

平成 30 年 5 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：2015～2017

課題番号：15K05509

研究課題名(和文) 不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術によるPETプローブ迅速合成

研究課題名(英文) Expeditious preparation of PET probes by molecular renovation strategy enabled by inert-bond cleavage

研究代表者

丹羽 節 (Niwa, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・副チームリーダー

研究者番号：30584396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：PETプローブ迅速合成の実現を目指し、興味の対象となる生物活性化合物そのものを出発原料とする新たな合成戦略を立案した。本研究計画ではこの新戦略を分子リノベーション技術と名付け、その実現に必要なホウ素化反応ならびに¹¹C-標識反応を開発した。開発した手法を用いて得たホウ素化合物を共通中間体として利用することにより、PETプローブをはじめとする複数の分子プローブの短段階合成を達成し、本合成戦略の有用性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To realize expeditious preparation of PET probes, we proposed a novel synthetic strategy for them by using a bioactive compound in interest as a starting material. In this project, we named the novel strategy “molecular renovation strategy” and developed borylation reactions and a ¹¹C-labeling reaction that are required to realize this idea. Utilizing boron compounds prepared by the newly developed methods as common intermediates, we achieved synthesis of various molecular probes such as a PET probe within two steps, demonstrating practicality of the synthetic strategy.

研究分野：有機反応化学

キーワード：ホウ素化反応 遷移金属触媒 不活性結合切断反応 PETプローブ 標識反応 分子プローブ PET

1. 研究開始当初の背景

創薬・生命科学研究において、生物活性化化合物に機能を付与した化合物を「分子プローブ」と呼ぶ。これらは生体内などにおける化合物のふるまいを明らかにできる分子ツールとして有用である。

研究代表者が所属する理化学研究所では、分子プローブの中でも陽電子放射核種で化合物を標識した PET プローブを用いる、陽電子放射断層撮像 (PET) に注目している。本技術は放射線の検出を原理とした分子イメージング技術であり、基礎研究から臨床研究、診断技術にまで広く利用されている。PET プローブの取得には、一般に短寿命核種である炭素 11 やフッ素 18 などの陽電子放射核種を、速やかに化合物に連結する標識反応が不可欠であり、これまでに多彩な手法が開発されてきた。特に、近年のフッ素 18 を用いた標識反応の進展は、原理的に入手可能な PET プローブの幅を著しく拡大した。

しかし、研究や診断に利用可能な実用的な PET プローブの開発は現在も遅滞している。その一つの原因として、研究代表者らは標識前駆体の取得に着目した。前駆体は標識体として得られる化合物とほぼ同様の化学構造を持ちながら、その取得には市販低分子化合物を出発原料とする新規合成ルートの開拓が必須であり、多大なリソースが必要になる。PET プローブの有用性の評価は、ヒトをはじめとする動物に投与し動態を可視化するまで困難である。すなわち、標識反応の拡充とともに、前駆体取得を迅速化し、PET プローブ候補の提供を加速することが、実用的な PET プローブの創出には不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、PET プローブの迅速合成を実現する革新的な合成戦略の創出と、その実用性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

研究代表者らは、興味のある生物活性化化合物そのものを出発原料とする、短工程 PET プローブ合成法を着想した。すなわち、化合物の任意の官能基を、自在変換が可能なホウ素に一度置き換え、その後フッ素 18 などの陽電子放射核種を導入することで、原理的にわずか二段階の化学変換で PET プローブを取得できる。本手法で得られる合成中間体のホウ素部位には様々な機能性部位を導入できることから、PET プローブに限らず、様々な分子プローブを本手法で迅速に合成できると考えた。本合成戦略を、研究代表者らは「分子リノベーション技術」と名付けた。この実現には、生物活性化化合物のように多彩な官能基を有する化合物の一部を、選択的にホウ素へと置き換えるホウ素化反応、並びにホウ素を機能性部位へと置き換える化学反応が必要になる。

本研究計画では、化合物が持つ生物活性の

発現に影響しにくいと予想される、炭素-フッ素結合などの非極性結合に注目し、これらの化学結合の切断を伴うホウ素化反応の開発と、PET プローブ開発に必要な対応する標識反応の開発を目的とした。

