

令和元年6月14日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19874

研究課題名(和文)有機ホウ素化合物を利用した¹⁸F含有化合物の簡便合成法開発研究課題名(英文)Development of synthesis method for ¹⁸F-fluorination with organoboron

研究代表者

藤永 雅之(Fujinaga, Masayuki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 標識薬剤開発部・主任研究員(定常)

研究者番号：70623726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000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、新規前駆体の合成を検討したが、目的の前駆体合成法を確立できなかった。また、芳香環へのフッ素化の検討では、様々な銅錯体を用いてフッ素化の検討を行い、目的物の生成を確認できた。また、金属触媒を用いずにフルオロベンゾヨードキソールを用いてフッ素化を行い、目的物に相当する化合物を確認できた。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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、報告されている有機分子への¹⁸F基導入法は、汎用性の低さ、比放射能が低いことが大きな問題となっている。この問題を解決するため、有機ホウ素化合物を含めた新しい合成ルートと新規前駆体を考案し、汎用性の高い¹⁸F導入法を開発することを目的としている。新規¹⁸F導入法の開発により、これまで合成できなかった¹⁸F-PETリガンドを多く創出することができるようになる。そのため、目的の受容体を描出できるPETリガンドの効率的な製造により、受容体を介する様々な病気などの作用機序解明に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined a novel trifluoromethylation and fluorination reaction with arylboronic acid derivatives. As a result, reaction of biphenyl compound containing CF₂B(OR)₂ group as a precursor for trifluoromethylation was not proceeded. About fluorination of biphenyl boronic acid derivatives, in the case of using Cu(OTf)₂(Py)₄ and boronic acid derivatives (1.0 mg), the desired compound was obtained in low yield. Moreover, in the case of using fluorobenziodoxole, the fluorination was also proceeded in trace. Thus, further study is needed for both methods.

研究分野：有機合成

キーワード：ジフルオロカルベン トリフルオロメチル化 フッ素化 有機ホウ素化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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為、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されていた F₂ ガスは非常に毒性が高く、取り扱いが困難であった。しかし、近年、F₂ ガスに代わり、安全に取り扱いができるフッ素化試薬がいくつも開発され、有機フッ素化合物の合成が盛んに行われるようになったことで、有機フッ素化合物が持つ特性にも注目が集まるようになってきた。特に芳香環へのフッ素原子やトリフルオロメチル基の導入は、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を大幅に改善する効果がある。そのため、医薬品においても治療薬の分子骨格にフッ素原子を導入する傾向が強くなり、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)。

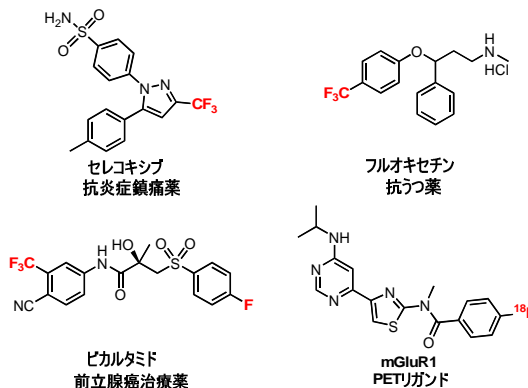


図 1 フッ素原子を有する化合物の例

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、脳内の代謝や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、さらに脳移行性に優れた性質を持つプローブとなると開発することは容易ではない。このような背景から、プローブの最適化において、F 原子の特性を活かすため積極的にプローブに導入することで、上述したような問題を改善でき、臨床試験に適合するプローブ開発がより簡便に行えると考えた。実際に、我々のグループでは、新規 mGluR1 イメージング剤開発において、プローブの最適化を行う際に、¹⁸F 原子を含む薬剤を合成することで、世界で初めて臨床利用が可能な mGluR1 イメージング剤を開発した先例があった。ただ、従来法では目的の化合物への ¹⁸F 原子導入は、低反応性の [¹⁸F]KF を用いなければならず、合成できる ¹⁸F-PET 薬剤がかなり限られてしまう問題があった。それでも近年になって、¹⁸F 原子や [¹⁸F]CF₃ 基の新規導入法も開発されているが、汎用性や再現性の低さが問題となっており、¹⁸F-PET リガンド合成に利用できる簡便な ¹⁸F 導入法は未だに確立されていない。そのため、複雑な PET プローブに対しても適用できる汎用性の高い新規 ¹⁸F 導入法が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、芳香環へ ¹⁸F 原子や [¹⁸F]CF₃ 基を導入する新規合成法を開発することで、導入した化合物の化学及び代謝安定性を高め、脳移行性や受容体との結合選択性を大幅に改善し臨床応用に適したプローブを効率よく創出することを目的としている。ターゲットとする受容体の特異的にイメージングする ¹⁸F-PET 薬剤を製造するには、芳香環への ¹⁸F 基導入が理想であるものの、標識中間体である [¹⁸F]KF の反応性が低く、目的部位へ ¹⁸F 原子を導入する事は困難である。また、近年、ホウ素置換基の特異な反応性を利用した CF₃ 基導入例も増えてきている。しかし、これまでに臨床応用が可能な ¹⁸F-PET プローブに [¹⁸F]CF₃ 基を含有した化合物は報告されていない。これまでに [¹⁸F]CF₃ 基の効率的な導入法が開発されていないことが大きな原因であると考えている。そのため、本研究では、フッ素源として KF ([¹⁸F]KF) を用いても十分に目的の化合物に ¹⁸F を導入できる新規合成条件を探索することにした。

