

酸化のカップリング反応による前駆体を用いたフタロシアニンの合成

松井 栄樹*、内田 璃樹、松村 梨奈

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 using precursors via oxidative coupling reactions

Eiki MATSUI*, Rizu UCHIDA and Rina MATSUMURA

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

(Received February 9, 2023; Accepted March 15, 2023)

Abstract

The synthesis and characterization of low-molecular-weight phthalocyanines using dicyano derivatives synthesized by an oxidative coupling reaction are described. The synthesis of Pcs was carried out in two stages, and the formation of Pcs was confirmed by MALDI-MS measurement. Additionally, MALDI-MS spectra of **PyMgPc** also indicated the formation of two phthalocyanine complexes due to the interaction of the pyridyl groups. The design strategies of the low-molecular-weight Pcs help to extend the detection of phthalocyanine-polar molecule interaction by using ESI-MS.

Keywords: Low-molecular-weight phthalocyanine, oxidative coupling, molecular interaction, ESI-MS Spectra

1. 緒論

フタロシアニンはヘモグロビンや種々の酸化酵素にみられるポルフィリンに類似した構造を持ち、分子構造は平面性が高く、各種金属や置換基を導入することができる。そのため、目的に応じた金属化合物の合成が可能であり、電子移動を伴う酸化還元触媒としての多種多様な触媒作用が期待できるとともに[1]、これらの特徴を生かして、触媒、吸着剤としてだけでなく癌のレーザー治療、太陽電池・燃料電池、エネルギー変換材料、半導体、表示材料、

情報記録材料など様々な用途に用いられている[2]。

フタロシアニンは通常中心にのみ金属配位能をもつが、我々の研究室では外部のヘテロ環とメソ位の3ヶ所の窒素原子の孤立電子対を利用した外部配位サイトを導入し、各種金属の配位特性の調査を行ってきた(図1)[3]。この外部配位サイトを有するフタロシアニンは、環外部のピラジン骨格の側鎖 **R** に置換基を導入することにより機能特性を変化させ、配位した金属イオンや他の分子と相互作用することが出来、側鎖 **R** に主に炭素鎖を導入して各種相互作用の検討を行ってきた。しかし、他の分子との相互作

用をESI-MSで確認する場合、基本的に質量分析機器の質量範囲内に相互作用した分子の質量数が収まる必要があるため、低分子量の相互作用可能なフタロシアニンの開発が望まれている。

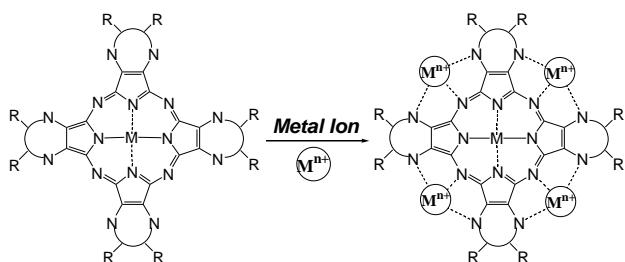


図1 フタロシアニン外部配位サイトへの金属配位様式

そこで本研究では、これまでジアミノマレオニトリルというシアノ体が2つ付いている化合物を用いて合成してきたジシアノ体について、酸化的カップリングを用いてジシアノ体**1**の合成を行い、従来とは骨格が異なり、かつ低分子量のフタロシアニンを合成することを目的とした(図2) [4]。また、合成したフタロシアニンについて、極性有機分子との相互作用が可能かどうか検討することを目的として実験を行った。

