

## 光照射により形成したベンゾチオフェン含有フタロシアニンの合成

松井 栄樹\*、青木 遥香、吉田 聡太、穂吉 美颯

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 containing benzothiophene rings formed by photoirradiation

Eiki MATSUI\*, Haruka AOKI, Sota YOSHIDA, Mihaya AKIYOSHI

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

(Received September 26, 2025; Accepted October 17, 2025)

### Abstract

The synthesis and characterization of new functionalized phthalocyanines (Pcs) directly condensed with benzothiophene moieties are described. These Pcs are formed from planar heterocycles, and one of the compounds incorporates a benzothiophene unit substituted with two chlorine atoms. The dicyano precursor of the Pc was synthesized via a radical coupling reaction between phenyl radicals and a thiophenyl moiety. The phthalocyanine ring was successfully formed, as confirmed by UV-vis absorption spectroscopy and MALDI-MS analysis. The design strategy and the optical properties of these Pcs contribute to the advancement of phthalocyanine-based photodynamic therapy (PDT) for cancer treatment.

Keywords: Phthalocyanine, Heterocyclic Condensation, Radical Coupling, Metal Ion Binding

### 1. 結論

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、広範な  $\pi$  電子共役系構造を有する平面性分子であり、中心部に遷移金属イオンを配位させることで安定な金属錯体を形成できる特性を持つ。このような構造により、Pc は可視光領域に強い吸収を示すことから、光機能材料として多方面での応用が期待されている。特に、がん治療における光線力学療法 (Photodynamic Therapy, PDT) への応用が注目されている [1]。

PDT は生体透過性の高い 680~800 nm の生体透過性の高いレーザー光と、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、その強い酸化力によってがん細胞を選択的に破壊する [2]。PDT に用いる光増感色素には、生体透過性の高い波長領域 (680-800 nm) における高いモル吸光係数を持つこと、励起状態での酸素との反応性が高いこと、生体適合性や溶解性が良好であること、等の特性が求められる。

フタロシアニンはこれらの要件を満たす有望な色素であるが、通常は中心金属にのみ配位能を持つ構造である。そこで我々の研究室では、フタロシアニン環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、外部配位による分子認識や機能性の付与を可能にする分子の開発を進めている (図 1)。

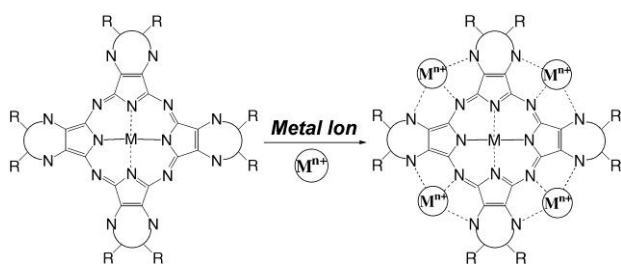


図1 フタロシアニン外部配位サイトへの金属配位様式

この構造では、中心金属が導入済みであるにもかかわらず、外部配位サイトに他の分子や金属イオンを4分子相互作用によって取り込むことができる。また、側鎖 R に極性置換基などの多様な官能基を導入することで、溶解性の向上や新たな機能性の付与が可能であることを明らかにしてきた[3]。

さらに、従来のピラジン骨格に側鎖 R を導入したフタロシアニンとは異なる構造を設計し、分光特性の制御を目的として、フタロシアニン環の外部にヘテロ環を縮合させた新規フタロシアニンの合成を試みている[4]。本研究では、フタロシアニンの前駆体であるジシアノ体をラジカル反応によるヘテロ環形成反応により合成し、続いてフタロシアニンの閉環反応を行った。これにより、高い平面性と拡張された共役系を有するため、有機溶媒への溶解性は低いものの、優れた光学特性を示すフタロシアニンの合成を目的として研究を行った。

## 2. 実験と結果

### 2.1 光照射によるベンゾチオフェン環を有するジシアノ体 2 の合成

ヘテロ環が縮合したフタロシアニンを合成するにあたり、まず Tetrachlorophthalonitrile に対応する Thiophenol を1分子置換することで、塩素原子が3つ置換し、チオフェニル基を有するジシアノ体 **1a** を合成した(図2)。また、原料に嵩高い置換基を有する 4-tert-Butylbenzenethiol 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 **1b** 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。

