J. Technology and Education, Vol.33, No.2, pp.53-58(2026)

研究論文

糖鎖を有する水溶性フタロシアニンの合成と親水性の評価

吉田 聡太、松井 栄樹*

福井工業高等専門学校　環境システム工学専攻　（〒916-8507　福井県鯖江市下司町）
*eiki@fukui-nct.ac.jp

Synthesis of water-soluble phthalocyanines bearing sugar chains and evaluation of their hydrophilicity

Souta YOSHIDA and Eiki MATSUI*

Department of Environment System Engineering, National Institute of Technology, Fukui College
(Geshi, Sabae, Fukui 916-8507, Japan)

(Received June 8, 2026; Accepted October 2, 2026)

Abstract

The synthesis and characterization of new functionalized phthalocyanines bearing directly appended sugar chains are described. These phthalocyanine derivatives (Pcs) possess four sugar chains and were synthesized via a three-stage process using sugar-substituted dicyano derivatives obtained through a substitution reaction. The formation of the Pcs was confirmed by negative-mode MALDI–MS and UV–Vis measurements, which clearly revealed the Soret and Q bands of the phthalocyanine skeleton. This design strategy contributes to the development of novel phthalocyanine-based agents for cancer photodynamic therapy (PDT).

Keywords: Phthalocyanine, Sugar chain, Isomer, Hemiacetal, MALDI–MS

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、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、もっとも多く使用されている青色顔料である。フタロシアニンの構造的な特徴として、赤血球中のヘムや植物色素中のクロロフィルなど、重要な生体分子として機能するポルフィリン類に類似した骨格を有していることが挙げられる。ポルフィリン類は 4 つのピロール環が互いに炭素 1 つで架橋した構造をもつ大環状化合物であり、分子全体は平面構造を持っていて、18π 電子の共役系を構成している。

一方、フタロシアニンは 4 つのフタル酸イミドが窒素原子で架橋された 18π 電子の共役系を持つ環状芳香族化合物であり、鮮明な青から緑色の高い着色力を持つとともに化学安定性に優れ、特に高い耐光性を持つ。

さらに、フタロシアニンに様々な金属や置換基を導入することで物性を変化させ、電子写真用電荷発生剤、電荷輸送剤および電荷調整剤、光学データ記録システム、ガス検

出デバイス、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、増感色素など、幅広く応用されている[1]。なかでも近年では、PDT（Photo Dynamic Thelapy, 光線力学的療法）に用いる、光感受性物質への応用が注目を集めている[2]。

PDT とは光感受性物質を癌患者に投与して癌細胞に集積させ、近赤外光レーザーの照射で一重項酸素を生成し、癌細胞のアポトーシスを誘導する、光癌治療法である。EPR 効果により薬剤が集積し、治療後に体外へ排泄されるまで全身を遮光する必要がある。

癌細胞は酸素が豊富な環境下でも嫌気性解糖を行い、糖から乳酸を生成し過剰に生成した乳酸が細胞外に分泌され、免疫を抑制する。これを Warburg 効果といい、好気性解糖と比較してエネルギーである ATP の生成が非効率になるため、大量の糖を消費する。そこで、光感受性物質であるフタロシアニンの糖連結は光増感剤の大幅な性能向上に有意義であると考えられている[3]。

そこで我々は、芳香環上に糖を有するジシアノ体を合成後、フタロシアニンへと閉環し、最後に糖の水酸基を脱保護することで、側鎖に糖鎖を有する水溶性フタロシアニンを合成し、水溶性について検討することとした。

糖の種類によって被吸収能が異なるため、ターゲット部位を変えることが可能であり、今回は、癌細胞の主なエネルギー源となるグルコース、そして肝臓での吸収が活発なガラクトースを有するフタロシアニンを合成した。

2. 実験と結果

2.1 側鎖に糖鎖（グルコース）を有する Pc（MgPc1-P, H_2Pc1）の合成と評価

本研究では、糖鎖が置換されたジシアノ体から保護された Pc である **MgPc1-P** と **ZnPc2-P** を合成した後、側鎖の糖を脱保護することで、水溶性 Pc である **H_2Pc1** と **ZnPc2** の合成を行った。なお、保護基についてはアセトニド基とベンゾイル基の 2 種類を用い、前駆体、Pc、脱保護 Pc の合成のしやすさについて比較を行った。

