

## ヘテロ環が縮合したフタロシアニン化合物の合成

松井 栄樹\*、八田 朱里

福井工業高等専門学校 物質工学科 (〒916-8507 福井県鯖江市下司町)

\*eiki@fukui-nct.ac.jp

### Synthesis of phthalocyanine compounds with heterocyclic condensation

Eiki MATSUI\* and Akari HATTA

Department of Chemistry and Biology, National Institute of Technology, Fukui College  
(Geshi, Sabae, Fukui 916-8507, Japan)

(Received March 26, 2021; Accepted April 16, 2021)

#### Abstract

The synthesis and characterization of new functionalized phthalocyanines directly condensed with heterocyclic moieties are described. These phthalocyanine compounds (Pcs) formed from planar heterocycles contain four extra metal binding sites, and one of them is formed by five nitrogens. Synthesis of Pc was carried out in two stages, and the formation of Pc was confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, HMQC, UV-vis absorption spectrum, and MALDI-MS measurement. The design strategy and optical properties of Pcs help to extend the development of phthalocyanine-based cancer photodynamic therapy (PDT).

**Keywords:** Phthalocyanine, Heterocyclic Condensation, Binding Sites, Metal Ion Binding

#### 1. 緒論

機能性色素の 1 つに  $\pi$  電子共役系構造で構成されているフタロシアニンがある。フタロシアニンは、中心部分に遷移金属を配位して錯形成することが可能であり、錯形成により安定な金属錯体を形成する。また、分子全体に  $\pi$  電子共役系が広がっているため、平面構造をとり、可視光領域に極大吸収を有する。そのため様々な分野で光増感剤としての利用を研究されており、例えばがんの光線力学療法 (PDT) が挙げられる[1]。

PDT は生体透過性の高い 680~800 nm のレーザー光と、光増感色素の光化学反応を利用した、がんの治療法である。レーザー光から光エネルギーを受け取った増感色素は励起一重項状態となり、項間交差により励起三重項状態となる。励起三重項状態の増感色素は生体内の溶存酸素を活性酸素の一種である一重項酸素へと変換し、その強い酸化力を用いてがんを治療する[2]。PDT 用増感色素はレーザー光の波長領域に、モル吸光係数が大きい吸収を持つこと等が求められ、フタロシアニンはこの要件を満たしている。

フタロシアニンは通常中心にのみ金属配位能をもつが、我々の研究室ではフタロシアニンの外部にヘテロ環とメソ位の 3ヶ所の窒素原子からなる外部配位サイトを導入し、外部配位サイトへの金属配位について検討を行っている(図1)。このフタロシアニンは中心に金属が導入済みであるが、外部配位サイトに他の分子や金属イオンを4分子相互作用により取り込むことができ、側鎖 R に極性置換基等の様々な置換基を導入することで、溶解性の向上や機能性の付与が可能なることを明らかにしてきた[3]。

本研究では、これまでのピラジン骨格に側鎖 R を導入することに代えて、ピラジン骨格にヘテロ環を縮合することで新たな構造を有するフタロシアニンの合成を試みた。今回目的とするヘテロ環が縮合したフタロシアニンは、これまでに合成してきたフタロシアニンと同様に外部配位サイトを有しており、平面性が極めて高いため有機溶媒への溶解性は低いが、共役が伸びていることが特徴である(図2)。また、従来のフタロシアニンとは構造が大きく異なっているため、分光特性の変化が期待できる。

