

ヘテロ環が置換したフタロシアニン化合物の合成と同定

松井 栄樹*、富原 颯太、栗原 廉
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 and characterization of phthalocyanine compounds substituted with heterocycles

Eiki MATSUI*, Souta TOMIHARA, Ren KURIHARA

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

(Received December 24, 2023; Accepted January 29, 2024)

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 three nitrogen atoms and other heteroatoms. The synthesis of Pcs was carried out in two or three stages, and the formation of Pcs was confirmed by 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 substitution, binding sites, metal ion binding

1. 緒論

機能性色素の 1 つに π 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 π 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。そのため光増感剤としての利用が研究されており、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、励起三重項状態を経て、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置換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置換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。

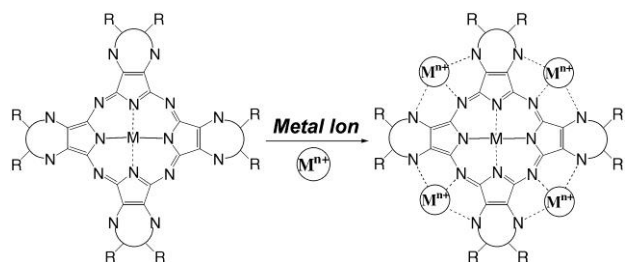


図 1 フタロシアニン外部配位サイトへの金属配位様式

2. 実験と結果

2.1 ヘテロ環を置換したジシアノ体 1, 2, 3 の合成

ヘテロ環が置換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へヘテロ環を置換してジシアノ体 1 を合成した (図 2)。合成は 5,6-Dichloro-2,3-dicyanopyrazine と 2-Amino benzenethiol を原料として用い、1,2-Dichlorobenzene (1,2-DCB) 中、Na₂CO₃ を加えて行った。2-Aminobenzenethiol の硫黄原子および窒素原子がピラジン環の塩素への芳香族求核置換反応を行うことでジシアノ体 1 を形成する[4]。また、原料に 1,2-Benzenedithiol を用いて同様にジシアノ体 2 を合成し、ジシアノ体 1 の NH 基を Dimethyl sulfate を用いてメチル基で保護することでジシアノ体 3 を合成し、フタロシアニン前駆体である 3 種類のジシアノ体 1 を合成した。

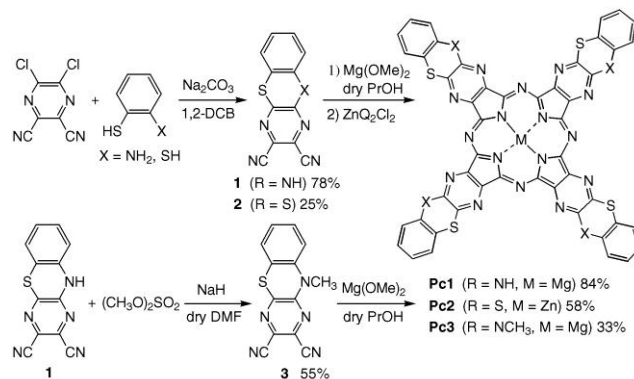


図 2 ヘテロ環が置換したフタロシアニンの合成

フタロシアニンの前駆体であるジシアノ体 1 の合成は、5,6-Dichloro-2,3-dicyanopyrazine 1.0 g と 2-Amino benzenethiol 629 mg を 1,2-Dichlorobenzene 20 mL に溶かし、続けて Na₂CO₃ 1.60 g を加え 1 時間加熱還流させて行った。反応液に蒸留水を加えてろ過し、得られた結晶を真空乾燥しジシアノ体 1 を 78% で得た。得られた生成物は ESI-MS 測定、重アセトン溶媒に用いた ¹H-NMR 測定、¹³C-NMR 測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

ESI-MS のネガティブ測定の結果より、ジシアノ体 1 の理論質量 251.0 から H⁺ が脱離した質量が 250.3 に観測された。またジシアノ体 1 の DEPT45 および ¹³C-NMR 測定の結果から、第 3 級炭素のシグナルが 118.0, 126.1, 127.3, 129.9 ppm に 4 本と第 4 級炭素のシグナルが 114.6, 114.9, 116.6, 124.4, 130.1, 136.1, 149.9, 150.9 ppm に 8 本観測され、目的のジシアノ体 1 の生成が確認された。