まず、フタロシアニン **MgPc1-P** を得るために、ジシアノ体に糖鎖を置換した前駆体 **1** を合成した（図 1）。

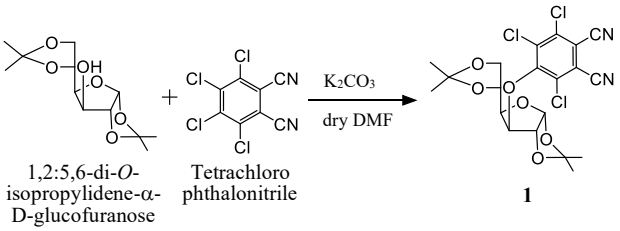


図 1　前駆体 **1** の合成

まず、乾燥した 100 mL ナスフラスコに、1 g（3.84 mmol）のアセトニド基で保護された 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-α-D-glucofuranose と 1.02 g（3.84 mmol）の Tetrachlorophthalonitrile を加え、15 mL の dry DMF に溶解した。531 mg の K_2CO_3 を加え、N_2 置換のもと室温で 1 日攪拌後、蒸留水を加えて析出した結晶を濾過した。濾紙上の結晶を Hexane：Ethyl acetate＝4：1 の混合溶媒にてカラムクロマトグラフィーで精製（シリカゲル、C-200）、真空乾燥し、前駆体 **1** を 0.688 g（無色結晶, 収率：34%）得た。同定は ESI-MS 測定、測定溶媒に $CDCl_3$ を用いた ^{1}H-NMR、^{13}C-NMR 測定により行った。

まず得られた生成物 **1** について、Negative モードでの ESI-MS 測定を行った結果（図 2）、理論質量 488.03 m/z（$C_{20}H_{19}O_6N_2Cl_3$）に対して、Cl^- が付加した 522.9 m/z が得られ、理論的なマスパターンともよく一致した。

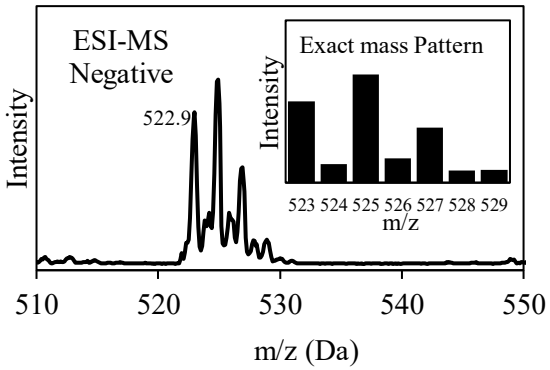


図 2　前駆体 **1** の ESI-MS 測定結果 (Negative モード) と理論マスパターン

また、^{13}C-NMR 測定を行った結果（図 3）、25.2, 26.2, 26.6, 26.9 ppm にアセトニドのメチル基の炭素原子が 4 本、67.4, 72.1, 80.7, 81.9, 86.0, 105.3 ppm に糖骨格の炭素原子が 6 本、109.5, 112.7 ppm にシアノ基の炭素原子が 2 本、111.7, 112.0, 114.1, 117.3, 131.8, 135.1, 137.5, 154.6 ppm にベンゼン環、アセトニドの 4 級炭素原子が 8 本観測され、前駆体 **1** の構造とよく一致した。以上の解析結果により、目的の前駆体 **1** の生成が確認された。

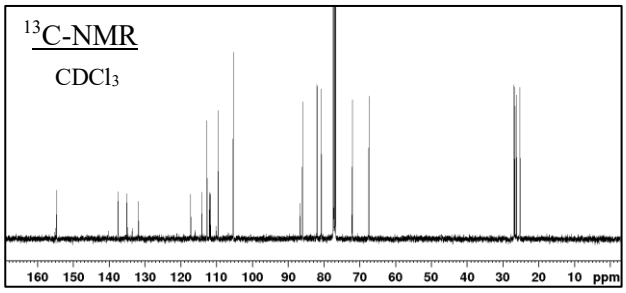


図 3　前駆体 **1** の ^{13}C-NMR 測定結果

続いて、得られた前駆体 **1** を用いて **MgPc1-P** の合成を行った。アセトニド基は塩基性条件下に強いため、$Mg(OMe)_2$ を塩基として閉環反応を行った（図 4）。

