

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10383

研究課題名(和文)炭素11標識ヘテロ環化合物の合成とその動態解析

研究課題名(英文) Synthesis of C11-labelled heterocyclic compounds and analysis of those pharmacokinetics

研究代表者

石井 英樹 (ISHII, HIDEKI)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員

研究者番号：80425610

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)： $^{11}\text{C}$ 二酸化炭素を $^{11}\text{C}$ 一酸化炭素に変換後、Pd触媒を用いた炭素-炭素結合反応で $^{11}\text{C}$ メチルエステル基( $^{11}\text{C}02\text{Me}$ )を種々のボウ素化合物に導入し、この $^{11}\text{C}02\text{Me}$ 基をルイス酸触媒下でヘテロ環に変換する反応を検討した。その結果、トリメチルアルミニウム( $\text{AlMe}_3$ )存在下でジアミンと反応させることで $^{11}\text{C}$ イミダゾリン環を構築することに成功した。しかし $\text{AlMe}_3$ は加水分解後大量の不溶物が生成するため自動合成装置では目的物の分離が艱難であった。そこで様々なルイス酸を検討した結果、チタン系ルイス酸を用いると効率よく、分離も容易であり、本手法を用いて種々のイミダゾリン環の構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果はエステル基を簡便にヘテロ環に変換する手法の開発であり、チタン系化合物を用いた変換反応はこれまで報告例がなく新規の手法の開発として学術的な意義は高いと言える。また本手法は炭素11標識エステル類を簡便にヘテロ環に変換するものであり、今後本手法を用いた新規のPETプローブの開発が大いに期待され、診断や治療に役立つPETプローブの開発にも貢献することが期待でき社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Lewis acid mediated transformation of  $^{11}\text{C}$ -methyl esters to heterocycles has investigated. Firstly, we succeeded the construction of imidazoline by reaction with  $^{11}\text{C}$ -methyl ester and ethylenediamine in the presence of trimethyl aluminum as a Lewis acid ( $\text{AlMe}_3$ ). However after worked up of the reaction,  $\text{AlMe}_3$  generated large amount of insoluble matter which is difficult to purify imidazoline using auto-synthesizer. Thus, we examined another Lewis acids. Finally, we found that titanium-based Lewis acid is worked well to give good yield of imidazolines and to generate much less amount of insoluble matter.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素11 PET イミダゾリン環  $^{11}\text{C}$ 一酸化炭素 ルイス酸

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、陽電子放射線断層撮影 (PET) を行える施設が日本に 400 か所近くまで増え、日本のどこでも PET が使える時代になった。PET 用のプローブ開発も世界中で活発に行われ数多くの新規 PET プローブが開発されているが FDG を凌ぐような PET プローブはいまだ開発されていない。その一番大きな要因は PET プローブの開発は半減期の関係上、限られた種類の前駆体を用いて短時間で行わなければならない、そのため通常の有機合成で行える反応の一部しか適用されないからである。この現状を打破し、より多様な反応を適用可能にすることが今後の PET プローブ開発において重要な課題である。申請者はこれまでサイクロトロンから回収される PET プローブ前駆体である  $^{11}\text{C}$  二酸化炭素 ( $^{11}\text{CO}_2$ ) をモリブデンカラムで  $^{11}\text{C}$  一酸化炭素 ( $^{11}\text{CO}$ ) に変換後、パラジウム触媒を用いた結合反応で  $^{11}\text{C}$ -メチルエステル基 ( $^{11}\text{CO}_2\text{Me}$ ) をいろいろな化合物に導入する反応に成功している。<sup>1</sup>

