

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06987

研究課題名(和文) マルチメタル協同型高速C-11標識法の開発とPETトレーサーの効率創出

研究課題名(英文) Innovation of Multimetal-Mediated Rapid Carbon-11 Labeling Chemistry and its Versatile Application

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マルチメタル協同作用(Pd/Cu, Ni/Pd)を基本戦略とし、C-Sn、C-F、C-Cl結合をC-11CN結合に変換する斬新な高速反応を開発した。これにより入手容易な(ヘテロ)芳香族スズ化合物(Ar-Sn)、芳香族フッ化物(Ar-F)、芳香族塩化物(Ar-Cl)を前駆体とする¹¹C-シアン標識法を確立した。また、Ni(0)錯体の作用により、芳香族塩化物の¹¹C-カルボニル化反応も開発した。更に、誘導体化戦略を用いて、これらの標識方法は、多彩なPETトレーサーの効率創出への応用できることも実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マルチメタル協同型高速¹¹C-シアン標識法を初めて開発できた。安定性高い、種類豊富な(ヘテロ)芳香族スズ化合物(Ar-Sn)、芳香族フッ化物(Ar-F)、芳香族塩化物(Ar-Cl)を前駆体として利用でき、標識可能な[cyano-¹¹C]芳香族ニトリル類トレーサー範囲は大幅に上げました。また本研究で、高い汎用性な芳香族塩化物の¹¹C-カルボニル化反応も初めて確立できた。これらの標識法と誘導体化戦略を活用し、多彩な機能性PETトレーサーの効率創出、PET化学の発展とPETイメージング研究応用の促進に幅広く貢献に期待できます。

研究成果の概要(英文)：Based on the strategy of multimetallic cooperativity, we developed a series of novel rapid carbon-11 labeling reactions, in which C-Sn, C-F or C-Cl bonds could be directly transformed into C-11CN bond. Thus, novel C-11C-cyanation methods were established by using readily available (hetero)aromatic stannanes (Ar-Sn), aromatic fluorides (Ar-F), and aromatic chlorides (Ar-Cl) as precursors. Furthermore, we also developed the nickel-mediated ¹¹C-carbonylation of aromatic chlorides with [¹¹C]CO, by which various [¹¹C]aromatic carboxylic acids, esters, and amides could be synthesized. All these C-11 labeling methods show excellent functional group tolerance.

研究分野：創薬化学

キーワード：¹¹C-シアン化標識法 マルチメタル協同型反応 芳香族塩化物 芳香族フッ化物 芳香族スズ化合物 ¹¹C-カルボニル化標識法 Ni錯体 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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

陽電子放射断層撮像 (PET) は病態診断や創薬研究に極めて有効な分子イメージング技術である。本技術の広範な活用に向け、多彩な生物活性分子の PET トレーサー化が強く求められている。最近、我々は Pd(II)錯体を用いるアリールボロン酸誘導体の高速 ^{11}C -シアノ化標識法を開発し、得られた[cyano- ^{11}C] アリル・ニトリルを、その誘導体である[^{11}C]カルボン酸、[^{11}C]アミド、[^{11}C]アミジン、[^{11}C]アミン、[^{11}C]テトラゾール、[^{11}C]トリアジンに変換する方法も確立した。[cyano- ^{11}C] アリル・ニトリルとその誘導体の標識合成の可能性を更に一層に拡大するために、安定性高い種類豊富な (ヘテロ) 芳香族スズ化合物 (Ar-Sn)、芳香族フッ化物 (Ar-F)、芳香族塩化物 (Ar-Cl) などを前駆体とする新規な ^{11}C -標識法の開発は重要である。

