ環共役系を伸長する)、及びそれらのコンセプトの融合によって創製される。異性体は、本来ピロールの α, α' 位の結合を α, β' 位に組み替えた所謂 N-混乱ピロールの組み換えや、ピロール環とそれらを架橋しているメチン炭素の配列 (通常は交互に 1:1) 入れ替えによって構築される。次に、コア修正体は、ピロール環を他のヘテロ芳香族、例えばフランやチオフェン、イミダゾール、シクロペンタジエンに置き換えたものが挙げられる。さらに、環拡張ポルフィリンのサイズは、マクロ環が平面に納まることのできる範囲内であるペンタフィリンやヘキサフィリン (それぞれピロール環が 5 つ、6 つ) 程度に抑え、合成が煩雑になりすぎるのを避けるとともに生成物の構造制御を用意にする。これらを用いることによって、ペリフェラルな修飾、分子内架橋構造の形成、マクロ環共役系の電子数の操作をして目的の化合物群へのアプローチを行う。

4. 研究成果

標的化合物である β アルキルヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1) の前駆体となるオリゴピロールユニットの合成に着手したところ、文献などに記載されていない副生成物の問題が生じたため、反応条件の再検討を行うことによって効率よくトリピラン (図 1 左) を合成できた。また、一般にマクロ環への導入が困難であることが知られるピリジン環を持ったオリゴピロールの合成法を確立した。

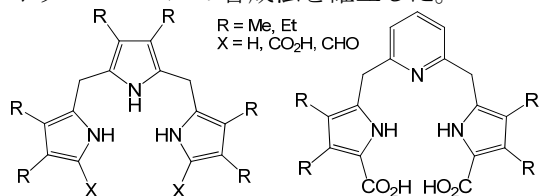


図 1. オリゴピロールユニット

得られた前駆体を用い、既知の方法を参考にヘキサフィリンの合成を開始した。しかし、ワンポットで行える簡便な手法である一方、系中が複雑化するため再現性が悪かった。その理由の一つとして、生成物の不安定性が考えられた。というのも、既報の β アルキル環拡張ポルフィリン類は金属錯体あるいはプロトン化状態であり、中和した直後に分解することが知られている。実際に合成が成功したエントリーにおいてヘキサフィリンを単離し各種条件下に置いたところ、ほとんどの場合、溶液の退色が見られ分解していた。

この原因や分解生成物などは現在分かっていない。一方で亜鉛錯体とすることで安定化できることもわかった。しかし、他の金属イオンに対してはリガンドの分解が優先してしまい、錯体化は成功しなかった。

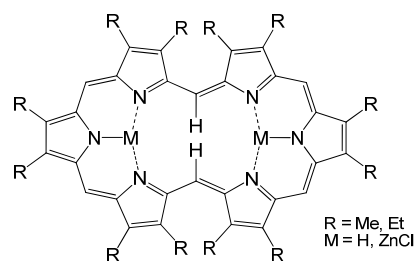


図 2. β アルキルヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1)

そこで、反応を途中でクエンチし中間体を単離することで、不安定な最終生成物の段階での精製過程を簡略化することを試みた。通常、酸触媒による環化を行った系中にそのまま酸化剤を加えるが、その前に酸化前中間体を沈殿させて濾取した。得られた中間体は安定であり、これに酸化剤を作用させ、ショートカラムによる簡単な精製の後に中性のヘキサフィリンが得られることがわかった。不安定であることに変わりはないが、速やかな操作により中性状態の同定が可能となった。プロトン NMR スペクトル測定の結果、2箇所のメゾ位が環の内側を向いており、 26π 電子系に起因する芳香族環電流の影響を受けて高磁場シフトし -1.13 ppm に観測された。これはプロトン化状態と同じマクロ環形状を有しており、芳香族性を維持していることを示している。亜鉛錯体においては、メゾ位プロトンのシグナルは -6.20 ppm に観測され、中性フリーベース状態よりもさらに強い芳香族性を示唆している。メゾ位がフリーのヘキサフィリンメゾ位がフリーのヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1) の金属錯体で芳香族性を維持した初めての例となった。紫外可視吸収スペクトルからは、ポルフィリンの Soert 帯および Q 帯に対応する明確な吸収バンドが観測された。さらに、伸長した π 共役系を反映して吸収極大は長波長シフトしており、ポルフィリンの吸収波形とよい相似であった。

