

# 合成触媒・高機能材料としての希少金属資源の超高度利用

研究代表者：大洞 康嗣  
 研究担当者：荒川 隆一・田中 耕一・中林 安雄・西山 豊・  
 川崎 英也・坂口 聡・中井 美早紀・梅田 壘

## 1. はじめに

大洞康嗣\*

資源小国の日本における国際競争力の源泉は、高付加価値製品を生み出す「ものづくり」である。知識集約型の我国の化学産業における「ものづくり」には、希少金属が不可欠である。その需要は増加の一途をたどっているにも拘わらず、埋蔵量・所在は限られている。先進国中で一番の資源小国の我国にとって、希少金属の超高度利用技術・代替資源開発のための基盤理論・技術の確立は喫緊の国家戦略に位置付けられる。本研究グループでは、希少金属の使用量の劇的削減と代替資源の開発により、触媒概念のパラダイムシフトを図り、希少金属利用におけるレアメタルリソースイノベーションを実現する。すなわち、本分野の学術水準を向上させ、同時に実用化を目指すことにより、ファインケミカル産業が日本経済の成長を牽引するリーディング・インダストリーとなりうる地位を獲得する一翼を担うことを目標とする。

## 2. 一酸化炭素を利用した含ヘテロ化合物合成

梅田 壘\*\*、西山 豊\*\*\*

### 2.1. はじめに

有機化合物の一酸化炭素を用いたカルボニル化ならびに還元は有機合成・有機工業化学の分野において重要な反応であり、すでに工業化された反応も多い。<sup>1)</sup>しかし多くは、パラジウム、ロジウム、ルテニウム等の希少金属を中心にもつ金属錯体を触媒に用いた反応であり、希少金属の使用量の削減、脱希少金属が求められる中、希少金属を用いない新たな触媒プロセスの開発が望まれている。

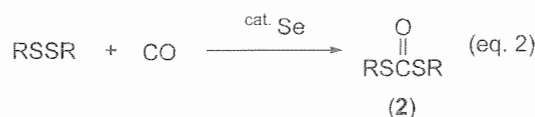
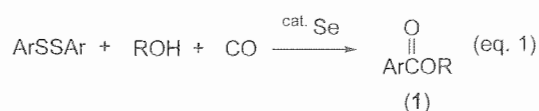
一方、硫黄は石油精製において多量に副生し、また同族元素のセレンは硫酸製造の際の沈殿物や銅精製の副

産物として得られ、我が国は硫黄、セレンの世界有数の生産国である。我々はこの硫黄、セレンに着目し、それら元素ならびにそれら元素を含む有機化合物を反応剤に用いた有機合成反応の開発に取り組んでいる。

今回、我々は一酸化炭素を用いた有機化合物のカルボニル化反応ならびに還元反応が、元素セレンや硫黄により触媒され、これら反応が硫黄、窒素を含む様々な含ヘテロ化合物合成に広く利用できることを見出した。

### 2.2. ジスルフィドと一酸化炭素の反応によるジチオ炭酸エステル合成

我々はすでにセレン触媒存在下、ジアリールジスルフィド、一酸化炭素、アルコールをトリエチルアミン存在下で反応させるとモノチオ炭酸エステル(1)が収率良く得られることを見出している (eq. 1)。しかし、ジアリールジスルフィドを用いて反応を行うと目的のモノチオ炭酸エステル(1)と共に、ジチオ炭酸エステル(2)が副生した。そこで、セレン触媒存在下でジアリールジスルフィドのみを一酸化炭素と反応させればジチオ炭酸エステル(2)がジアリールジスルフィドからOne-potで合成できるのではないかと考え検討を行った。様々な反応条件下で反応を検討した結果、塩基としてDBUを用い、セレン触媒存在下、ジアリールジスルフィドと一酸化炭素の反応を行うとジチオ炭酸エステル(2)がジスルフィドからOne-potで中程度の収率で得られることを見出した (eq. 2)。セレン触媒存在下、様々なジアリールジスルフィドと一酸化炭素の反応を試みた結果をTable 1に



