

硫黄原子を含む極性基側鎖を導入したフタロシアニンの合成

渡辺 絢晴、松井 栄樹*

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 phthalocyanines that have polar groups containing a sulfur atom

Kensei WATANABE and Eiki MATSUI*

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

(Received March 18, 2022; Accepted April 11, 2022)

Abstract

In this study, we tried to develop new functionalized phthalocyanines (**Pc1**, **Pc2**) by introducing polar amino groups through carbon chains that contain a sulfur atom into the outside of the phthalocyanines. Synthesis of these phthalocyanine compounds (Pcs) was carried out in two stages, and the formation of Pcs was confirmed by a UV-vis absorption spectrum and MALDI-MS measurement. We also confirmed their ability to dissolve in water and dilute an acidic aqueous solution. These results will help in the development of highly biocompatible phthalocyanine compounds for photodynamic therapy (PDT).

Keywords: Phthalocyanine, sulfur atom, water-soluble phthalocyanine, PDT

1. 緒論

フタロシアニンは、 π 電子共役系の環状構造を持つ色素である。1907年にイギリスで発見され、1928年に命名された有機錯体であり、代表的な金属フタロシアニンである銅フタロシアニンは最も多く使用されている青色顔料である。また、様々な置換基や金属を導入したフ

タロシアニン誘導体は機能性有機材料として注目されており、従来からの染料および顔料などの色材としてばかりでなく、光学データ記録システム、太陽電池、燃料電池、光半導体、酸化還元樹脂、触媒、エレクトロクロミックディスプレイ、カラーフィルターなどへ適用するため、基礎から応用に至るまで広範囲に研究されている[1]。その中でも、光線力学的治療法 (PDT) に用いる

光感受性物質（増感色素）への応用が近年注目を集めている。

PDT とは、癌に選択的に集積する増感色素を光励起したときに、光化学反応で発生する活性酸素の細胞毒性を利用して行われる癌治療のことである[2]。しかし、フタロシアニンを用いた PDT 用の増感色素として用いるためには、 π - π スタッキング効果に由来する溶解性の低さを改善し、生体親和性を高める必要がある。加えて、生体透過性の高い 700 ~ 1000 nm の近赤外領域で使用できる増感色素が望まれている[3]。解決手法として、フタロシアニン外部のベンゼン環の α 位に硫黄原子を介して置換基を導入する方法が報告されており、溶解性の付与と吸収波長の近赤外領域側への長波長シフトが実現されている[4]。

我々は、通常その中心にのみ金属配位能を持つフタロシアニンについてベンゼン環部分をピラジンやジアゼピンなどの含窒素ヘテロ環にすることで、ヘテロ環とメソ位の 3 つの窒素原子から形成される外部配位サイトを有するフタロシアニンを合成し、その配位サイトが金属配位能を持つことを明らかにしてきた（図 1）[5]。

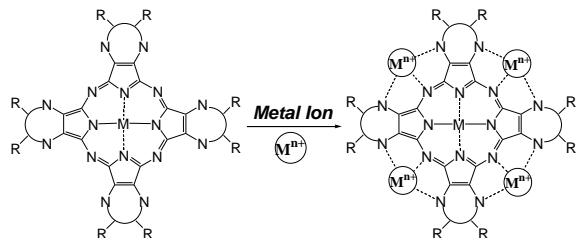


図 1 フタロシアニン外部配位サイトへの金属配位様式

また近年では、外部配位サイトを有するフタロシアニンのピラジン骨格部分に様々な側鎖を導入することによる、新たな機能性を付与したフタロシアニンの開発を目的として研究を行っており、特に、極性基側鎖としてジエチルアミノ基を導入したフタロシアニンがアミノ酸と相互作用する様子を ESI-MS 測定により検出できることを明らかとした[6]。

そこで本研究では、外部に硫黄原子を含む極性基を導入したフタロシアニン **Pc1**, **Pc2** を合成し、その特性について調査することを目的として実験を行った。

