



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	共有結合鎖でつないだポルフィリンダイマーの物理化学的特性
Author(s)	梅内, 士郎; 植松, 剛; 竹中, 信夫 他
Citation	電子科学研究, 2, 64-67
Issue Date	1995-01
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/24310">https://hdl.handle.net/2115/24310</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	2_P64-67.pdf



# 共有結合鎖でつないだポルフィリンダイマーの物理化学的特性

有機電子材料研究分野 梅内 士郎, 植松 剛, 竹中 信夫, 竹村 健

共有結合鎖で結合したクロリンダイマー (m-phthalyl- [3-ethenyl-8-formylethylidene-7-hydroxy-2, 7, 12, 18-tetramethyl-porphine-13, 17-bispropanoic acid-dimethyl ester] - [3'-ethenyl-8'-formylethylidene-7'-hydroxy-2', 7', 12', 18'-tetramethyl-porphine-13', 17'-bispropanoyl aspartic acid-dimethyl ester] -bishydrazone) はクロロフォルム-メタノール混合溶媒中で2つの異なるコンフォメーションを取り, 2つの Soret ピークを示した。短波長成分は2つのクロリン環が cofacial 配向で強くスタックしたコンフォメーションに対応し, 長波長成分はクロリン環がお互いに離れたコンフォメーションに対応する。2つのコンフォメーションの存在比は溶媒の混合比によって変化した。

## はじめに

ポルフィリン類のような光増感色素を用いた癌の光物理化学的療法 (PDT) や診断法 (PDD) は広く研究されてきている。これはポルフィリン誘導体が腫瘍集積性を持ち光増感された組織を破壊する能力を有すること, および光照射をしたときに特徴的な蛍光を発生することに基づいている。最近, 早期癌に対してポルフィリンの蛍光を用いた腫瘍の診断が盛んに行われている<sup>[1,3]</sup>。しかし, その大部分において PDT のために開発された光増感剤がそのまま用いられている。すなわち, 光毒性を有したままの薬剤が診断のために使用されている。我々はこれまでの研究で, 光毒性のない腫瘍集積性のある蛍光性ポルフィリン類の開発を試み, 蛍光腫瘍診断剤として十分使用可能な薬剤 (HAT-D 01) (m-phthalyl - { [ 13, 17-bispropanoic acid-3-ethenyl-8-formylethylidene-7-hydroxy-2, 7, 12, 18-tetramethyl-porphyrinate]-manganese (III)} - [ 3'-ethenyl-8'-formylethylidene-7'-hydroxy-2', 7', 12', 18'-tetramethyl-porphine-13', 17'-bispropanoyl aspartic acid] -bishydrazone) を得ることに成功している<sup>[4]</sup>。

PDT において腫瘍を攻撃する活性種は, ポルフィリンの三重項状態からのエネルギー移動で生成する一重

項酸素である。このため, 増感剤として用いるポルフィリンの三重項寿命にその活性が大きく影響される<sup>[5-7]</sup>。PDD の腫瘍診断剤としては腫瘍を破壊する必要がないので毒性を抑えるために三重項寿命の短いポルフィリンが診断剤として好ましい。

フリーベースポルフィリン類は, 一般に, 三重項寿命が長く蛍光性であることが知られている。これに対して, マンガンなどの金属を導入したポルフィリンは一重項状態—三重項状態間の項間交差速度が速く三重項寿命が短い。HAT-D 01 はこの両者をスペーサーで結合した構造を持つ。フリーベースクロリンに Mn クロリンをある一定距離近づけることによって相互作用をもたらし, フリーベースクロリンの三重項寿命を減少させ, 光毒性を抑えている。

HAT-D 01 を実際に臨床に用いると, 分子の周囲の環境によってその蛍光強度が変化することが実験的に明らかとなった。これは分子のコンフォメーションが周囲の環境によって変化し, 2つのクロリン環の相互作用の程度が変化するためであると考えられる。そこで, 我々は, HAT-D 01 からマンガンを取り除いた構造を持つクロリンダイマー (Fig.1) を用いて, 溶媒を変化させたときのコンフォメーションの変化とそれに伴う2つのクロリン環の相互作用について調べた。