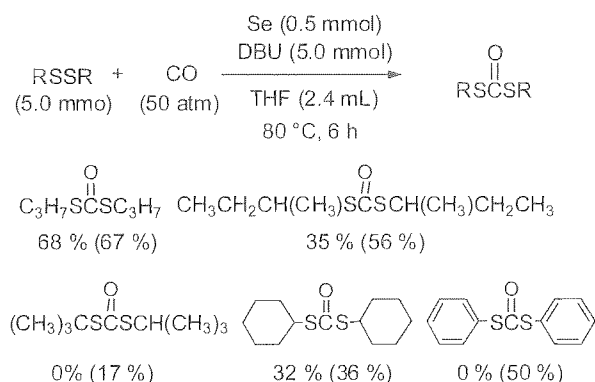
\* 化学生命工学部准教授 博士(工学)

\*\* 化学生命工学部助教 博士(工学)

\*\*\* 化学生命工学部教授(工博)

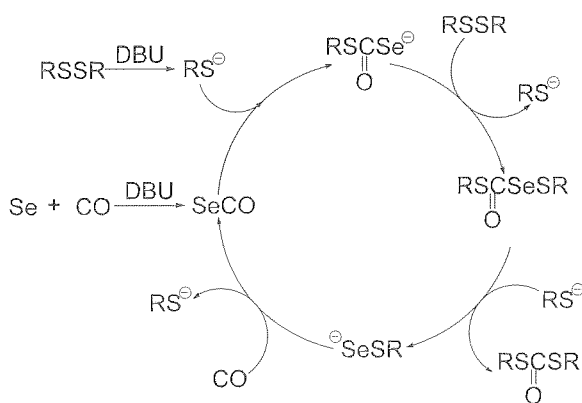
示した。ジ-*n*-アルキル-、ジ-*sec*-アルキルジスルフィドでは相当するジチオ炭酸エステルが生成したが、ジ-*tert*-ブチルジスルフィドではジチオ炭酸エステルは生成しなかった。また、芳香族ジスルフィドを用いた反応でもジチオ炭酸エステルの生成は認められなかった。

Table 1. Synthesis of Dithiocarbonates



a) The numbers in parentheses show the conversion of disulfide.

この反応はScheme 1に示すように、セレン触媒により形式上、硫黄-硫黄原子結合間へ一酸化炭素が挿入する全く新しいタイプの反応であると考えた。



Scheme 1. A Plausible Reaction Pathway

### 2.3. *o*-ニトロ芳香族化合物と一酸化炭素の反応による含窒素ヘテロ環化合物合成

*o*-ニトロ芳香族化合物の一酸化炭素の還元能を利用した還元的*N*-ヘテロ環化反応はパラジウム、ロジウム、ルテニウム等の希少金属を含む有機金属錯体により触媒され、含窒素ヘテロ環化合物を与えることが知られている。今回、セレン触媒ならびに硫黄の存在下、*o*-ニトロスチレン誘導体と一酸化炭素との反応を行ったところ、同様の還元的*N*-ヘテロ環化反応が進行し、インドール(3)をone-potで与えることが明らかとなった (eq. 3)。

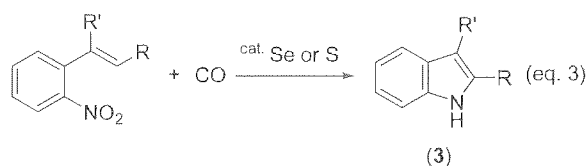
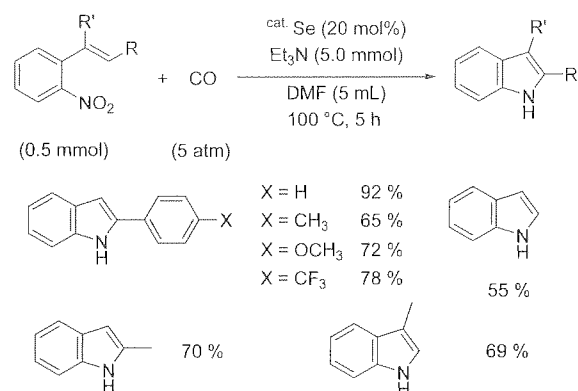
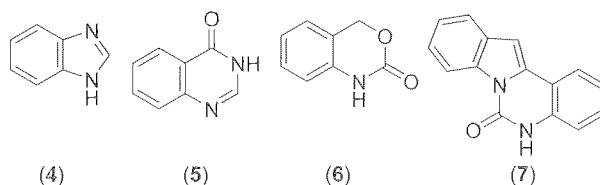


