

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08339

研究課題名(和文) 機能分子トレーサー創製のための高速付加環化反応による環状内炭素の¹¹C標識法研究課題名(英文) Intracyclic ¹¹C-Labeling via rapid cyclization of [cyano-¹¹C]cyano(hetero)arenes

研究代表者

張 周恩 (Zhang, Zhouen)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：00416207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自のPd(II)を介してボロン酸誘導体を前駆体とする[¹¹C]シアン化反応を開発し、多彩な構造を持つ[cyano-¹¹C]ニトリルの高効率合成を実現した。続き、該法で得られた[cyano-¹¹C]ニトリルを中間体とし、トリメチルシリルアジド又はdicyandiamideとの高速付加環化反応を経て、テトラゾール環とトリアジン環の環状内に¹¹Cを導入する革新的標識法を確立した。これら標識法は様々な官能基を持つ[cyano-¹¹C]ニトリル、[¹¹C]テトラゾールと[¹¹C]トリアジン化合物の高効率合成に幅広く応用できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

官能基許容性に優れた独創的[¹¹C]シアン標識法を開発した。該法で得られた[¹¹C-CN]ニトリルを放射性前駆体として、[¹¹C]tetrazole、[¹¹C]triazineなど代表的なヘテロ環の環内炭素の¹¹C標識を実現できた。これらの新規な標識法は、多彩な生体機能性分子や医薬品のPETトレーサー化へ応用ができる。本研究の成果には、基礎的な有機化学と標識化学に知見を与えるのみならず、生命科学研究で有効なPETトレーサーの開発が大きく推進されることで、PETイメージングを用いる病気早期診断と創薬マイクロドーズ研究、オーダーメイド医療など、幅広い応用研究に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We developed Pd(II)-mediated rapid ¹¹C-cyanation of (hetero)arylborons. This method showed excellent functional group tolerance and allowed for the preparation of various [¹¹C]cyano(hetero)arenes. On the basis of this invention, we further developed synthetic methods for a wide range of [¹¹C]5-aryltetrazoles and [¹¹C]2,4-diamino-6-aryl-1,3,5-triazines via rapid cyclization of [cyano-¹¹C]cyano(hetero)arenes with trimethylsilyl azide (TMSN₃) or dicyandiamide, respectively.

研究分野：創薬化学

キーワード：PETイメージング 環状内炭素の¹¹C標識法 [¹¹C]テトラゾール [¹¹C]トリアジン [¹¹C]シアン標識法 芳香族ホウ素化合物 Pd錯体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

陽電子放射断層撮像 (PET) は生理機能や病態画像診断、創薬マイクロドーズ研究などに極めて有効な分子イメージング技術である。該技術を広く活用するために、多彩な機能性分子の PET トレーサー化がますます重要になっている。短い半減期を有する陽電子放射核種を機能分子に高速導入できる手法がまだ限定されているため、PET トレーサーの開発は容易ではない。今までほとんどの PET トレーサーは、脂肪鎖もしくは芳香族環上の置換基に ^{11}C メチル基、 ^{11}C カルボニル基、又は ^{18}F フルオロ基を導入することで合成されたものである。多様な PET トレーサーを開発するために、環状化合物の環内炭素の ^{11}C 標識法が強く望まれる。近年、 ^{11}C ヒ素イリド ($[\text{Ph}_3\text{As}^+-^{11}\text{C}_2^-]$)、 ^{11}C CH_3NO_2 、 ^{11}C CH_2O を放射性前駆体として用い、環化反応を経て環内炭素を ^{11}C 標識した ^{11}C indole、 ^{11}C benzenes、 ^{11}C atipamezole が報告された。これらの報告は環状内炭素を ^{11}C 標識した先駆的な研究であるが、汎用的な標識法には至らなかった。実用的な環内炭素 ^{11}C 標識法の創出には、革新的な高速環化反応の開発が必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究はボロン酸誘導体を前駆体とする官能基許容性に優れた ^{11}C シアン標識法を開発し、多彩な構造を持つ ^{11}C -CN ニトリルの高効率合成を実現する。続き、得られた ^{11}C -CN ニトリルを中間体として活かし、テトラゾール環とトリアジン環の環内に ^{11}C を導入する高速付加環化反応を開発する。これら代表的なヘテロ環の環内炭素の ^{11}C 標識法を開拓し、多彩な PET トレーサーの高効率創出に貢献したい。