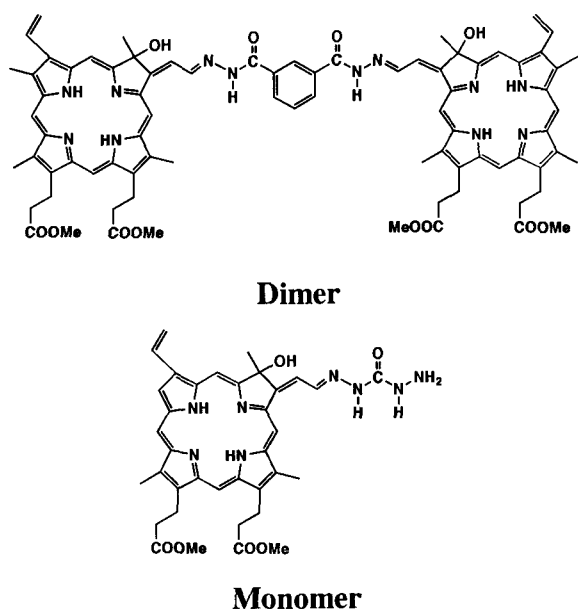


Fig.1 クロリンモノマーとダイマーの分子構造

## 結果および考察

クロロフォルムに対するメタノールの割合を変化させたときの、ダイマーとモノマー (phthalyl-hyrazino-[3-ethenyl-8-formylethylidene-7-hydroxy-2, 7, 12, 18-tetramethyl-porphine-13, 17-bispropanoic acid-dimethyl ester] -monohydrazone: Fig.1) の吸収スペクトルを Fig.2 に示す。モノマーの吸収スペクトルはメタノール濃度が 100 vol% から 0 vol% に減少するにしたがい、吸収強度がわずかに減少している。しかし、ピークはシフトしていない。この吸収強度の減少は溶媒の組成の変化に伴うものである。一方、ダイマーでは、5 vol% から 0 vol% にかけて Soret 帯の吸収強度が大きく減少するとともに、短波長側に 13 nm シフトしている。また、Q帯は Soret 帯とは逆に長波長シフトしている。メタノール濃度が 5 vol% 以上のダイマーの吸収スペクトルはすべて同一である。溶媒に対するスペクトルの変化はもはやなく、ピーク位置、形およびクロリン環あたりのモル吸光係数がモノマーの吸収スペクトルとよく一致する。

Soret 帯を励起して得られたモノマーとダイマーの蛍光スペクトルを Fig.3 に示す。ダイマーの蛍光スペクトルはモノマーと比べるとわずかに短波長シフトしている。両スペクトルとも Q帯の鏡像となっている。

