

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07704

研究課題名(和文) 一電子制御型反応を基盤とする求核的フッ素化反応の開発とPET診断薬の創製

研究課題名(英文) Nucleophilic fluorination via single electron transfer and its application to preparation of PET tracers.

研究代表者

水田 賢志 (Mizuta, Satoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：50717618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：カルボニル化合物の炭素へのフッ素化や¹⁸F標識化は、ポジトロン断層撮影(PET)における創薬開発に直結した魅力的な反応であるが、実用的な方法は未だない。本研究期間では、銀塩を用いると温和な条件かつ簡便な操作で、1-3級-プロモアミドの求核的フッ素化反応およびトリフルオロメチルチオ化反応が進行することを見出した。光学活性な基質を用いると、絶対配置が維持された光学活性なフッ素化生成物が得られることから、カチオン性アジリジノン中間体を經由した"double inversion"で反応が進行していることが示唆された。DFT計算による理論計算の結果と実験データは、本反応機構を支持した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フッ化水素やアルカリ金属フッ化物をフッ素源とした求核的フッ素化反応(SN2プロセス)が、¹⁸F標識化法の主流となっていることから、高高い基質には適さず、基質適用範囲が狭い。ゆえに、本研究結果である高高い第2、3級アルキル基を有するカルボン酸、エステル・アミドといった位への求核的フッ素化は、有機合成化学における課題を克服するに至った。本研究結果は、これまで合成が困難であったPET診断に利用できる¹⁸F標識カルボニル化合物を構築するための新たな手法となることから、学術的意義、社会的意義があるといえる。

研究成果の概要(英文)：We developed a silver-promoted C-F bond formation method in α -bromoamides using AgF under mild conditions. This simple method enables access to tertiary, secondary, and primary alkyl fluorides involving biomolecular scaffolds. This transformation is available to primary and secondary amides, revealing a broad functional group tolerance. Kinetic experiments exhibited that the reaction rate increased in the order of $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ -carbon. In addition, we found that the acidic amide proton has an important role in accelerating the reaction. Mechanistic studies suggested that the generation of an aziridinone intermediate undergoes subsequent nucleophilic addition to form the C-F bond with the stereospecificity (i.e. retention of configuration). We also demonstrated the DFT calculations to elucidate the mechanism and intermediacy of aziridinone. Examples of the reaction of α -bromoamides with AgSCF₃ were conducted.

研究分野：放射線科学

キーワード：フッ素化 アジリジノン DFT計算 トリフルオロメチルチオ化 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルボニル化合物の炭素へのフッ素化や¹⁸F標識化は、ポジトロン断層撮影(PET)における創薬開発に直結した魅力的な反応であるが、実用的な方法は未だない。フッ化物イオンをフッ素源とする求核置換反応は、一般的にS_N2反応で進行するため、嵩高い基質には適さず、基質適用範囲が狭い。ゆえに、カルボン酸、エステル・アミドといったカルボニル誘導体の位への求核的フッ素化は、嵩高い第2、3級アルキル基の反応性を制御する必要がある。

2. 研究の目的

カルボン酸誘導体の効率的な合成法であるカルボニル化合物のα-修飾反応は重要な反応である。古典的なカルボニル化合物のα-修飾反応は、エノラート中間体と求電子剤との反応が一般的である。実用的な¹⁸F標識化は、フッ化物イオン等の求核剤を用いる必要があるため、「古典的なイオン型反応を極性転換した新しい発想」が必要となる。新しい発想として、遷移金属、光応答型触媒による一電子移動型反応より、カルボカチオン中間体を形成させて、そのカルボニル位への求核的フッ素化反応の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 銀塩を用いたフッ素化反応の開発。α-ハロカルボニル化合物を基質として、銀塩による炭素-ハロゲン結合を活性化し、形成するカルボカチオン中間体へのフッ素反応の開発に取り組む。基質適用範囲としてカルボン酸、アミノ酸を基質に広げて、フッ素源に¹⁹F or ¹⁸Fフッ化物イオンを用いたフッ素化反応に展開する。