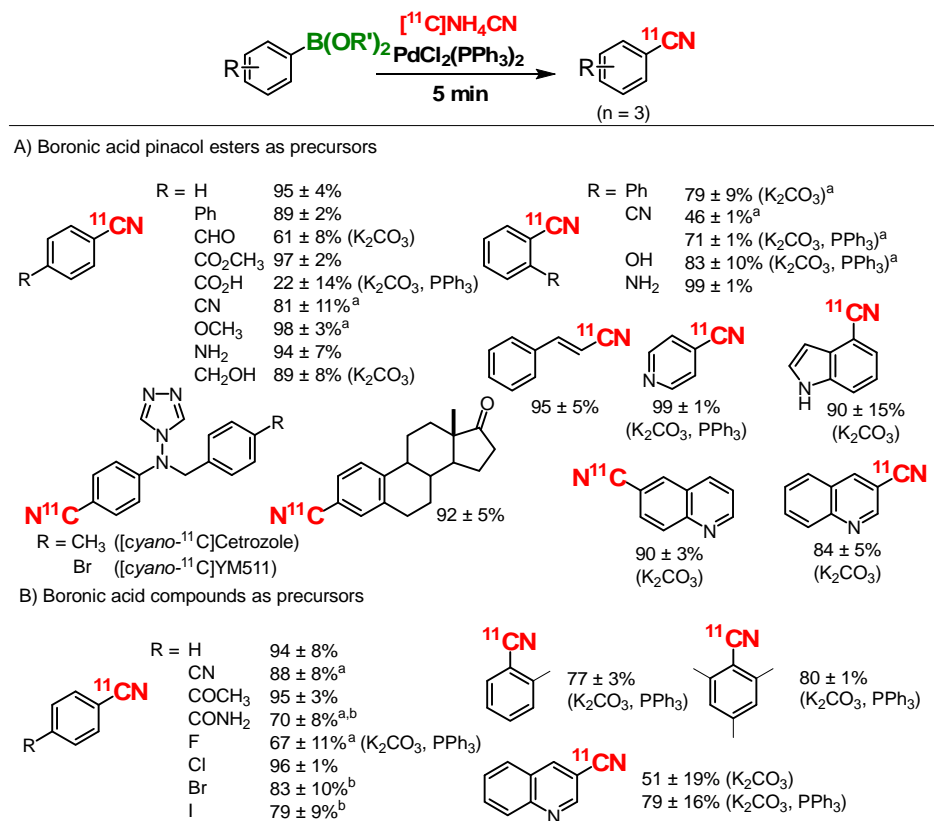
3. 研究の方法

(1) 本研究の C-11 標識実験は、我々最近開発した ^{11}C シアン合成装置を利用する。サイクロトロンから製造した ^{11}C メタンはアンモニア・ヘリウムガスと混ぜて、900 予熱したプラチナワイヤーの石英管を通して、 ^{11}C シアン化アンモニウム (^{11}C NH_4CN)・ガスに変換する。該 ^{11}C シアン化アンモニウム・ガスはアリールボロン酸誘導体と $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を含有する反応容器にバブリングし、100 で 5 分間加熱し、 ^{11}C -CN ニトリルに生成する。(2) 以上 ^{11}C -CN ニトリルの反応容器に TMSN_3 と BuSnO_2 を添加して、200 で 5 分間加熱して、 ^{11}C テトラゾールを生成する。(3) 一方、以上 ^{11}C -CN ニトリルの反応容器に dicyandiamine と K_2CO_3 を添加して、180 で 5 分間加熱して、 ^{11}C トリアジンを生成する。以上の生成物 ^{11}C -CN ニトリル、 ^{11}C テトラゾール、と ^{11}C トリアジンの ^{11}C NH_4CN に対する放射性化学転換率 (RCY) は、各反応溶液の Radio-HPLC の分析結果より得られる。

4. 研究成果

(1) ボロン酸誘導体を前駆体とする官能基許容性に優れた ^{11}C シアン標識法の開発

Table 1. Pd(II)-Mediated Rapid ^{11}C -Cyanation of (Hetero)Arylborons with ^{11}C NH_4CN



^aReactions were conducted at 110 °C. ^b40 μmol of boronic acids were used.