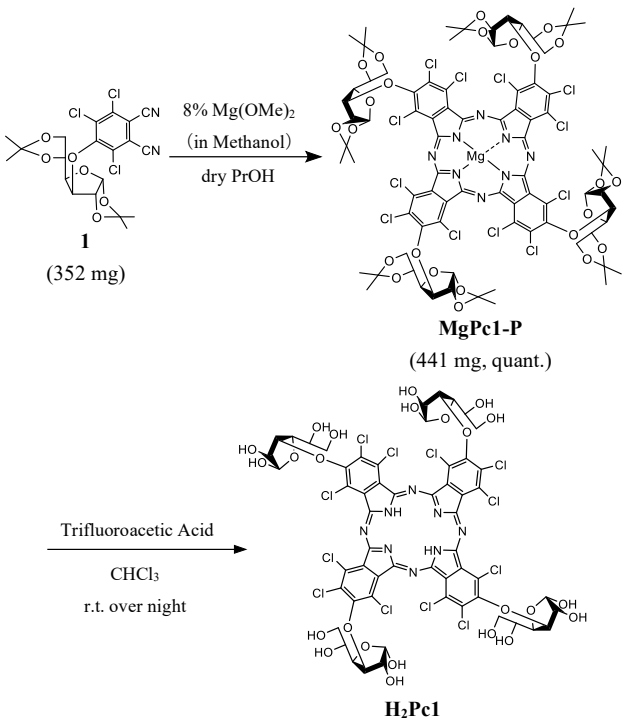


図 4　**H_2Pc1** の合成

乾燥した 100 mL ナスフラスコで、前駆体 **1**（352 mg、0.719 mmol）を dry PrOH 40 mL に溶解させ、8% $Mg(OMe)_2$（4.8 mL, MeOH 溶液, 5 当量）を加え、1 日加熱還流させた。反応後、蒸留水を加えて 30 分攪拌後、析出した結晶を蒸留水で濾過し、生成物を 441 mg（濃緑結晶, quant.）得た。同定は、質量分析、UV-vis スペクトル測定で行った。

得られた生成物について、CHCA（シアノヒドロキシケイ皮酸）をマトリックスに用いたポジティブモードでの MALDI-TOF-MS 測定を行った結果（図 5）、理論質量の 1976.11 m/z（$C_{80}H_{76}O_{24}N_8Cl_{12}Mg$）に対して、プロトンが 1 つ付加した 1977.71 m/z が得られた。

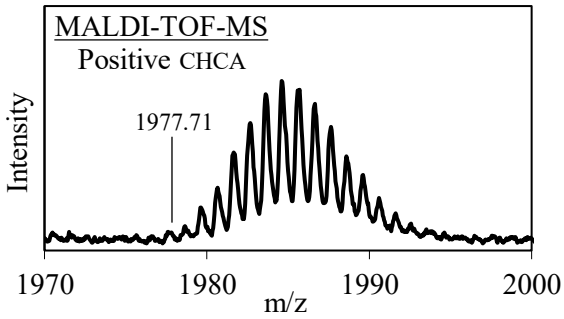


図 5　**MgPc1-P** の MALDI-TOF-MS 測定結果

さらに、UV-vis 測定（溶媒 : CH_2Cl_2）を行った結果（図 6）、Pc 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 S_0-S_2 遷移に起因する吸収帯）の吸収ピークが 371 nm に、Q 帯（450 nm から 700 nm 付近に現れる S_0-S_1 遷移に起因する吸収帯）の吸収ピークが 703 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 **MgPc1-P** の生成が確認された。

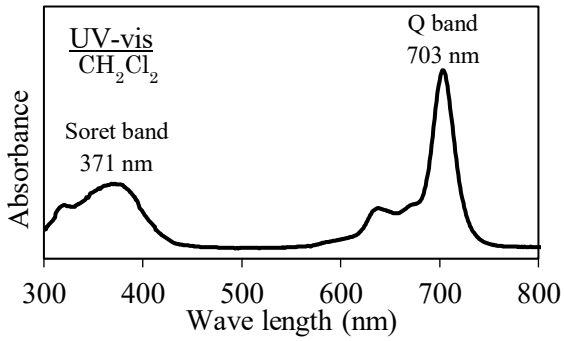


図 6　**MgPc1-P** の UV-vis 測定結果

続いて、得られた **MgPc1-P** の糖のアセトニド基の脱保護を行った。

乾燥した 100 mL ナスフラスコで、**MgPc1-P**（196 mg）を $CHCl_3$ 40 mL に溶解させ、Trifluoroacetic Acid 5 mL をシリンジでゆっくりと加え、室温で 1 日撹拌後、結晶を $CHCl_3$ で濾過した。濾紙上の結晶を真空乾燥し、脱保護した **H_2Pc1** を得た。同定は、質量分析、UV-vis スペクトル測定で行った。