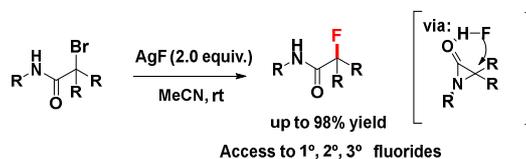
(2) 強い電子吸引力や高脂溶性の特性を有するトリフルオロメチルチオ基(SCF₃基)は、医薬薬の分野において重要な官能基として注目されている。前述(1)の手法を基軸に、立体的に嵩高いアミドのα-SCF₃化反応を確立する。

(3) 密度汎関数理論を用いて、カルボカチオンを経由した活性中間体(アジリジノン)の存在を検証し、遷移状態、活性中間体を同定する。本反応機構を明らかにすることで、医薬薬分野において重要な合成素子となる、光学活性なα-フッ素カルボニル化合物ならびにα-SCF₃カルボニル化合物の合成に取り組む。

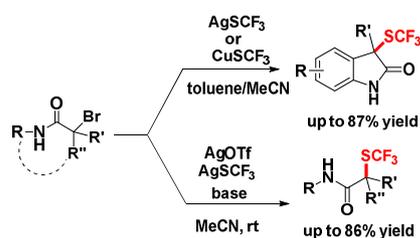
(4) 古典的なフッ素化剤であるフッ化水素(HF)は、毒性の高いガスであり、取り扱いに難がある。1980年に、FranzはHFとトリエチルアミン(Et₃N)を混合し、室温でも安定なEt₃N·3HF溶液を調整できることを見出した。それ以降、Et₃N·3HFのようなHF-塩基溶液を用いたC-F結合形成反応の開発が、多くの研究者によって進められている。しかし、第2、3級炭素への求核的フッ素置換反応は、未だ報告例が少ない。そこで、Et₃N·3HFを用いた第2、3級炭素への求核的フッ素置換反応が進行する条件を探索する。

4. 研究成果

(1) 小さく、堅固なフッ素原子は、生理活性物質に置換しても、薬剤のサイズを大きく変化することなく、物性を大きく変化させることができるので医薬品プロセスで重宝される。フッ素源としてフッ化銀(AgF)を用いて、α-プロモアミド誘導体から1~3級フッ素化アミド化合物を高収率で得ることに成功した。本反応プロセスは、銀塩の炭素-臭素結合の活性化によりアジリジノン中間体を形成し、続く求核剤の付加開環反応が進行し、α-フッ素アミドに変換される。近年では、Sanford、Scottらのグループは、α-プロモアミドのフッ素置換反応を利用して、第三級アルキルの¹⁸F標識化合物の合成を達成している。1

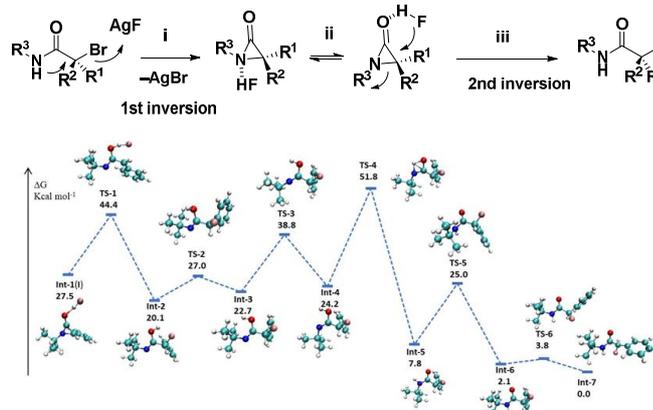


(2) 求核的な導入試薬(トリフルオロメタンチオール銅(I)(CuSCF₃)およびトリフルオロメタンチオール銀(I)(AgSCF₃))を用いて、α-プロモアミド誘導体のα-SCF₃化反応の開発に取り組んだ。その結果、3-プロモオキシインドール誘導体とCuSCF₃およびAgSCF₃の反応は、首尾よくα-SCF₃化が進行することを見出した。さらに、直鎖状のα-プロモアミド誘導体は、Et₃Nの存在下でAgSCF₃と反応が進行し、2および3級α-SCF₃アミドを中程度から高収率で得ることに成功した。光学活性なα-プロモアミド誘導体を基質に用いたとき、α位の置換