芳香族ニトリル類化合物は中枢疾患の医薬品やその候補化合物によく見られる基本的な骨格であり、それらに対応する PET プローブ合成法の開発は重要な課題である。すでに ^{11}C シアノ化法として、芳香族ヨウ化物もしくは臭化

物を前駆体として用い、パラジウム錯体もしくは銅錯体の存在下、 $[^{11}\text{C}]$ シアン化物イオンを作用させる手法が知られている。しかしこの手法は一般に $150\text{ }^\circ\text{C}$ 以上の高温条件が不可欠であり、複雑な構造を持つ生物活性化合物への適用は限定的である。またハロゲン化物を前駆体とするため、ハロゲンを含む生物活性化合物への $[^{11}\text{C}]$ シアン標識は原理的に不可能である。これらの課題を解決するため、芳香族ボロン酸誘導体を前駆体とする官能基共存性の高い $[^{11}\text{C}]$ シアノ化反応を開発した。本手法は、ハロゲン、水酸基、フェノール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、エステル、アミノ基、アミド、シアノ基など様々な官能基を持つ芳香族ボロン酸誘導体 (Table 1) に適用でき、 $[^{11}\text{C}]\text{NH}_4\text{CN}$ に対す放射性化学転換率 (RCY) は高いでした。さらにアロマターゼ拮抗剤として知られる YM511 や Cetrozole などの $[^{11}\text{C}]$ シアン化物イオンによる ^{11}C -標識も達成した。特に YM511 など臭素/ヨウ素原子を持つ化合物であり、従来法では原理的に合成ができない。この結果は、今回開発した手法の優位性を示しているものと考えている。

(2) $[^{11}\text{C}]$ テトラゾール環の環状内炭素の ^{11}C 標識法の開発

代表的なヘテロ環の一つであるテトラゾール環は、生体機能性分子によく見られている。創薬分子設計の際も、テトラゾール環をカルボン酸などのバイオ・イソスターとしてよく利用されている。ここでは、以上独自の $[^{11}\text{C}]$ シアン標識法で得られた $[^{11}\text{C}]\text{-CN}$ ニトリルを中間体として、 TMSN_3 との [2+3] 高速付加環化反応を開発し、 $[^{11}\text{C}]$ テトラゾール環の環状内炭素の ^{11}C 標識法を確立した。本手法は、ハロゲン、水酸基、エステル、アミノ基、ヘテロ環など様々な官能基を持つ $[^{11}\text{C}]$ テトラゾールの標識合成を応用できる。また、セレコキシブの analogu である COX-2 拮抗剤 $[^{11}\text{C}]\text{CC-33}$ (Table 2, entry 15) を新規な COX-2 のイメージング・トレーサーとして高効率で創製した。

Table 2. One-Pot Synthesis of $[^{11}\text{C}]$ Tetrazoles from (Hetero)Arylborons.