4. 研究成果

(1) 芳香族フッ化物の脱フッ素ホウ素化

フッ化アレーン医薬品によく見られる基本的な骨格の一つである。このフッ素原子をホウ素に置換できれば、薬剤候補化合物に対応する多彩な分子プローブを簡便に取得可能になると期待される。炭素-フッ素結合は強固な化学結合として知られ、その切断を経る変換は理学的興味から研究が進んでいたが、本研究計画の達成に必要な、高い化学選択性と基質一般性を兼ね備える変換例は限定的であった。また、むしろ反応性が高いホウ素化合物へと変換する例は、多数のフッ素を持つ特殊な基質を用いる例に限られていた。

これに対し研究代表者らは、ニッケル錯体と銅錯体を同時に触媒として利用することで、炭素-フッ素結合の切断を経るホウ素化が進行することを見いだした (図 1, 論文リスト 8)。反応性が低い単純なフッ化アレーン類の触媒的脱フッ素ホウ素化は、これが初の例になる。

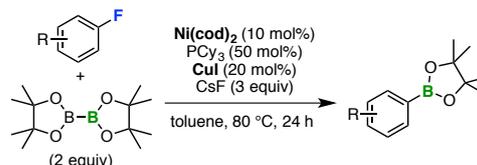


Figure 1. Ni/Cu-Catalyzed defluoroborylation of fluoroarenes

開発した脱フッ素ホウ素化反応を用いて、含フッ素生物活性化化合物の分子プローブへのリノベーションも達成した (図 2)。具体的には、フルバスタチン誘導体をモデル基質としてホウ素化したあと、得られたホウ素化合物を共通中間体として、¹⁸F-標識 PET プローブや、アジド基を有する光親和性標識プローブへ変換した。本結果は、分子リノベーション技術の分子プローブ合成への有用性を明らかにするものである。

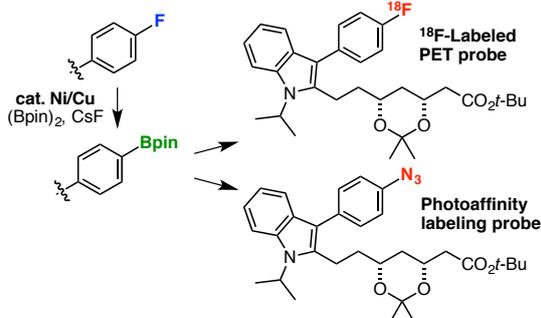


Figure 2. Renovation of a fluoroarene into molecular probes

その後の検討により、研究代表者らは銅触媒のみによる脱フッ素ホウ素化が進行することも見いだした (図 3, 論文リスト 3)。本

反応は多少の水分が混在しても進行し、先に発見したニッケル・銅触媒条件に比べ高い再現性とスケラビリティを有する。

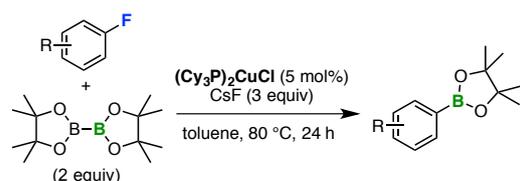


Figure 3. Cu-Catalyzed defluoroborylation of fluoroarenes

(2) 芳香族スルフィド類の脱硫黄ホウ素化

芳香族スルフィドは医薬品のほか、機能性材料でもよく見られる骨格である。我々は検討の結果、ロジウム触媒を用いることで、芳香族スルフィドの炭素-硫黄結合の切断を伴うホウ素化が進行することを明らかにした (図 4, 論文リスト 7)。硫黄の配向性を利用することで、芳香族スルフィドのオルト位やメタ位の変換を行えることから、今回発見した手法を組み合わせることで、多置換芳香族化合物の自在合成が可能になる。

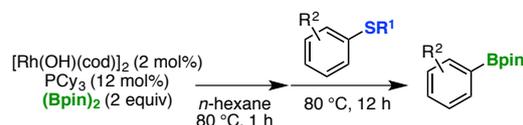


Figure 4. Rh-Catalyzed ipso-borylation of aryl sulfides

(3) カルボン酸の段階的な脱炭酸ホウ素化

カルボン酸は医薬品や機能性材料などに普遍的に存在する、基本的な骨格である。このため、カルボキシ基を起点とする分子リノベーション技術には幅広い応用が期待できる。カルボキシ基を他の官能基に変換する形式は脱炭酸反応と呼ばれ、特に近年は芳香族カルボン酸の脱炭酸反応の開発が盛んに行われた。脱炭酸においては、炭素-炭素結合の切断を伴うためか、150 度以上の高い反応温度を必要とすることが多く、基質一般性に問題があった。近年は直接的な脱炭酸から、一度エステルやアミドへと変換する段階的な手法も開発されたが、反応温度の低下に成功した例はほとんどなく、本研究計画の目的に適う、実用的な脱炭酸反応の報告例は、研究代表者らが知る限りほぼなかった。