Table 2にセレン触媒存在下、様々な*o*-ニトロスチレン誘導体と一酸化炭素の反応を試みた結果を示した。スチレン、 $\alpha$ -、 $\beta$ -メチルスチレンのみならず、スチルベン、電子供与基のメチル、メトキシ基が置換したスチルベン誘導体、電子吸引基のトリフルオロメチル基が置換したスチルベン誘導体を用いてもいずれも還元的*N*-ヘテロ環化反応が進行し、対応するインドールが得られた。一方、セレンの代わりに硫黄を用いた際には、セレンと比較し、用いる硫黄の量を増やし、更に高温で反応を行うと、対応するインドールが得られることを併せて見出した。

Table 2. Synthesis of Indoles



また、このセレン触媒を用いた、*o*-ニトロ芳香族化合物と一酸化炭素の反応を用いると、benzylidene(2-nitroaryl)amine、*N*-(2-nitrobenzoyl)amide、2-nitrobenzyl alcohol、2,2'-dinitrostilbeneからそれぞれ1*H*-benzimidazole(4)、3,4-dihydroquinazolin-4-one(5)、1,4-dihydro-2*H*-benzoxazin-2-one(6)、indolo[1,2-*c*]quinazolinone(7)がone-potで合成可能である (Scheme 2)。



Scheme 2.

### 2.4. おわりに

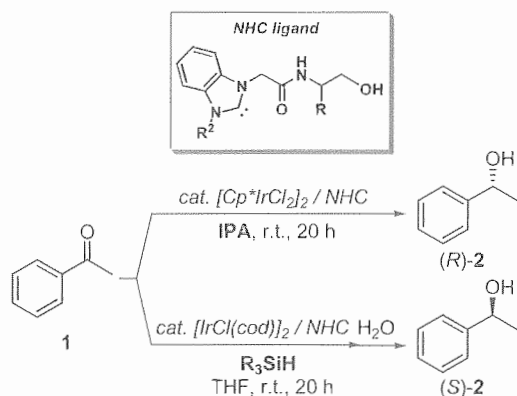
一酸化炭素を用いた含硫黄、窒素化合物合成が、元素セレンや硫黄により触媒されることを見出した。今後、元素セレンや硫黄を触媒とし、一酸化炭素を反応剤に用いた有機合成反応のさらなる展開を図る予定である。

### 3. アミノ酸から誘導したIr錯体触媒による不斉還元

坂口 聡\*

一般に不斉触媒反応において立体化学の異なる生成物をつくるには、不斉配位子に両エナンチオマーを利用する必要がある。天然物を配位子の不斉源にする場合、両エナンチオマーの入手が困難であるため、同じ不斉源となる物質から分子構造の異なる2つの配位子をデザインして不斉触媒反応に用い、立体配置の異なる光学活性体生成物を得ることがある。もし同一の不斉配位子を用いて、不斉触媒反応における反応条件などの因子を変えることで、両エナンチオマーをつくりわけることができればより簡便な手法になると思われる。本研究では、不斉触媒反応に有効な錯体触媒を調製し、両エナンチオマーをつくりわける手法の開発を目的としている。すなわち我々が最近開発に成功した天然型アミノ酸から誘導されるN-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)を鍵配位子に利用し、ケトンの不斉還元反応において触媒反応系を選択することにより、アルコール体のエナンチオマーそれぞれを任意に合成する方法を確立する。

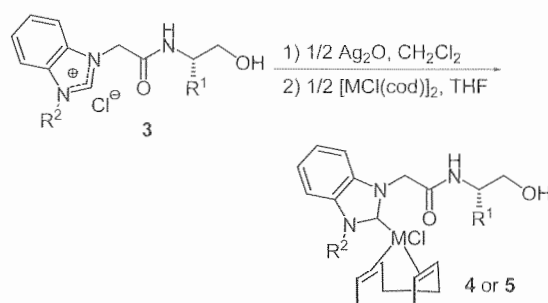
Scheme 3 に示すように、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ とNHCから誘導した錯体を触媒に用いるとアセトフェノン(1)のイソプロピルアルコール(IPA)による水素移動反応において、対応する(R)-体のアルコール((R)-2)が得られることをすでに明らかにしている。<sup>2)</sup>今回、同じNHC配位子を用い、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ をIr種の前駆体に使用して新規な錯体を合成し、ヒドロシリル化を利用した1の不斉還元反応を行ったところ、立体化学が逆転した生成物((S)-2)が得られることを見出した。本研究は、天然型アミノ酸から簡便に合成できる不斉NHC配位子のみの使用で、触媒系を工夫することにより、立体化学の逆転した光学活性体が得られるという新しい合成手法を提供するものである。