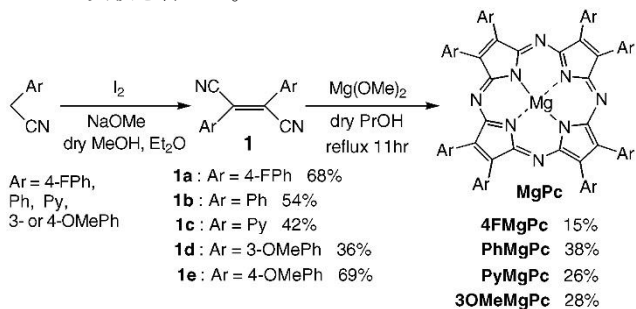


図2 酸化的カップリングによるフタロシアニンの合成

2. 実験

・酸化的カップリング反応によるジシアノ体の合成

ジシアノ体**1**の合成は以下の機構により反応が進行する。まず塩基であるNaOMeにより、シアノ基の付け根の水素が引き抜かれてヨウ素を攻撃することでヨウ素が置換される。さらにシアノ基の付け根の水素が引き抜かれ、もう一分子のヨウ素の付け根の炭素原子を攻撃し、ヨウ素、ヨウ化水素が脱離することで二分子がカップリングしたジシアノ化合物が生成する。このジシアノ体はシス体もしくはトランス体を形成するが、熱力学的に安定なトランス体が優先して生成する[4]。

まず、フェニル基の4位にフッ素が置換したジシアノ体**1a**の合成を行った。4-フルオロフェニルアセトニトリル

(3.56 mL)をdry MeOH, dry Et₂O(各 10 mL)に溶かし、0.95当量のI₂(7.5 g)を加えた後、N₂気流下、1時間室温で撹拌した。その後、2当量のNaOMe(12.1 mL)をゆっくり加え、冷蔵庫で一晩冷やし結晶を析出させた。結晶を冷 MeOHでろ過、真空乾燥後、ジシアノ体**1a**を収率68%で得た。

得られたジシアノ体**1a**はNMR、APCI-MS、IRで同定した。APCI-MSのNegativeモードで測定を行ったところ、266.2にシグナルがラジカルアニオンとして確認された。ジシアノ体**1a**の理論質量は262.3であり、良い一致を示した。続いて、重DMSOを測定溶媒として¹H-NMRを測定したところ、7.50, 7.94 ppmに芳香族の二種類の水素原子が測定された。¹³C-NMR、DEPT45を測定したところ、116.5, 124.6 ppmに炭素のシグナルが観測され、フッ素に近い炭素のシグナルは116.5 (*J* = 22.3 Hz), 128.3 (*J* = 3.2 Hz), 131.5 (*J* = 9.2 Hz), 164.3 ppm (*J* = 249.2 Hz)に観測され、フッ素の影響によりカップリングして分裂している(図3下)。続いてIR測定をしたところ、1161, 1595, 1511, 2220 cm⁻¹に吸収を観測した(図4下)。これらの1161 cm⁻¹はC-F結合、1595, 1511 cm⁻¹は芳香族の二重結合、2220 cm⁻¹はC≡N結合の伸縮振動による吸収であり、以上の測定結果より、ジシアノ体**1a**の生成が明らかとなった。

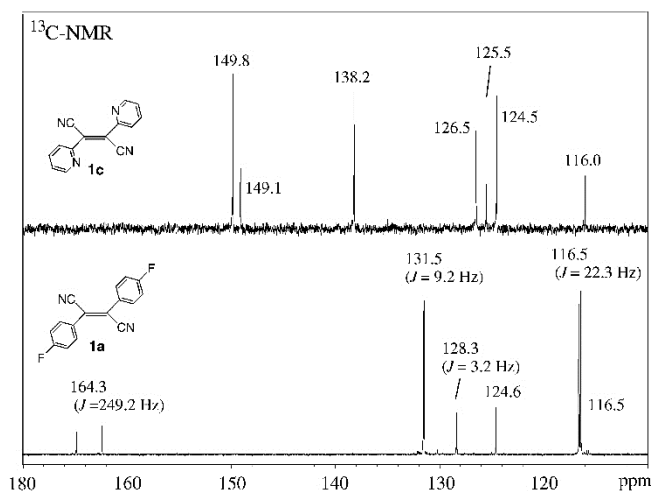


図3 ジシアノ体**1a**, **1c**の¹³C-NMRスペクトル測定結果

また、同様の方法により実験を行い、フェニルアセトニトリルを原料としてジシアノ体**1b**を収率54%で合成し、ピリジルアセトニトリルを原料としてジシアノ体**1c**を収率42%で合成した。

ピリジル基を有するジシアノ体**1c**について、APCI-MSのPositiveモードで測定を行ったところ、233.1にジシアノ体**1c**がプロトン化したシグナルが確認された。ジシアノ体**1c**の理論質量は232.07であり、プロトン化した質量と良い一致を示した。重DMSOを測定溶媒として¹H-NMRを測定したところ、7.6, 8.0, 8.1, 8.8 ppmに芳香族の4種類