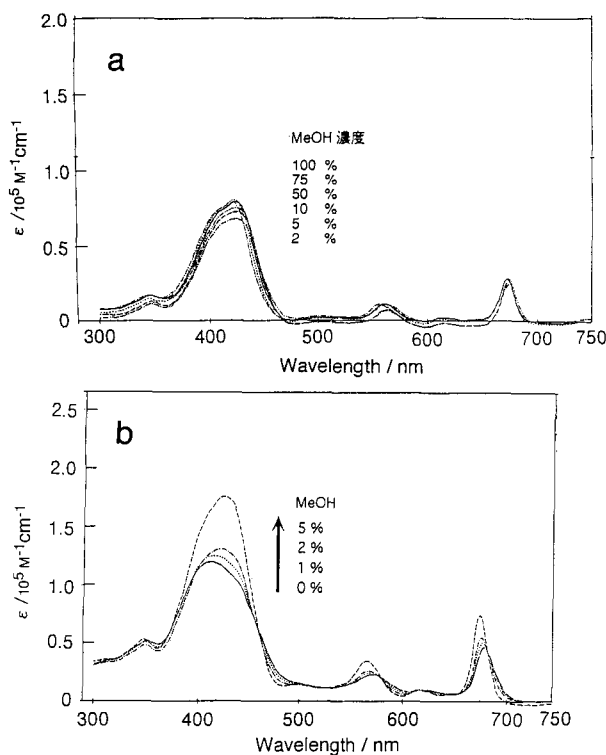


Fig.2 クロロフォルム-メタノール溶媒中のクロリンモノマー(a)とクロリンダイマー(b)の吸収スペクトル

蛍光量子収率はメタノール濃度全域にわたってダイマーの方が低かった。モノマーの蛍光量子収率はメタノール濃度に関係なくほぼ一定であったが、ダイマーの場合、5 vol% から 0 vol% にかけて急激に減少した。

メタノール濃度が 0 vol% — 5 vol% の範囲で、モノマーとダイマーの Soret 帯の蛍光励起スペクトルは変化しなかった (Fig.4)。クロロフォルム純溶媒中でのダイマーの蛍光励起スペクトルは、それ自身の吸収スペクトルよりもモノマーの吸収スペクトルによく一致している。この事実は、発光種がモノマータイプのコンフォメーションを持ち、cofacial なコンフォメーションを持つダイマーは、発光にあまり関与していないことを示している。

これらのスペクトルの挙動はエキシトンカップリングの理論で説明できる<sup>[8]</sup>。2つのクロリン環が cofacial 配向で強くスタックしたときのエキシトンカップリングは Soret 帯を短波長側にシフトさせる。したがって、メタノール濃度の減少に伴うダイマーの Soret 帯の短波長シフトは、cofacial 配向を持つダイマーの増加を示している。

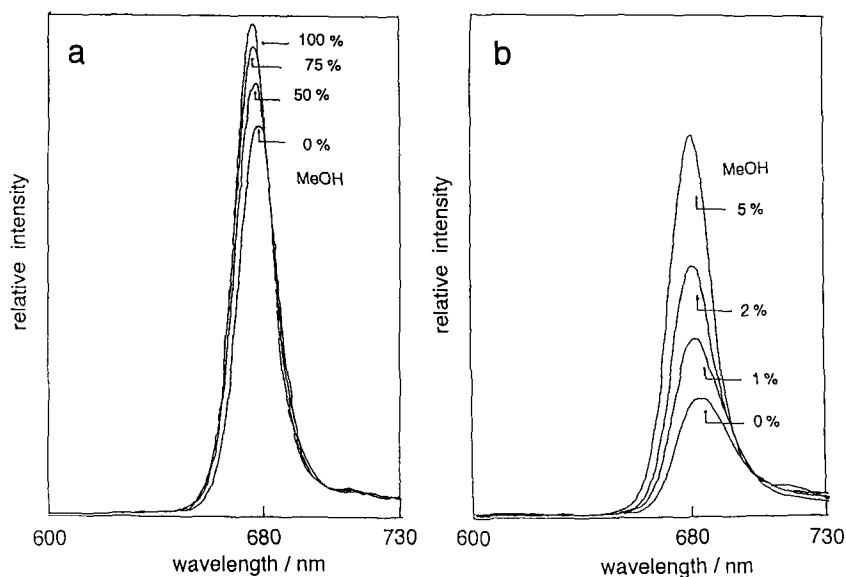


Fig.3 クロロホルム-メタノール溶媒中のクロリンモノマー(a)とクロリンダイマー(b)の蛍光スペクトル ( $\lambda_{ex}=420$  nm)