2. 実験

2.1 外部に硫黄原子を含む極性基側鎖を有するフタロシアニン (**Pc1**, **Pc2**) の合成

目的のフタロシアニン **Pc1**, **Pc2** は、ピラジン骨格を有し、ジエチルアミノエタンチオ基を導入したジシアノ体 **1** を合成した後に閉環することで得られる（図 2）。これにより、フタロシアニン骨格のメソ位の窒素原子と環外のピラジン環の 2 つの窒素原子の計 3 つの窒素原子および、2 つの硫黄原子からなる外部配位サイトが形成されるとともに、極性基としてジエチルアミノ基が 8 つ導入されたフタロシアニンとなる。ジエチルアミノエタンチオ基を有することにより、水や有機溶媒に対する溶解性が向上し、特に弱酸性でプロトン化されて水への溶解性が向上すると考えられる。

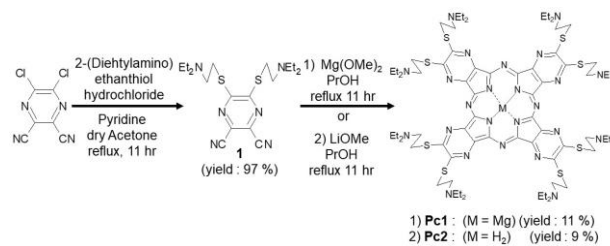


図 2 硫黄原子を含む極性基側鎖を有するフタロシアニンの合成ルート

はじめに **Pc1**, **Pc2** の出発物質として、ジシアノ体 **1** の合成を行った。まず、乾燥した 100 mL ナスフラスコに 5,6-Dichloro-2,3-dicyanopyridazine 1 g を入れて、dry Acetone 40 mL で溶解し、2-(Diethylamino)ethanethiol hydrochloride を 1.71 g 加えた。さらに Pyridine 0.93 mL をゆっくりと滴下し、窒素気流下で加熱還流させながら 11 時間攪拌した。反応液をひだ付きろ紙でろ過し、結晶を Acetone で洗浄後に風乾させた。さらに結晶を真空乾燥し、ジシアノ体 **1**（淡黄色結晶、収率：97%）を得た。同定は ESI-MS 測定、測定溶媒に重 DMSO を用いた ^{13}C -NMR 測定により行った。以下に各測定結果を示す。

ESI-MS 測定の結果より、理論質量 392.2 のジシアノ体 **1** ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}_2$) がラジカルカチオン化した質量が 392.8 に観測された。また、図 3 に示すジシアノ体 **1** の ^{13}C -NMR 測定の結果より、第 4 級炭素のシグナルが

158.6, 127.3, 114.6 ppm に、エチレン鎖炭素のシグナルが 48.4, 24.3 ppm に、エチル基炭素のシグナルが 47.2, 9.2 ppm に観測された。以上の同定結果により、目的のジシアノ体 **1** の生成が確認された。

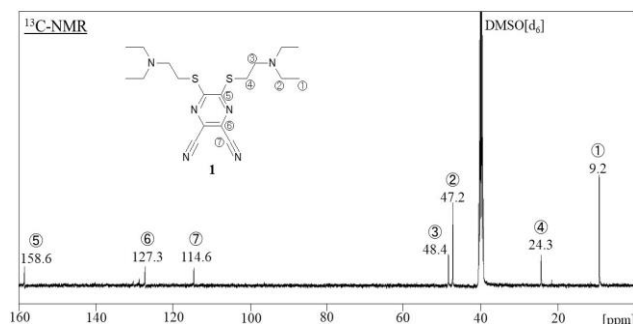


図3 前駆体 **1** の ^{13}C -NMR 測定結果

続いて、得られたジシアノ体 **1** を用いて **Pc1** の合成を行った。乾燥した 100 mL ナスフラスコにジシアノ体 **1** を 600 mg 入れ、dry PrOH 20 mL で溶解し、 $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ を 10.1 mL 加えて窒素気流下で加熱還流させながら 11 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液中の溶媒を減圧蒸留によって除去し、少量の酢酸エチルを加えた後にヘキサンを多量に加えて結晶化させた。ひだ付きろ紙でろ過後、結晶をヘキサンで洗浄して真空乾燥させ、**Pc1** (深緑色結晶, 収率 : 11 %) を得た。同定は、MALDI-TOF-MS 測定、ESI-MS 測定、UV-vis スペクトル測定で行った。測定結果を以下に示す。