また、 $^{11}\text{CO}_2\text{Me}$  をアンモニアと加熱反応させることで簡便に  $^{11}\text{C}$ -アミド基 ( $^{11}\text{CONH}_2$ ) に変換することにも成功した。しかしこの反応ではすべてのエステル体を短時間でアミド体に変換することは出来なかった。さらにエステルをエチレンジアミンで処理するとイミダゾリン環が構築されることも見出した (未発表) が、これも基質特異的でありすべての化合物には適用できなかった。これらアミド化およびイミダゾリン環の構築がすべての化合物に適用可能となればより多くの新規 PET プローブの合成が可能となり、特に  $^{11}\text{C}$  標識されたヘテロ環の構築例はまだ少ないことから、早急に実用化すべき課題だと考えた。そこで様々な条件検討を重ねた結果、ルイス酸存在下でエステル類をアミンと処理すれば比較的温和な条件で、短時間でかつ基質特異性なくイミダゾリン環の構築可能であることが判った。従って本反応をこれまで合成した  $^{11}\text{CO}_2\text{Me}$  誘導体に適用すれば、様々な  $^{11}\text{C}$  標識イミダゾリン化合物の構築が可能と考えられる。またこの反応はエチレンジアミンの代わりにエタノールアミンや 2-アミノエタンチオールを用いることでそれぞれ対応するオキサゾリン環やチアゾリン環の構築も可能であると考えられ、本反応が成功すればより多様な PET プローブの構築が可能となることが期待された。

### 2. 研究の目的

PET プローブ核種は半減期が短く (炭素 11 ( $^{11}\text{C}$ ): 20.38 分、フッ素 18 ( $^{18}\text{F}$ ): 109.8 分) かつサイクロトロンから回収される化学形は限定されており ( $^{11}\text{C}$  は:  $^{11}\text{CO}_2$  もしくは  $^{11}\text{CH}_4$ 、 $^{18}\text{F}$  は  $^{18}\text{F}$  もしくは  $^{18}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$ ) PET プローブ合成は限られた時間と化学形を駆使して行わなければならない。特にすべての有機化合物に含まれる炭素はその一か所を  $^{11}\text{C}$  に置き換えればすべての有機化合物が PET プローブとなることからその有用性は計り知れないと言える。しかし前述したように限られた化学形と限られた半減期から PET プローブの標識前駆体としては  $^{11}\text{CO}_2$  より効率よく変換可能な  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  が多用されており、従って合成可能な PET プローブも限定的になってしまっている。申請者はこの現状を打破すべく  $^{11}\text{CO}_2$  を還元し  $^{11}\text{CO}$  にした後、Pd 触媒下でホウ素化合物反応させ、 $^{11}\text{CO}_2\text{Me}$  基を導入する反応を開発した。今回この  $^{11}\text{CO}_2\text{Me}$  基をルイス酸触媒下でジアミン類、エタノールアミン、2-アミノエタンチオールと反応させれば、それぞれ対応するイミダゾリン環、オキサゾリン環やチアゾリン環などの  $^{11}\text{C}$  標識ヘテロ環の構築が可能となるのではと考えた。<sup>2,3</sup> この変換が可能となればこれまで合成が行われていなかった新規の PET プローブの開発への有効な手段の提供が可能となる。これが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

図 1 に示すキノリンエステルは 65 でエチレンジアミンと加熱するだけでイミダゾリン環を形成した。しかしこの反応は基質特異性がかなり高く他のエステル体では反応が進行しなかった。そこでより多くのエステル体をイミダゾリン環に変換する条件を見出すため、まずフェニルボロン酸エステルをモデル化合物とした条件検討を行う (図 2)。

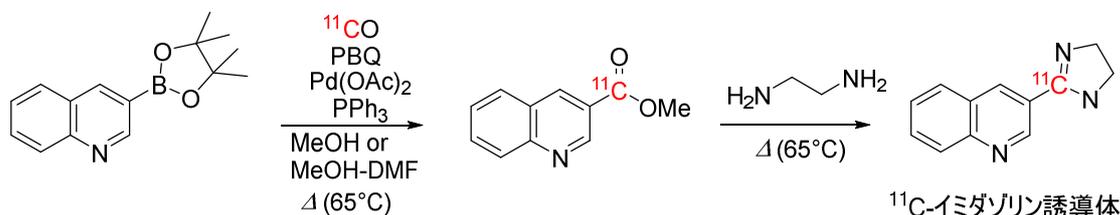


図1. ボロン酸エステルから  $^{11}\text{C}$ -イミダゾリン環の構築

$^{11}\text{C}$ -標識イミダゾリン環は 2003 年に Roeda 等によって初めて合成が報告されている (図 3)。<sup>4</sup> その反応は  $^{11}\text{C}$ -標識 2-ナフタレンカルボン酸をエチレンジアミン塩酸塩と 300 で 10 分間加熱