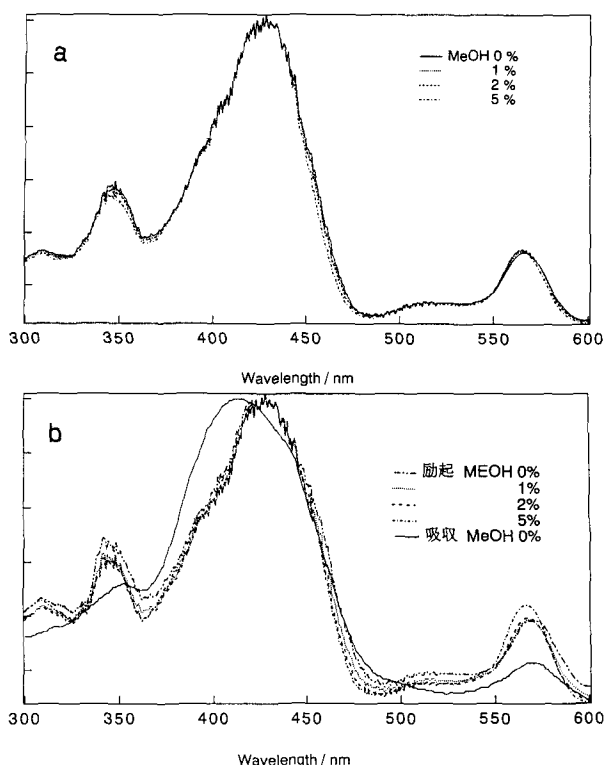


Fig.4 クロロホルム-メタノール溶媒中のクロリンモノマー(a)とクロリンダイマー(b)の蛍光励起スペクトル ( $\lambda_{em}=680$  nm)

エキシトンカップリングの理論にしたがうと、*cofacial*に配向したときの *splitting energy*  $\Delta E$  は

$$\Delta E = -\frac{M^2}{r^3}(1 + \cos^2 \theta) \quad (1)$$

で与えられる。ここで、*M* はクロリン環の遷移双極子モーメント、*r* はダイマーの2つのクロリン環の中心間距離、 $\theta$  はクロリン環の中心間を結ぶ軸とクロリン環がなす角度を表す。分子模型からクロリン環が *cofacial*に配向したときの *r* と  $\theta$  を 10 Å, 90 度と見積もり、式(1)から  $\Delta E$  を求めると  $700 \text{ cm}^{-1}$  であった。メタノール中、クロロホルム中におけるダイマーの Soret 帯のピーク差から計算した  $\Delta E$  は  $740 \text{ cm}^{-1}$  であり、上記の計算結果とほぼ一致する。

以上より、ダイマーはクロロホルム溶媒中で *cofacial* 配向で強くスタックしたコンフォメーションを主にとり、メタノールを少量加えると、クロリン環同士の相互作用がほとんどないモノマーと同等のコンフォメーションへと変化することが明らかとなった。

### 【参考文献】

- [1] H. Kato, T. Imaizumi, K. Aizawa, H. Iwabuchi, H. Yamamoto, N. Ikeda, T. Tsuchida, Y. Tamachi, T. Ito, Y. Hayata, J. Photochem. Photobiol. B, 6, 189 (1990).
- [2] E. van Leengold, J. Versteeg, N. v. d. Veen, A. v. d. Bergblok, H. Marijnissen, W. M. Star, J. Photochem. Photobiol. B, 6, 111 (1990).
- [3] A. E. Profio, D. R. Doiron, O. J. Balchum, G. C. Huth, Med. Phys., 10, 35 (1983).
- [4] T. Takemura, S. Nakajima, O. Sakata, Photochem. Photobiol., 59, 366 (1994).
- [5] T. Takemura, N. Ohta, S. Nakajima, I. Sakata, Photochem. Photobiol., 50, 339 (1989).
- [6] T. Takemura, N. Ohta, S. Nakajima, I. Sakata, Photochem. Photobiol., 54, 683 (1991).
- [7] T. Takemura, N. Ohta, S. Nakajima, I. Sakata, Photochem. Photobiol., 55, 137 (1992).
- [8] M. Kasha, H. R. Rawls, M. A. El-Bayoumi, Pure Appl. Chem., 11, 371 (1965).