

研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2007～2010  
課題番号：19790028  
研究課題名(和文) オキサゾリン基を活用したフッ素<sup>18</sup>F標識GABA、アミノ酸、および乳酸の合成  
研究課題名(英文) Synthesis of <sup>18</sup>F-labeled GABA, amino acids, and lactic acids by using oxazoline precursors  
研究代表者  
土居 久志 (Doi Hisashi)  
独立行政法人理化学研究所・分子イメージング標識化学研究チーム・チームリーダー  
研究者番号：00421818

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、生体分子、生理活性、脳神経、放射線

### 1. 研究計画の概要

生体丸ごとの分子イメージングを可能とする PET (陽電子放射断層画像撮影法) は、化学・生物学・物理学・工学・薬学・医学が連携した学際研究であり、ラットやサルを用いた薬理学評価を経て、最終的には生命科学の究極目標であるヒトの臨床・診断を目的とするものである。PET 研究の根幹を成すものは生物活性有機化合物の標識化 (PET トレーサー化) であり、有機化学者による効果的な標識反応の開発は急務の課題である。本研究では、これまで不可能とされてきた GABA、アミノ酸、および乳酸の <sup>18</sup>F-標識 PET トレーサー化を目指すこととした。

### 2. 研究の進捗状況

アラニン等のアミノ酸の PET トレーサー化を実現するためにその前駆体となるオキサゾリン化合物の合成を行ってきた。現在、PET 放射性条件下において本前駆体を用いた <sup>11</sup>C および <sup>18</sup>F-標識アラニンの合成を検討中である。実のところ、本反応は厳密な無水条件下で行わなければならないのであるが、これを PET 放射性条件下で行うには様々な問題点が浮上してきており、現在、合成化学的および機器操作的手法による解決法を探っているところである。また、当初の予想以上に、当研究施設において [<sup>18</sup>F] フッ素化反応の研究環境の整備 (<sup>18</sup>F-放射化学実験が安全に実施できるように遠隔操作型合成装置の導入や機器調整など) が予算的に難しく遅れているため、思考をこらして、無水条件を必要としない [<sup>18</sup>F] ハロゲン化フルオロメタン (<sup>18</sup>FCH<sub>2</sub>X) を用いた Pd 触媒による *α*-[<sup>18</sup>F] フルオロメチル化反応の開発を本件と並行して行っている。本反応開発の方は順調に進んで

おり、新たに開発した Pd 触媒存在下にピナコールボラン置換安息香酸を用いたモデル反応では 15 分の反応時間で目的の [<sup>18</sup>F] フルオロメチル化体を高収率で得ることができると見いだしている。そこで、現在、本件で確立した高純度の [<sup>18</sup>F] フルオロヨードメタンあるいは [<sup>18</sup>F] フルオロプロモメタンを用いた [<sup>18</sup>F] フルオロアラニンや *α*-[<sup>18</sup>F] フルオロメチル GABA の合成に展開しているところである。なお、*α*-メチル GABA は、GABA 受容体のアゴニストであり、重要な PET トレーサーとなりうるものである。

### 3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

(理由)

通常の有機合成化学で行われる無水条件下での反応が、PET 放射性条件下においては当初の計画以上に困難を伴っていることがあげられる。とくに、PET トレーサーの合成は遠隔操作でロボット (標識用合成装置) を駆使して化学合成 (標識化学) を行うので、厳密な無水条件 (精密有機合成) を実現することは難しかったからである。これまでに、<sup>18</sup>F-標識化学実験が安全に実施できるように標識用合成装置の機器調整、ならびに、本装置を用いたオキサゾリンの標識反応の検討を行ってきたが、現時点では [<sup>18</sup>F] フルオロメチル化体や [<sup>11</sup>C] メチル化体を得ることはできていない。

### 4. 今後の研究の推進方策

前年度までにアミノ基をトリチル保護したオキサゾリン前駆体の合成を行った。最終年度の本年はこの前駆体をモデル化合物として [<sup>11</sup>C] メチル基含有アラニンおよび [<sup>18</sup>F]

フルオロメチル基含有アラニンの合成に取り組む。一方で、現在順調に進行しているPd触媒による  $\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]フルオロメチル化反応を用いたアミノ酸の標識化も計画している。なお、当初の研究計画であるアミノ酸の[ $^{18}\text{F}$ ]フッ素化反応は、当研究施設の現状を鑑みて、フルオログリシンの合成をモデル反応としてフッ素イオンによる 1,3-脱離反応の検討・最適化を行いたい。また、標識用合成機器が整った場合には、実際の放射線条件下において[ $^{18}\text{F}$ ]フッ素イオンを用いた[ $^{18}\text{F}$ ]フルオログリシンの合成検討を行う予定である。GABA の PET トレーサー化に関しては、 $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]メチル GABA あるいは $\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]フルオロメチル GABA の合成に集中したい。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

本研究を推進するにあたり、研究設備等の事情から研究方針を一部変更し、その関連研究の一部が順調に進んでいる。念のため、それらの研究成果を含めて、代表的な研究成果として記述する。

[雑誌論文] (計 1 件)

① Hisashi Doi, Ikuya Ban, Akihito Nonoyama, Kengo Sumi, Chunxiang Kuang, Takamitsu Hosoya, Hideo Tsukada, Masaaki Suzuki, “Palladium(0)-Mediated Rapid Methylation and Fluoromethylation on Carbon Frameworks by Reacting Methyl and Fluoromethyl Iodide with Aryl and Alkenyl Boronic Acid Esters Useful for the Synthesis of [ $^{11}\text{C}$ ]CH<sub>3</sub>-C- and [ $^{18}\text{F}$ ]FCH<sub>2</sub>-C-Containing PET Tracers”, *Chem. Eur. J.*, **15**, 4165-4171 (2009). 査読有り

[学会発表] (計 6 件)

① 土居久志、「理研におけるPET標識化学の展開： $^{11}\text{C}$ および $^{18}\text{F}$ -標識法の現状と将来展望」、分子イメージング研究シンポジウム 2010 - 未来を拓く創薬・疾患診断研究-, Molecular Imaging 2010, The Future with Drug Discovery and PET Diagnosis, 1月21-22日 (2010)、日経ビル3階日経ホール、東京。

② 土居久志、「PETを活用した分子イメージング創薬化学の展開 ; Molecular imaging medicinal chemistry by PET in RIKEN CMIS」、第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム～糖鎖研究と他領域との統合、12月7-8日 (2009)、千里ライフサイエンスセンター、大阪。

③ 土居久志、橋爪良信、畑中恵子、高島好聖、後藤美樹、長田浩子、斯琴、倉橋正浩、鈴木正昭、「PETプローブの一般的合成法の開発とPETケミカルバイオロジーへの展開 ; Development of General Synthetic Methodologies of PET Probes and Its Applications to PET Chemical Biology」、日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会、5月18-19日 (2009)、神戸市産業振興センター、神戸。

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：高速フルオロメチル化法及びそれを利用したPETトレーサーの製造方法

発明者：鈴木正昭、土居久志、後藤美樹

権利者：(独)理化学研究所

種類：特願

番号：2009-277028

出願年月日：2009年12月4日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ

<http://www.cmis.riken.jp/>