続いて、ジシアノ体 1 の NH 基をメチル基で保護しジシアノ体 3 を合成した。ジシアノ体 1 500 mg を dry DMF 25 mL に溶かして氷冷し、NaH 96 mg を加えて氷冷下で 1 時間攪拌した。その後、Dimethyl sulfate 0.23 mL を滴下し、ゆっくりと室温に昇温し 11 時間攪拌した。反応液に蒸留水を加えてろ過し、得られた結晶を真空乾燥しジシアノ体 3 を 55% で得た。得られた生成物は同様の機器測定により同定を行った。

APCI-MS のネガティブ測定の結果より、ジシアノ体 3 の理論質量 265.0 から H⁺ が脱離した質量が 264.4 に観測された。またジシアノ体 3 の DEPT45 および ¹³C-NMR 測定の結果から、メチル基のシグナルが 33.2 ppm に、第 3 級炭素のシグナルが 117.6, 125.5, 127.0, 129.3 ppm に 4 本と第 4 級炭素のシグナルが 114.2, 114.3, 117.1, 122.9, 128.6, 137.9, 149.7, 150.6 ppm に 8 本観測され、目的のジシアノ体 3 の生成が確認された (図 3)。

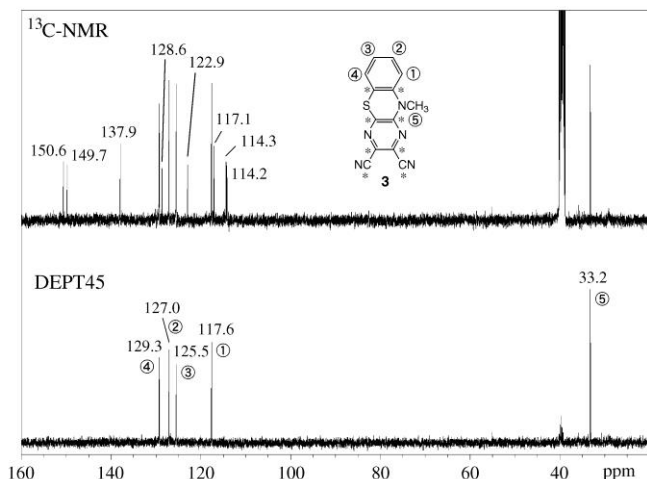


図3 ジシアノ体 3 の ^{13}C -NMR, DEPT45 測定結果

続いて、シアノ体 1 の合成と同様の手順で 1,2-Benzenedithiol が置換したジシアノ体 2 の合成を行い、ジシアノ体 2 を 25% で得た。以下に各測定結果を示す。

APCI-MS のネガティブ測定の結果より、ジシアノ体 2 の理論質量 268.0 から H^+ が脱離した質量が 266.9 に観測された。またジシアノ体 3 の DEPT45 および ^{13}C -NMR 測定の結果から、第 3 級炭素のシグナルが 129.1, 129.9 ppm に 2 本と第 4 級炭素のシグナルが 113.6, 128.2, 129.9, 156.9 ppm に 4 本観測され、目的のジシアノ体 3 の生成が確認された (図 4)。

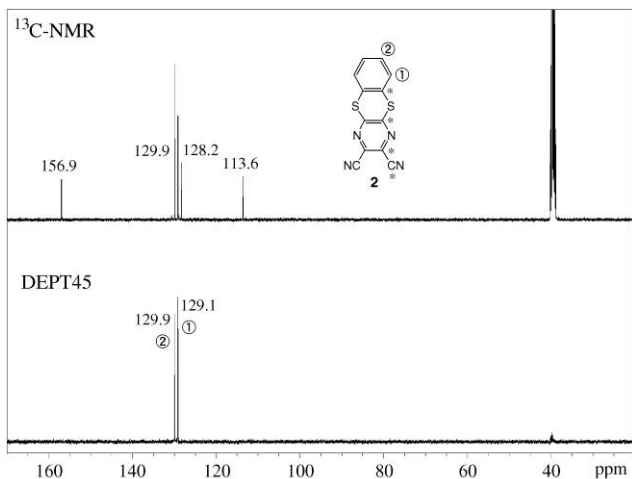


図4 ジシアノ体 2 の DEPT45, ^{13}C -NMR 測定結果

2.2 ヘテロ環が置換したフタロシアニン Pc1, Pc2, Pc3 の合成

続いて、合成したジシアノ体 1, 2, 3 を用い、塩基 $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ およびキノリン Zn 錯体 (ZnQ_2Cl_2) [5] を用いて