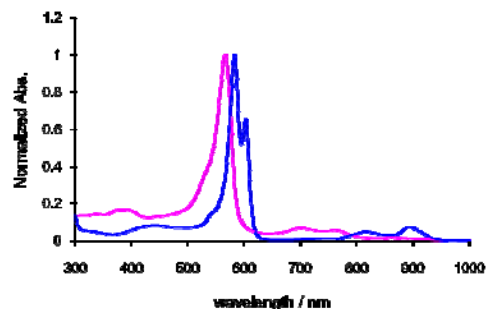


図 3. CH_2Cl_2 中の吸収スペクトル (— フリーベース、 — 亜鉛錯体)

亜鉛錯体は X 線結晶構造解析に成功した。メゾフリーヘキサフィリン(1.1.1.1.1.1)では初めての結晶構造である。平均平面からのずれの平均は 0.248Å であり、高い平面性を示した。窒素-亜鉛間距離は 1.98-2.03 Å で、ポルフィリンの場合とほぼ同じだった。

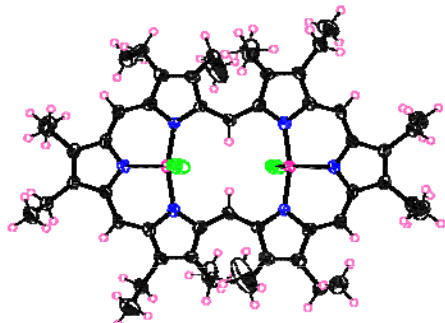


図 4. 亜鉛錯体の結晶構造

中間体による錯体化も試みた。種々検討した結果、BF₂ および Rh(CO)₂ 二核錯体の合成に成功した。中間体はジピリンユニットが 2 つ環状に結合した構造をしており、これらの金属イオンはジピリンと 1:1 で錯形成しておることがプロトン NMR スペクトルとマスマスペクトルより示唆された。これらの錯体を足がかりにしてヘキサフィリンへと変換することで、新たなヘキサフィリン金属錯体を得ようとしたが、反応が進行しないか分解してしまうかのどちらかだった。しかし、中間体を金属錯体として用いた例はあまりなく、環状非共役配位子の化学として有用である一方、置換基等を工夫すれば安定ヘキサフィリン金属錯体への展開も十分可能なアプローチであると言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- 「Thermal Fusion Reactions of *meso*-(3-Thienyl) Groups in [26]Hexaphyrins to Produce Möbius Aromatic Molecules」Masaaki Suzuki (3 番目), Dongho Kim (6 番目), Atsuhiro Osuka (7 番目) (全 7 人) 『**Angewandte Chemie International Edition**』, Wiley Inter Science, 査読有, 48 巻, pp6687-6690, 2009 年
- 「Triply N-Confused Hexaphyrins: New Near-IR Luminescent Dyes of a Triangular Shape」Hidemitsu Uno (4 番目), Masaaki Suzuki (5 番目), Atsuhiro Osuka (8 番目), Hiroyuki Furuta (9 番目) (全 9 人) 『**Angewandte Chemie International Edition**』, Wiley Inter Science, 査読有, 48 巻, pp5496-5499, 2009 年
- 「Application of the Perimeter Model to the Assignment of the Electronic Absorption Spectra of Gold(III) Hexaphyrins with [4n+2] and [4n] π-Electron Systems」Masaaki Suzuki (5 番目), Atsuhiro Osuka (8 番目), Nagao Kobayashi (9 番目) (全 9 人) 『**Chemistry – A European Journal**』, Wiley Inter Science, 査読有, 15 巻, pp3744-3751, 2009 年
- 「Aromatic versus Antiaromatic Effect on Photophysical Properties of Conformationally Locked trans-Vinylene Bridged Hexaphyrins」Min-Chul Yoon, Sung Cho, Masaaki Suzuki, Atsuhiro Osuka, Dongho Kim 『**Journal of the American Chemical Society**』, American Chemical Society, 査読有, 131 巻, pp7360-7367, 2009 年
- 「Analysis on the water retaining capacity of membrane by molecular dynamics simulations」Masaaki Suzuki (4 番目), Saburo Neya (5 番目) (全 6 人) 『**e-Journal of Surface Science and Nanotechnology**』, The Surface Science Society of Japan, 査読有, 7 巻, pp591-595, 2009 年
- 「Novel Controlling Mechanism of the Oxygen Affinity in Myoglobin with Isomeric Porphyrins」Saburo Neya, Masaaki Suzuki, Tyuji Hoshino, 『**Artificial Organs**』, Wiley Inter Science, 査読有, 33 巻, 189-193, 2009 年
- 「Development of Software Program Predicting the Binding Site and the Binding Mode of Ligands Against a Target Protein」Hideyoshi Fuji, Masaaki Suzuki, Saburo Neya, Tyuji Hoshino 『**e-Journal of Surface Science and Nanotechnology**』, The Surface Science Society of Japan, 査読有, 6 巻, pp241-245, 2008 年
- 「A Stable Radical from Facile Oxygenation of *meso*-Free 5,10,20,25-Tetrakis(Pentafluorophenyl) Substituted [26]Hexaphyrin(1.1.1.1.1.1)」Taro Koide, Gengo Kashiwazaki, Masaaki Suzuki, Ko Furukawa, Min-Chul Yoon, Sung Cho, Dongho Kim, Atsuhiro Osuka 『**Angewandte Chemie International Edition**』, Wiley Inter Science, 査読有, 47 巻, pp9661-9665, 2008 年
- 「Unambiguous Identification of Möbius Aromaticity for *meso*-Aryl Substituted [28]Hexaphyrins(1.1.1.1.1.1)」Masaaki Suzuki (5 番目), Hiroshi Shinokubo (7 番目), Nagao Kobayashi (15 番目), Dongho Kim (16 番目), Atsuhiro Osuka (17 番目) (全 17 人) 『**Journal of the**