チオフェニル基を有するジシアノ体 **1a** の合成は、Tetrachlorophthalonitrile 1 g を dry Acetone 25 mL に溶解し、Thiophenol 0.35 mL (0.9 eq.)を加えた後、続けて Pyridine 0.36 mL (1.2 eq.)をゆっくり加え、室温で12時間攪拌して行った[5]。反応液を後処理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 Hexane : AcOEt = 1 : 50)により精製し、ジシアノ体 **1a** を32%で得た。得られた生成物は ESI-MS 測定、重クロロホルムを溶媒に用いた <sup>1</sup>H-NMR 測定により同定を行った。

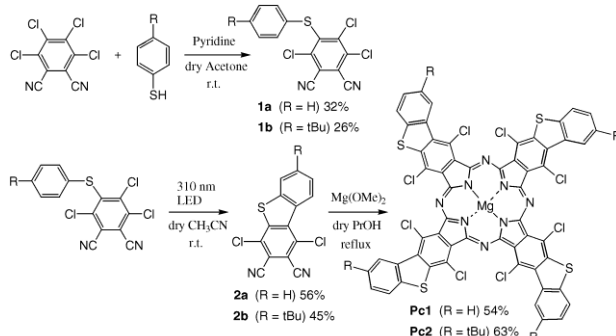


図2 ベンゾチオフェン含有フタロシアニンの合成ルート

以下に各測定結果を示す。

ネガティブモードの ESI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 **1a** の理論質量 337.9 に Cl が付加した質量が 373.0 に観測され、理論的なマスパターンとも良く一致した(図3上)。

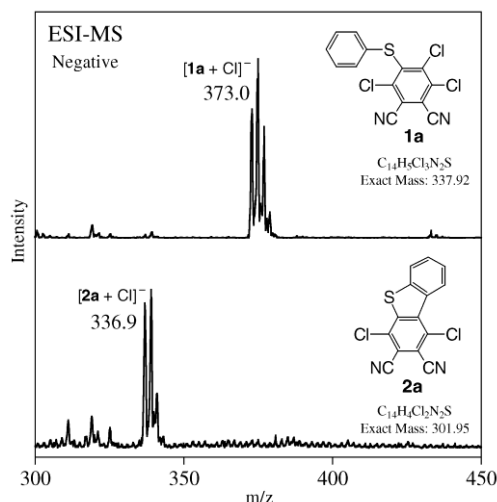
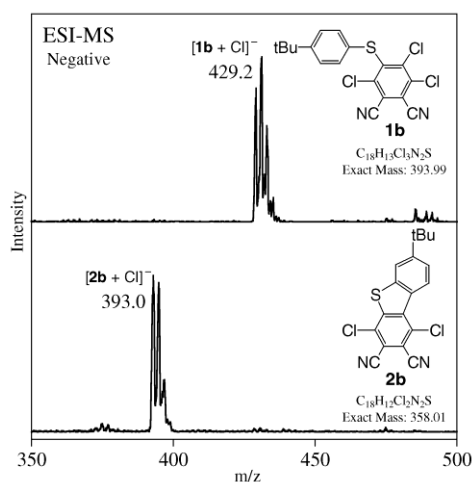


図3 ジシアノ体 **1a**, **2a** の ESI-MS 測定結果

また <sup>1</sup>H-NMR 測定の結果より、フェニル基の水素原子のシグナルが 7.26-7.30 ppm に2H 分、7.35-7.38 ppm に3H 分観測され、目的のジシアノ体 **1a** の生成が確認された。

また同様に、4-tert-Butylbenzenethiol を用いて反応を行い、ジシアノ体 **1b** を26%で得た。

ネガティブモードの ESI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 **1b** の理論質量 394.0 に Cl が付加した質量が 429.2 に観測され、理論的なマスパターンとも良く一致した(図4上)。

図4 ジシアノ体 **1b**, **2b** の ESI-MS 測定結果

また  $^1\text{H-NMR}$  測定の結果より、*tert*-ブチル基の水素原子 9H 分のシグナルが 1.33 ppm に、フェニル基の水素原子 4H 分のシグナルが 7.23 ppm に 2H 分、7.38 ppm に 2H 分観測され、目的のジシアノ体 **1b** の生成が確認された。

続いて、得られたジシアノ体 **1a** を用いて、光照射により生じるフェニルラジカルのチオフェニル部位への閉環反応により、ベンゾチオフェン骨格を有するジシアノ体 **2a** の合成を行った。