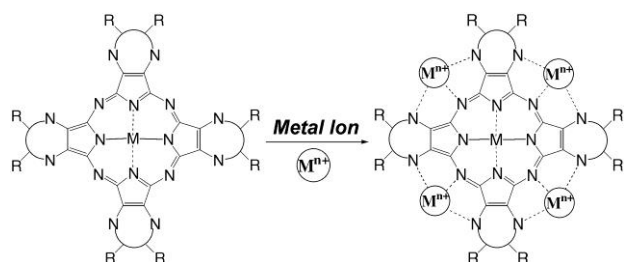


図1 フタロシアニン外部配位サイトへの金属配位様式

## 2. 実験と結果

### 2.1 ヘテロ環を縮合したジシアノ体 1, 2 の合成

ヘテロ環が縮合した外部配位サイトを有するフタロシアニンを合成するにあたり、まずピラジン骨格を含むジシアノ体にヘテロ環を縮合して前駆体となるジシアノ体 1 を合成した(図2)。合成は 5-Amino-6-chloro-2,3-dicyanopyrazine と Pyridine を原料として用い、Pyridine の窒素原子がピラジン環の塩素への芳香族求核置換とピラジン環のアミノ基の Pyridine への求電子攻撃を同時に行わせることで合成した[4]。また、原料に嵩高い置換基を有する 4-tert-Butylpyridine を用いて同様にフタロシアニンの前駆体となるジシアノ体 2 の合成を行い、フタロシアニンへと変換した際の有機溶媒への溶解性の向上を図った。

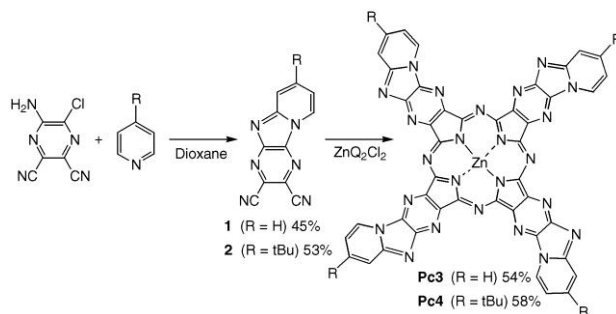


図2 ヘテロ環が縮合したフタロシアニンの合成

フタロシアニンの前駆体であるジシアノ体 1 の合成は、5-Amino-6-chloro-2,3-dicyanopyrazine 0.5 g を dry Dioxane 15 mL に溶かし、続けて Pyridine 2.24 mL を加え3日間加熱還流させて行った。反応液をエバポレート後に得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒は EtOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 50)により精製し、ジシアノ体 1 を45%で得た。得られた生成物は APCI-MS 測定、重アセトン溶媒に用いた <sup>1</sup>H-NMR 測定、<sup>13</sup>C-NMR 測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

APCI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 1 の理論質量 220.1 に H<sup>+</sup> が付加した質量が 221.0 に観測された。また <sup>1</sup>H-NMR 測定の結果より、水素原子の 1H 分のシグナルが 7.46, 8.04, 8.15, 9.28 ppm に4本観測され、ジシアノ体 1 の4つの水素原子が確認された。図3に示すジシアノ体 1 の DEPT45 および <sup>13</sup>C-NMR 測定の結果から、第3級炭素のシグナルが 115.1, 118.0, 127.9, 139.1 ppm に4本と第4級炭素のシグナルが 114.8, 115.2, 121.0, 130.3, 136.3, 149.7, 155.6 ppm に7本観測され、これらの測定結果より、目的のジシアノ体 1 の生成が確認された。