得られた生成物について、3-AQ（アミノキノリン）をマトリックスに用いたネガティブモードの MALDI-TOF-MS 測定を行った結果（図 7）、中心金属の Mg が外れてプロトン化した **H_2Pc1** の理論質量 1633.89 m/z（$C_{56}H_{46}O_{24}N_8Cl_{12}$）に対して、ラジカルアニオンの 1634.65 m/z が得られた。

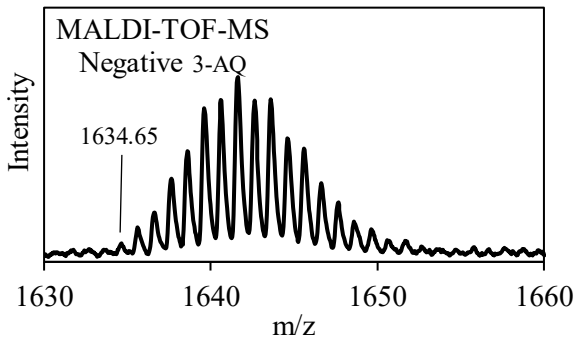


図 7　**H_2Pc1** の MALDI-TOF-MS 測定結果

さらに、UV-vis 測定（溶媒：DMSO）を行った結果、明確なソーレ帯の吸収は確認できなかったが、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 708 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 **H_2Pc1** の生成が確認された。さらに、蛍光測定（溶媒：DMSO）を行った結果、340 nm の励起光に対して 499 nm の蛍光が観測された。PDT 薬が蛍光を示すため、投与して患部へ蓄積した後、蛍光を観察することで癌の範囲を確認することが可能となる。

2.2 側鎖に糖鎖（ガラクトース）を有する Pc（ZnPc2-P, ZnPc2）の合成と評価

また同様の手法を用いて、側鎖の糖および保護基が異なるフタロシアニン **ZnPc2-P** を得るために前駆体 **2** の合成を行った（図 8）。

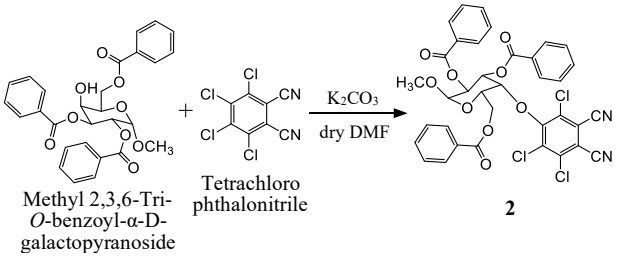


図 8　前駆体 **2** の合成

まず、乾燥した 100 mL ナスフラスコに、9.51 g（18.8 mmol）のベンゾイル基で保護された Methyl 2,3,6-Tri-O-benzoyl-α-D-galactopyranoside および 5 g（18.8 mmol）の Tetrachlorophthalonitrile を加え、60 mL の dry DMF に溶解した。7.8 g の K_2CO_3 を加え、N_2 置換のもと室温で 1 日攪拌後、蒸留水を加えて析出した結晶を濾過した。濾紙上の結晶を Hexane：Ethylacetate＝4：1 の混合溶媒にてカラムクロマトグラフィーで精製（シリカゲル、C-200）、真空乾燥し、前駆体 **2** を 1.92 g（無色結晶, 収率：14%）得た。同定は APCI-MS 測定、測定溶媒に $CDCl_3$ を用いた ^{13}C-NMR 測定により行った。

まず得られた生成物について、Negative モードでの APCI-MS 測定を行った結果、理論質量 734.06 m/z（$C_{35}H_{25}O_9N_2Cl_3$）に対して、Cl^- が 1 つ付加した 768.8 m/z が得られ、理論的なマスパターンともよく一致した。

また、^{13}C-NMR 測定を行った結果、55.7 ppm にメトキシ基の炭素原子が 1 本、62.6~97.6 ppm に糖骨格の炭素原子、111.3, 117.1 ppm にシアノ基の炭素原子が 2 本、128.7, 129.7, 133.4 ppm にベンゾイル基の芳香環の炭素原子が 3 本、127.3~156.7 ppm に芳香環の 4 級炭素原子、165.0~166.1 ppm にエステルの炭素原子が観測された。以上の解析結果により、目的の前駆体 **2** の生成が確認された。