の水素原子が測定された。 $^{13}\text{C-NMR}$ を測定したところ、116.0 ppm にニトリル基の炭素、124.5, 126.5, 138.2, 149.1, 149.8 ppm に芳香族の炭素、125.5 ppm に二重結合の炭素が確認された (図 3 上)。IR 測定をしたところ、1580, 2217 cm^{-1} に吸収を観測し、1580 cm^{-1} は芳香族の二重結合、2217 cm^{-1} は $\text{C}\equiv\text{N}$ 結合の伸縮振動と同定でき、ジシアノ体 **1c** の生成を明らかにした (図 4 上)

続いて、フェニル上のメトキシ基位置の異なる 2-, 3-, 4-メトキシフェニルアセトニトリルについて、それぞれ酸化的カップリングを用いてジシアノ体の合成を行った。これまでと同様の方法で合成を試み、3 位に置換基を有するジシアノ体 **1d** は収率 36%、4 位に置換基を有するジシアノ体 **1e** は収率 69% で得られたが、2 位に置換基を有するジシアノ体は得ることが出来なかった。得られたジシアノ体についてはそれぞれ NMR、APCI-MS、IR で同定した。

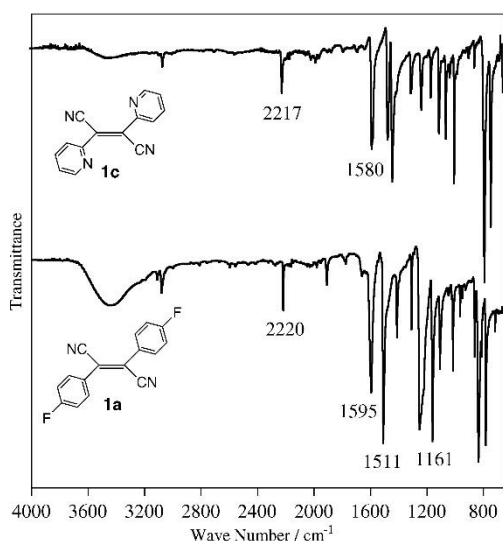


図 4 ジシアノ体 **1a**, **1c** の IR スペクトル測定結果

特に、3 位に置換基を有するジシアノ体 **1d**、4 位に置換基を有するジシアノ体 **1e** については、化合物の対称性の違いから、 $^{13}\text{C-NMR}$ の測定結果に明確に違いが現れた。重クロロホルムを測定溶媒とした $^{13}\text{C-NMR}$ では、ジシアノ体 **1d** では 56.0, 113.6, 116.7, 118.0, 121.1, 125.5, 130.4, 133.1, 160.0 ppm に 9 本の炭素のシグナルが観測されたのに対し (図 5 下)、対称性の高いジシアノ体 **1e** では 55.6, 114.6, 117.4, 122.7, 124.7, 130.5, 162.0 ppm に 7 本の炭素のシグナルが観測された (図 5 上)。

以上の実験から、酸化的カップリングによるジシアノ体の合成方法について確立することが出来た。

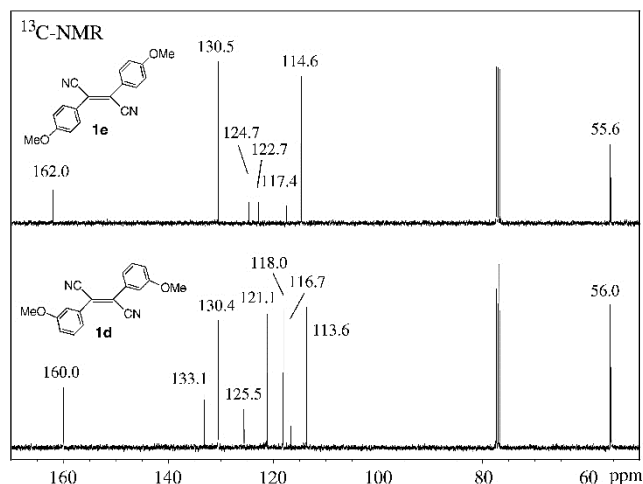


図 5 ジシアノ体 **1d**, **1e** の $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル測定結果