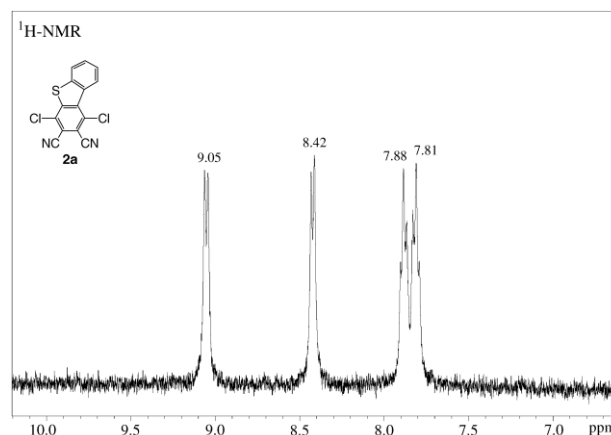
ベンゾチオフェン骨格を有するジシアノ体 **2a** の合成は、**1a** 200 mg を dry  $\text{CH}_3\text{CN}$  30 mL に溶解し、攪拌しながら 12 W の波長 310 nm LED ライトを 12 時間照射して行った[6]。析出した生成物を  $\text{CH}_3\text{CN}$  でろ過、洗浄して真空乾燥し、ジシアノ体 **2a** を 56% で得た。

得られた生成物は ESI-MS 測定、重 DMSO を溶媒に用いた  $^1\text{H-NMR}$  測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

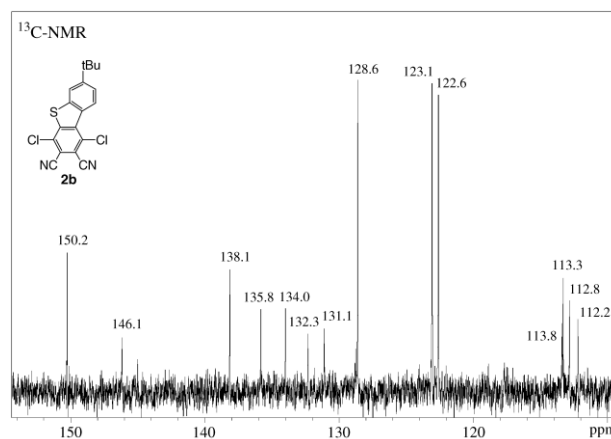
ネガティブモードの ESI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 **2a** の理論質量 302.0 に Cl が付加した質量が 336.9 に観測され、理論的なマスパターンとも良く一致した(図 3 下)。また  $^1\text{H-NMR}$  測定の結果より、フェニル基の水素原子 4H 分のシグナルが 7.81, 7.88, 8.42, 9.05 ppm に 1H 分ずつ観測され(図 5)、目的のジシアノ体 **2a** の生成が確認された。

また同様に、ジシアノ体 **1b** を用いて反応を行い、ジシアノ体 **2b** を 45% で得た。

得られた生成物は ESI-MS 測定、重クロロホルムを溶媒に用いた  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  測定により同定を行った。以下に各測定結果を示す。

図5 ジシアノ体 **2a** の  $^1\text{H-NMR}$  測定結果

ネガティブモードの ESI-MS 測定の結果より、ジシアノ体 **2b** の理論質量 358.0 に Cl が付加した質量が 393.0 に観測され、理論的なマスパターンとも良く一致した(図 4 下)。また  $^1\text{H-NMR}$  測定の結果より、*tert*-ブチル基の水素原子 9H 分のシグナルが 1.49 ppm に、フェニル基の水素原子 3H 分のシグナルが 7.86, 7.96, 9.09 ppm に 1H 分ずつ観測された。 $^{13}\text{C-NMR}$  測定の結果より、3 級炭素原子のシグナルが 31.5, 122.6, 123.1, 128.6 ppm に 4 本、4 級炭素原子のシグナルが 35.3, 112.2, 112.8, 113.3, 113.8, 131.1, 132.3, 134.0, 135.8, 138.1, 146.1, 150.2 に 12 本観測され、目的のジシアノ体 **2a** の構造と良く一致し、生成が確認された(図 6)。

図6 ジシアノ体 **2b** の  $^{13}\text{C-NMR}$  測定結果

以上の結果より、Tetrachlorophthalonitrile にチオフェニル基を 1 分子置換して生成した、塩素原子が 3 つ置換し、5 位にチオフェニル基を有するフタロニトリル **1** は 310 nm の LED 光照射により、4 位の炭素—塩素結合がラジカル的に開裂してフェニルラジカルを生成し、生成したラジカルが 5 位のチオフェニル基のベンゼン環に分子内閉環し