Scheme 3. Dual enantioselective control

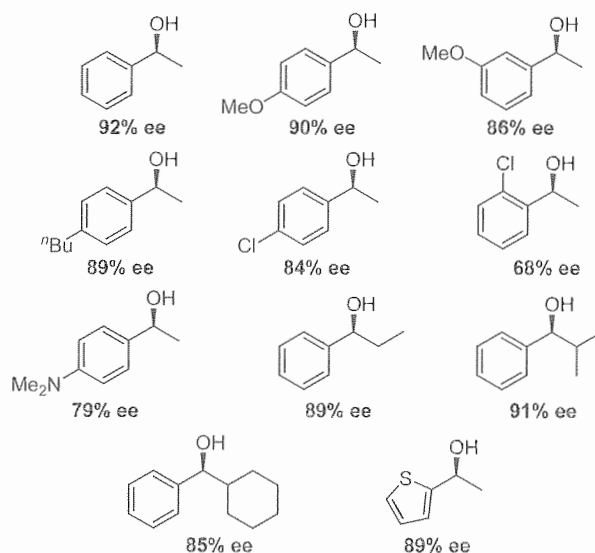
9 族金属錯体の前駆体として  $[\text{MCl}(\text{cod})]_2$  (M=Ir, Rh) を選択し、 $\alpha$ -アミノ酸の還元体である $\beta$ -アミノアルコールから2段階で合成したアズリウム塩3の $\text{Ag}_2\text{O}$

による処理から得られるNHC-Ag錯体との配位子交換反応により、 $\text{MCl}(\text{cod})(\text{NHC})$  (M=Ir, Rh) を合成した (Scheme 4)。得られた錯体はいずれも安定な化合物で、特別な注意を払うことなく空气中で取り扱うことが可能であった。 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ からのNHC-Ir錯体4はNMR測定において複雑なシグナルを与えたが、対応するRh錯体5では帰属可能なシグナルが得られることがわかった。5の $^{13}\text{C}$ -NMRにおいて196.7ppmに特徴的なダブルレットのシグナルが観測され、C-Rh結合の結合定数は49.7Hzであり、NHC-Rh錯体の生成が確認された。なお、4においてもC-Ir結合のシグナルが192ppm付近に現れることを確認している。また錯体の元素分析結果も4および5に示した構造を支持するものであった。



Scheme 4. Synthesis of  $\text{MCl}(\text{cod})(\text{NHC})$  (M=Ir, Rh)

このようにして合成したNHC錯体を利用し、アセトフェノン(1)のヒドロシリル化反応について検討した。シリル化剤の種類や添加剤など様々な条件検討を行った結果、触媒量の $\text{IrCl}(\text{cod})(\text{NHC})$ 4存在下、 $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ を利用し $\text{AgBF}_4$ を添加することで、室温で反応が生起し、生成物を加水分解後、(S)-1-フェニルエタノール(2)が92%eeで得られることがわかった。また本触媒系は、様々な芳香族ケトンに有効であった (Scheme 5)。これらの反応は反応温度の制御を行う必要がなく、室温下で進行するということは特筆すべき点である。<sup>3)</sup>



Scheme 5. Products and ees (%) in the reaction of ketones

\* 化学生命工学部准教授 博士(工学)

さらに、NHC-Ir錯体4を利用することで、ベンゾイル酢酸エチル(6)を位置および立体選択的に還元できることを見出した。Table 3に様々な置換基を有する一連の不斉配位子をもつNHC-Ir錯体4a-hを用いて6と(EtO)<sub>2</sub>MeSiHの反応を行った結果をまとめた。反応は1の還元の場合と同条件下、室温で定量的に進行し、目的生成物である3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチル(7)が生成した。試みた一連のIrCl(cod)(NHC)錯体の中で、(S)-ロイシノールからの誘導体4dは高い活性を示し、最高の88% eeという結果を与えた(Entry 4)。イソプロピル基、*sec*-ブチル基あるいは*tert*-ブチル基のような立体的にかさ高い置換基をもつ錯体4c、4eおよび4fの使用は、立体化学が反転した生成物の生成を導いた(Entries 3, 5 and 6)。また(*R*)-ロイシノールから誘導した錯体(*ent*-4d)を使用したところ、生成物*ent*-7が-86% eeで得られ、4dと同程度の不斉収率になり、触媒上の不斉中心が生成物のエナンチオ選択性に直接影響していることがわかった(Entry 4 vs. Entry 9)。