続いて、得られた前駆体 **2** を用いて **ZnPc2-P** の合成を行った。ベンゾイル基は塩基性条件下に弱いため、中性である ZnQ_2Cl_2 塩（塩化亜鉛キノリン錯体）を用いて閉環反応を行った。また、この条件では糖のメトキシ基は脱保護されないため、糖の開環を防ぐことができる（図 9）。

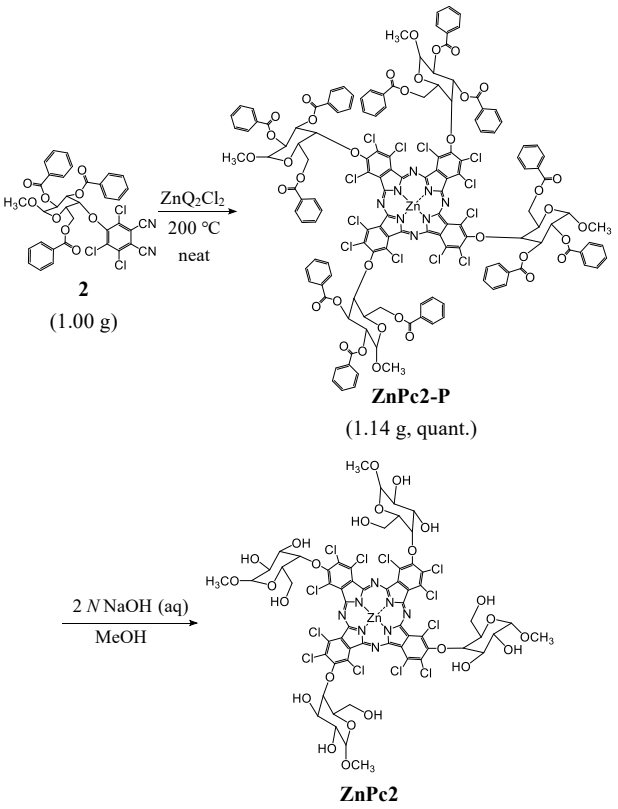


図 9　**ZnPc2** の合成

反応に用いる ZnQ_2Cl_2 は、$ZnCl_2$ と 5 当量のキノリンを N_2 気流下、200 ℃で 30 分間反応させてジエチルエーテルを加えて生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄して得た。

乾燥した 25 mL ナスフラスコに前駆体 **2**（1.00 g、1.36 mmol）と ZnQ_2Cl_2（2.68 g、6.80 mmol、5 当量）を加え、真空乾燥しながら neat で 15 分間攪拌した。N_2 置換を行いながら 5 分間攪拌を続けて、そのまま反応器を 200 ℃のシリコンオイルに浸けて攪拌を止めた。30 分後、オイルから引き上げて室温まで放冷し、アセトンを加えて濾過した。濾液を真空乾燥し、生成物を 1.136 g（濃緑色, quant.）得た。同定は、MALDI-TOF-MS 測定、UV-vis スペクトル測定、蛍光測定で行った。測定結果を以下に示す。

得られた生成物について、CHCA をマトリックスに用いたポジティブモードの MALDI-TOF-MS 測定を行った結果、理論質量の 3000.18 m/z（$C_{144}H_{100}O_{36}N_8Cl_{12}Zn$）に対して、プロトンが 1 つ付加した 3001.59 m/z が得られた。

また、UV-vis 測定（溶媒 : DMSO）を行った結果、フタロシアニン骨格に特徴的な吸収ピークである、ソーレ帯の吸収ピークが 380 nm に、Q 帯の吸収ピークが 705 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 **ZnPc2-P** の生成が確認された。

続いて、得られた **ZnPc2-P** の糖のベンゾイル基の脱保護を行った。

乾燥した 100 mL ナスフラスコで、**ZnPc2-P**（181 mg）を MeOH 10 mL に溶かし、2 *N* NaOH（MeOH 溶液）2 mL をシリンジでゆっくりと加え、室温で 1 日攪拌後、ジエチルエーテルを加えて濾過した。フラスコ内をジエチルエーテルで洗浄し、濾紙上の結晶をメタノールに溶解させてフラスコに戻し、ベンゾイル基を脱保護した **ZnPc2** を得た。ただし、この反応条件下では糖の水酸基を保護するメチル基は脱保護されず、糖の開環を防ぐ。同定は、MALDI-TOF-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。

