

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08149

研究課題名(和文) 18F-オキシラン誘導体を用いた18F-フルオロアルキル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of the 18F-fluoroalkylation reaction with 18F-oxirane derivatives

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・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員

研究者番号：70623726

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、 $[18F]$ エピフルオロヒドリンを用いた新規反応としてアニリンやフェノール誘導体と反応させることにより、実用的なO-/N- $[18F]$ フルオロアルキル化リガンド合成法を確立できた。一方、 $[18F]$ 含フッ素オキシラン誘導体(CF₃体)の合成検討の結果、目的の化合物ではなく $[18F]CHF_3$ が得られることが明らかとなった。今後は、目的標識中間体の更なる合成検討を続けるとともに、 $[18F]CHF_3$ を用いた標識法を新規に開発する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで合成が困難であった新規O-/N- $[18F]$ 含フッ素アルキル基を持つ化合物群を容易に合成可能になった。これらの化合物群はこれまでPETリガンドとして動物評価の対象になかった新規化合物のため、目的の受容体を描出可能な18F-PET薬剤候補が多く存在することが期待される。そのため、効率的な薬剤製造により受容体を介する様々な病気などの早期作用機序解明に繋げることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the development of novel synthesis method of O-/N- $[18F]$ fluoroalkylated ligand have been demonstrated. Synthesis of $[18F]$ -(2,2,2-trifluoroethyl)oxirane have been investigated, however $[18F]CHF_3$ instead of $[18F]$ -(2,2,2-trifluoroethyl)oxirane was obtained.

In the future, novel radiolabeled method with $[18F]CHF_3$ will investigate.

研究分野：標識合成

キーワード：18F-フルオロアルキル化 18F-エピフルオロヒドリン オキシラン誘導体 t-Bu-P4 Sc(OTf)₃

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PET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開発のための重要なツールとなっている。ポジトロン放出核種においても最も手軽に利用されている核種に ^{11}C と ^{18}F が挙げられる。それぞれの半減期は ^{11}C (20.4分)、 ^{18}F (109.7分)と、 ^{11}C に比べて ^{18}F は半減期が長いから、例えば長時間のイメージングや ^{18}F -PET薬剤を他施設へ運搬して利用することも可能であることから、年々、 ^{18}F -PET薬剤の需要増加と共に、 ^{18}F -標識法の開発も世界各地で行われるようになってきた。

^{18}F -PET薬剤の合成法は、分類すると主に2つのパターンが存在する。一つは芳香族環(ベンゼン骨格)に直接 ^{18}F を導入する手法である。この方法は ^{18}F 原子導入に、低反応性の K^{18}F を用いなければならない、合成できる ^{18}F -PET薬剤が限定的になってしまう問題がある。一方、もう一つの方法として用いられているのがアルキル基に直接 ^{18}F を導入する方法で、特に ^{18}F -フルオロアルキル化剤と反応性の高い官能基(アミノ基、ヒドロキシル基やチオール基)を持つ基質を反応させることで ^{18}F -PET薬剤化するものも多く見られるようになってきている。この方法は、ベンゼン骨格への直接 ^{18}F 導入法に比べ、反応性が高く、容易に ^{18}F -PET薬剤を合成できるメリットがある。しかし、これまでに様々な ^{18}F -フルオロアルキル化剤が開発されているものの、反応性の低いアニリン類の N - ^{18}F -フルオロアルキル化やベンゼン骨格への直接 ^{18}F -フルオロアルキル基導入例は、ほとんど報告されておらず使用できる基質は限定的であった。

さらに親水性のある(3- ^{18}F -フルオロ-2-ヒドロキシ)プロピル基を持つ化合物の合成が、最近になって行われるようになってきている。しかし、これらの化合物は前駆体の合成に非常に手間がかかるため、プローブの合成は敬遠されがちであるのが現状である(図1)。それに加え、この置換基は不斉炭素中心を持っているため、光学活性な化合物の作り分けを行う場合、それぞれ別途前駆体を用意しなければならないこともこの化合物群が研究対象にされにくい大きな原因となっている。有機合成分野では、このような置換基の導入にはオキシラン誘導体を用いることがよく知られている。ただ、標識化学の分野では1986年に ^{18}F -エピフルオロヒドリンが用いられたことはあるものの、実用性に欠けるためそれ以降プローブの合成に使用された報告例は出てきていない。申請者は、 ^{18}F -FETBrを用いた ^{18}F -フルオロアルキル化反応の経験があり、 ^{18}F -オキシラン誘導体も同様の合成プロトコルにより合成が可能ではないかと考え先行実験を行った結果、 ^{18}F -エピフルオロヒドリンの合成に成功した。さらに反応試薬を代えることにより、これまで合成例がない CF_2^{18}F 基を含むオキシラン誘導体や ^{18}F -PET薬剤も合成可能であると考えた。このように ^{18}F -オキシラン誘導体を用いることにより、これまで合成が困難であった化合物群の合成を容易にし、有望な ^{18}F -PET薬剤の探索を効率的に進めることが期待できる状況になってきている。