・ジシアノ体を用いたフタロシアニンの合成

酸化的カップリングを用いて得られたジシアノ体 **1** を用いて、フタロシアニンの合成を行った。

フェニル基の 4 位にフッ素が置換したフタロシアニン **4FMgPc** の合成は、ジシアノ体 **1a** (500 mg) を dry PrOH (30 mL) に溶解し、1.8 当量の $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (4.52 mL) を N_2 気流下でゆっくり滴下した後、一晩加熱還流した。室温に冷却後、ナスフラスコに蒸留水 (150 mL) を加えて結晶を沈殿させてろ過し、結晶を蒸留水で洗浄後、真空乾燥を行い、フタロシアニン **4FMgPc** を収率 15% で得た。得られた **4FMgPc** は、Dithranol をマトリックスに用いた MALDI-MS 測定にて同定した (図 6 下)。**4FMgPc** ($\text{C}_{64}\text{H}_{32}\text{F}_8\text{MgN}_8$) の理論質量は 1088.3 であり、MALDI-MS 測定の結果より、プロトン化した $[\text{4FMgPc} + \text{H}]^+$ のシグナルが 1088.6 に観測され、**4FMgPc** の生成が明らかとなった。

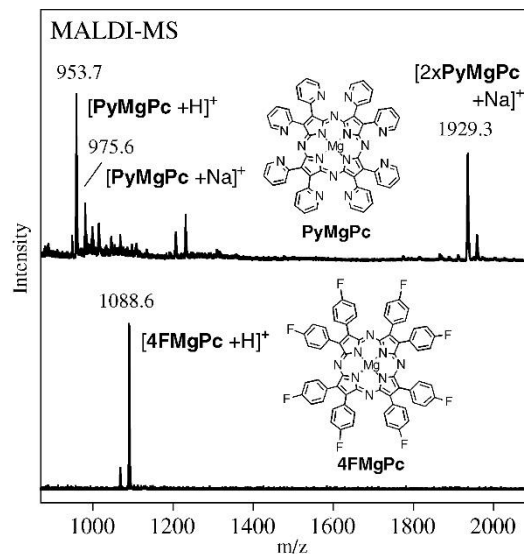


図 6 **4FMgPc**, **PyMgPc** の MALDI-MS スペクトル測定結果

続いて、ピリジンが置換したフタロシアニン **PyMgPc** の合成についても同様の条件で行い、**PyMgPc** を収率 26% で得た。**PyMgPc** ($C_{56}H_{32}MgN_{16}$) の理論質量は 952.3 であり、プロトン化した $[PyMgPc + H]^+$ のシグナルが 953.7、 $[PyMgPc + Na]^+$ のシグナルが 975.6 に MALDI-MS 測定により観測された (図 6 上)。また、ピリジル基部分で相互作用して二量化した、 $[2xPyMgPc + Na]^+$ のシグナルが 1929.3 に観測され、**PyMgPc** が極性基を有する有機分子と相互作用できる可能性が示された。これは、酸化のカップリング反応によるジシアノ体の合成を行う際に、Ar 部分に極性基を導入することで、これまでと同様に外部配位サイトを有するフタロシアニンが得られることを示している。

また、同様の実験を行った結果、**PhMgPc** は 38% の収率で得られ、**PhMgPc** ($C_{64}H_{40}MgN_8$) の理論質量は 944.3 であり、プロトン化した $[PhMgPc + H]^+$ のシグナルが 945.7 に観測された。また、**3OMeMgPc** は 28% の収率で得られ、**3OMeMgPc** ($C_{72}H_{56}MgN_8O_8$) の理論質量は 1184.4 であり、プロトン化した $[3OMeMgPc + H]^+$ のシグナルが 1185.4 に観測された。

続いて、得られた相互作用可能なフタロシアニン **PyMgPc** を用いて、アミノ酸であるシステイン (Cys) やヒスチジン (His) との相互作用について、ESI-MS 測定により確認を行った [5]。実験は 2.5% の CH_3CO_2H を添加した、 CH_2Cl_2 と CH_3OH が 1:1 の測定溶媒に **PyMgPc** とアミノ酸をそれぞれ 5×10^{-4} M の濃度で混合した溶液 1 mL に、蒸留水を 30 μ L 加えたものを用いて行った。その結果、Negative モードにて感度よくシステイン、ヒスチジンと相互作用したイオン種が確認できることが明らかとなった (図 7)。