2. 研究の目的

本研究は、 ^{11}C -シアノ化標識法の革新と応用を更に一層拡大すべく、マルチメタル協同作用を活用し、C-Sn、C-F、C-Cl 結合を直接 C- ^{11}CN 結合に変換する斬新な高速反応を開発する。これにより入手容易な (ヘテロ) 芳香族スズ化合物 (Ar-Sn)、芳香族フッ化物 (Ar-F)、芳香族塩化物 (Ar-Cl) を前駆体とする ^{11}C -シアン標識法を確立すると共に、誘導体化戦略を用いて、多彩な PET トレーサーの効率創出を実現する。また、芳香族塩化物を前駆体とする ^{11}C -カルボニル化標識法の開発も展開する。

3. 研究の方法

本研究の C- 11 標識実験のために、我々は[^{11}C]シアン合成装置と[^{11}C]CO 合成装置を開発しました。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]NH₄CN ガスに変換する。得られた[^{11}C]NH₄CN ガスは[^{11}C]シアン化標識反応に使います。一方、サイクロトロンから製造した[^{11}C]CO₂ は、シリカゲルで載せる亜鉛粉で還元し、[^{11}C]CO に変換する。得られた[^{11}C]CO ガスは ^{11}C -カルボニル化反応に使います。

(1) Pd(II)/Cu(I)錯体を用いるアリール・スズ化合物の高速 ^{11}C -シアノ化:

芳香族スズ化合物、CuCl と PdCl₂(PPh₃)₂ を含有する反応容器に[^{11}C]NH₄CN ガスをバブリングした後、該反応混合物を 100 で 5 分間加熱し、[cyano- ^{11}C] アリル・ニトリルに生成する。

(2) Ni(0)錯体を用いる芳香族塩化物の高速 ^{11}C -シアノ化:

前駆体芳香族塩化物 (Ar-Cl) は室温下で Ni(cod)₂/PCy₃ と作用し、中間体[Ar-Ni(II)-Cl]錯体を形成し、続き該錯体を[^{11}C]NH₄CN と 5 分間加熱反応させて、[cyano- ^{11}C] アリル・ニトリルに生成する。

(3) Ni 錯体を用いる芳香族フッ化物の高速 ^{11}C -シアノ化 (Method A)

前駆体芳香族フッ化物 (Ar-F) は、Ni(cod)₂/PCy₃ と LiCl と混ぜて、室温又は 100 の加熱条件で 1 時間反応させて、中間体[Ar-Ni(II)-Cl]錯体を形成する。続き該錯体を [11C]NH₄CN と 5 分間加熱反応させて、[cyano-11C] アリル・ニトリルに生成する。

(4) Ni 錯体/Pd 錯体を用いる芳香族フッ化物の高速 11C-シアノ化 (Method B)

前駆体芳香族フッ化物 (Ar-F) Ni(cod)₂/PCy₃、LiCl、PdCl₂(PPh₃)₂ を含有する反応容器に、[11C]NH₄CN ガスをバブリングし、110 で 5~8 分間加熱し、[cyano-11C] アリル・ニトリルに生成する。

(5) Ni(0)錯体を用いる芳香族塩化物の高速 11C-カルボニル化標識反応:

前駆体芳香族塩化物 (Ar-Cl) は室温下で Ni(cod)₂/Ligand と 1-2 時間作用し、中間体[Ar-Ni(II)-Cl]錯体を形成する。続き該錯体に、[11C]CO ガスをバブリングし、100~110 で 5 分間加熱後、酸性 PBS を添加し、[11C]アリル・カルボン酸を生成する。また、アルコールもしくはアミンを共存下で、上記[Ar-Ni(II)-Cl]錯体と[11C]CO と反応し、[11C]アリル・エステル、[11C]アリル・アミドを生成する。

放射性生成物[cyano-11C] アリル・ニトリル、[11C]アリル・カルボン酸、[11C]アリル・エステル、[11C]アリル・アミドなどの放射性化学変換率 (RCY) は各反応溶液の Radi-HPLC の分析結果より得られる。