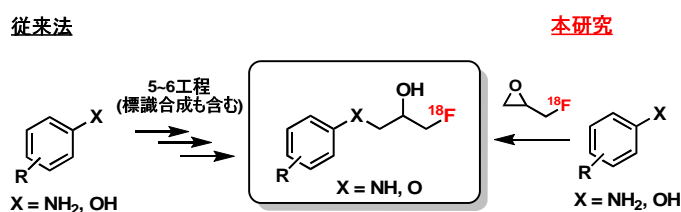


図1 従来法と本研究の比較

2. 研究の目的

本研究では、 ^{18}F または CF_2^{18}F 基を含有する ^{18}F -オキシラン誘導体を標識中間体とし、特に求核性の弱い基質(フェノール、アニリン誘導体、フェニルボロン酸エステル誘導体)を用いて $O/N/C$ - ^{18}F フルオロアルキル化を可能とする新規反応条件の探索を行い、最終的には複雑なりガンドにも応用が可能な方法を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

^{18}F KF を利用し、 ^{18}F オキシラン誘導体の合成検討ならびに種々の前駆体との合成条件を開発するため、下記の計画に従って検討を行うことにした(図2)。

- (1) ^{18}F エピフルオロヒドリンを用いたフェノール類、アニリン類、フェニルボロン酸エステル類との反応検討

- (2) 新規標識中間体としての $[^{18}\text{F}]$ -(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシランの合成検討と反応性の検討
- (3) $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いた ^{18}F -リガンドの合成検討

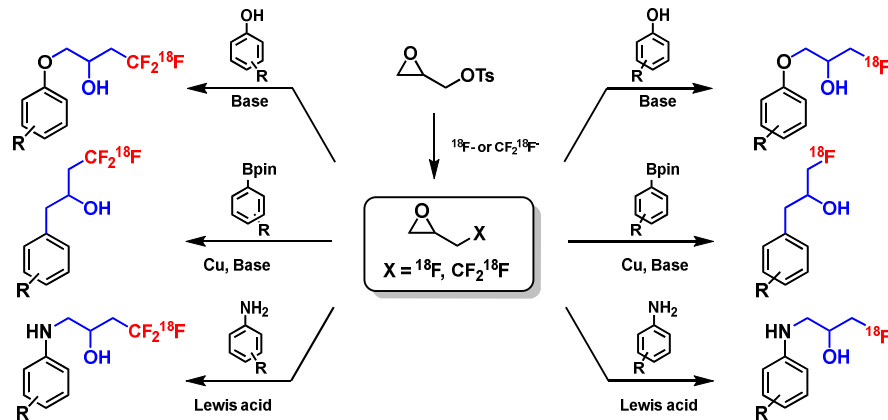


図2 本課題の研究計画

4. 研究成果

- (1) $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いたフェノール類、アニリン類、フェニルボロン酸エステル類との反応検討

$[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いたフェノール類との反応検討

まず、モデル化合物として4-フェニルフェノールを使用して ^{18}F -フルオロアルキル化の検討を行った。以前は反応を活性化させるための塩基としてNaOH水溶液を使用していたが、*t*-Bu-P4塩基(ホスファゼン塩基)が反応の促進に顕著に有効であることが明らかとなった。更に、*t*-Bu-P4塩基を用いた場合でも、電子豊富なフェノール誘導体と電子不足なフェノール誘導体を用いた場合において反応性の大きな差がみられることも分かった。また、NaOHと*t*-Bu-P4を比較した場合、電子不足なフェノール誘導体では反応効率に差が出にくく、電子豊富なフェノール誘導体では塩基の違いが非常に顕著に出る傾向にあった。

$[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いたアニリン類との反応検討

アニリン誘導体は求核性が低いことから、エピフルオロヒドリンとの反応を触媒にて活性化させるため、7種類のルイス酸を検討した。その中で、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ が最も反応を促進させる効果が高いことを見出した。反応溶媒は配位性溶媒中では $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ が失活しやすいため、配位性の低い溶媒を中心に検討し、最終的に CCl_4 -TFE(6:1)が最適な溶媒であることを明らかにした。さらに、光学活性な $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いた場合、生成物もラセミ化することなく光学活性なまま得られることが分かった。最適化した条件下で、様々な置換基を持つアニリン誘導体に対し $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを反応させることで効率的に*N*- $[^{18}\text{F}]$ フルオロアルキルアニリン誘導体(40~99%)を合成することに成功した。