Pc1 の MALDI-TOF-MS 測定の結果により、**Pc1** の理論質量 1592.7 ($\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{MgN}_2\text{S}_8$) に対して、ラジカルカチオン化した質量 1593.4 のシグナル **Pc1** $^{+\cdot}$ が観測されたことから、**Pc1** の生成が確認された (図 4.左)。一方で、質量が概ね 73 および 101 ずつ減少したフラグメントイオンが観測された (図 4.右) (実線矢印は減少質量数 101, 破線矢印は減少質量数 73 を示す)。導入した極性基について、ジエチルアミノ部分 (NEt_2) の理論質量が 72.1、ジエチルアミノエチル部分 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$) の理論質量が 100.1 であることから、質量分析装置にて **Pc1** がラジカルカチオン化した後に外部の導入基部分が開裂し、フラグメントイオンが生成している様子が確認された。また、開裂シグナルの強度比から、**Pc1** においては主にジエチルアミノエチル部分 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$) で開裂が起こることが確認された。

ESI-MS 測定の結果においても導入基部分の開裂が確認された。この際、MALDI-TOF-MS 測定と比較してシグナルの数値に若干の相違があるものの、フラグメントの減少質量数は概ね 101 および 73 であり、主に理論質量 100.1 のジエチルアミノエチル部分 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$) が開裂している様子が確認された。

また、測定溶媒に CH_2Cl_2 を用いた UV-vis スペクトル測定の結果により、フタロシアニン骨格に特徴的な吸収ピークである、Q 帯の吸収ピークが 590 nm, 646 nm に、ソーレ帯の吸収ピークが 374 nm に観測された (図 5)。以上の解析結果により、目的の構造を有する **Pc1** の生成が明らかとなった。

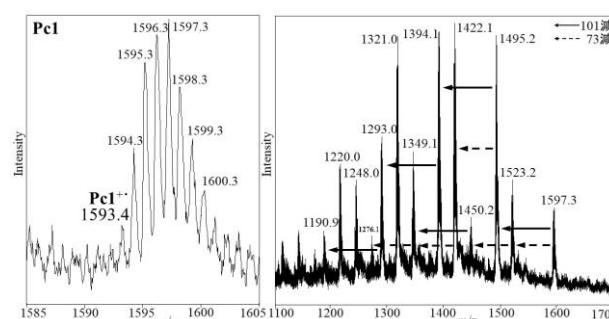


図4 **Pc1** の MALDI-TOF-MS 測定結果

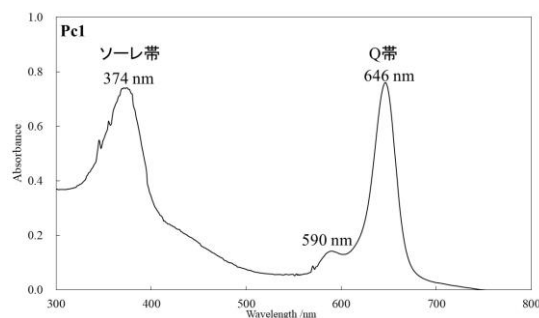


図5 **Pc1** の UV-vis スペクトル測定結果

同様にして、得られたジシアノ体 **1** を用いて **Pc2** の合成を行った。50 mL ナスフラスコにジシアノ体 **1** を 500 mg 入れ、20 mL の dry Propanol で溶解し、 LiOMe を 0.732 mL 加えて窒素気流下で加熱還流させながら 11 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧蒸留して除去した後、真空乾燥して **Pc2** (深緑色結晶, 収率 : 9 %) を得た。同定は、MALDI-TOF-MS 測定、ESI-MS 測定 UV-vis スペクトル測定で行った。測定結果を以下に示す。

MALDI-TOF-MS 測定の結果により、**Pc2** の理論質量

1570.7 (C₇₂H₁₁₄N₂₄S₈) に対して、ラジカルカチオン化した質量 1571.2 のシグナル **Pc2**^{•+} が観測されたことから、**Pc2** の生成が確認された (図 6.左)。また、**Pc1** の場合と同様に、質量が概ね 73 および 101 ずつ減少したフラグメントイオンが観測されたことから、**Pc2** においてもラジカルカチオン化した後に外部の導入基部分が開裂している様子が確認され、主にジエチルアミノ部分 (NEt₂) で開裂が起こることが確認された (図 6.右)。同様に ESI-MS 測定の結果においても、減少質量数が概ね 73 のフラグメントが顕著に観測されたため、主に理論質量 72.1 のジエチルアミノ部分 (NEt₂) が開裂する様子が確認された。

