

活性酸素種に応答する 水溶性マンガンポルフィリン抗酸化剤の合成

日大生産工(院) ○坂本 旭 東京医大 化学 増井 大
東京医大 化学 普神 敬悟 日大生産工 中釜 達朗

1 まえがき

活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)を消去する抗酸化剤はアルツハイマー病やパーキンソン病等の酸化ストレスが原因となる病気の治療薬や予防薬として有望視されている。なかでもマンガンポルフィリンはROSを効率よく除去する人工抗酸化剤の有望な候補の一つである。

一方、ROSが細胞の抗酸化機構を活性化することも知られており、抗酸化剤がむやみにROSを除去すると本来の抗酸化力を損ねることにもなりかねない。そこで本研究では、生体内のROSの濃度が高い場所でのみ、高い抗酸化能を示し、細胞本来の抗酸化力を損ねない機能性抗酸化剤の開発を目指している。

これを実現する分子設計コンセプトとして、酸化されやすい硫黄原子をもつチオエーテル $\cdot\text{SCH}_3$ 置換基をROSの検知に利用する。すなわち、抗酸化作用を示すマンガンポルフィリンにこのチオエーテル置換基を組み合わせることで、ROSが多く存在する環境下でポルフィリンの $\cdot\text{SCH}_3$ 基がROSで酸化されると、スルホキシド $\cdot\text{S(O)CH}_3$ やスルホン $\cdot\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ に酸化変換されてポルフィリン環に対する電子求引性が高まる。すると、ポルフィリン中心のMn(II/III)酸化還元電位が正にシフトすることが期待される。一方、これまでのマンガンポルフィリン抗酸化剤研究の知見から、Mn酸化還元電位が正である方が、高い抗酸化活性を示すことが知られている^{1, 2)}。その結果、ROS存在下において $\cdot\text{SCH}_3$ 基をもつ抗酸化剤は活性化される。

このコンセプトを実証するため、まず、最も単純な構造をもつ人工抗酸化剤**1**を合成したところ、水に不溶であることがわかった(Fig.1)。

そこで、より水溶性を向上させるため**1**の $\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{SCH}_3$ 基1つを水溶性の4-メチルピリジ

ニオ $\cdot\text{PyCH}_3^+$ 基に置き換えた**2**を合成した(Fig.1)。本報告では、以下の合成結果について報告する。

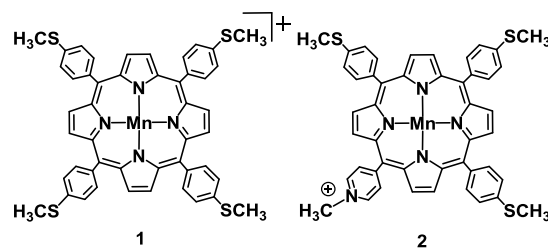


Fig. 1 マンガンポルフィリン抗酸化剤

2 実験

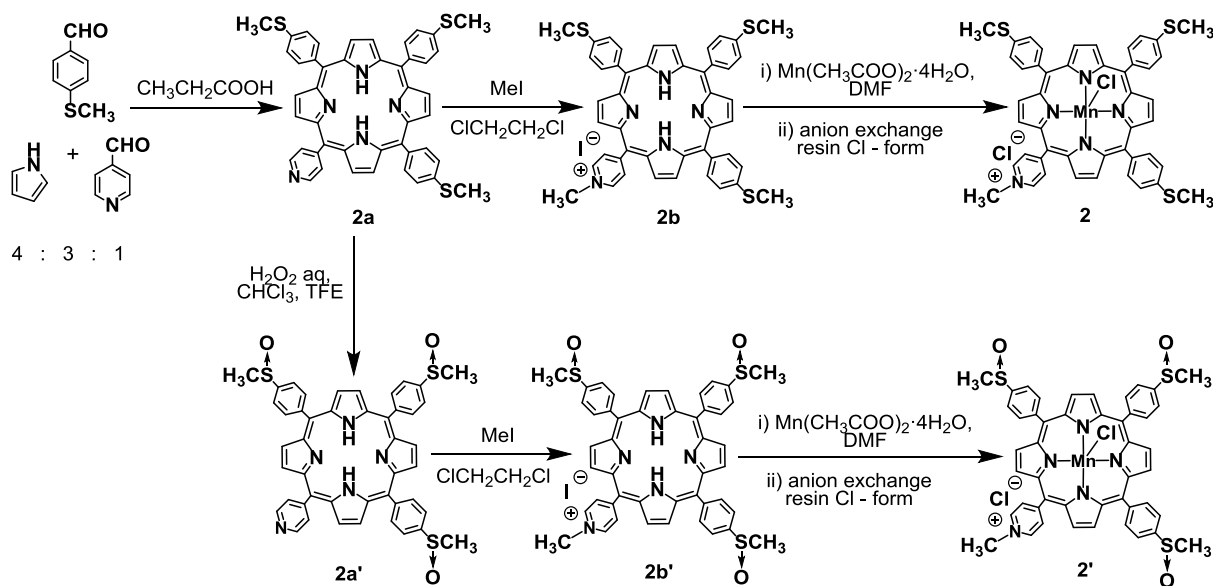
合成経路をScheme 1に示す。原料のピロールと2種類のアルデヒドから、Rothemund合成³⁾とクロマトグラフィー分離によってポルフィリン**2a**を合成した。その後**2a**のピリジル $\cdot\text{Py}$ 基を1,2-ジクロロエタン中でヨウ化メチルを用いて水溶性のメチルピリジニオ $\cdot\text{PyCH}_3^+$ 基へと四級化し、**2b**を得た。**2b**と酢酸マンガンの水和物を脱水N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)中で反応させてマンガン錯体**2**を合成した⁴⁾。