エピフルオロヒドリンを用いたフェニルボロン酸エステル誘導体との反応検討

フェニルボロン酸エステル誘導体(1-4)と塩基を作用させ、反応系中でアート錯体を形成させることで、エピフルオロヒドリンと反応させる条件を検討した(図3)。フェニルボロン酸エステル誘導体3や4は塩基存在下ではエピフルオロヒドリンとほとんど反応しなかった。一方、フェニルボロン酸エステル誘導体1や2は塩基存在下にて新規生成物を与えることが分かった。しかしながら、条件の精査を行ったところ、生成物は目的とする化合物ではなく、反応系中でフェノール体に変換されてきた*O*-フルオロアルキル化体であることが明らかとなった。今後、フェノール体へと変換された原因を調査し、反応を再検討する必要がある。

実際の生成物と推定される反応機構

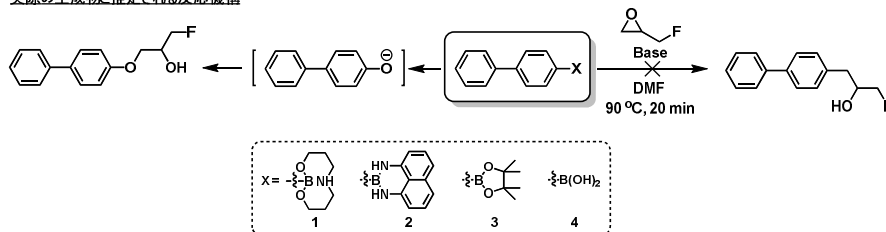


図3 フェニルボロン酸エステル誘導体とエピフルオロヒドリンの反応について

(2) 新規標識中間体としての $[^{18}\text{F}]$ -(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシランの合成検討と反応性の検討

$[^{18}\text{F}]$ -(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシランを合成するため $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンの合成法を基に、グリシジルトシレートと $[^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ アニオンとの反応を検討した。 $[^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ アニオンは反応系中で $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ と $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ との反応で生成すると考えた。反応は2ポットで行い、 $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンと同様に第二反応容器内に蒸留した $[^{18}\text{F}]$ -(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシランをトラップするところが、ほとんど標識中間体が得られなかった。冷却温度などを改善するなどした結果、生成物は $[^{18}\text{F}]\text{CHF}_3$ であることが明らかとなった。これらの結果から、反応系内で $[^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ アニオンは生成しているが、グリシジルトシレートと反応する前に反応系内にあるプロトン源と反応し、 $[^{18}\text{F}]\text{CHF}_3$ が生成しているものと考えられる。

(3) $[^{18}\text{F}]$ エピフルオロヒドリンを用いた ^{18}F -リガンドの合成検討

最適化した反応条件を基に、数種類の N -10- ^{18}F -リガンドを標識合成した。その結果、本研究にて開発した方法により、いずれのリガンドも収率よく目的の標識体を得ることに成功した(図4)。

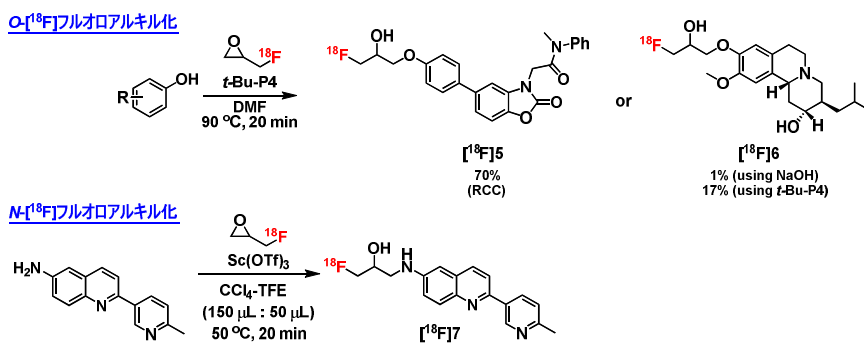


図4 ^{18}F -リガンド合成への応用

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 Fujinaga Masayuki, Ohkubo Takayuki, Yamasaki Tomoteru, Kumata Katsushi, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 24
2. 論文標題 Scandium Triflate-Catalyzed N-[18F]Fluoroalkylation of Aryl- Or Heteroaryl-Amines with [18F]Epifluorohydrin under Mild Conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4024 ~ 4028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.2c01459	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤永 雅之, 小川 政直, 念垣 信樹, 熊田 勝志, 森 若菜, 張 明栄
2. 発表標題 11C-フルオロホルムを用いた11C-トリフルオロメチル化反応の完全自動合成
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020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
---------	---------