これに対し我々は、カルボン酸を一度チオエステルに変換し、これにロジウム触媒を作用させることで、チオエステルの脱カルボニルホウ素化反応が、80 °C という比較的低い反応温度にて進行し、形式的に脱炭酸ホウ素化した生成物を得られることを見いだした (図 5, 論文リスト 4)。この二段階の変換はいずれも高い官能基許容性を有し、市販の芳香族カルボン酸医薬品にも適用可能である。さらに、本手法が α,β -不飽和カルボン酸にも適用でき、様々なアルケニルホウ素化合物の取得が可能であることも明らかにした (論文リスト 2)。

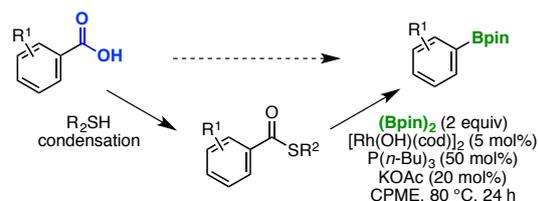


Figure 5. Formal decarboxylative borylation of aromatic carboxylic acids

(4) 芳香族シアン化物の¹¹C-標識

芳香族シアン化物も芳香族フッ化物同様に、医薬品によく見られる基本骨格の一つである。シアノ基が生体内で安定な官能基であることから、PETプローブ設計において、これを炭素 11 で標識することは合理的である。分子リノベーション技術の適用に際し、すでにシアノ基をホウ素に置き換える反応が報告されていた (*J. Am. Chem. Soc.* **134**, 115–118 (2012)) が、ホウ素を^[11C]シアノ基に変換する標識反応が開発されていなかった。

研究代表者らは、理化学研究所が所有する標識反应用遠隔操作型合成装置を用いて、芳香族ボロン酸の¹¹C-シアノ化反応の検討を行った。その結果、パラジウム錯体を添加することで、良好な放射化学収率で^[11C]芳香族シアン化物を合成できることを見いだした (図 6, 日本化学会第 97 春季年会等で発表済, 論文投稿準備中)。本反応は 5 分以内に完結し、極めて高い基質一般性を有することから、シアノ基の炭素 11 による標識法として実用的である。実際に本手法を用いることで、複数の¹¹C-標識 PET プローブの合成に適用できた。また、既存の脱シアノホウ素化法を組み合わせることで、芳香族シアン化物の PET プローブへのリノベーションにも成功した。

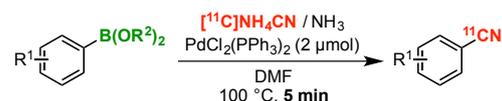


Figure 6. Pd-Mediated ¹¹C-cyanation of arylborons

(5) モノフルオロアルケン類の新規合成法の開発

フルオロアルケン、電荷密度の偏在、水素結合能等の観点からアミド結合との相溶性が高く、代謝安定なミミックとして注目されている (Pannecoucke, X. *et al. Org. Biomol. Chem.* **5**, 1151 (2007))。しかし、フルオロアルケン自体の合成手法が限定されており、これを活用する創薬は遅滞している。

研究代表者らは前述した脱フッ素ホウ素化反応を、同一炭素に 2 つのフッ素原子を持つ *gem*-ジフルオロアルケンに適用することで、*trans* 位のフッ素のみをホウ素に置換できることを見いだした (図 7, 論文リスト 1)。ここで得られたボリル (フルオロ) アルケンは、ホウ素部位の自在変換により、モノフルオロアルケン類の有用な合成中間体として利用できる。実際に、本手法により合成したボリルフルオロアルケンを用いて、アミド医薬品である高脂血症治療薬アトルバスタチンのフルオロアルケンミミックの合成に成

功し、本手法の実用性を明らかにした。ここで、フルオロアルケン部位のフッ素をフッ素 18 に置換できれば、形式的にアミド結合を ^{18}F -標識できたことになる。本手法により、合成可能な PET プローブの幅を拡大できると考え、本研究計画完了後も引き続き検討を進めている。

