

研究テーマ

ラジカル化学に立脚した生命機能探索分子の創製

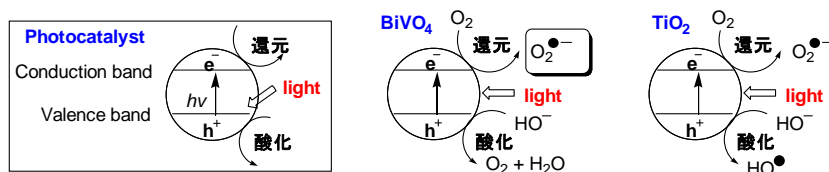
1. はじめに

現在、“ラジカル種”は、有機合成分野のみならず、環境や医療分野においても注目を集めている化学種です。私たちは、有機化学を専門としており、これまでにラジカルを活用した合成反応の開発研究を行ってきました。一般に、ラジカル種は、きわめて反応性が高く、不安定で短寿命です。そのため、その制御が難しく、有機合成や医療分野への利用という観点からも、未開拓な研究領域が多く残されています。私たちは、これまで行ってきたラジカル研究の知見を、生体関連ラジカルの研究にも生かせるのではないかと考え、本研究を始めました。今回、私たちは、特に、取り扱いが難しいと思われる低分子ラジカルに焦点を当て、研究を始めました。活性酸素には、ラジカル型と非ラジカル型が存在します。本研究では、ラジカル型活性酸素であるスーパーオキシドとチールラジカル、さらに、活性酸素ではありませんが、ビラジカル構造を有する三重項酸素に関する研究を展開しました。

2. 方法・結果・考察

はじめに、活性酸素の発生法としての光触媒の研究を行いました。光触媒は、光の照射により正孔(h^+)と励起電子(e^-)に分かれ、酸化部位と還元部位を提供します。しかし、一般に、光触媒を用いた場合には、様々な活性酸素が非選択的に発生するという問題点があります。そこで、光触媒を用いた活性酸素の選択的な発生法の開発に着手しました。その結果、今回は、私たちは、光触媒としてバナジウム酸ビスマス触媒を用いた場合、スーパーオキシドを選択的に与えることを見出しました。この結果は、酸化チタンがスーパーオキシドとヒドロキシラジカルを非選択的に与えることと、対照的です。この違いは、正孔(h^+)での酸化反応が異なっており、バナジウム酸ビスマス触媒においては、水すなわち OH^- が酸化され、酸素が発生していると考えられます。さらに、バナジウム酸ビスマス触媒には可視光領域でも働くという利点があります。

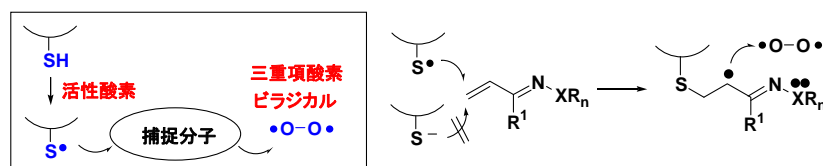
スーパーオキシドの選択的発生



スーパーオキシドの発生検出に関しては、ルミノールがスーパーオキシドと反応することを利用した化学発光プローブ法を活用しました。ルミノール化学発光強度を指標に、スーパーオキシド発生を比較したところ、酸化チタンより、バナジウム酸ビスマス触媒の方が、より効果的にスーパーオキシドを発生していることがわかりました。さらに、助触媒として銀を担持させた触媒が、高い活性を示すことも判りました。次に、ヒドロキシラジカルの発生検出に関しては、テレフタル酸を用いた蛍光法を活用しました。その結果、酸化チタンでは、ヒドロキシラジカルが経時的に発生してくることが判りました。一方、バナジウム酸ビスマス触媒では、銀を担持させた触媒、銀を担持させていない触

媒、いずれの場合も、ヒドロキシラジカルの生成が大きく抑制されていることがわかりました。銀のような金属微粒子の担持効果としては、電子移動による酸化部位との還元部位の分離効果などが考えられます。今後、フェノールがスーパーオキシドにより分解されることを参考に、捕捉分子として、二環性 σ -置換フェノールの反応を調べていきたいと考えています。この化合物の特徴は、 σ -置換基によるフェノキシラジカル中間体の安定性化と、二環構造による最終生成物の安定性化にあります。

次に、ラジカル捕捉分子の開発研究として、ラジカル型活性酸素の一つであるチールラジカルに着目した研究について報告します。チールラジカルは、生体内で、システインなどのチオール基の酸化により生成します。また、Ribonucleotide Reductaseでは、活性中心にチールラジカルが発生し、水素原子引き抜き反応を触媒していることが知られています。今回は、私たちは、このようなチールラジカルとピラジカル構造を有する三重項酸素を連続的に捕捉する分子の開発を行いました。一般に、共役カルボニル化合物は、Sラジカル（チールラジカル）とSマイナス（チオールアニオン）、いずれとも反応するという問題点があります。そこで、このカルボニル基を電子求引性の低いイミノ基に変えれば、Sマイナスのマイケル付加反応を抑制し、目的のラジカル反応を選択的に進行させることができるのではないかと考えました。さらに、生成するラジカル中間体は、イミノ基上のヘテロ原子により安定化され、寿命が延び、ピラジカル構造を有する三重項酸素と反応する可能性が高まります。そこで、共役オキシムエーテルイミン類を基本構造として捕捉分子の開発を試みました。



その結果、共役ケトン類ではイオン反応が優先して、単純なSマイナス付加体が生成するのに対して、共役オキシムイミン類では、目的の連続ラジカル捕捉反応が進行することがわかりました。さらに、このようなチールラジカルと三重項酸素の連続的な捕捉は、様々な共役イミン類で観測され、共役イミン構造は、一般性の高い捕捉分子の基本構造となることがわかりました。しかし、本反応の検討に、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを使用しているという問題点が残し、生体内での利用には適していません。そこで、最後に、チオールの空気酸化によりチールラジカルが発生することを期待し、ラジカル開始剤非存在下で、連続的捕捉反応を検討しました。その結果、反応の進行は遅いものの、目的の捕捉反応が進行し、生体内への適応の可能性が高まりました。今後は、水溶液中での利用を考え、ラジカル捕捉分子の水溶性の向上と、水溶媒中での酸素捕捉能の向上を目指して研究を続けていきます。

3. まとめ

今回、私たちは、取り扱いが難しいと思われるラジカル型活性酸素に焦点を当て、研究を行いました。その結果、光触媒としてバナジウム酸ビスマス触媒を用いた場合、スーパーオキシドを選択的に与えることを見出しました。さらに、ラジカル型活性酸素の一つであるチールラジカルとピラジカル構造を有する三重項酸素を連続的に捕捉する分子を開発しました。最後になりましたが、研究をご支援いただきました貴財団と、共同研究者の先生（神戸薬科大学：内藤猛章特別教授、宮田興子教授、上田昌史講師、兵庫医療大学・薬：甲谷繁講師、吉岡英斗助教）に感謝申し上げます。