3. 研究の方法

[¹⁸F]KF を利用し、芳香環へ ¹⁸F または ¹⁸F を含む [¹⁸F]CF₃ 基を導入する新規技術を開発するため、下記の経路に従って検討を行うことにした。(図 2)

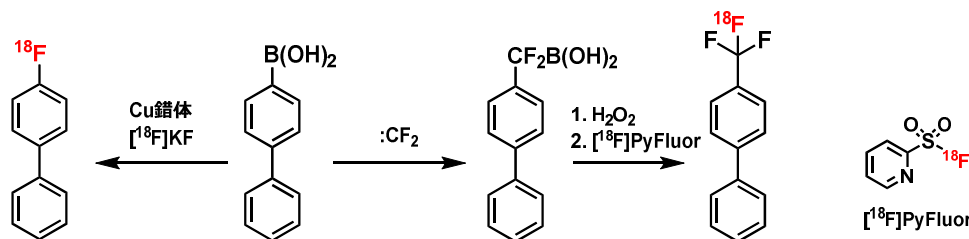


図 2 ¹⁸F や [¹⁸F]CF₃ 化反応の合成経路

実際に ^{18}F を用いる前に ^{19}F を用いた様々な実験を検討することにした。

(1) $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基への変換法検討とフッ素化による CF_3 化の検討

これまで報告されている方法として CF_2Br 基の ^{18}F -フッ素化があるが、高温条件下で反応を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った。そこで、脱離基として様々な置換基に変換が可能な性質を持つホウ素置換基を用いることにした。 $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基の合成法はこれまでに報告例がないため、まず合成法の確立をするため反応条件の探索を行った。

(2) 銅触媒を用いたフッ素化反応の検討

近年、新規フッ素化反応の触媒として $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ が報告されているが、この反応は非常に多くの前駆体(通常の 7-10 倍)が必要であるため、より少ない量でも反応が進行するように、条件の検討を行った。反応性をより高めるために、様々な銅錯体の探索も行うことにした。また、金属触媒を使用しない反応についても検討を行った。

4. 研究成果

(1) $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基への変換法検討とフッ素化による CF_3 化の検討

2,4,6-トリイソプロピル安息香酸ジフルオロメチルエステルを用いた $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基への変換法検討

まず、モデル化合物としてピフェニルホウ酸エステルを原料に用い、ボロン酸エステルからジフルオロメチル基への変換反応に必要であると考えた試薬として、2,4,6-トリイソプロピル安息香酸ジフルオロメチルエステルを用いることにした。(図 3)

まず、この試薬の合成では 2,4,6-トリイソプロピル安息香酸とアルカリ存在下、 $\text{BrCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ と反応させることにより、目的の試薬合成に高収率にて成功した。次に、合成した試薬とモデル化合物との反応を種々の条件下で検討することにした。アルカリに $t\text{BuOK}$ を用いた場合、室温の条件では反応が全く進行しなかった。より低温下である -40°C で強塩基存在下、反応を行ったが目的物は得られなかった。

反応活性種と思われる $\text{ArCO}_2\text{CF}_2^\ominus$ の安定性が低いことが考えられたため、より低い温度 (-78°C) で、キレート用の二座配位子を共存させることで生成物と思われるものが得られた。しかしながら、強塩基性条件下のためか再現性に乏しく、別法として中性条件下で可能な反応を探索することにした。