Table 3. Stereoselective hydrosilylation of 6 with 4a-h<sup>a)</sup>

| $\text{Ph-CO-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{THF, r.t., 20 h}]{\text{(EtO)}_2\text{MeSiH, cat. NHC-Ir 4, cat. AgBF}_4} \text{Ph-CH(OH)-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{K}_2\text{CO}_3}$ |                                               |                         |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Entry                                                                                                                                                                                                                             | NHC-Ir complex 4                              | Yield (%) <sup>b)</sup> | Ee (%) <sup>b)</sup> |
| 1                                                                                                                                                                                                                                 | R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = Me, Bn (4a) | 96                      | 71                   |
| 2                                                                                                                                                                                                                                 | Et, Bn (4b)                                   | >99                     | 85                   |
| 3                                                                                                                                                                                                                                 | <i>i</i> Pr, Bn (4c)                          | >99                     | -6                   |
| 4                                                                                                                                                                                                                                 | <i>i</i> Bu, Bn (4d)                          | >99                     | 88                   |
| 5                                                                                                                                                                                                                                 | <i>s</i> Bu, Bn (4e)                          | 93                      | -27                  |
| 6                                                                                                                                                                                                                                 | <i>t</i> Bu, Bn (4f)                          | 82                      | -8                   |
| 7                                                                                                                                                                                                                                 | Ph, Bn (4g)                                   | >99                     | 16                   |
| 8                                                                                                                                                                                                                                 | Bn, Bn (4h)                                   | >99                     | 84                   |
| 9                                                                                                                                                                                                                                 | <i>i</i> Bu, Bn ( <i>ent</i> -4d)             | >99                     | -86                  |

a) Reaction condition: 6 (0.5 mmol), (EtO)<sub>2</sub>MeSiH (1.5 mmol), 4 (4 mol %), AgBF<sub>4</sub> (4 mol %), THF (0.5 mL).

b) Average of two runs.

天然型アミノ酸L-ロイシンから調製されるIrCl(cod)(NHC)錯体4dを用いることにより、プロピオフェノン(8)の不斉ヒドロシリル化反応が良好に進行し、対応する還元体である(S)-1-フェニルプロパノール((S)-9)が92%のエナンチオ過剰率で得られる。また、非天然型アミノ酸D-ロイシンから調製した錯体触媒*ent*-4dを利用して、8の不斉還元反応を行うと、*R*の絶対配置をもつ還元生成物(*R*)-9が同じ不斉収率で生成した。そこで、IrCl(cod)(NHC)錯体のエナンチオ過剰率(ee catalyst (%))と生成物アルコール9のエナンチオ過剰率(ee product (%))の関係を調査した。すなわち、反応仕込み時に4dと*ent*-4dを適量使用した結果、両者には直線関係が成り立つことが明らかになった(Figure 1)。

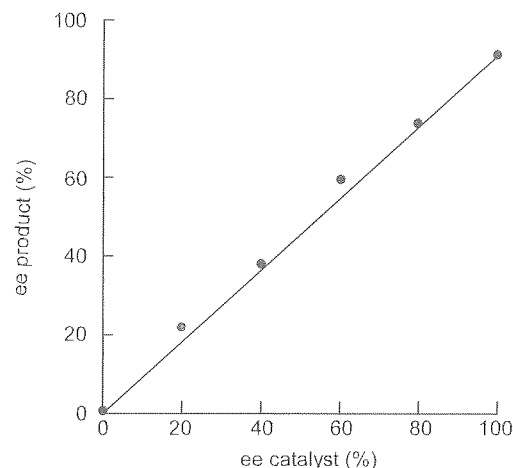
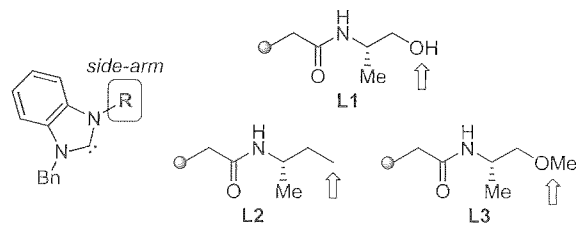