また、測定溶媒に CH₂Cl₂ を用いた UV-vis スペクトル測定の結果により、Q 帯の吸収ピークが 596 nm, 650 nm に、ソーレ帯の吸収ピークが 375 nm に観測された。以上の解析結果により、目的の構造を有する **Pc2** の生成が明らかとなった。

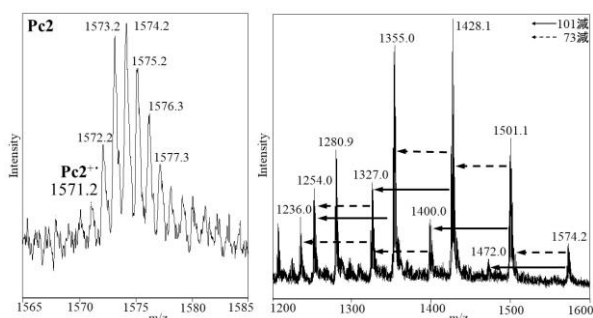


図 5 **Pc2** の MALDI-TOF-MS 測定結果

2.2 合成したフタロシアニン (**Pc1**, **Pc2**) の溶解性の確認

得られたフタロシアニン **Pc1** および **Pc2** を用いて各種溶媒への溶解性の確認を行った。溶媒には、Acetone, CH₂Cl₂, 蒸留水, 0.01N HCl 水溶液を用いた。実験は、各溶媒を UV-vis スペクトル測定用セルに 3 mL 入れ、バックグラウンドを測定後に、**Pc1** および **Pc2** をソーレ帯での吸光度が 0.8 となる濃度に調整した際の溶解度を目視によって確認した。**Pc1** では、Acetone や CH₂Cl₂ などの有機溶媒よりも蒸留水に対して高い溶解性を示したが、この際結晶がわずかに溶け残った。**Pc2** では、

Acetone, CH₂Cl₂ および蒸留水のいずれに対しても高い溶解性を示し、**Pc1** よりも極性が高いことが明らかとなった。また、0.01N HCl 水溶液に対しては、**Pc1**, **Pc2** ともに速やかに溶解し、溶け残った結晶は観察されなかった。このことは、導入した置換基のアミノ基部分が弱酸性水溶液中でプロトン化したことで、水への溶解性が向上したことを示している。また、0.01N HCl 水溶液を用いて UV-vis スペクトル測定を行い、測定溶媒に CH₂Cl₂ を用いた場合の測定結果と比較したところ、吸収スペクトルの変化が確認されたが、ソーレ帯と Q 帯が維持されており、プロトン化によってフタロシアニン骨格の分解は起こらないことが明らかとなった (図 7)。

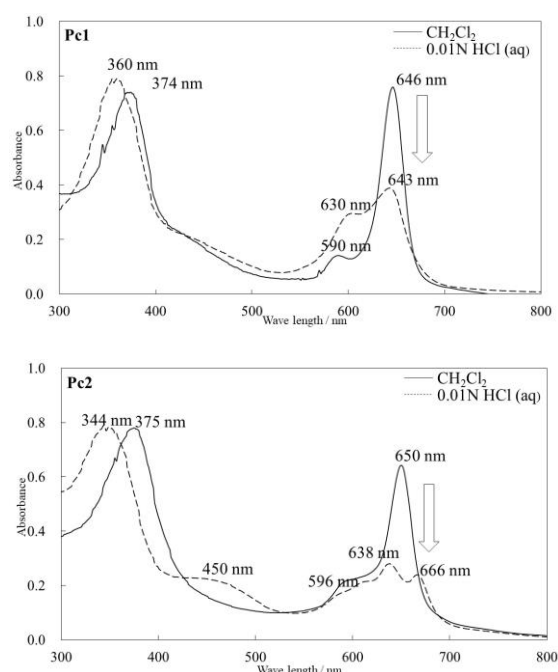


図 7 **Pc1** (上), **Pc2** (下) の UV-vis スペクトル測定結果

3. 考察

外部に硫黄原子を含む側鎖を導入したフタロシアニン **Pc1**, **Pc2** の合成を行い MALDI-TOF-MS 測定を実施したところ、分子イオンピークが観測された一方で導入基部分の開裂が明らかとなった。