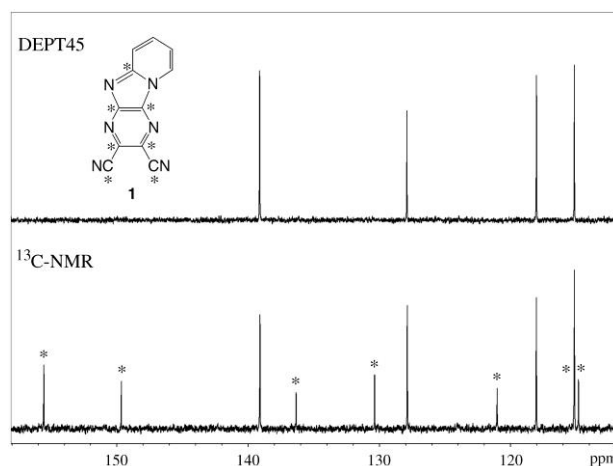


図3 ジシアノ体 1 の DEPT45, <sup>13</sup>C-NMR 測定結果

続いて、同様の手順で tBu 基が置換したジシアノ体 **2** の合成を行った。5-Amino-6-chloro-2,3-dicyanopyrazine 0.5 g を dry Acetonitrile 25 mL に溶かし、続けて 4-tert-Butylpyridine 0.41 mL を加え 3 日間加熱還流させて行い、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒は Hexane : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 1）により精製し、ジシアノ体 **2** を 53% で得た。以下に各測定結果を示す。

APCI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 **2** の理論質量 276.1 に H<sup>+</sup> が付加した質量が 277.1 に観測された。また、<sup>1</sup>H-NMR 測定の結果より、水素原子の 1H 分のシグナルが 7.60, 7.86, 9.17 ppm に 3 本観測され、tBu 基の 9H 分のシグナルが 1.43 ppm に観測された。図 4 に示すジシアノ体 **2** の DEPT45 と <sup>13</sup>C-NMR 測定の結果から、tBu 基のシグナルが 29.6, 36.3 ppm に観測され、ヘテロ環の第 3 級炭素のシグナルが 112.5, 114.4, 126.9 ppm に 3 本、第 4 級炭素のシグナルが 114.8, 115.2, 120.6, 130.1, 136.4, 150.1, 156.0, 163.5 ppm に 8 本観測され、これらの測定結果より、目的のジシアノ体 **2** の生成が確認された。

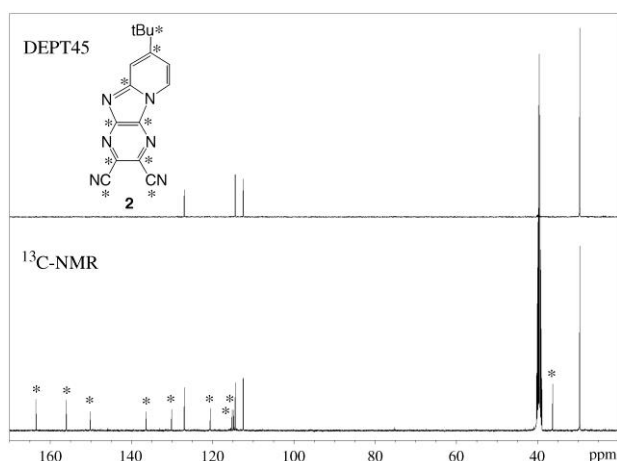


図 4 ジシアノ体 **2** の DEPT45, <sup>13</sup>C-NMR 測定結果

## 2.2 ヘテロ環を縮合したフタロシアニン **Pc3**, **Pc4** の合成

続いて、合成したジシアノ体 **1**, **2** を用いてフタロシアニンの閉環反応を行った。これまでフタロシアニンの閉環反応に用いてきた塩基 Mg(OMe)<sub>2</sub>, LiOMe, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) の 3 種類を用いてそれぞれ反応を行ったが、いずれも目的の閉環反応は進行しなかった。そこで文献[5]を参考にし、キノリン Zn 錯体 (ZnQ<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) を用いて閉環反応を行うことにした。

フタロシアニン閉環反応に用いる ZnQ<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の合成は、Quinoline 19.54 g, ZnCl<sub>2</sub> 4.072 g を 200°C、N<sub>2</sub> 気流下で 30

分間攪拌した後、冷却してから Diethyl ether 60 mL を加え Diethyl ether で濾過、真空乾燥した。

続いて、ヘテロ環が縮合したフタロシアニン **Pc3** を合成するためにジシアノ体 **1** 50 mg と 1 当量の ZnQ<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 mg を 200°C、N<sub>2</sub> 気流下で 11 時間攪拌後、真空乾燥した。得られた化合物を少量の DMSO に溶解した後に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えて静置、分離させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で濾過、得られた結晶を真空乾燥し、**Pc3** を 54% で得た。また、ジシアノ体 **2** 50 mg を用いて同様の手順で **Pc4** を合成した。得られた化合物は DMSO に溶解した後に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Hexane = 1 : 1 を加えて静置、分離させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Hexane = 1 : 1 で濾過、得られた結晶を真空乾燥し、**Pc4** を 58% で得た。