た後に脱水素原子することで、ベンゾチオフェン骨格を有するジシアノ体 **2** へと変換できることが明らかとなった。

## 2.2 ベンゾチオフェン環を有するジシアノ体 **2** を用いたフタロシアニン **Pc** の合成

続いて、ベンゾチオフェン環を有するジシアノ体 **2** を用いてフタロシアニンへの閉環反応を行った。合成はジシアノ体 **2a** 100 mg を dry PrOH 30mL に懸濁させ、続いて、塩基として  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$  1.09 mL (2.5 eq., 8 wt% in MeOH) を用いて、窒素気流下で 12 時間加熱還流して行った。得られた緑色の溶液に蒸留水を加えてろ過、ろ紙上の緑色の結晶を真空乾燥し、フタロシアニン **Pc1** を 54% で得た。

得られた **Pc1** の同定は、MALDI-TOF-MS 測定、UV-vis スペクトル測定で行った。

MALDI-TOF-MS 測定をした結果 (図 7)、**Pc1** の理論質量 1231.8 に対して、プロトン化した 1232.3 が得られたことから、**Pc1** の生成が確認された。

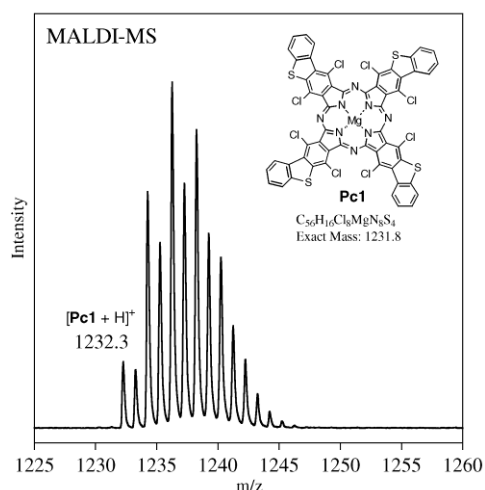


図 7 フタロシアニン **Pc1** の MALDI-MS 測定結果

さらに、UV-vis 測定 (溶媒:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) をした結果、フタロシアニン骨格に特徴的な吸収ピークである、ソーレ帯 (400 nm 付近に現れる  $\text{S}_0\text{-S}_2$  遷移に起因する吸収帯) の吸収ピークが 373 nm に、Q 帯 (450 nm から 700 nm 付近に現れる  $\text{S}_0\text{-S}_1$  遷移に起因する吸収帯) の吸収ピークが 703, 768 nm に観測された (図 8)。**Pc1** は分子の対称性が低いいため、LUMO が 2 つに分裂していること、Q 帯が通常のコロリンと比べて長波長シフトしていることが明らかとなった。以上の解析結果により、目的の構造を有する **Pc1** の生成が確認された[7]。

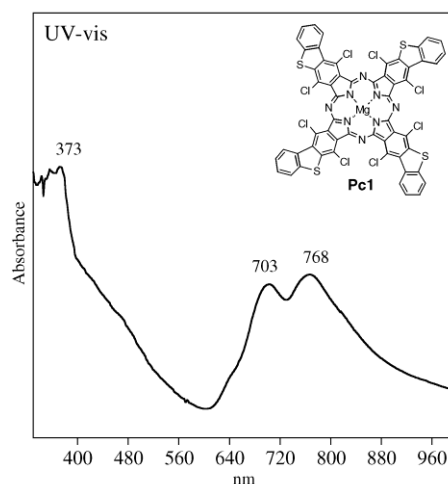


図 8 フタロシアニン **Pc1** の UV-vis 測定結果

また同様に、ジシアノ体 **2b** を用いて反応を行い、フタロシアニン **Pc2** を 63% で得た。

MALDI-TOF-MS 測定をした結果、**Pc2** の理論質量 1456.0 に対して、プロトン化した 1457.4 が得られたことから、**Pc2** の生成が確認された (図 9)。さらに、UV-vis 測定 (溶媒:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) をした結果、ソーレ帯の吸収ピークが 376 nm に、Q 帯の吸収ピークが 693, 798 nm に観測された。**Pc1** と **Pc2** の Q 帯を比較すると、**Pc2** は電子供与性の tert-ブチル基が置換しているため、**Pc1** の方がより長波長側に吸収ピークが出現することが明らかとなった。