American Chemical Society』, American Chemical Society, 査読有, 130 巻, pp13568-13579, 2008 年

10. 「Functional Evaluation of Iron Oxypyriporphyrin in Protein Heme Pocket」 Saburo Neya (1 番目), Masaaki Suzuki (2 番目) (全 9 人) 『**Inorganic Chemistry**』, American Chemical Society, 査読有, 47 巻, pp10771-10778, 2008 年

[学会発表] (計 26 件)

1. 根矢三郎, 鈴木優章, 星野忠次「へムの非平面化によるへムタンパク質の機能制御法の開発」『日本薬学会第 130 年会』平成 22 年 3 月 29 日, 桃太郎アリーナ(岡山県)
2. 藍檀愛, 萩原洋子, 鈴木優章, 根矢三郎, 星野忠次「V82A, I84V 変異を標的とした HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の設計」『日本薬学会第 130 年会』平成 22 年 3 月 29 日, 桃太郎アリーナ (岡山県)
3. 原田壮一郎, 鈴木優章, 根矢三郎, 星野忠次「HIV-1 逆転写酵素の結晶構造の分解能を向上させる変異に関する分子動力学的研究」『日本薬学会第 130 年会』平成 22 年 3 月 29 日, 桃太郎アリーナ(岡山県)
4. 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「 β アルキル置換ヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1) の合成と同定」『日本化学会第 90 春季年会』平成 22 年 3 月 27 日, 近畿大学本部キャンパス (大阪府)
5. 根矢三郎, 鈴木優章, 星野忠次「へムの非平面化による酸素運搬タンパク質の機能制御」『第 59 回錯体化学討論会』平成 21 年 9 月 25 日, 長崎大学文京キャンパス (長崎県)
6. Saburo Neya, Masaaki Suzuki, Tyuji Hoshino「Design of the oxygen affinity of myoglobin」『14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry』平成 21 年 7 月 26 日, 名古屋国際会議場 (愛知県)
7. Masaaki Suzuki, Tyuji Hoshino, Saburo neya「Synthesis and properties of β -alkyl-substituted hexaphyrins(1.1.1.1.1.1)」『14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry』平成 21 年 7 月 26 日, 名古屋国際会議場 (愛知県)
8. Saburo Neya, Masaaki Suzuki, Tyuji Hoshino「Evaluation of the Non-Planar Heme Deformation to the Ligand Binding Properties of Myoglobin」『第 19 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム』平成 21 年 6 月 11 日, 大阪大学吹田

キャンパス (大阪府)

