

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861138

研究課題名(和文) ホウ素置換基の反応特性を活かした新規[18F]CF₃基標識技術の開発研究

研究課題名(英文) Development of [18F]trifluoromethylation reaction by using of reactivity of boron substituent

研究代表者

藤永 雅之 (Fujinaga, Masayuki)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：70623726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、芳香環へのトリフルオロメチル化反応を開発するために、アリールホウ酸を原料に用い、2種類の合成経路に従って検討を行った。その結果、CF₂CO₂Et基やCF₂PO(OEt)₂基のCF₃基への変換反応は進行しなかった。一方、CuCF₃を系中で発生させて反応に使用した場合に、目的物の生成を確認することができた。この条件では、副生成物として脱水素化体とハロゲン化体が得られてくることを明らかにした。今後、目的物の収率向上に向けて、条件をさらに検討する必要がある。

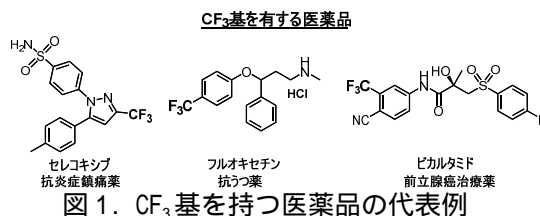
研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a novel trifluoromethylation reaction with aryl boronic acid derivatives from two routes. As a result, transformation of CF₂CO₂Et or CF₂PO(OEt)₂ group into CF₃ group were not proceeded. On the other hand, in the case of using CuCF₃, which was prepared from CuI, ClCF₂CO₂Na and KF, the desired compound was obtained in low yield. This method was also found to be obtained some byproducts. Thus, further study is needed for the method

研究分野：医歯薬学

キーワード：有機ホウ素化合物 トリフルオロメチル化

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は天然にはほとんど存在しない化合物であるため、人工的に合成しなければならない。しかし、反応剤として主に使用していたフッ素分子の高い毒性のため、合成できる有機フッ素化合物の種類は非常に限られた物しかなかった。しかし、近年、毒性の低いフッ素化剤が開発されはじめると、有機フッ素化合物の合成が盛んに行われるようになり、ここ数年で様々な有機フッ素化合物が合成できるようになってきた。その結果、有機フッ素化合物の持つ特異な性質に注目が集まるようになってきた。特に芳香環へトリフルオロメチル基(CF₃基)を導入した化合物は、化学及び代謝安定性が高まるだけでなく、脳移行性や受容体への特異結合性が大幅に改善される傾向にある。そのため、医薬品において治療薬の分子骨格にCF₃基を導入する方法が多く取られ、薬として開発に成功している例も多く見られている。(図1)。



一方、PET (positron emission tomography) は放射性同位元素の一種であるポジトロン放出核種によって標識された化合物を用いて、脳内の神経伝達機能の変化を生体内で測定することが可能な分子イメージングの有力な研究方法であり、様々な精神神経疾患の病態解明や治療法の開発において重要な役割を果たしている。これらの手法を用いるためには、目的とする受容体のみをイメージングでき、生体内で安定に存在するプローブが必要となるが、受容体への結合選択性、代謝安定性、共に優れたプローブを開発することは容易なことではない。また、¹¹C と比べ半減期がさらに長い ¹⁸F を持つプローブは、様々な施設で臨床応用が可能になるため、その需要が高まってきている。このような背景から、プローブの最適化への有効性およびその後の臨床応用を見据え、¹⁸F]CF₃ 基の分子骨格への導入を行うことで、臨床応用が可能なプローブ開発がより簡便に行えると考えた。しかしながら、芳香環への汎用性の高い¹⁸F]CF₃ 基の導入例はいまだに報告されておらず、導入方法の開発を行う必要性があった。これまでに¹⁸F]CF₃ 基の導入例が確立されていない主な要因として、¹⁸F の標識中間体である¹⁸F]KF の反応性が低いこと、また、標識原料となる化合物の合成において、合成終盤でCF₃ 基の前駆体となるCF₂X(X = ハロゲンなど)基を芳香環に導入する方法論が確立されていないことが挙げられる。

近年、有望なCF₃化反応としてハロゲン化

アリールやアリールホウ酸を原料とする反応が報告された。(図2)

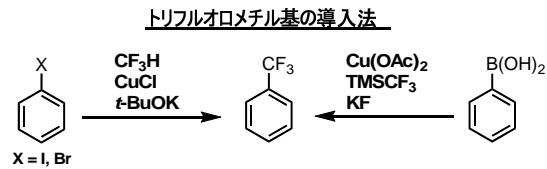


図2. トリフルオロメチル化反応の代表例

しかし、前者の場合は、¹⁸F]KF を試薬として使用する条件にないこと、後者の場合においても、KF を塩基として使用するため、CF₃ 基の中に ¹⁸F 原子を直接導入する事が困難であり、従来法を標識合成へ応用する事ができないことが問題であった。