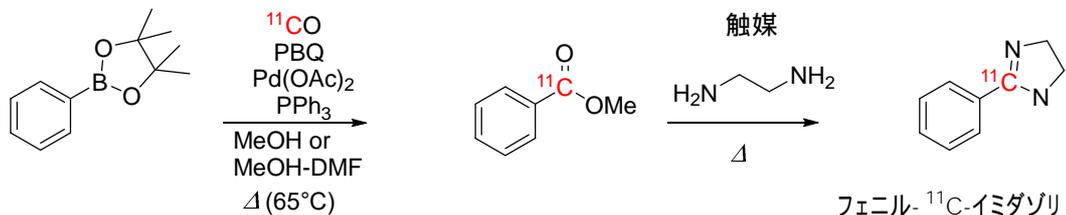


図2. フェニルボロン酸エステルからフェニル <sup>11</sup>C-イミダゾリン環への変換するものであり、反応温度が高すぎるため他の基質への応用が出来ない。また反応時間が <sup>11</sup>C の 0.5 半減期と長いから 2 段階の反応であることから実用的ではない。本研究ではより温和で短時間で効率よく進行する条件を見出し、より多くのエステルをイミダゾリン環に変換することを旨とする。

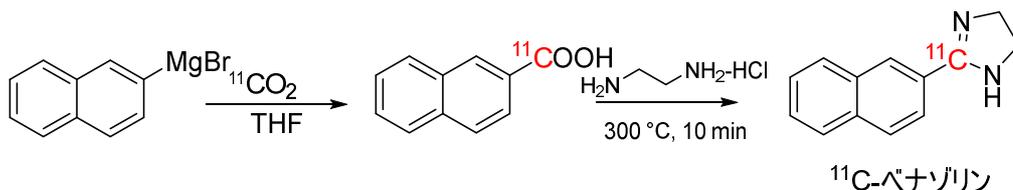


図3. <sup>11</sup>C-ペナゾリンの合成

また一般にアリール化合物に比べ反応性が低下すると考えられるシンナミルエステル類やさらに反応性の劣るアルキルエステルに対してもイミダゾリン環の構築が可能か上記でのベストコンディションを中心に検討を指す。

さらに <sup>11</sup>C-アリールエステルを様々なルイス酸とエタノールアミンまたは 2-アミノエタノールと反応させ相当する <sup>11</sup>C 標識オキサゾール環誘導体およびチアゾール環誘導体の合成を目指す。

上記で合成したヘテロ環を続く酸化反応<sup>5</sup>でヘテロ芳香環化し <sup>11</sup>C 標識イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環の合成を目指す。