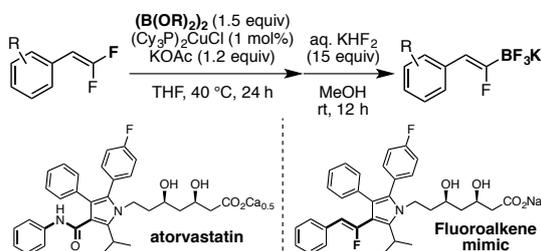


Figure 7. Cu-Catalyzed regioselective monodefluoroborylation of *gem*-difluoroalkene

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 8 件)

(1) Hironobu Sakaguchi,[§] Yuta Uetake,[§] Masato Ohashi, Takashi Niwa*, Sensuke Ogoshi*, Takamitsu Hosoya*, “Copper-Catalyzed Regioselective Monodefluoroborylation of Polyfluoroalkenes en Route to Diverse Fluoroalkenes”, *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 12855–12862 (2017), DOI: 10.1021/jacs.7b08343, 査読有 ([§]H.S. and Y.U. contributed equally).

(2) Takashi Niwa*, Hidenori Ochiai, Motoyuki Isoda, Takamitsu Hosoya*, “Facile Transformation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids to Alkenylboronic Esters via Rhodium-Catalyzed Decarboxylative Borylation of α,β -Unsaturated Thioesters”, *Chemistry Letters*, **46**, 1315–1318 (2017), DOI: 10.1246/cl.170549, 査読有.

(3) Takashi Niwa*, Hidenori Ochiai, Takamitsu Hosoya*, “Copper-Catalyzed *ipso*-Borylation of Fluoroarenes”, *ACS Catalysis*, **7**, 4535–4541 (2017), DOI: 10.1021/acscatal.7b01448, 査読有.

(4) Hidenori Ochiai, Yuta Uetake, Takashi Niwa*, Takamitsu Hosoya*, “Rhodium-Catalyzed Decarbonylative Borylation of Aromatic Thioesters for Facile Diversification of Aromatic Carboxylic Acids”, *Angewandte Chemie, International Edition*, **56**, 2482–2486 (2017), DOI: 10.1002/anie.201611974, 査読有.

(5) 丹羽 節, “医薬品を PET プローブに作り変える分子リノベーション技術の開発”, *アイソトープニュース*, **753** (10), 8–13 (2017), https://www.jrias.or.jp/books/pdf/201710_TENB_O_NIWA.pdf, 査読有.

(6) 丹羽 節, 細谷 孝充, “低分子 PET プローブの開発”, *日本レーザー医学会誌*, **37** (4), 465–472 (2017), https://www.jstage.jst.go.jp/article/jslsm/37/4/37_jslsm-37_0038/_article/-char/ja, 査読有.

(7) Yuta Uetake, Takashi Niwa, Takamitsu Hosoya*, “Rhodium-Catalyzed *ipso*-Borylation of Alkylthioarenes via C–S Bond Cleavage”, *Organic Letters*, **18**, 2758–2761 (2016), DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01250, 査読有.

(8) Takashi Niwa*, Hidenori Ochiai, Yasuyoshi Watanabe, Takamitsu Hosoya*, “Ni/Cu-Catalyzed Defluoroborylation of Fluoroarenes for Diverse C–F Bond Functionalizations”, *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 14313–14318 (2015), DOI: 10.1021/jacs.5b10119, 査読有.

[学会発表] (計 62 件、うち招待講演 17 件)

(1) Takashi Niwa, “Molecular Renovation Strategy: A Novel Synthetic Methodology for Expedient Development of Molecular Probes”, 日本化学会第 98 春季年会 Asian International Symposium –Medicinal Chemistry–, 日本大学船橋キャンパス (千葉県船橋市), 2018 年 3 月 22 日.

(2) 丹羽 節, “分子プローブの迅速創製を指向した遷移金属触媒反応の開発”, 日本化学会第 98 春季年会 進歩賞受賞講演, 日本大学船橋キャンパス (千葉県船橋市), 2018 年 3 月 20 日.

(3) Takashi Niwa, “Copper-Catalyzed Defluoroborylation of Fluoroarenes”, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018, Siem Reap, Cambodia, 2018 年 3 月 10 日.

(4) 丹羽 節, “芳香族化合物への ^{18}F -導入法の進展とその実施例”, PET 化学ワークショップ 2018 (第 27 回), 湘南国際村センター (神奈川県三浦郡), 2018 年 2 月 3 日.