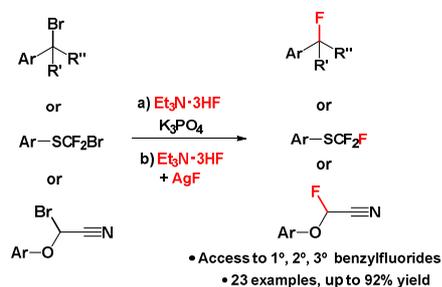


基が高いほど、生成物の光学純度が維持されていた。このことから、アジリジノン中間体の安定性が、生成物の立体保持に起因していることが示唆された。

(3) 1価の銀塩を用いた α -ブロモアミド誘導体の 官能基化の特徴は、第一級から第三級の構造を有する α -ブロモアミドの順に応じて反応速度が速くなる。また、アジリジノン中間体を単離し、Olah 試薬と反応させると、 α 位にフッ素原子が付加することを見出した。このことから、反応速度は、アジリジノン中間体の熱的な安定性に影響していると推測された。密度汎関数理論を用いて、カルボカチオンを経由した活性中間体(アジリジノン)の存在を検証し、遷移状態、活性中間体を推測した。計算結果から、反応機構は "double inversion" の立体特異的に反応が進行し、光学活性な α -フッ素アミドの合成に利用できることが示唆された。実際に、光学活性な基質を用いたとき、生成物の絶対配置が維持された α -修飾アミド誘導体を得られた。銀塩を用いて1電子を能動的に制御し、カルボニルの α 位にカルボカチオンもしくはカチオン性中間体であるアジリジノン中間体を効率よく発生することが支持された。本手法では、 AgSCF_3 を用いたトリフルオロメチルチオ化反応に応用することが出来た。



(4)本研究では、 α -ブロモアミドエステルを基質として求核的フッ素化反応の条件検討を行った。その結果、無機塩 (K_3PO_4) の存在下、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を用いた条件、および フッ化銀 (AgF) と $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を組み合わせた条件において、効率的にフッ素化が進行することを見出した。2つの条件を用いて、アルキルブロミド誘導体、2-ブロモ-2-フェノキシアセトニトリル誘導体の求核的フッ素化反応に成功した。この条件では、ジアステオマー基質から得られるフッ素置換化合物に、ラセミ化が観察されたことから、 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応経路で反応が進行することが示唆された。一方、この条件では、中程度の立体選択性を示した。これらの研究結果から $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ のカルボカチオンへの反応性における新たな知見が得られた。



(5) 創薬シーズの探索として、インフルエンザの RNA ポリメラーゼを構成するサブユニット(PA, PB1, PB2) を標的とした創薬研究に取り組んだ。RNA ポリメラーゼ のアミノ酸配列は高病原性トリインフルエンザや過去に大流行したウイルスでも高度に保存されているため、これを標的とする薬剤は、新型インフルエンザのような未知のウイルスに対する効果が期待される。分子動力学計算 (MD) より、PA と PB1 の蛋白質間相互作用に重要なホットスポットと呼ばれるアミノ酸領域を特定した。続いて、ドッキング計算により、親和性が高く、結合エネルギーが安定な化合物ライブラリーから選出し、MDCK 細胞を用いた in vitro 評価を行った。その結果、PA と PB1 の蛋白質間の相互作用を阻害するキノリノン誘導体を同定した。さらに、構造最適化を実施し、100 種類以上の類縁体の中から、ヒット化合物より効果が 10 倍程度強い化合物の取得に成功した。その他、インフルエンザウイルスと新型コロナウイルスの両方に対して抗ウイルス効果を示すクロロキン誘導体を見出した。本研究で得られたシーズ化合物は、ポジトロン断層撮影(PET)診断薬としての利用できる可能性があり、今後、開発した求核的フッ素化反応を利用して、 ^{18}F 標識化に展開する。