得られた生成物について、SA（シナピン酸）をマトリックスに用いたネガティブモードの MALDI-TOF-MS 測定を行った結果、理論質量の 1751.86 m/z（$C_{60}H_{52}O_{24}N_8Cl_{12}Zn$）に対して、ラジカルアニオンの 1752.54 m/z が得られた。

また、UV-vis 測定（溶媒 : DMSO）を行った結果、フタロシアニン骨格に特徴的な吸収ピークである、ソーレ帯の吸収ピークが 369 nm に、Q 帯の吸収ピークが 706 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 **ZnPc2** の生成が確認された。蛍光測定（溶媒 : DMSO）を行った果、340 nm の励起光に対して 465 nm の蛍光が観測された。

続いて、合成した **H_2Pc1** および **ZnPc2** の水溶性を調べたところ、両者とも優れた水溶性を示した。JIS および日本薬局方で定められた溶けやすさの基準によれば、溶質 1 g を溶かすのに必要な溶媒の量が 10 mL 未満であるときに「溶けやすい」といえる。**H_2Pc1** および **ZnPc2** はそれぞれ 2.5 mg が水 20 μL に溶解し、この基準を満たしたため、両者は目的通り水に溶けやすい化合物となる。

光感受性物質である Pc への糖連結により、Pc 投与後の拒絶反応の低減と輸送性の向上が期待できる。また、EPR 効果だけでなく Warburg 効果による速やかな癌組織への移行が、遮光期間を短くすることに繋がると考えている。

3. 結論

ジシアノ体に糖鎖を置換した前駆体を合成し、フタロシアニンとして閉環させることで、目的とする側鎖に糖鎖を有するフタロシアニン **H_2Pc1**, **ZnPc2** の生成を確認できた。それぞれの中間体について、各種質量分析法を用いることで同定できる。

前駆体 **1** はネガティブモードの ESI-MS で、前駆体 **2** はネガティブモードの APCI-MS で、それぞれ Cl^- が付加した状態で同定できた。**MgPc1-P**, **ZnPc2-P** はポジティブモードの MALDI-TOF-MS で、それぞれプロトン化した状態で同定できた。脱保護し、水酸基を有する **H_2Pc1**, **ZnPc2** はネガティブモードの MALDI-TOF-MS で、それぞれラジカルアニオンの状態で検出された。

また、得られた **H_2Pc1**, **ZnPc2** は JIS および日本薬局方の基準で水に溶けやすい化合物であり、目的としていた、側鎖に糖鎖を有する水溶性フタロシアニンが合成された。

H_2Pc1 にはグルコースを連結したが、これは水中で開環することで異性体を形成すると考えられる。**ZnPc2** に連結されたガラクトースはアノマー位をメトキシ基で保護しているため開環は起こらない。さらに **H_2Pc1** は糖のアセトニド基の脱保護に酸を用いる必要があったため、中心金属として導入した Mg が外れた状態で得られた。

グルコースを導入した **H_2Pc1** が全身の癌細胞をターゲットにするのに対して、ガラクトースを導入した **ZnPc2** は特に肝臓の癌細胞をターゲットにできると予想され、ターゲット部位に合わせた使い分けが可能になると思われる。

糖連結フタロシアニンは PDT に用いる光増感剤としての利用可能性があり、従来よりも長波長のレーザーによる組織深部の治療を可能にすることが期待されている。さらに糖の連結による生体親和性と組織移行性の向上が望め、中心金属の種類によって近赤外光の吸収量や最大吸収波長を変化させることができる。今後は得られた Pc を生物学的実験に用い、さらなる検討を行っていく予定である。

謝辞　本研究は JSPS 科研費 JP24K15779、高橋産業経済研究財団 課題番号 233 の助成を受けたものである。

参考文献

1) 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).
2) 矢野重信, 片岡洋望, 田中守, 鳴海敦, 野元昭宏, 大﨑智弘, 岡本芳晴, 日本レーザー医学会誌, **44**, 36-46 (2023).
3) 大村健二, 日本静脈経腸栄養学会雑誌, **30**, 907-910 (2015).
4) 島原健三, 滝口泰之「概説 生物化学 [新版]」三共出版 (2021).
5) X. A.-Mico, M. J. F. Calvete, M. Hanack, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.,* **47**, 3283-8286 (2006).
6) B. S. Bilen, M. Özçeşmeci, N. Koçyiğit, T. Elgün, A. G. Yurttaş, E. Hamuryudan, *Journal of Molecular Structure*, **1295**, 136688 (2024).
7) Z. Iqbal, M. Hanack, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.,* **50**, 873-875 (2009).