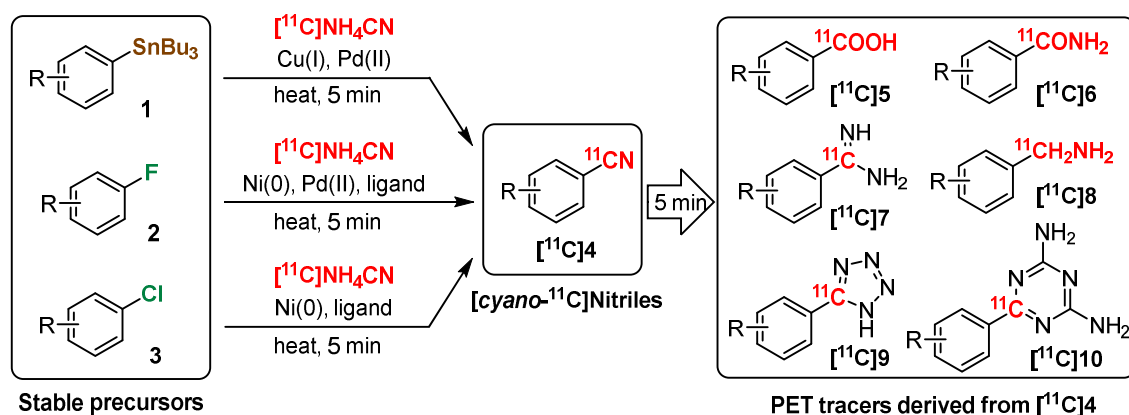


Fig 1. マルチメタル協同型高速 C-11 標識法と PET トレーサーの効率創出

4. 研究成果

(1) Pd(II)/Cu(I)錯体を用いるアリール・スズ化合物の 11C-シアノ化標識法の開発

最近、我々は Pd(II) 介して芳香族ホウ素化合物を前駆体とする 11C-シアノ化反応を開発した、[cyano-11C]芳香族ニトリルの標識合成の汎用性を大きく向上した。しかし、ヘテロ環を含む一部のニトリル類にはまだ適用できない。これは、2-ピリジルボロン酸など、前駆体となるヘテロアリールボロン酸誘導体の安定性が低く、その合成・精製が困難であることによる。この cyano-11C-標識法の制限を克服するために、ここでは、化学的に安定で容易に入手可能な (ヘテロ) アリール・スズ化合物を前駆体とする Pd(II)/Cu(I)協

同型 ^{11}C -シアノ化法の開発と高度化を進めた。本手法は様々な官能基を持つ芳香族スズ化合物に適用でき、幅広い[cyano- ^{11}C] (ヘテロ)アリル・ニトリル類トレーサーの標識合成に利用できる。25 種類の(ヘテロ)芳香族スズ化合物を用いて、それぞれ対応する[cyano- ^{11}C] (ヘテロ)芳香族ニトリルを高い RCY (49-98%) で合成し、さらに高尿酸血症・通風の治療医薬品である topiroxostat の効率的な cyano- ^{11}C -標識も成功した。

(2) Ni(0)錯体を用いる芳香族塩化物の高速 ^{11}C -シアノ化標識法の開発

芳香族塩化物や芳香族フッ化物は医薬品や薬剤候補化合物に広く存在する。クロロ基やフルオロ基とシアノ基は創薬開発において、互いに生物学的に等価なイソスターと見なされており、よく活用される。したがって、生体機能分子に含まれるクロロ基やフルオロ基を直接[^{11}C]シアノ基に置換する手法を開発することで、イソスターを標識前駆体とする[cyano- ^{11}C]アリル・ニトリル類機能性トレーサーを効率的に創出できると考えられる。これに加え、得られた[cyano- ^{11}C]アリル・ニトリルのさらなる変換により、多様な化学構造を持つ PET トレーサーの合成に貢献できる。ここで、Ni(0)錯体を用いる、芳香族塩化物の C-Cl 結合の切断を経る ^{11}C -シアノ化反応を開発した。様々な官能基を持つ(ヘテロ)芳香族塩化物(20 種類)に適用し、対応する[cyano- ^{11}C] (ヘテロ)芳香族ニトリルを再現性よく高放射収率(RCY)で得た、該標識法の汎用性を示した。バイオイソスターの創薬戦略に基づき、抗うつ薬 eprobemide (MOA-A inhibitor)のクロロ基を直接 ^{11}C -シアノ化することで、 ^{11}C -labeled eprobemide analogue の創製も成功した。Sigma-1 を標的とする新規な PET トレーサーの標識合成応用も実現した。