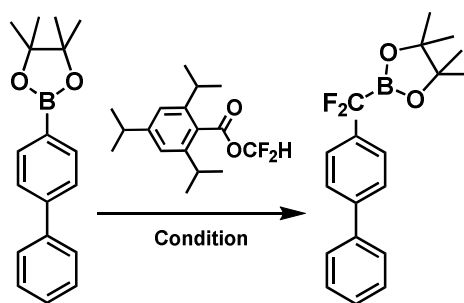


図 3 CF_2Bpin 基への変換反応

$\text{Ph}_3\text{P}^\ominus\text{CF}_2\text{CO}_2^\ominus$ を用いた $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基への変換法検討

中性条件下で目的の変換反応を行うために $\text{Ph}_3\text{P}^\ominus\text{CF}_2\text{CO}_2^\ominus$ を用いて検討を行った。この試薬は、反応系中で熱分解により CF_2 カルベンを発生するものである。この CF_2 カルベンとボロン酸エステルとの反応により 4 配位の中間体を形成後、ピフェニルの転移反応により目的の化合物が得られると推察した。原料にはピフェニルボロン酸エステルとボロン酸 2 種類を用いて反応の検討を行ったが、目的物の生成は認められず、系中で発生する PPh_3 とボロン酸の反応物ができている可能性が示唆された。様々な反応溶媒や反応温度、空気存在下、窒素雰囲気下など検討を行ったが、反応性の改善には至らなかった。

別のジフルオロカルベンソースを用いた $\text{CF}_2\text{B}(\text{OR})_2$ 基への変換反応

別のジフルオロカルベンソースとして $\text{BrCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2 + \text{CsF}$ によりジフルオロカルベンを反応系中で発生させ、DMAP などの求核性のある化合物によりトラップ後、ピフェニルホウ酸誘導体との反応検討に使用した。反応溶媒としてジクロロメタンや DMF を用いて反応温度もいくつかの条件で検討したが、目的の生成物は得られなかった。ただ、 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ をジフルオロカルベンの原料として窒素雰囲気下で反応を検討した所、目的生成物は得られなかったが、 $\text{Ph-Ph-B}(\text{OH})\text{X}$ と思われる生成物を $^1\text{H-NMR}$ より確認できた。これはジフルオロカルベンによるホウ素原子への反応後、加水分解等により、置換基の変換反応が起こったものと考えられる。

(2) 銅触媒を用いたフッ素化反応の検討

モデル化合物としてピフェニルボロン酸誘導体を用いたフッ素化反応の検討を行った。銅錯体には $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Py})_4$ 、 CuI や $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ などを用いて検討を行った。フッ素化剤として $\text{TBASiPh}_3\text{F}_2$ を用いて反応を行ったところ、少量のボロン酸誘導体 (1mg)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$ (4 mg)、 $\text{TBASiPh}_3\text{F}_2$ (3.2 mg)、DMF 中 110°C 、1 時間でも目的のフルオロピフェニル体が 11% (HPLC にて) の収率で得られることが明らかとなった。対照的にアセトニトリル中では目的物はまったく得られなかった。ただ、副生成物として脱ホウ素化したピフェニルやヒドロキシピフェニルなど

も多く生成していることがあわせて観測された。これらの副生成物を減らすため、酸素存在下の有無や添加物など種々の条件検討を行ったが、目的物の収率向上にはいたらなかった。そこで、別法として、金属触媒を使用しない方法も検討を行うことにした。近年、報告されている超原子価ヨウ素骨格を持つフッ素化剤として、フルオロベンゾヨードキソールがある。この化合物は通常 F⁻ で反応させるものがほとんどである中、F₂ ガスと同様に F⁺ として反応ができるメリットがある。しかも、F₂ ガスと比べて毒性も低いことから、この試薬による反応の検討を行った。原料としてビフェニルボロン酸エステルを用いたところ、フッ素化されたと思われる生成物が痕跡量ではあるが、確認できた。現在、この生成物の収率向上と構造の確認を行っているところである。

(3) 総括

本課題において、芳香環への F 原子ならびに CF₃ 基導入検討について行った。CF₃ 化に使用する前駆体合成において、目的の反応がほとんど進行しなかったものの、ジフルオロカルベンがビフェニルボロン酸誘導体と反応している可能性が示唆されたので、今後の条件検討により目的物の大幅な収率改善が期待できる。

一方、芳香環へのフッ素化反応について、銅錯体を用いたビフェニルボロン酸誘導体との反応において、原料が従来よりも低容量においても目的物が得られる事が明らかとなった。今後は、実際に ¹⁸F 化するために条件の詳細な検討を行う必要がある。また、フルオロベンゾヨードキソールを用いたフッ素化反応では今後、得られた化合物の構造決定後、さらに収率を改善するために反応条件の検討を引き続き行っていく。

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〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

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 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。