9. 池崎章, 根矢三郎, 鈴木優章, 星野忠次, 中村幹夫「へムタンパク質の電子構造を解明するためのメソ 13C プローブ: ミオグロビンケース」『日本化学会第 89 春季年会』平成 21 年 3 月 30 日, 日本大学船橋キャンパス (千葉県)
10. 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「 β アルキル置換ヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1) の合成と物性」『日本化学会第 89 春季年会』平成 21 年 3 月 29 日, 日本大学船橋キャンパス (千葉県)
11. 松元輝礁, 辰巳絢子, 藤秀義, 鈴木優章, 根矢三郎, 浦野恵美子, 駒野淳, 星野忠次「HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害薬の設計と合成」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 京都国際会館 (京都府)
12. 久富喜弘, 藤秀義, 鈴木優章, 根矢三郎, 山本典生, 星野忠次「インフルエンザ赤血球凝集素阻害剤の探索」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 京都国際会館 (京都府)
13. 藤秀義, 鈴木優章, 根矢三郎, 星野忠次「標的タンパク質に対するリガンド結合親和性予測のためのスコア関数評価」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 京都国際会館 (京都府)
14. 根矢三郎, 鈴木優章, 星野忠次「ミオグロビンによるグアニル酸シクラーゼの酸素親和性異常の再現」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 都国際会館 (京都府)
15. 松ヶ枝隆, 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「新規ポルフィリン異性体の合成と物理化学的機能解析」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 京都国際会館 (京都府)
16. 大地貴之, 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「カルボキシ基を移動した人工へムをもつミオグロビンの生物無機化学的評価」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 都国際会館 (京都府)
17. 細谷亮裕, 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「新規コルフィセン鉄錯体の合成と人工酸素運搬体への応用」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 27 日, 京都国際会館 (京都府)
18. 鈴木優章, 星野忠次, 根矢三郎「 β アルキル置換ヘキサフィリン (1.1.1.1.1.1) の合成と物性」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 26 日, 京都国際会館 (京都府)
19. 平林正次, 上原知也, 鈴木優章, 根矢三郎, 荒野泰「 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 錯体の生成収率および安定性に及ぼす配位子分子内ピリジン性窒素数の影響」『日本薬学会第

- 129 年会 』平成 21 年 3 月 26 日，京
都国際会館（京都府）
20. 塚田正論，大出裕高，鈴木優章，星野忠次，根矢三郎「ヘテロ原子を含むポルフィリン異性体の合成と金属錯体の物理化学的特性解析」『日本薬学会第 129 年会』平成 21 年 3 月 26 日，京都国際会館（京都府）
 21. 中里俊文，高村斉，清水愛，大出裕高，杉浦互，鈴木優章，根矢三郎，原田真至，西田篤司，星野忠次「L90M 変異を標的とした HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の薬物設計と合成」『日本薬学会第 129 年会』2009 年 3 月 26 日，京都国際会館（京都府）
 22. Saburo Neya, Masaaki Suzuki, Tyuji Hoshino「Structure and Function of the Oxypryorphyrin-Substituted Myoglobin」『第 18 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム』平成 20 年 6 月 6 日，名古屋市立大学（愛知県）
 23. 根矢三郎，鈴木優章，星野忠次，池崎章，中村幹夫「炭素 13 で特異標識したポルフィリンの合成とヘムタンパク質 NMR への応用」『第 58 回錯体化学討論会』平成 20 年 9 月 22 日，金沢大学角間キャンパス（石川県）
 24. 井上光憲，鈴木優章，大須賀篤弘「縮環メゾアリーール置換型ヘキサフィリンのメビウス芳香族性」『第 19 回基礎有機化学討論会』平成 20 年 10 月 3 日，大阪大学吹田キャンパス（大阪府）
 25. 小出太郎，柏崎玄伍，鈴木優章，古川貢，大須賀篤弘「メゾフリーヘキサフィリン(1.1.1.1.1)の合成と物性」『第 19 回基礎有機化学討論会』平成 20 年 10 月 3 日，大阪大学吹田キャンパス（大阪府）
 26. 鈴木優章，大須賀篤弘，星野忠次，根矢三郎「メゾアルキニル置換[26]ヘキサフィリン(1.1.1.1.1)の分子内架橋反応」『第 19 回基礎有機化学討論会』平成 20 年 10 月 3 日，大阪大学吹田キャンパス（大阪府）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 優章 (MASAAKI SUZUKI)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号：90506891