そのため、¹⁸F]CF₃ 基の導入を実現させるために、新規CF₃基導入法の開発が必要であり、複雑なPETプローブに対しても利用できるように、汎用性の高さも必要であった。

そのような問題を解決するために、有機ホウ素化合物の反応特性を利用した方法の開発が有効であると考えた。有機ホウ素化合物は、化学的に安定でありながら、様々な試薬を用いることで多種多様な置換基へと変換することができる。このようなホウ素の反応特性に着目した新規変換技術を、¹⁸F]CF₃ 基導入法開発に応用することで、効率的に臨床応用可能なプローブを創製できると期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、芳香環へのCF₃基(¹⁸F]CF₃基)導入法を新規開発し、より効率的に臨床応用が可能なプローブの製造に役立てることを目的としている。

これまで、有用なPET用薬剤を製造するために、芳香環へ¹⁸F]CF₃基を導入することは、標識中間体である¹⁸F]KFの反応性が乏しく、最適な標識前駆体の合成法がないため不可能であったことは上述した通りである。また、近年、ホウ素置換基が様々な官能基へ変換できる魅力的な置換基として注目を集めており、CF₃化の反応例もいくつか報告されているが、これらの方法はいずれも反応性の低いKFを用いた条件ではなく、また、CF₃基内に¹⁸F原子を導入できるような条件が報告されていないため、標識合成に応用することができなかった。そのため、本研究課題では、フッ素源としてKF(¹⁸F]KF)を用いることを念頭に置き、芳香環にCF₃基(¹⁸F]CF₃基)を導入可能な新規合成条件を探索することにした。

3. 研究の方法

¹⁸F]CF₃ 基を持つ化合物の新規合成法を開発するために、直接CF₃基を芳香環に導入する方法と、あらかじめCF₂X(Xは脱離基)基を導入した化合物に対し、直接F化反応を行うことでCF₃基を合成する二つの経路で検討を行うことにした。(図3)

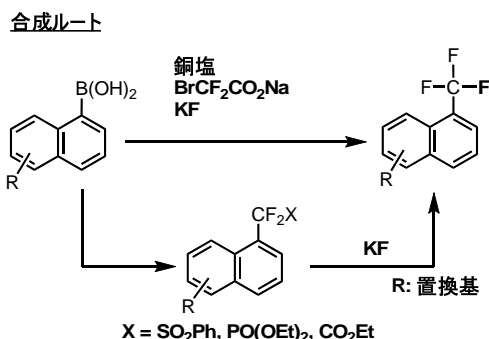


図3 トリフルオロメチル化反応の合成経路

(1) 直接 CF₃ 化反応の検討

アリールホウ酸を出発原料とした際に、CF₃ 化を直接おこなうためにはまず、反応活性種として CuCF₃ を系中で発生させる必要があると考えた。発生方法としては、銅塩 (CuI、Cu(OAc)₂) を用い、CF₃ アニオンとの錯形成反応により合成可能であるとした。CF₃ アニオンはジフルオロ酢酸誘導体から発生させたジフルオロカルベン (:CF₂) と KF との反応で発生させたものを利用した。反応条件は、ジフルオロカルベンを発生させるために、90-120 °Cで行い、溶媒や酸素嫌気下の必要性などを考慮しながら検討を行った。条件が最適化されたのちに、実際に [¹⁸F]KF を用いて、自動合成装置にて [¹⁸F]CF₃ 化反応の検討を行うことにした。

(2) CF₂X 基のフッ素化による CF₃ 化の検討

これまでの方法としては CF₂Br 基の [¹⁸F]F 化によって [¹⁸F]CF₃ 基を合成している例が多く報告されている。しかしながら、反応を高温下で行わなければならない、比放射能も非常に低くなってしまいう問題があるため、脱離基としてハロゲンではなく、別の脱離基導入を検討することにした。また、それらの置換基を一段階で導入できる反応条件も検討する必要があった。そこで、まず、反応の条件検討を行い、得られたものを原料として直接のフッ素化反応が進行する条件を探索することにした。

4. 研究成果

(1) 直接 CF₃ 化反応の検討結果

直接 CF₃ 化を検討するため、原料に 1-ナフトールホウ酸を使用し、トリフルオロメチル基に変換する条件について検討を行った。反応系中で CF₃ アニオンを発生させる条件として、KF と ClCF₂CO₂Me もしくは ClCF₂CO₂Na を用い、銅塩 (CuI、Cu(OAc)₂) との錯体形成を 90-120 °Cで行った。その結果、加熱時間が 3-5 時間経過した時点で、すでに脱ホウ素化したナフトールとホウ素置換基の代わりにヨウ素が導入された 1-ヨードナフトールが主生成物として得られてくること明らかとなった。目的物である 1-トリフルオロメチルナフトールは痕跡量でしか得られなかった。目的物が