更に、該高速 ^{11}C -シアノ化標識法で得られた[cyano- ^{11}C]アリル・ニトリル化合物のシアノ基を活用し、[^{11}C]amide, [^{11}C]amine, [^{11}C]amidine, [^{11}C]amidoxime, [^{11}C]tetrazole or [^{11}C]1,3,5-triazine など類縁体への高速変換する one-pot 標識合成法を確立した。

(3) Ni/Pd 錯体を用いる芳香族フッ化物の高速 ^{11}C -シアノ化標識法の開発

芳香族フッ化物の C-F 結合は非常に強固な結合であるため(結合解離エネルギー: 552kJ/mol), この結合を選択的に切断することは極めて困難である。

Method A: 我々は、塩化リチウムと Ni(0)錯体を組み合わせて、室温又は 110 °C の加熱条件下で、アリル・フッ化物の C-F 結合を効率的に切断し、アリル・ニッケル(II)錯体[Ar-Ni(II)-Cl]を形成することを初めて見つけました。該発見を基として、アリル・フッ化物が塩化リチウム・Ni(0)錯体と一緒に予加熱を経て、[^{11}C]NH₄CN との高速 ^{11}C -シアノ化反応を開発した。該標識法は高い官能基許容性と汎用性も確認できた。また、バイオイソスターの創薬戦略に基づき、フッ素を含む医薬品 Melperone、Kertanserine、Flumazenil などを用いて、フルオロ基を直接 ^{11}C -シアノ化し、新規な機能性トレーサーの創製応用に成功した。該芳香族フッ化物のシアノ化反応のメカニズムについては、モデル化合物 1-フルオロナフタレンを用いて、NMR の観察で解明した。更に理論計算研究で、中間体の遷移状態も確認できた。

Method B: 上記 **Method A** では 100 °C という高温での予備処理が必要で、反応性が高い[Ar-Ni-Cl]錯体では予備処理の際に副反応が起こりやすい、一部分の芳香族フッ化物の ¹¹C-シアノ化が適用できないことがある。芳香族フッ化物の官能基許容性と汎用性の拡大を目指し、マルチメタル協同型の芳香族フッ化物の ¹¹C-シアノ化法も開発取り組んだ。芳香族フッ化物 (Ar-F)、Ni(0)錯体、PdCl₂(PPh₃)₂ と LiCl を室温で混合し、標識反応容器に移し、[¹¹C]NH₄CN を添加した後、5~8 分間加熱することで、[cyano-¹¹C] (ヘテロ) 芳香族ニトリル が得られることを明らかにした。アミノ基 (Ar-NH₂)、水酸基 (R-OH)、アミド、インドール、ピリジン、キノリンなどの官能基を持つ基質が適用可能になり、それぞれ対応する[cyano-¹¹C] アリル・ニトリル化合物を高効率で得られた。また、バイオイソスターの創薬戦略に基づき、非定型抗精神病治療薬であるメルペロン(melperone)のフルオロ基を直接 ¹¹C-シアノ化することで、¹¹C-labeled melperone analogue の創製にも成功した。