(5) 丹羽 節, “分子プローブの迅速創製を指向した遷移金属触媒反応の開発”, 岡山大学若手研究者育成支援事業 第 1 回講演会, 岡山津島キャンパス (岡山県岡山市), 2018 年 1 月 24 日.

(6) 丹羽 節, “分子プローブの迅速創成を目指した脱フッ素ホウ素化反応の開発”, JSPS 第 155 委員会主催講演会 平成 29 年度第 2 回「フッ素と医療の研究最前線」, 群馬大学桐生キャンパス (群馬県桐生市), 2018 年 1 月 9 日.

(7) 丹羽 節, “炭素–フッ素結合の切断を鍵と

する分子リノベーション技術の開拓”, 旭硝子株式会社所属研究員向け最新フッ素化学研究に関する講演会, 旭硝子中央研究所 (神奈川県横浜市), 2017年12月13日.

(8) 丹羽 節, “不活性結合の切断を鍵とする分子リノベーション技術の開拓”, 化学・生命化学科/専攻 講演会, 早稲田大学西早稲田キャンパス (東京都新宿区), 2017年7月15日.

(9) 丹羽 節, “分子プローブ迅速合成のための脱フッ素ホウ素化反応の開発”, 第14回相模フッ素セミナー, 相模中央化学研究所 (東ソー (株) 東京研究所) (神奈川県綾瀬市), 2017年6月2日.

(10) 丹羽 節, “不活性結合の切断を鍵とする分子リノベーション技術の開拓”, 2017 Chemistry & Chemical Biology セミナー (北海道大学先端生命科学研究院主催), 北海道大学シオノギ創薬イノベーションセンター (北海道札幌市), 2017年2月23日.

(11) 丹羽 節, “不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術”, 有機合成2月セミナー「有機化学のニュートレンド2017」, 大阪科学技術センター (大阪府大阪市), 2017年2月1日.

(12) Takashi Niwa, “Molecular Renovation Strategy: A Novel Synthetic Methodology for Expedient Development of PET Probes”, Welcome to the PET and Psychoneuroendocrinology Symposium, Uppsala Biomedical Centre (BMC, Uppsala University), Uppsala, Sweden, 2017年1月25日.

(13) Takashi Niwa, “Molecular Renovation Strategy: A Novel Synthetic Methodology for Expedient Development of Molecular Probes”, 2016 (18th) Northeastern Asia Symposium (Conference theme: Molecular Imaging-based Precision Medicine), Hangzhou, China, 2016年11月11日.

(14) 丹羽 節, “不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術”, 京都大学大学院理学研究科 第1回有機若手ワークショップ, 京都大学吉田キャンパス (京都府京都市), 2016年11月9日.

(15) 丹羽 節, “不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術”, 2016年 第3回次世代の有機化学・広島シンポジウム, 広島大学東広島キャンパス (広島県東広島市), 2016年10月7日.

(16) 丹羽 節, “不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術”, 京都大学大学院 工学研究科 2016年度材料化学特論第一

講演会, 京都大学桂キャンパス (京都府右京区), 2016年8月3日

(17) 丹羽 節, “不活性結合切断反応を鍵とする分子リノベーション技術”, 第5回南方若手研究者セミナー, 大阪大学吹田キャンパス (大阪府吹田市), 2016年6月25日.

〔その他〕

(1) 理化学研究所, 大阪大学, 東京医科歯科大学, フルオロアルケンの簡便合成を実現 - 創薬や機能性高分子開発への応用に期待-, プレスリリース, http://www.riken.jp/pr/press/2017/20171012_1/, 2017年10月21日.

(2) 丹羽 節, 自然界のルールを破った、その先に, 産経新聞朝刊関西地域面-科学の中身 理化学研究所 関西編 2017年5月25日.

(3) 理化学研究所, カルボン酸の自在変換法を開発 -ホウ素化反応により多彩な分子の簡便な合成が可能に-, プレスリリース, http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170127_1/, 2017年1月27日.

(4) 理化学研究所, 薬剤分子の新たな化学変換法 -炭素-フッ素結合を持つ医薬品を多彩な用途に活用-, プレスリリース, http://www.riken.jp/pr/press/2016/20160201_1/, 2016年2月1日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹羽 節 (NIWA, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・副チームリーダー

研究者番号: 30584396

(2) 連携研究者

張 周恩 (ZHANG, Zhouen)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員

研究者番号: 00416207