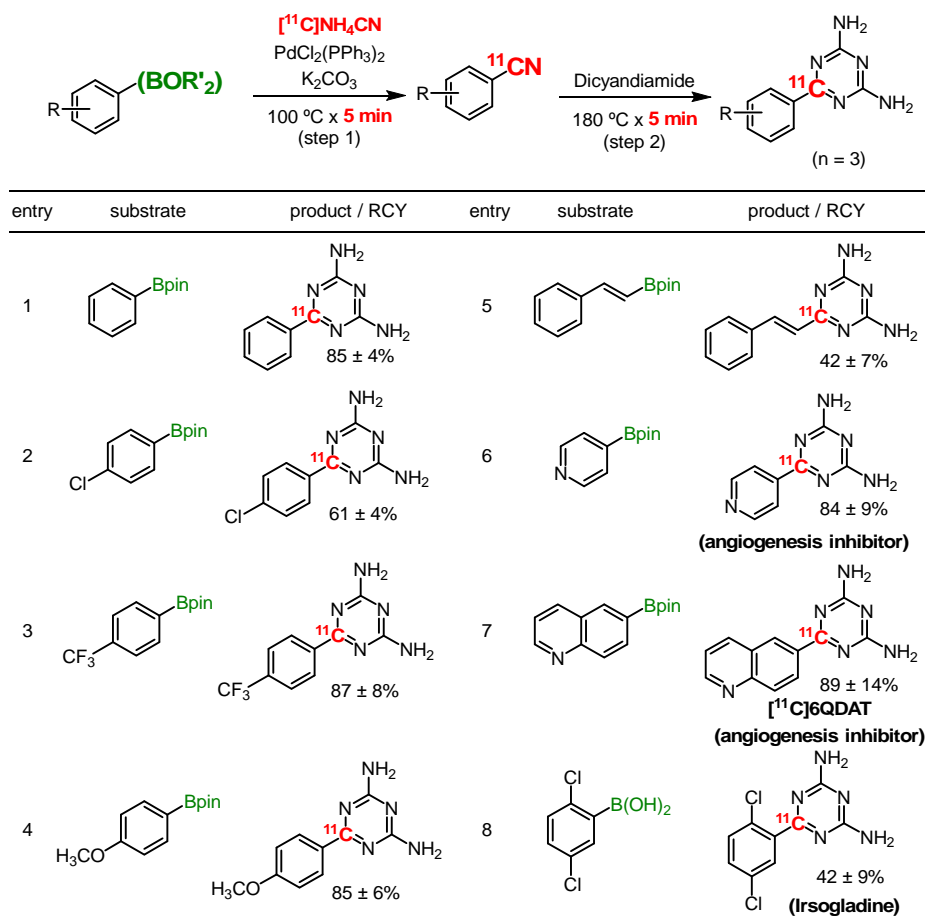
entry	substrate	product / RCY	entry	substrate	product / RCY
1		 95 ± 2% ^a 81 ± 14% ^b	9		 70 ± 4% ^b
2		 84 ± 13% ^a	10		 83 ± 3% ^b
3		 90 ± 4% ^a	11		 68 ± 22% ^b
4		 45 ± 11% ^a 67 ± 7% ^b	12		 78 ± 7% ^b
5		 42 ± 14% ^c	13		 95 ± 4% ^b
6		 96 ± 1% ^b	14		 57 ± 11% ^{c,d}
7		 59 ± 11% ^{b,d}	15		 81 ± 4% ^b (COX-2 inhibitor, $[^{11}\text{C}]\text{CC-33}$)
8		 93 ± 1% ^b			

^aCyclization at 190°C , ^bcyclization at 200°C , ^ccyclization at 250°C ; ^dcyclization for 10 min.

(3) ^{11}C トリアジン環の環状内炭素の ^{11}C 標識法の開発

以上独自の ^{11}C シアン標識法で得られた ^{11}C -CN]ニトリルを中間体として、dicyandiamine との高速付加環化反応を経て、 ^{11}C トリアジン環の環状内炭素の ^{11}C 標識法も開発した。本手法は、ハロゲン、エステル、ヘテロ環など様々な官能基を持つ ^{11}C トリアジン環の標識合成を応用できる。また、機能性トレーサーをして、胃潰瘍治療剤 Irsogladine やがんの新生血管 inhibitor など ^{11}C -標識合成も実証した (Table 3)。

Table 3. One-Pot Synthesis of ^{11}C Triazines from (Hetero)Arylborons



結論：本研究はPd(II)を介してボロン酸誘導体を前駆体とする官能基許容性に優れた ^{11}C シアン標識法を開発し、多彩な構造を持つ ^{11}C -CN]ニトリルの高効率合成を確立した。該法で得られた ^{11}C -CN]ニトリルを中間体として、TMSN₃もしくはdicyandiamineとの高速付加環化反応を経て、テトラゾール環とトリアジン環の環状内に ^{11}C を導入する革新的標識法を実現した。更に、[cyano- ^{11}C] Cetrozole、[cyano- ^{11}C]YM511、 ^{11}C CC-33、 ^{11}C Irsogladineなど機能性トレーサーの創製応用も実証した。本環状化合物環内炭素の ^{11}C -標識戦略は、多彩なPETトレーサーの高効率創出に貢献できる。今後、pyridineとimidazolineなど環状構造の環内炭素 ^{11}C 標識の研究にも参考できると思います。