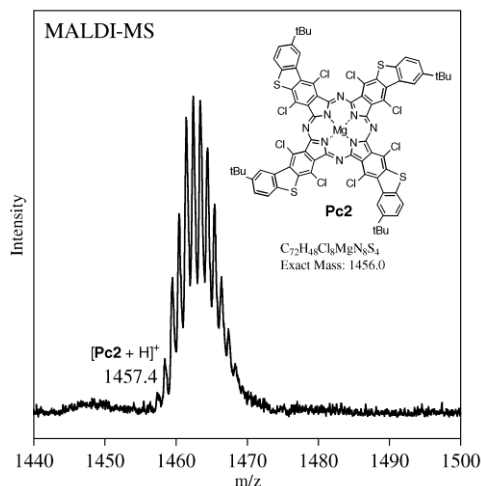


図 9 フタロシアニン **Pc2** の MALDI-MS 測定結果

## 3. 結論

本研究では、光線力学療法 (PDT) への応用が期待される機能性色素であるフタロシアニンの新規誘導体の合成と、その光学的特性の評価を行った。フタロシアニンは、

強い可視光吸収と高い酸素反応性を持つことから、PDT 用光増感剤としての展開が期待されている。

フタロシアニンの前駆体であるジシアノ体 **2** をラジカル反応によるヘテロ環形成反応により合成し、続いてフタロシアニンの閉環反応を行うことで、ベンゾチオフェン環を有するフタロシアニン **Pc1**, **Pc2** の合成を試みた。

前駆体の合成は二段階で行い、まず原料である Tetrachlorophthalonitrile と Thiophenol または 4-tert-Butylbenzenethiol を反応させ、それぞれチオフェニル基を有するジシアノ体 **1a** および **1b** を合成した。続いて、これらのジシアノ体に波長 310 nm の LED 光を照射することで、分子内ラジカル閉環反応を起こし、ベンゾチオフェン骨格を持つジシアノ体 **2a** および **2b** をそれぞれ合成した。

ベンゾチオフェン環を有する前駆体 **2 a** および **2b** は、Mg(OMe)<sub>2</sub>を用いる一般的なフタロシアニンの閉環条件にて反応を行ったところ、目的の反応が進行し、目的のフタロシアニン **Pc1** および **Pc2** を得た。これらのフタロシアニンは、MALDI-TOF-MS 測定により質量を確認し、UV-vis スペクトル測定の結果、フタロシアニンに特徴的な Q 帯の吸収が **Pc1** では 703 nm と 768 nm、**Pc2** では 693 nm と 798 nm に観測された。これは、非対称な構造による LUMO の分裂と、拡張された  $\pi$  共役系による吸収の長波長シフトを示しており、**Pc2** に導入された電子供与性の tert-ブチル基の影響により、**Pc1** のほうがより長波長側に吸収ピークが出現した。また、溶媒の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に対する溶解性は **Pc2** の方が向上することが明らかとなった。

以上の結果から、本研究ではベンゾチオフェン環を含むフタロシアニンの合成に成功し、その特徴的な分光特性を明らかにした。これらは光機能材料、特に PDT 用途における新規増感剤開発の基盤となると考えられる。

**謝辞** 本研究は JSPS 科研費 JP24K15779 の助成を受けたものである。

## 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) E. Matsui and A. Hatta, *Journal of Technology and Education*, **2021**, 28, 1-4.
- 5) V. M. Negrimovsky, E. A. Makarova, S. A. Mikhaleenko, L. I. Soloveva, O. A. Yuzhakova, V. F. Donyagina, K. A. Volkov, A. N. Komissarov, E. N. Shevchenko, S. V. Dudkin, A. P. Berezina, A. P. Lastovoy, and E. A. Lukyanets, *Russian Journal of General Chemistry*, **2015**, 85, 240-273.
- 6) J. Bratt, B. Iddon, A. G. Mack, H. Suschitzky, J. A. Taylor and B. J. Wakefield, *J. C. S. Perkin Trans. 1*, **1980**, 648-656.
- 7) E. S. Taraymovich, Y. Y. Enakieva, Y. V. Mitsova, P. A. Stuzhin, *Macroheterocycles*, **2010**, 3, 48-50.