わずかに生成していることから、反応系中で活性種である CuCF₃ は生成していると考えた。反応が進行しにくい原因として、活性種である CuCF₃ が酸素存在下で不安定である可能性を考慮し、不活性ガス中でも反応を検討したが、大幅な収率の改善にはつながらなかった。また、モデル化合物としたナフトールの反応性が低い可能性も考え、他のモデル化合物として 4-ビフェニルホウ酸を用いて反応条件の検討を行った。しかしながら、結果は、ナフトールの場合と同じように主生成物として脱ホウ素化したビフェニル体と 4-ヨードビフェニルが得られ、痕跡量で目的物が得られるのみであった。参考として、4-ヨードビフェニルを原料としてトリフルオロメチル化反応を検討した場合、より多くの目的化合物が得られた。これらの結果から、加熱条件下ではホウ素誘導体を原料とする場合、目的物が生成するよりも脱ホウ素化、ヨウ素化が早く進行してしまうため、そのような副反応を抑える条件での検討が必要であると推測した。

そこで、室温条件下でジフルオロカルベンが発生する KF、KOH(過剰量)、BrCF₂PO(OEt)₂ の条件を利用してトリフルオロメチル化反応を検討した。その結果、目的物である 4-トリフルオロメチルビフェニルの生成をわずかながら確認することができた。しかし、この条件下においても脱ホウ素化反応が進行することが明らかとなった。次に、トリフルオロメチル化反応の収率向上を行うため、溶媒や試薬の量の最適化を行ったが、収率の改善には至らなかった。

以上の結果より、期間内に直接 CF₃ 化反応を効率的に行う条件は明らかにできなかったが、副反応である脱ホウ素化およびヨウ素化を抑えるための条件が明らかとなれば、十分に直接トリフルオロメチル化反応は進行すると考えられる実験結果を得ることができた。

(2) CF₂X 基のフッ素化による CF₃ 化の検討結果

まず、モデル化合物としてビフェニルホウ酸を原料に用い、CF₂X 基を導入する方法について検討を行った。今回 X(脱離基)に選んだものとして、SO₂Ph 基、PO(OEt)₂ 基、CO₂Et 基の 3 つである。合成した後に直接フッ素化反応について検討を行った。

CF₂SO₂Ph 基の導入合成検討

近年、メチルフェニルスルホンとハロゲン化アリールを用いたアルキル基上での -アリール化反応がいくつか報告されていた。そこで PhSO₂CF₂H を代わりに用いることでビフェニルの 4 位に CF₂SO₂Ph 基を導入することが可能であると考えた。反応を行うため、ビフェニルホウ酸、PhSO₂CF₂H を用い、Pd(OAc)₂ 存在下、条件検討したが目的物は全く得られなかった。

CF₂PO(OEt)₂、CF₂CO₂Et 基の導入検討

2014 年に報告された方法に従ってピフェニルホウ酸とそれぞれ BrCF₂PO(OEt)₂ または BrCF₂CO₂Et を Pd(PPh₃)₄ 存在下、反応させることにより目的の CF₂PO(OEt)₂ 基及び CF₂CO₂Et 基をピフェニル骨格に導入した化合物を得ることができた。次に、これらの化合物を用いて直接フッ素化反応を検討することにした。

直接フッ素化による CF₃ 化の検討

まず、Ph-Ph-CF₂PO(OEt)₂ を原料とし、ルイス酸を加え、KF 添加後に DMF 中で 80-130 加熱処理を行った。KF の他にも CsF や反応を促進する Kryptofix を加えた条件でも反応を行ってみたが、目的化合物は全く得られてこなかった。また、Ph-Ph-CF₂CO₂Et を原料にした場合は、脱炭酸を必要とするため、170-180 の条件でフッ素化を試みた。結果として、生成物が確認できたものの目的物ではなかったことからさらに条件を精査する必要があると考えられる。

(3) 総括

本課題において、2つの経路から CF₃ 化反応の検討を行った。銅塩を用いた直接トリフルオロメチル化反応において、目的物を得ることに成功した。しかしながら、実用的な方法論として確立していくためには今後の条件最適化次第であると考えられる。大きな問題点として、副反応が優先して起きてしまう点があり、それをどれだけ抑えることができるかに改善の焦点を当てる必要がある。

一方、直接フッ素化をすることによる CF₃ 化の検討については別の脱離基を再検討する必要がありこちらについては今後も引き続き検討していく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤永 雅之 (Masayuki Fujinaga)

国立研究開発法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター・研究員
研究者番号：70623726

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：