Figure 1. Relationship between ee catalyst and ee product

また、本研究で用いた不斉配位子は、NHCのサイドアーム上にβ-アミノアルコール由来の水酸基を有する。この水酸基の不斉ヒドロシリル化反応に対する影響について調べる目的で、配位子L1~L3を含むNHC-Ir錯体を合成し検討を行った。その結果、OH基を有するL1(NHC-Ir錯体4a)では、8の不斉ヒドロシリル化反応が比較的良好に進行し、63%の収率および75%の不斉収率でアルコール(S)-9を与えたのに対し、L2やL3では活性が大きく低下した(Scheme 6)。



Scheme 6. Ligand design

以上のように、天然アミノ酸から容易に調製できるNHC配位子を利用して新規なMCl(cod)(NHC) (M=Ir, Rh)錯体を合成し、その構造の解明ならびに不斉ヒドロシリル化について検討した結果、温和な条件のもと高エナンチオ選択的なケトンの不斉還元が生起することを明らかにした。本反応は、NHC-Ir錯体を用いた室温下での高立体選択的なヒドロシリル化反応の初めての例となる。

#### 4. 生理活性金属錯体の医療的応用

中井美早紀\*, 中林安雄\*\*

##### 4.1. はじめに

ここ10年における日本人の三大死亡原因はガン、心疾患、脳血管疾患であり、2008年の厚生省のデータでは日本人の3人に1人が、がんで死亡している。そこでがん

\* 化学生命工学部助教 博士(理学)

\*\* 化学生命工学部教授 学術博士

の克服は日本人のみならず人類にとって重要な研究課題である。現在、放射性を使った放射性治療法、外科的手術療法、抗がん薬を使用した化学療法、光を用いた光線力学的療法、免疫細胞療法等が開発されている。化学療法剤として臨床にもちいられている金属錯体として最も有名なものはシスプラチン( $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ )である。しかしながら、シスプラチンは、嘔吐、腎毒性といった副作用を示し、また近年ではシスプラチン耐性がんも報告されている。そこで新たなプラチナ錯体の開発<sup>4)</sup>並びに、新たな抗がん作用を持つ金属錯体の開発が重要となっている。

今回我々は、新たな抗がん作用をもつ金属錯体の探索として、インジウム錯体と亜鉛錯体に着目し、光線力学的療法(PDT)および化学療法薬としての効果を検討した。

#### 4.2. 糖連結亜鉛錯体のDNA相互作用と切断能<sup>5)</sup>

亜鉛錯体はDNAのリン酸部位に結合し水分子を活性化させる。この水分子がDNAのリン酸エステルを加水分解し、DNAを切断する<sup>6)</sup>。したがって亜鉛錯体とDNAとの相互作用はその亜鉛錯体の抗がん作用に大きく影響をおよぼすと考えられる。そこでグルコースの水酸基をアセチル基で保護した $[\text{Zn}(\text{OAcGlcSal})_2]$  (**1**) ( $\text{HOAcGlcSal} = N$ -(2-deoxy- $\beta$ -D-1,3,4,6-tetraacetylglucopyranosyl-2-salicylaldimino) とグルコースを連結したシッフベース亜鉛錯体 $[\text{Zn}(\text{GlcSal})_2]$  (**2**) ( $\text{HGlcSal} = N$ -(2-deoxy- $\beta$ -D-1,3,4,6-glucopyranosyl-2-salicylaldimino) を合成し核酸塩基との相互作用を検討した (Figure 2 (a))。

核酸塩基との相互作用は<sup>31</sup>P NMRを測定することにより検討した。フリーの核酸塩基の<sup>31</sup>P NMRシグナルに比べて、亜鉛錯体存在下での核酸塩基の<sup>31</sup>Pのシグナルはピークのブロード化が観測され、さらに低磁場側にシフトしていることが確認された。これは、核酸塩基が亜鉛錯体に配位していることを示している。さらに錯体**1**が存在する溶液では、錯体**2**に比べて、ケミカルシフトが大きいことが判明した。これは、錯体**2**よりも錯体**1**のほうが核酸塩基に強く相互作用することを示唆している。また紫外可視吸収スペクトル変化より算出した亜鉛錯体

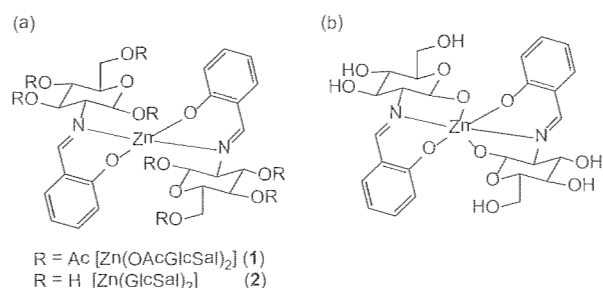


Figure 2. (a) structures of the sugar linked Zinc complexes, (b) putative structure of  $[\text{Zn}(\text{GlcSal})_2]$ .