本研究で用いた MALDI 装置のレーザーは 337 nm, 60 Hz であり、レーザー光の照射によりマトリックス化

化合物は電子励起状態となり、その過剰なエネルギーの一部が低い振動エネルギー準位に遷移し、得られた熱エネルギーにより試料がイオン化する[7]。

この際に、分子内の特定の結合が切れてフラグメントイオンが生成する確率は、結合の強さ、低エネルギー遷移の可能性、分解過程で生ずるフラグメントイオンの安定性などが関係している[8]。

本研究で観測されたフラグメントイオンの特徴として、フタロシアニン骨格の分裂は起こらず、硫黄原子を起点として側鎖側の C-S 結合が切断されることが挙げられ、フタロシアニン骨格の安定性の高さが関係していると考えられる。

これらは、フラグメンテーションの一般則である、

1. 二重結合、環状構造、特にヘテロ芳香族環は M^+ が安定化され、その現れる確率が増す
2. ヘテロ原子の隣の C-C 結合はしばしば切れて、ヘテロ原子を含むフラグメントに電荷を残し、結合に預からない電子により共鳴安定化する

の二点から説明することができる[8]。

外部のピラジジン骨格に側鎖を導入した構造を有する **Pc1, Pc2** は、ヘテロ原子である窒素原子の隣に C-S 結合を持っており、MALDI の 337 nm レーザーが照射されると、側鎖側の C-S 結合の切断が起こり、フタロシアニン側に硫黄原子が残ることが観測された。前述のように、フタロシアニン骨格のフラグメントイオンとしての安定度は非常に高く、直結する硫黄原子にも安定性を寄与していると考えられる。また **Pc1, Pc2** では、側鎖側の C-S 結合とフタロシアニン骨格直結の C-S 結合の間で安定度の偏りが異なるため、イオン化の際の切断傾向が異なると考えられる。また、一度側鎖の脱離が始まると、側鎖同士の対称性が低下する一方で、フタロシアニン骨格自体の対称性が下がらないため側鎖の脱離の進行が見られ、特徴的な MS スペクトルが観測されたと考えられる。

4. 結論

本研究では、外部に硫黄原子を含む極性基を導入した

フタロシアニン (**Pc1, Pc2**) を合成し、その特性を調査することを目的とした。合成したフタロシアニン **Pc1, Pc2** の同定を MALDI-TOF-MS 測定により行ったところ、目的の構造を有する **Pc1, Pc2** の生成を確認した一方で、導入基部分が開裂するという特異な性質が明らかとなった。ESI-MS 測定においても同様の開裂を観測したため、アミノ酸との相互作用を ESI-MS 測定によって検出することは難しいと言える。しかし、**Pc1, Pc2** の溶解性の調査では、蒸留水に対して良好な溶解性を示し、弱酸性水溶液中では **Pc1, Pc2** とともに速やかに溶解する様子が観察された。このことは、アミノ基部分がプロトン化することで水への溶解性が向上したことを示唆している。また、UV-vis スペクトル測定により、プロトン化によってフタロシアニン骨格の分解は起こらないことを明らかにした。

これらの結果は、PDT 用の増感色素として、生体親和性を有するフタロシアニン誘導体の分子設計をするための足掛かりとなると考えられる。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 JP21K12741 の助成を受けたものである。

引用文献

- 1) 坂本恵一, 色材, **75**, 286-293 (2002).
- 2) 平野達, 日レ医誌, **21**, 129-135 (2000).
- 3) 古山溪行, 上原記念生命科学財団研究報告集, **34**, 1-5 (2020).
- 4) T. Furuyama, K. Sayoh, T. kushiya, N. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 765-776 (2014).
- 5) E. Matsui, I. Hirazawa and M. Kobayashi, *Journal of Ecotechnology Research*, **15**, 1-4 (2009).
- 6) E. Matsui, T. Kato, K. Watanabe and R. Yanagida, *J. Technology and Education*, **28**, 59-63 (2021).
- 7) I. Osaka, *J. Plasma Fusion Res.* **95**, 258-261 (2019).
- 8) 田中誠之、飯田芳夫、「基礎化学選書 7 機器分析(三訂版)」、裳華房、p.232 (1996).