引用文献

1. J. S. Wright, R. Ma, E. W. Webb, W. P. Winton, J. Stauff, K. Cheng, A. F. Brooks, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, Zinc-Mediated Radiosynthesis of Unprotected Fluorine-18 Labelled α -Tertiary Amides, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2024, 63, e202316365.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mizuta Satoshi, Mosaddeque Farhana, Tun Mya Myat Ngwe, Teklemichael Awet Alem, Taniguchi Mayumi, Hosokawa Masashi, Yamaguchi Tomoko, Makau Juliann, Huy Nguyen Tien, Mizukami Shusaku, Nishida Noriyuki, Morita Kouichi, Hirayama Kenji	4. 巻 18
2. 論文標題 Challenges Based on Antiplasmodial and Antiviral Activities of 7 Chloro 4 aminoquinoline Derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202200586	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 該当する

1. 著者名 Urata Shuzo, Omotuyi Olaposi Idowu, Izumisawa Ayako, Ishikawa Takeshi, Mizuta Satoshi, Sakurai Yasuteru, Mizutani Tatsuaki, Ueda Hiroshi, Tanaka Yoshimasa, Yasuda Jiro	4. 巻 199
2. 論文標題 Identification of novel chemical compounds targeting filovirus VP40-mediated particle production	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 105267 ~ 105267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2022.105267	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 該当する

1. 著者名 Mizuta Satoshi, Otaki Hiroki, Ishikawa Takeshi, Makau Juliann Nzembi, Yamaguchi Tomoko, Fujimoto Takuya, Takakura Nobuyuki, Sakauchi Nobuki, Kitamura Shuji, Nono Hikaru, Nishi Ryota, Tanaka Yoshimasa, Takeda Kohsuke, Nishida Noriyuki, Watanabe Ken	4. 巻 65
2. 論文標題 Lead Optimization of Influenza Virus RNA Polymerase Inhibitors Targeting PA-PB1 Interaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 369 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01527	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 該当する

1. 著者名 Mizuta Satoshi, Kitamura Kanami, Morii Yuki, Ishihara Jun, Yamaguchi Tomoko, Ishikawa Takeshi	4. 巻 86
2. 論文標題 Trifluoromethylthiolation of Hindered α -Bromoamides with Nucleophilic Trifluoromethylthiolating Reagents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 18017 ~ 18029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02316	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 -

1. 著者名 Nguyen Phuong Thuy Viet, Van Dat Truong, Mizukami Shusaku, Nguyen Duy Le Hoang, Mosaddeque Farhana, Kim Son Ngoc, Nguyen Duy Hoang Bao, Dinh Oanh Thi, Vo Tu Linh, Nguyen Giang Le Tra, Quoc Duong Cuong, Mizuta Satoshi, Tam Dao Ngoc Hien, Truong M. Phuong, Huy Nguyen Tien, Hirayama Kenji	4. 巻 20
2. 論文標題 2D-quantitative structure activity relationships model using PLS method for anti-malarial activities of anti-haemozoin compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Malaria Journal	6. 最初と最後の頁 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-021-03775-2	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 該当する

1. 著者名 Mizuta Satoshi, Kitamura Kanami, Kitagawa Ayako, Yamaguchi Tomoko, Ishikawa Takeshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Silver Promoted Fluorination Reactions of Bromoamides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 5930 ~ 5935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202004769	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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 アジリジノン中間体を経由するフッ化銀を用いたフッ化アミド類の合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 求核的トリフルオロメチルチオ化試薬を用いた -SCF3化アミド類の合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 新時代の錬金術：生命現象のメカニズムを読み解く機能性分子の開発
3. 学会等名 CHODAI 共創研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 ストレス誘起早期老化を検出する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 インフルエンザRNAポリメラーゼ蛋白質間相互作用を標的とする創薬研究
3. 学会等名 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所第11回交流セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水田賢志
2. 発表標題 キノリン誘導体における抗マラリア薬および抗インフルエンザ薬の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 タンパク質凝集体の分解促進用組成物、およびタンパク質凝集体形成	発明者 松本弦、水田賢志	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023特願2023-030021	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 クリプトコックス症治療薬	発明者 中田奈々、宮崎泰河、田中義正、迎寛、水田賢志	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-043595	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 antimarial drugs	発明者 水田賢志、平山謙二、水上修作、F. モサデンコ、G. フイ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02021200934	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------