(4) Ni(0)錯体を用いる芳香族塩化物の高速 ¹¹C-カルボニル化標識反応

カルボニル基を持つカルボン酸、エステル、アミドなどは医薬品や機能性分子化合物中によく見られる重要な構造である。ここで、Ni(0)錯体を用いて、芳香族塩化物と作用し、アリル・ニッケル(II) 錯体[Ar-Ni(II)-Cl]を形成し、続き該錯体を[¹¹C]CO と反応し、[¹¹C]アリル・カルボン酸([¹¹C]4)の標識合成法を確立した。アルコールもしくはアミンを共存下で、上記[Ar-Ni(II)-Cl]錯体と[¹¹C]CO と反応し、[¹¹C]アリル・エステル([¹¹C]5)と[¹¹C]アリル・アミド([¹¹C]6)の標識合成法も確立した。

< 引用文献 >

1. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya*; Palladium-mediated rapid ¹¹C-cyanation of (hetero)arylborons; Organic & Biomolecular Chemistry, 2018, 16, 7711-7116.
2. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya; Palladium/Copper-mediated rapid ¹¹C-cyanation of (hetero)arylstannanes; Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2019, 62, S48.
3. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Kenji Watanabe, Takamitsu Hosoya; ¹¹C-Cyanation of aryl fluorides via nickel and lithium chloride mediated C-F bond activation; Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62, e202302956.
4. Zhouen Zhang*, Takamitsu Hosoya; Ni/Pd-mediated rapid ¹¹C-cyanation of (hetero)aryl fluorides; manuscript under preparation
5. Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Takamitsu Hosoya; ¹¹C-Cyanation of aryl chlorides via nickel mediated C-Cl bond activation; manuscript under preparation
6. Zhouen Zhang*, Takamitsu Hosoya; Ni(0)-mediated rapid ¹¹C-carbonylation of (hetero)aryl chlorides; manuscript under preparation

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zhang Zhouen*, Takashi Niwa, Kenji Watanabe, Takamitsu Hosoya*	4. 巻 62
2. 論文標題 11C-Cyanation of Aryl Fluorides via Nickel and Lithium Chloride-Mediated C-F Bond Activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202302956
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202302956	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 9件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Nickel-mediated rapid 11C-cyanation of (hetero)aryl fluorides and chlorides
3. 学会等名 Asia-3(Japan-China-Korean) Foresight Program Symposium 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhouen Zhang*, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Palladium/Copper-mediated Rapid 11C-Cyanation of (Hetero)arylstannanes
3. 学会等名 23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS 2019)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Development of Boron-Rich PET Tracers for Imaging-Guided Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium 2019 (Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine)（招待講演） （国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Radiopharmaceutical Chemistry for Imaging-Based Drug Discovery
3. 学会等名 Workshop for Clinical Phase 0 and PET-based Micro-dose Clinical Study, (School of Pharmacy, Fudan University) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Zhouen, Takashi Niwa, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya
2. 発表標題 Palladium(II)-mediated rapid ¹¹ C-cyanation of (hetero)arylborons and (hetero)arylstannanes
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術交流会, The 12th Japan-China Nuclear Medicine Exchange Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Innovation on Metal-mediated ¹¹ C-cyanation and Intracyclic ¹¹ C-Labeling
3. 学会等名 The All-RIKEN Workshop 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Nickel-Mediated Carbon-11 Labeling Chemistry and its Versatile Application
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Innovation of Carbon-11 Labeling Chemistry for PET-Imaging Based Drug Development
3. 学会等名 IAEA RCA RAS6097 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Metal-Mediated Rapid ^{11}C -Cyanation of (Hetero)Aryl Borons, -Stannanes, -Chlorides and -Fluorides
3. 学会等名 PET Chemistry Workshop 2022, Winter School (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Innovation of Multimetallic-Mediated Carbon-11 Labeling Chemistry
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Zhouen
2. 発表標題 Nickel-Mediated ^{11}C -Cyanation of (Hetero)Aryl Halides and its Versatile Application
3. 学会等名 The 61th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine (招待講演)
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------