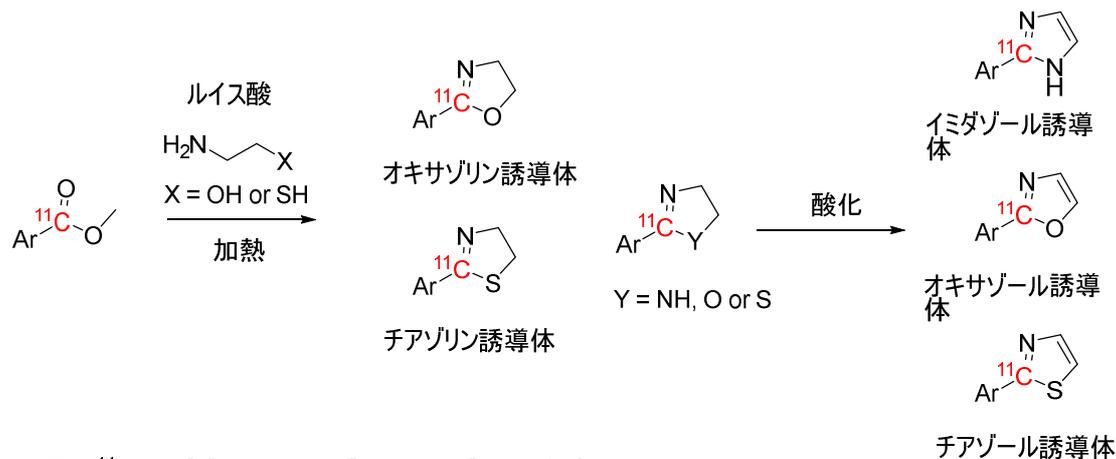


図4. <sup>11</sup>C-イミダゾール、オキサゾール、チアゾールの合成

また研究が順調に進行した場合ジアミノベンゼン類、2-アミノフェノール類、および2-アミノベンゼンチオール類を用いて上記と同様の反応を行い、<sup>11</sup>C 標識ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾールやベンゾチアゾール環骨格の構築を目指す。

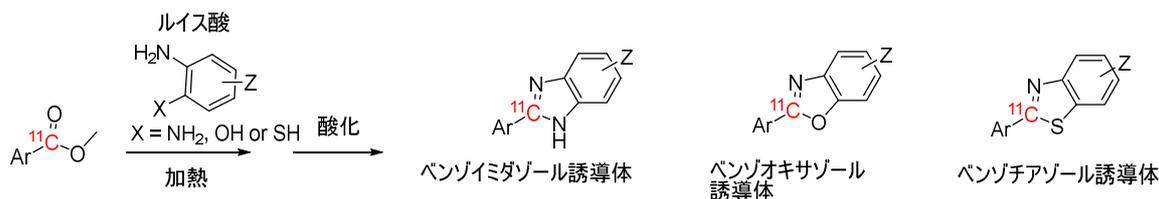


図5. <sup>11</sup>C-ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールの合成

#### 4. 研究成果

まず安息香酸メチルを用いて、エチレンジアミンと酸またはルイス酸触媒存在下での反応を検討した。トルエンを溶媒として酸またはルイス酸触媒(比較的取り扱いが容易であるものを選定)

として p-トルエン sulfonate、カンファースルホン酸、硫酸、塩酸および塩化アルミ、塩化鉄、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化スズなどを使用し、5 分間リフラックスさせたがどの触媒もイミダゾリン化合物を効率よく生成することはなかった。そこで、不安定ではあるが反応性の高いトリメチルアルミニウムを用いたところ図に示すように 5 分間の反応でイミダゾリン環の形成が確認された (図 6)。

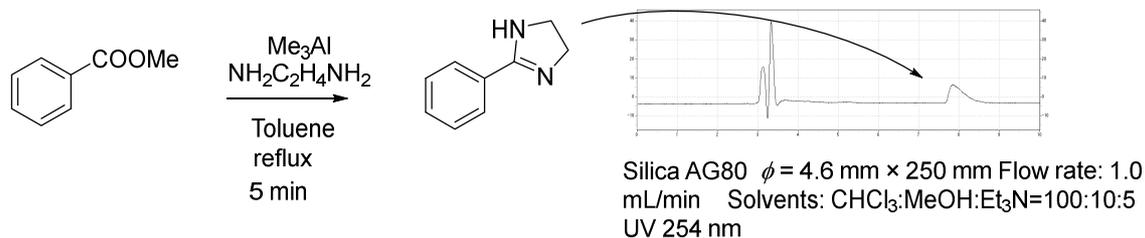


図6. 安息香酸エステルからイミダゾリン環の構築

そこでこの反応をボロン酸エステルと  $^{11}\text{C}$  との反応に適用し、 $^{11}\text{C}$  標識イミダゾリン環の合成を行った。 $^{11}\text{C}$  標識エステルの合成に用いた、パラジウム試薬、ホスフィン、キノンを除去することなく溶媒のみ減圧加熱で除去した後、新たにトリエチルアミンとエチレンジアミンの 1:1 トルエン溶液を加え 5 分間還流させることで  $^{11}\text{C}$  標識イミダゾリン環を構築することができた (図 7)。