とCMPとの結合定数からも同様の結果を示した。この核酸塩基との相互作用の違いは、錯体**2**の1位もしくは6位のOHが亜鉛錯体にaxial配位し6配位をとるため、核酸塩基のリン酸部位が亜鉛中心に配位することが困難であるからと考えられる (Figure 2 (b))。

これらの亜鉛錯体、および $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 、配位子のDNA切断能は大腸菌のプラスミドDNA (pBR322)を用いて検討を行った。過酸化水素存在下では配位子はいずれもDNA切断を示さなかった。亜鉛錯体のDNA切断能は $\text{Zn}(\text{OAc})_2 < \mathbf{2} < \mathbf{1}$ であった (Figure 3)。 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ と錯体**2**とのDNAの切断能の違いは、錯体**2**の水酸基がDNAと水素結合を形成し、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ に比べてDNAと強く結合するため、DNA切断活性能が上がったと考えられる。また、錯体**2**と錯体**1**のDNA切断能の差は、DNAへの相互作用の差であると考えられる。したがって、亜鉛錯体の加水分解によるDNA切断能はDNAとの相互作用の強さに依存することが判明した。これは今後、糖質を導入した抗がん作用をもつ亜鉛錯体の開発において重要な知見である。

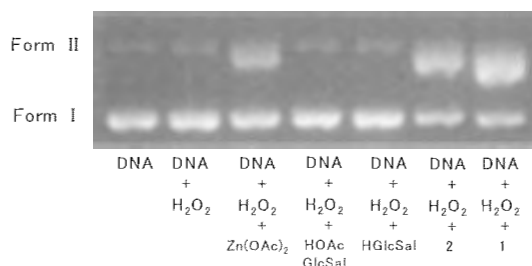


Figure 3. Agarose gel electrophoresis of plasmid pBR 322 DNA by the reaction of 1 mM  $\text{H}_2\text{O}_2$  with 100  $\mu\text{M}$  compound at 37°C and 8 h.

#### 4.3. 光線力学的療法薬および画像診断薬としてのインジウムポリフィリンの開発

PDTは、光感受性物質に可視光を照射し、活性酸素を発生させてがん細胞を死滅させる治療法である。したがって光照射を用いるため、腫瘍細胞へのピンポイントな治療が可能になる。光感受性物質として、現在最も開発されている物質のひとつがポリフィリン誘導体である。ポリフィリンは体内での毒性が低く、また暗所毒性が殆ど無い。さらに、光照射により一重項酸素を発生させるため、PDT薬剤として広く応用されている<sup>7)</sup>。

また最近では光線力学的療法薬に画像診断薬としての機能を持たせた薬剤の研究が行われている。腫瘍の診断には主に核磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)や単光子放出コンピュータ断層撮影(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) が用いられている。これらの画像診断剤には<sup>68</sup>Gdや<sup>111</sup>Inなどが主に用いられている。そこで、画像診断薬と光線力学的療法

薬の両方の機能を持たせることで治療期間が短縮され、治療に対する患者の負担軽減が大いに期待される。

本研究では、 $^{111}\text{In}$ の安定な同位体である $^{113}\text{In}$ を用いたグルコース連結インジウムポルフィリン錯体Indium(III)5-[4-(2-O-( $\beta$ -D-gluconopyranosyl)ethoxy)phenyl]-10,15,20-triphenylporphyrin nitrate (**5**)およびその誘導体を合成した(Figure 4)。また、光増感剤として最も研究されているグルコース連結亜鉛(II)ポルフィリン錯体Zinc(II)5-[4-(2-O-(tetraacetyl- $\beta$ -D-gluconopyranosyl)ethoxy)phenyl]-10,15,20-triphenylporphyrin (**3**)を参考物質として合成した。

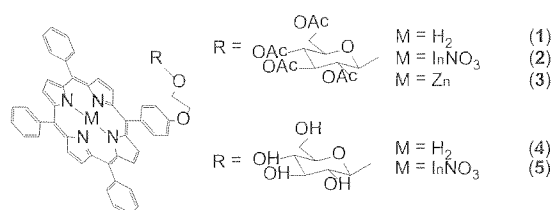


Figure 4. Structures of indium porphyrin derivatives.