フタロシアニンへの閉環反応を行った。

ヘテロ環が置換したフタロシアニン **Pc1** の合成は、ジシアノ体 1 200 mg を dry PrOH 30 mL に溶解し、10 当量の $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 10.5 mL を加えて 11 時間加熱還流して行った。反応液に蒸留水を加えてろ過し、得られた結晶を真空乾燥しフタロシアニン **Pc1** を 84% で得た。得られた生成物は MALDI-MS 測定、UV-vis スペクトル測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

マトリクスに中性の Benzoquinone を用いて MALDI-MS 測定を行った結果[6]、**Pc1** の理論質量 1028.09 に H^+ が付加した質量が 1028.6 に、また Na^+ が付加した質量が 1051.7 に観測された。また、 CHCl_3 を溶媒として用いた UV-vis 測定の結果より、**Pc1** は 385 nm にソーレ帯、672 nm に Q 帯が観測された (図 5)。

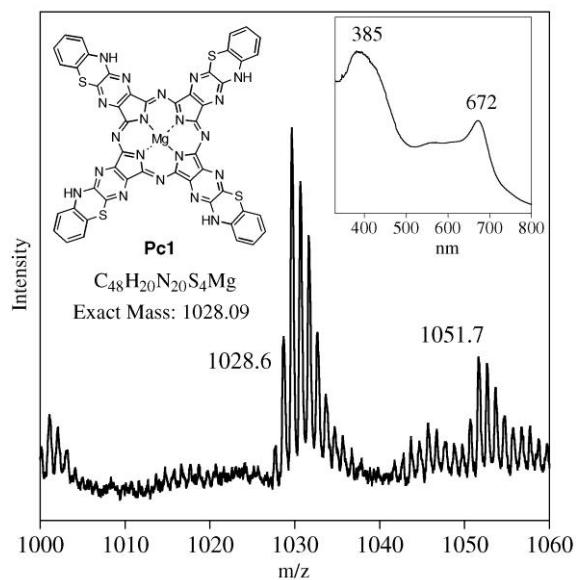


図5 **Pc1** の MALDI-MS, UV-vis 測定結果

また、同様にフタロシアニン **Pc3** の合成を、ジシアノ体 3 300 mg と 5 当量の $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ を用いて同様にを行い、フタロシアニン **Pc3** を 33% で得た。得られた生成物は MALDI-MS 測定、UV-vis スペクトル測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

マトリクスに Benzoquinone を用いて MALDI-MS 測定を行った結果、**Pc3** の理論質量 1084.15 に H^+ が付加した質量が 1084.5 に、また Na^+ が付加した質量が 1107.5 に観測された。また、 CHCl_3 を溶媒として用いた UV-vis 測定の結果より、**Pc1** は 400 nm にソーレ帯、665 nm に Q 帯が観測された (図 6)。