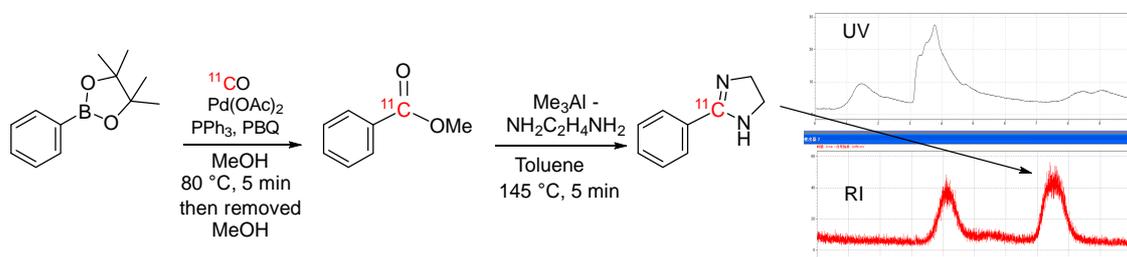


図6. ボロン酸エステルから  $^{11}\text{C}$ -イミダゾリン環の構築

この手法はイミダゾリン受容体リガンドのベナゾリンや FTIMD の  $^{11}\text{C}$  標識体の合成にも適用可能であった (図 8)。

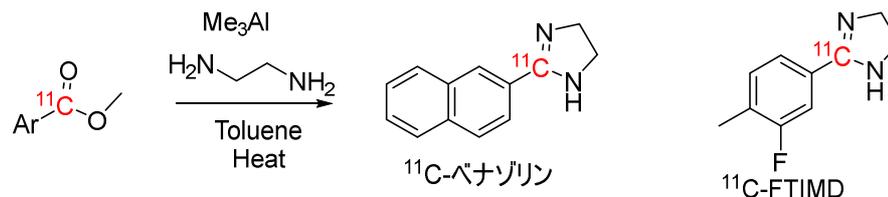


図8.  $^{11}\text{C}$ 標識ベナゾリンおよび FTIMDの合成

しかしトリメチルアルミニウムでは反応終了後に残った触媒を水で処理すると多量の不溶物を生成し、自動合成装置を用いた HPLC での分取を困難にする欠点があった。そこで種々条件を検討した結果、HPLC のインジェクターの直前にシリカゲルの SPE カラムを使った不溶物の除去システムを設置することで標識化合物の自動合成に一旦目途が立ったが、しばしば激しく水と反応するため SPE カラムでは除去しきれずにその後の分離も失敗する場合もあり、自動合成装置での合成には不向きであり、より温和なルイス酸の探索が必須となった。

トリメチルアルミの反応性として酸素に対する高い親和性が挙げられることがしばしばある。そこで同じく酸素に対する親和性があり、温和なルイス酸性を示すチタンアルコキシドを用いた反応を検討した。その結果、チタン(IV)テトライソプロポキシドを用いると比較的温和な条件で後処理が可能であり、自動合成装置での分離にも問題ないことが判った。

これまでエステルからイミダゾリン環を構築する反応でチタン系のルイス酸を用いた報告例はない。そこで様々なエステルを用いてイミダゾリン環への変換を検討した (図 9)。また同様にボロン酸エステルからの標識反応も行った (図 9)。