これらの化合物の光毒性評価は、ヒトメラノーマであるColo 679を用いて行った。細胞にこれらの化合物を与え、24時間インキュベートした後、663nmの光を照射し、さらに24時間インキュベートして、生存細胞の割合を算出した。ポルフィリン**1**は光照射下、50mM以下濃度では、光による殺細胞効果は観測できなかった。ポルフィリン**2**, **3**, **4**, **5**は、それぞれ、ポルフィリン濃度が高くなるにつれて、細胞の生存率が低くなることが判明した。

そこで、このグラフをもとに細胞生存率が50%になる値、 $\text{IC}_{50}$ 値を算出した(Table 4)。市販薬であるNP6を比較物質として使用した。この結果、今回合成されたポルフィリンの細胞への暗所毒性と光毒性の差はNP6よりも大きく、効果的な光線力学的療法薬であることが判明した。また化合物**5**が最も暗所毒性と光毒性の差が大きく、これらの化合物の中で最も優れた光線力学的療法薬であることが明らかとなった。

Table 4.  $\text{IC}_{50}$  values of the sugar linked porphyrins against Colo679

| compound         | (a) $\text{IC}_{50}$ / mM<br>in dark condition | (b) $\text{IC}_{50}$ / mM<br>with light irradiation | (a) / (b) |
|------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>         | 160                                            | > 47                                                | < 3.4     |
| <b>2</b>         | 0.90                                           | 0.35                                                | 2.6       |
| <b>3</b>         | 1.5                                            | 0.50                                                | 3.0       |
| <b>4</b>         | 81                                             | 27                                                  | 3.0       |
| <b>5</b>         | $4.6 \times 10^{-2}$                           | $1.2 \times 10^{-2}$                                | 3.8       |
| NP6 <sup>®</sup> | 31                                             | 14                                                  | 2.2       |

これらのポルフィリンのPDT効果の差を検討するために、ポルフィリンの一重項酸素発生評価を1,3-diphenylisobenzofuranを用いて行った。一重項酸素発生能はフリーベースポルフィリン**1**, **4**に比べて、インジウムポルフィリン**2**, **5**および亜鉛ポルフィリン**3**は約3倍の活性をもつことが判明した。これは重原子効果によるものであると考えられる。

さらに、アセチル保護グルコース連結ポルフィリン**1**とグルコース連結ポルフィリン**3**のPDT効果の差を調べるために、細胞の取り込み量を共焦点顕微鏡を用いて測定した。その結果、ポルフィリン**1**ではほとんど細胞に取り込まれていないのに対し、ポルフィリン**3**は細胞によく取り込まれていることが分かった。したがって、このポルフィリンの光毒性の差は細胞の取り込み量に違いによって引き起こされるものであり、PDT薬剤において、糖質部分の設計は光毒性能において重要であることが判明した。

#### 参考文献

- For recent reviews, see: a) *Modern Carbonylation Methods*, ed. By Kollar, L. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2008**. b) Dugal, M.; Koch, D.; Naberfeld, G.; Six, C. *Applied Homogeneous Catalyst with Organometallic Compounds*, 2nd ed. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2002**. c) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, ed. Negishi, E. Jpn Wiley & Sons, New York, **2002**, 2681-2704. d) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097. e) Bates, R. W. in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, ed. By Albel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon Press, Oxford, UK, **1995**, Vol. 12, 349-386. f) Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum Press, New York, **1991**.
- Chiyojima, H.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6788-6791.
- Kawabata, S.; Tokura, H.; Chiyojima, H.; Okamoto, M.; Sakaguchi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 807-812.
- S. Yano, M. Nakai, et. al., *Chemistry & Biodiversity*, **2012**, *9*, 1903-1915.
- M. Nakai, H. Fukuda, S. Yano, Y. Nakabayashi, *Chemistry & Biodiversity*, **2012**, *9*, 1942-1954.
- C. Bazzicalupi, et. al., *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 5473-5484.
- Y. Mikata, S. Yano, M. Nakai, et. al., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2012**, *16*, 1177-1185.