すなわち、システイン (Cys) を添加した場合には、アミノ酸と相互作用していない $[PyMgPc]^-$ が 952.7、 $[PyMgPc + Cl]^-$ が 987.8、 $[PyMgPc + Cl + CH_3CO_2H]^-$ が 1048.1 に、

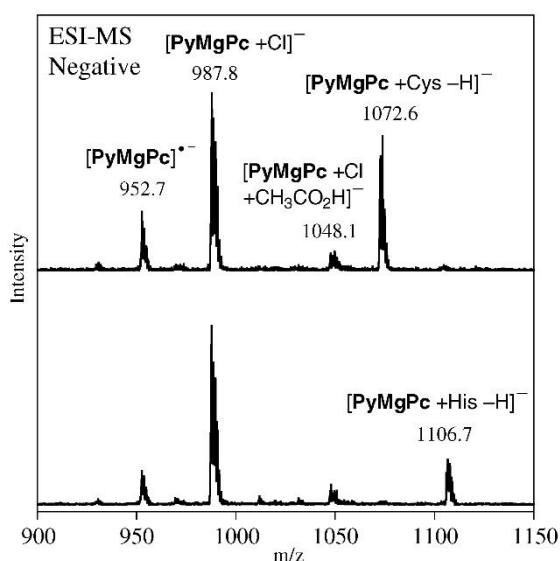


図 7 **PyMgPc** と Cys, His との ESI-MS 測定結果

それぞれフタロシアニン単体のシグナルとして観測され、目的とするシステインと相互作用したシグナルについても、 $[PyMgPc + Cys - H]^-$ として 1072.6 に観測された (図 7 上)。

また、ヒスチジン (His) を添加した場合にも、同様にフタロシアニン単体のシグナルが観測されると共に、ヒスチジンと相互作用したシグナルが、 $[PyMgPc + His - H]^-$ として 1106.7 に観測された (図 7 下)。

今回合成した **PyMgPc** は 8 つのピリジル基を有しており、会合した複合体が ESI-MS で観測されたため、アミノ酸の極性基部分为中心の Mg とピリジル基との複数部分で相互作用しているものと考えられる。

3. 結論

従来、ピラジン環を用いて形成してきた外部配位サイトについて、酸化のカップリングを用いてジシアノ体を合成し、低分子量のフタロシアニンの合成を試みた。また、極性基部分を有するフタロシアニンについて、アミノ酸との相互作用が可能かどうか ESI-MS 測定により検討を行った。

酸化のカップリングを用いたジシアノ体の合成、フタロシアニンの合成について、いずれも収率は高くないが、多くの場合に目的化合物が得られ、汎用性の高い手法であることが明らかとなった。また、**PyMgPc** を MALDI-MS 測定した場合には単量体のイオン種と共に二量体が観測され、相互作用による分子認識の可能性が示された。

続いて ESI-MS 測定により、システイン、ヒスチジンとの相互作用を確認したところ、**PyMgPc** の中心の Mg とピリジル基とアミノ酸の極性基部分との相互作用により、会合したイオン種が測定された。

今後は **PyMgPc** を用いて、さらに相互作用の詳細や機能について明らかにしていく必要がある。

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

引用文献

- 1) S. V. Kudrevich, J. E. van Lier, *Coord. Chem. Rev.*, **156**, 163-182 (1996).
- 2) 詫摩啓輔, 藤井志朗「わかりやすい機能性色素材料」工業調査会 (1999).
- 3) E. Matsui, I. Hirazawa and M. Kobayashi, *Journal of Ecotechnology Research*, **15**, 1-4 (2009).
- 4) H.-C. Yeh, W.-C. Wu, Y.-S. Wen, D.-C. Dai, J.-K. Wang, and C.-T. Chen, *J. Org. Chem.*, **69**, 6455-6462 (2004).
- 5) E. Matsui, T. Kato, K. Watanabe, and R. Yanagida, *J. Technology and Education*, **28**, 59-63 (2021).