まず、得られた **Pc3** と **Pc4** について、HMQC 測定を行った (図 5)。HMQC とは、例えば <sup>13</sup>C などの観測核は磁気回転比が低いために低感度である場合、異種核からの磁化を <sup>1</sup>H へ移動させて <sup>1</sup>H で観測する場合、分極移動の部分は感度的に不利だが、感度比が向上する測定法である [6]。その結果、**Pc3** の 3 級炭素が 113.6, 118.0, 127.2, 135.7 ppm に 4 本、**Pc4** の 3 級炭素が 112.4, 113.8, 126.3 ppm に 3 本観測され、構造と良い一致を示した。

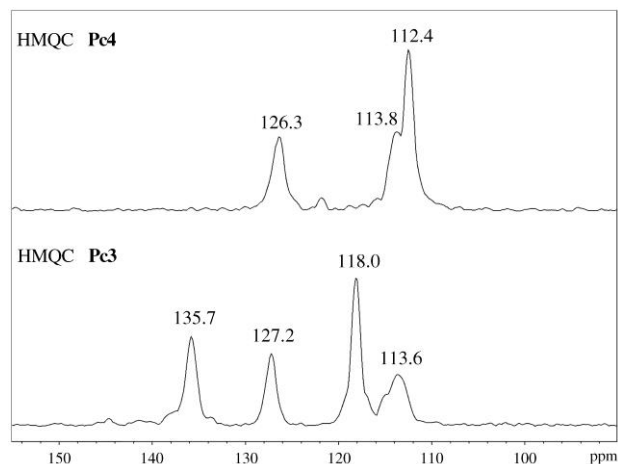


図 5 ジシアノ体 **2** の DEPT45, <sup>13</sup>C-NMR 測定結果

続いて、マトリクスに CHCA ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid) を用いて MALDI-MS 測定を行った結果、**Pc3** の理論質量 944.13 に H<sup>+</sup> が付加した質量が 945.62 に、また Na<sup>+</sup> が付加した質量が 967.61 に観測された (図 6)。また **Pc4** の理論質量 1168.38 に H<sup>+</sup> が付加した質量が 1168.94 に、また Na<sup>+</sup> が付加した質量が 1190.95 に観測された (図 7)。CHCl<sub>3</sub> を溶媒として用いた UV-vis 測定の結果より、**Pc3** は 355 nm にソーレ帯、643, 681 nm に Q 帯が観測され、一方 **Pc4** は 384 nm にソーレ帯、683 nm 付近に Q 帯が観測

され、フタロシアニン環の形成が確認された。ソーレ帯と Q 帯はポルフィリン、フタロシアニンなどに見られる吸収スペクトルで、ソーレ帯は可視光 400 nm 付近の紫から青色領域のことを指し、Q 帯は 600 nm~900 nm の波長の光領域に対応する。金属を含むフタロシアニンでは 1 本の吸収帯を示すが、対称性の低い **Pc3** の Q 帯のピークは、軌道の縮退が解けるため分裂したと考えられる。