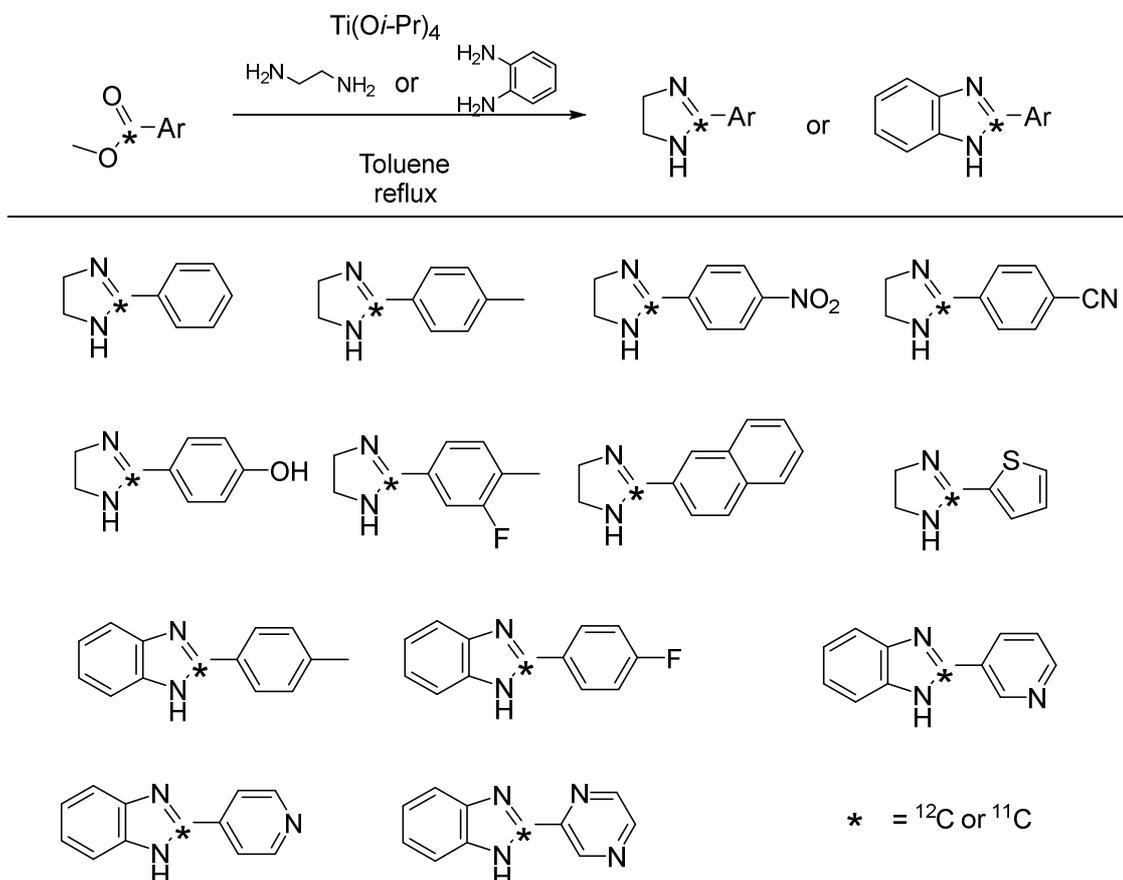


図9. チタン(IV)テトライソプロポキシドを用いたイミダゾリンの合成

図 9 に示すように本反応はエチレンジアミンだけでなく、ジアミノベンゼンでも問題なく進行した。

以上のように本研究ではチタン(IV)テトライソプロポキシドを用いたエステル類のイミダゾリン、およびベンゾイミダゾリン環への新規の変換反応の開発に成功した。また  $^{11}\text{C}$  標識体での変換も成功した。反応の適用限界や変換効率については再現性を確認後、学術論文にて報告予定である。

< 参考文献 >

- Hideki Ishii, Katsuyuki Minegishi, Koutaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang, "Pd(0)-mediated [ $^{11}\text{C}$ ]carbonylation of aryl and heteroaryl boronic acid pinacol esters with [ $^{11}\text{C}$ ]carbon monoxide under ambient conditions and a facile process for the conversion of [carbonyl- $^{11}\text{C}$ ] esters to [carbonyl- $^{11}\text{C}$ ]amides", *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1588-1596.
- Gunter Neef, Ulrich Eder, Gerhard Sauer, "One-Step Conversions of Esters to 2-Imidazolines, Benzimidazoles, and Benzothiazoles by Aluminum Organic Reagents", *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2824-2826.
- Hana Matsushita, Sang-Hyeup Lee, Meyoungju Joung, Bruce Clapham, Kim D. Janda, "Smart cleavage reactions: the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from polymer-bound esters", *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 313-316.
- Roeda, D., Hinnen, F., Doll, F. "Radiosynthesis of a 2-substituted 4,5-dihydro-1H-[2- $^{11}\text{C}$ ] imidazole: The I<sub>2</sub> imidazoline receptor ligand [ $^{11}\text{C}$ ] benzoline" *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1141-1149.
- David R. Williams, Patrick D. Lowder, Yu-Gui Gu, Dawn A. Brooks, "Studies of Mild Dehydrogenations in Heterocyclic Systems" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331-334.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------