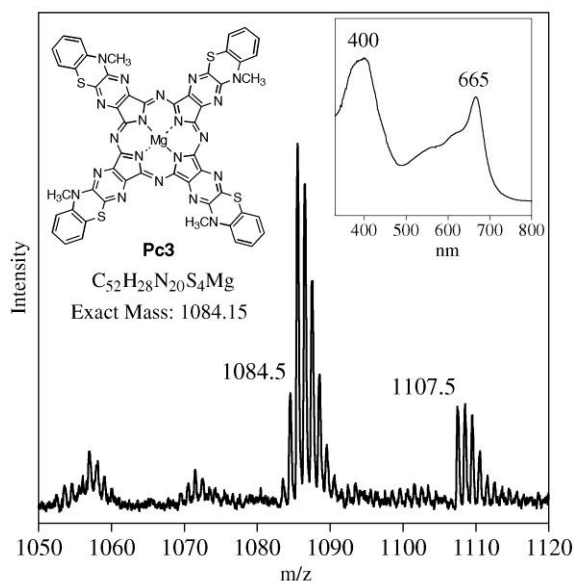


図 6 Pc3 の MALDI-MS, UV-vis 測定結果

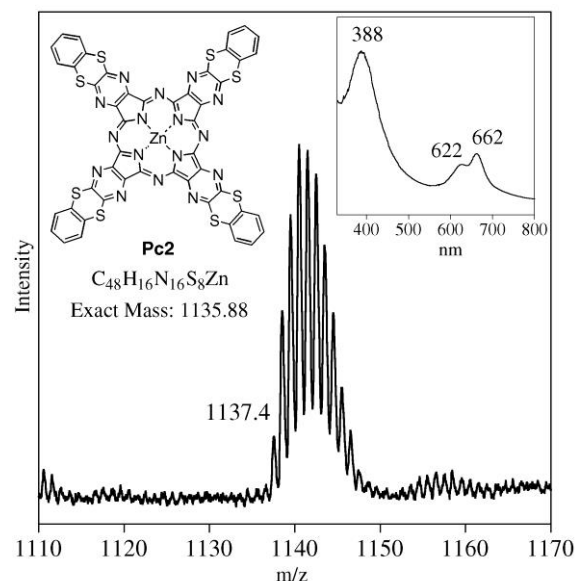


図 7 Pc2 の MALDI-MS, UV-vis 測定結果

3. 結論

続いて、合成したジシアノ体 **2** をこれまでと同様に 5 当量の $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ を用いた閉環反応を行い、MALDI-MS 測定を行ったが、目的とするフタロシアニンのシグナルを得ることが出来なかった。これまでの研究にて、側鎖にチオフェニル基等の硫黄官能基が存在する場合、MALDI-MS 測定によりチオフェニル基部分が開裂したシグナルが観測されることが明らかとなっており、今回の生成物も同様に目的のシグナルが観測されなかったと考えられる。

そのため、閉環反応の条件を変えて中心金属が異なるフタロシアニンの合成を試みることにし、 ZnQ_2Cl_2 を用いてフタロシアニン **Pc2** への閉環反応を行った。キノリン Zn 錯体である ZnQ_2Cl_2 の合成は、Quinoline 19.54 g、 ZnCl_2 4.072 g を 200°C 、 N_2 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 でろ過、真空乾燥した。

フタロシアニン **Pc2** の合成は、ジシアノ体 **2** 60 mg と 2.5 当量の ZnQ_2Cl_2 221 mg を 180°C 、 N_2 気流下で 15 分攪拌して行った。反応物を蒸留水で懸濁させてろ過し、蒸留水、MeOH で洗浄後、得られた結晶を真空乾燥し、フタロシアニン **Pc2** を 58% で得た。得られた生成物は同様の手法を用いて同定を行った。以下に各測定結果を示す。

マトリクスに Benzoquinone を用いて MALDI-MS 測定を行った結果、**Pc2** の理論質量 1135.88 に H^+ が付加した質量が 1137.4 に観測された (図 7)。また、 CHCl_3 を溶媒として用いた UV-vis 測定の結果より、**Pc1** は 388 nm にソール帯、622, 662 nm に Q 帯が観測された (図 7)。

ピラジン骨格にヘテロ環を置換することで、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置換したフタロシアニン **Pc1**, **Pc2**, **Pc3** の生成を明らかにし、同定することができた。ジシアノ体 **1, 3** については、 $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ を用いる一般的な閉環条件にて閉環体 **Pc1**, **Pc3** が得られたが、ジシアノ体 **2** に $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ を用いる閉環条件では、MALDI-MS 測定にて目的のシグナル検出はできなかった。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、ジシアノ体 **2** から目的とする閉環体 **Pc2** が得られ、MALDI-MS 測定により同定を行うことができた。

得られたフタロシアニンはいずれも平面性が高く、有機溶媒への溶解性が低い、特徴的な構造を有している。今後、これらのフタロシアニンの蛍光特性および光照射時の細胞毒性等について検討を行い、PDT の基礎的な事項について明らかにしていく必要がある。

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) Z. Luo, B. Cao, T. Song, Z. Xing, J. Ren, Z. Wang, *Journal*

of Organic Chemistry, **2022**, 87, 15511- 15529.

5) V. Novakova, P. Zimcik, M. Miletin, P. Vůjtěch, Š. Franzová,
Dyes and Pigments, **2010**, 87, 173-179.

6) N. Srinivasan, C. A. Haney, J. S. Lindsey, W. Zhang. B. T.
Chait, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **1999**, 3,
283-291.