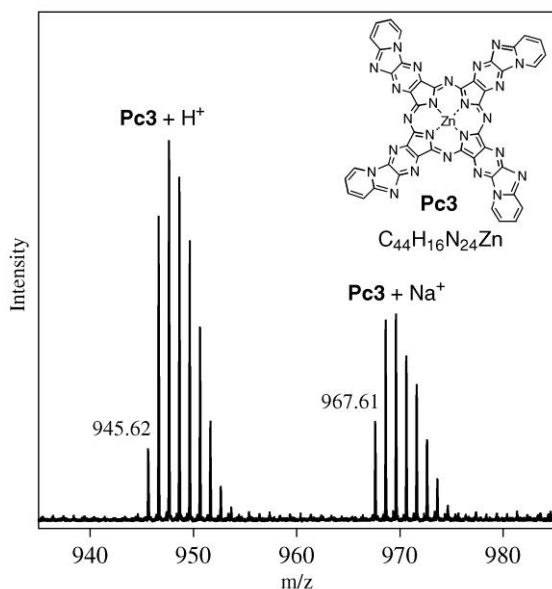


図 6 **Pc3** の MALDI-MS 測定結果

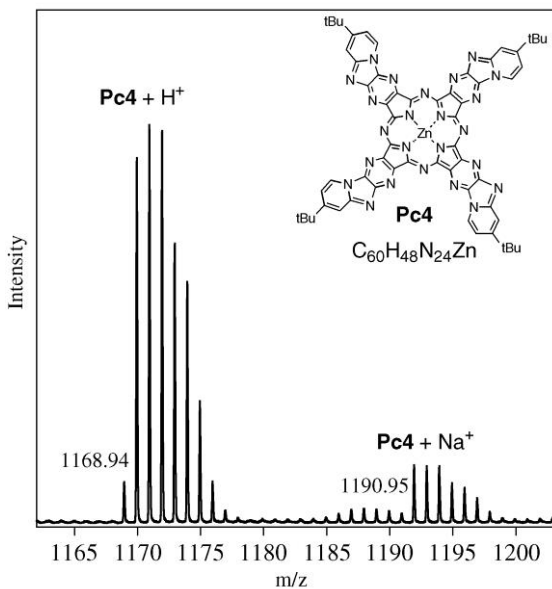


図 7 **Pc4** の MALDI-MS 測定結果

### 3. 結論

ピラジン骨格にヘテロ環を縮合することで、新たな構造を有するフタロシアニンの合成を試みた結果、目的とするヘテロ環が縮合したフタロシアニン **Pc3**, **Pc4** の生成を明らかにし、同定することができた。フタロシアニンの前駆体となるヘテロ環が縮合したジシアノ体 **1**, **2** を合成し、同定後、一般的なフタロシアニンの閉環条件にて反応を行ったが、目的の反応は進行せず、閉環体は得られなかった。

一方、ヘテロ環を含むフタロシアニンの閉環に用いられる  $ZnQ_2Cl_2$  を用いて反応を行ったところ、反応物が緑色に変化し反応が進行した。前者で反応が進行しなかったのはいずれも強い塩基であったためと考えられ、後者はキノリン錯体で弱い塩基のため、反応途中の分子が分解せず反応が進行したと考えられる。また、フタロシアニンの有機溶媒への溶解度向上を目的として、tBu 基が置換したフタロシアニン **Pc4** を合成することができた。今後、これらのフタロシアニンの機能性について明らかにしていく。

### 謝辞

本研究の一部は文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業（分子・物質合成）北陸先端科学技術大学院大学の支援を受けて実施した。

### 引用文献

- 1) N. B. McKeown, *Phthalocyanine Materials Synthesis, Structure and Functions*, Cambridge University Press, **1998**.
- 2) G. Jori, *Photochem. Photobiol.*, **1990**, 52, 439-443.
- 3) E. Matsui, I. Hirazawa and M. Kobayashi, *Journal of Ecotechnology Research*, **2009**, 15, 1-4.
- 4) H. S. Freeman, A.T. Peters, *Colorants for Non-Textile Applications*, Elsevier, **2000**.
- 5) V. Novakova, P. Zimcik, M. Miletin, P. Vůjtěch, Š. Franzová, *Dyes and Pigments*, **2010**, 87, 173-179.
- 6) 鶴澤潤, 越野広雪, *有機合成化学協会誌*, **1996**, 54, 354-366.