次に文献の方法⁵⁾を改変してトリフルオロエタノール(TFE)-クロロホルム混合溶媒中、過酸化水素で酸化してポルフィリン**2a**の $\cdot\text{SCH}_3$ 基を $\cdot\text{S(=O)CH}_3$ 基へとモノ酸化した**2a'**を合成した。上記と同様の方法で、四級化、マンガン導入、カウンターアニオン交換を経て、マンガンポルフィリン錯体**2'**を合成した。いずれの生成物も¹H NMR、ESI-MS、UV-vis等で合成を確認した。

次に、合成したマンガンポルフィリン抗酸化剤**2**と**2'**のMn(II/III)の酸化還元電位をサイクリックボルタンメトリー(cyclic voltammetry, CV)により求めた。マンガンポルフィリン抗酸

Synthesis of Reactive Oxygen Species-Responsive Water-Soluble Manganese-Porphyrin Antioxidants

Akira SAKAMOTO, Dai MASUI, Keigo FUGAMI and Tatro NAKAGAMA



Scheme. 1 合成経路

化剤は体内の状態に近い条件での測定を目指したため、いずれも塩化ナトリウム(NaCl)を支持電解質として用いた。

4 実験結果および検討

マンガンポルフィリン抗酸化剤**2**、そして**2**の-SCH₃基が酸化活性化された活性型抗酸化剤**2'**の合成に成功した。Mnを含まない**2a**, **2a'**, **2b**, **2b'**は¹H NMR及びESI-MSから、**2**, **2'**の錯体はESI-MS及びUV-visから、それぞれ目的物が得られたことを確認した。**2**および**2'**は水に可溶であった。

いずれのマンガン錯体もUV-visスペクトルにおいて、445 nm付近にSoret帯、さらに500~700 nm付近にQ帯の金属導入を示す吸収パターンが見られた。

合成した**2**と**2'**のMn(II/III)酸化還元電位をCVで測定したところ、マンガンの酸化還元電位は**2**の $E_{1/2} = -0.35\text{ V vs NHE}$ から**2'**の $E_{1/2} = -0.15\text{ V vs NHE}$ へとシフトした。従って、**2**が**2'**へと酸化されることでポルフィリン環に対する電子求引性が高まり、Mn(II/III)の酸化還元電位が正側にシフトしたことが確認された。

5 まとめ

-SCH₃基をもつマンガンポルフィリン抗酸化剤錯体や、酸化型の-S(O)CH₃基をもつマンガンポルフィリン抗酸化剤錯体の合成に成功した。また、-SCH₃基を1つ・PyCH₃⁺基に置き換えることで錯体に水溶性を与えることができた。-SCH₃基をもつマンガンポルフィリン抗

酸化剤において、-SCH₃基が酸化することで中心金属のマンガンの酸化還元電位を正にシフトさせることに成功した。

現在は、活性酸素種応答型抗酸化剤としての性質をさらに詳細に検討している。

「参考文献」

- 1) I. Batinic-Haberle, *et al.*, *Antioxid. Red. Sigal.*, 13 (2010) 877-918.
- 2) I. Batinic-Haberle, *et al.* *Inorg. Chem.*, 38 (1999) 4011-4022.
- 3) A. D. Adler, *et al.* *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 476-476.
- 4) I. Batinic-Haberle, *et al.* *J. Biol. Chem.*, 273 (1998) 24523-24528.
- 5) K. S. Ravikumar *et al.*, *Org. Syn., Coll. Vol. 11* (2009) 135-138.