

チオエーテルを活性酸素種の検出基とする 新規抗酸化剤の創製

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疾患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触媒的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ような機能性抗酸化剤の開発を目指している。

その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-SCH₃置換基をROSの検知に利用する、以下のスキームを考えた。すなわち、Fig. 1で示すように、このチオエーテル置換基に抗酸化触媒活性を示すマンガンポルフィリンを組み合わせる(1)。ROSが多く存在する環境下でチオエーテル-SCH₃基が酸化されると、スルホキシド-S(O)CH₃(2)やスルホン-S(O)₂CH₃(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。それに伴い、ポルフィリン中心のマンガン(II/III)酸化還元電位が1→2→3と正にシフトすることが期待される。一方、マンガンポルフィリンでは、マンガンの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おり(Fig. 2)^{1, 2)}、その結果1はROS存在下で2, 3へと変換されて活性化される。

このコンセプトを実証するため、実際にFig. 1に示す一連のマンガンポルフィリン1-3を合成し、性質を検討したので本報告で報告する。

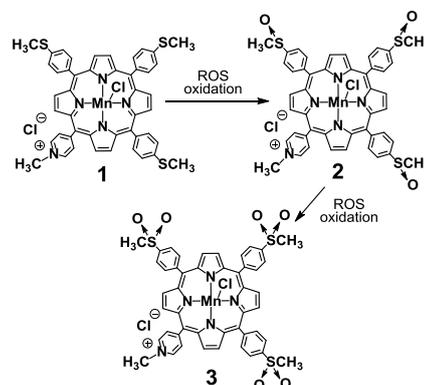


Fig. 1 チオエーテル-SCH₃をもつマンガンポルフィリンのROSによる活性化スキーム

2 実験

マンガンポルフィリン1-3の合成

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⁾を行い、クロマトグラフィー分離によってポルフィリン1aを得た。1aのピリジル-Py基を1,2-ジクロロエタン中でヨウ化メチルを用いてメチルピリジニオ-PyCH₃⁺基へと四級化して水溶性を付与し、酢酸マンガン四水和物を脱水N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)中で反応させ、カウンターアニオン交換⁴⁾を経てマンガンポルフィリン1を合成した。

1の-SCH₃基が-S(O)CH₃基や-S(O)₂CH₃基に酸化変換された活性型マンガンポルフィリン2及び3は次のように合成した。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で1aを過酸化水素で酸化して、-S(O)CH₃基をもつ2aを合成した。また、1aをm-クロロ過安息香酸で酸化して-S(O)₂CH₃基をもつ3aを合成した。2a, 3aから1aと同様に四級化、マンガン導入、カウンターアニオン交換を経て、2及び3を得た。

Development of Novel Antioxidants with
Reactive Oxygen Species-Responsive Thioether

Akira SAKAMOTO, Dai MASUI, Keigo FUGAMI and Tatro NAKAGAMA

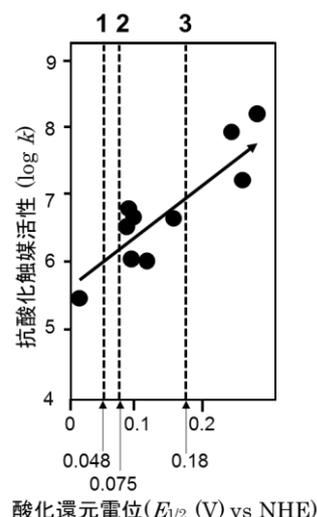
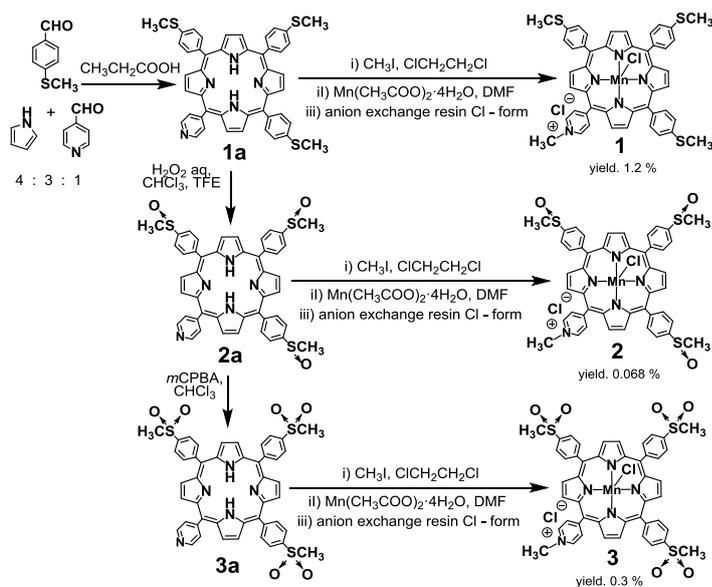


Fig. 2 人工抗酸化剤の抗酸化触媒活性と酸化還元電位の関係 (●文献1で示されている様々なマンガンポルフィリン抗酸化剤の値)

酸化還元電位測定

1 M過塩素酸テトラブチルアンモニウムを含むアセトニトリル電解液に、マンガンポルフィリン**1**、**2**、**3**をそれぞれ2 mMとなるように溶解した。その際、**2**のみ溶けにくいためDMSOを1滴加えた。作用電極にグラファイト、対極にPt、参照電極にAg/Ag⁺ (-0.19 V vs NHE)、スイープ速度は1 V・s⁻¹でサイクリックボルタンメトリー(CV)測定を行った。

3 実験結果および考察

マンガンポルフィリン**1-3**の合成

チオエーテル-SCH₃基をもつマンガンポルフィリン**1**や、酸化型の-S(O)CH₃基及びS(O)₂CH₃基をもつマンガンポルフィリン**2**、**3**の合成に成功した。それぞれESI-MS、UV-visから、それぞれ目的物が得られたことを確認した。

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

酸化還元電位測定

マンガンポルフィリン**1**、**2**、**3**のマンガン(II/III)の酸化還元電位をCVより求めた。マンガンの酸化還元電位($E_{1/2}$ (V) vs NHE)は**1**の+0.048 Vから**2**の+0.075 V、**3**の+0.18 Vへと正にシフトした。よって、設計の意図通り、チオエーテル-SCH₃がスルホキド-S(O)CH₃やスルホン-S(O)₂CH₃と酸化されることで、マンガン(II/III)の酸化還元電位が正側にシフトすることが示された。

5 まとめ

-SCH₃基をもつマンガンポルフィリン**1**や、その酸化型の-S(O)CH₃基及びS(O)₂CH₃基をもつマンガンポルフィリン**2**、**3**の合成に成功した。

これらの電気化学測定によりチオエーテル-SCH₃が酸化されていくに従って、マンガンの酸化還元電位が正にシフトしていくという当初の設計コンセプトが実証できた。

マンガンポルフィリン抗酸化剤では、マンガンの酸化還元電位が正にシフトすると抗酸化活性が高まることが知られているため、実際に**1**がROSを検出して触媒的活性を高めることが期待される。現在、**1-3**の抗酸化活性測定に向けて検討している。

「参考文献」

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