<引用文献>

1. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya*; Palladium-Mediated Rapid ^{11}C -Cyanation of (Hetero)Arylborons; *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2018**, 16, 7711–7116.
2. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya*; Palladium(II)-Mediated Rapid ^{11}C -Cyanation of Aryl Borons: a General Method for the Synthesis of PET Tracers with a [cyano- ^{11}C]Cyanoarene Structure; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2017**, 60, S45.
3. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya; Facile Radiosyntheses of ^{11}C Tetrazoles and ^{11}C Triazines from (Hetero)Arylborons; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2019**, 62, S243.
4. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya; Palladium/Copper-mediated Rapid ^{11}C -Cyanation of (Hetero)arylstannanes; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2019**, 62, S48.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zhang Zhouen, Niwa Takashi, Watanabe Yasuyoshi, Hosoya Takamitsu	4. 巻 16
2. 論文標題 Palladium(ii)-mediated rapid 11C-cyanation of (hetero)arylborons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7711~7716
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c8ob02049c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Zhouen Zhang
2. 発表標題 Palladium(II)-mediated 11C-Cyanation of (Hetero)Arylborons and its Application
3. 学会等名 A3 Foresight Program Seminar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 General and efficient methods for the radiosyntheses of [11C]tetrazoles and [11C]triazine from (hetero)arylborons
3. 学会等名 The 10th China-Japan-Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (CJKSRS 2018)（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 3.Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Palladium(II)-mediated rapid 11C-cyanation of (hetero)arylborons and (hetero)arylstannanes
3. 学会等名 A3 Foresight Program Meeting 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 4. Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Rapid 11C-Cyanation of (Hetero)arylstannanes Mediated by Combined Use of Pd and Cu Complexes
3. 学会等名 The 99th CSJ Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Facile Synthesis of 5-Aryl[11C]tetrazoles via Palladium(II)-Mediated Rapid 11C-Cyanation of (Hetero)Arylborons
3. 学会等名 12th Annual Meeting of the Japanese Society for Molecular Imaging
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Palladium-Mediated Rapid 11C-Cyanation of (Hetero)Arylborons and its Application for Syntheses of 11C-Labeled PET Tracers
3. 学会等名 The 4th RIKEN-Karolinska Institutet-SciLifeLab Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zhouen Zhang
2. 発表標題 Molecular imaging
3. 学会等名 International Symposium on Smart Brain Medical Informatics and Engineering 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zhouen Zhang, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Facile Syntheses of PET Radiotracers [¹¹ C]Tetrazoles and [¹¹ C]Triazines by Utilizing Palladium-Mediated ¹¹ C-Cyanation of (Hetero)Arylborons
3. 学会等名 2018年日本化学年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 張周恩、丹羽節、渡辺恭良、細谷孝充
2. 発表標題 Palladium(II)-Mediated Rapid C-[¹¹ C]Cyanation of Arylboron Compounds with Various Functional Groups Applicable to the Synthesis of PET Imaging Tracers
3. 学会等名 11th Annual Meeting of the Japanese Society for Molecular Imaging
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 張周恩、丹羽節、渡辺恭良、細谷孝充
2. 発表標題 Palladium(II)-Mediated Rapid C-[¹¹ C]Cyanation of Arylborons
3. 学会等名 第13回中国放射線薬物と標識化合物学術交流会(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 張周恩、丹羽節、渡辺恭良、細谷孝充
2. 発表標題 パラジウム錯体を用いるアリールボロン酸誘導体の ¹¹ C-シアノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会(2017)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	細谷 孝充 (Hosoya Takamitsu) (60273124)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授 (12602)	