岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

ヘテロ芳香族化合物の一般的11C標識化：高効率高速C-メチル化法の実現と[11C]PETプローブ合成への応用

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2014-02-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 斯, 琴 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/42912

氏名（本籍）　斯　琴（中国）
学位の種類　博士（再生医科学）
学位授与番号　乙第　1455　号
学位授与日付　平成　23　年　9　月　14　日
学位授与要件　学位規則第４条第２項該当
学位論文題目　**ヘテロ芳香族化合物の一般的 ^{11}C 標識化：高効率高速 *C*-メチル化法の実現と[^{11}C]PET プローブ合成への応用**
審査委員　（主査）教授　中　川　敏　幸
（副査）教授　惠　良　聖　一　　教授　星　　博　昭

論文内容の要旨

陽電子放射断層画像撮影法（PET）は，短寿命放射性核種である炭素（^{11}C）やフッ素（^{18}F）などを利用して，生物が生きた状態のまま外部から生体内の分子を高精度かつ非侵襲的に画像化できる方法である。鈴木らはこれまでに ^{11}C を含有した PET トレーサーの合成のために，Pd^0 錯体を介する炭素–炭素結合を基軸とした高速 *C*-メチル化反応を開発した。他の研究グループによりその反応条件がピリジン環上などのヘテロ芳香族化合物に対して適用・利用されたが，低収率でしか標識化体が得られないなどの課題があった。一方，多くの医薬品には基本骨格として様々なヘテロ芳香環が含まれており，これら一連の化合物に広く応用できる高速 *C*-メチル化反応の開発は急務の課題といえる。本研究では，まず，非放射化体を用いてヘテロ芳香族化合物に応用できる高速 *C*-メチル化反応の一般化を図り，つづいて，実際の PET トレーサー合成への適用を試みた。加えて，本法を核酸塩基への ^{11}C 導入に拡張し，ヒトにも適用できる高効率かつ高品質な ^{11}C 含有チミジン類の合成法の実現を目指した。

【対象と方法】

1. 中性および塩基性ヘテロ芳香環化合物の高速 *C*-[^{11}C]メチル化：
   反応条件の最適化は，非放射線条件下，Pd^0 錯体を介してヨウ化メチルを 40 当量のヘテロ芳香環アリールトリブチルスタナン（9 種）で捕獲することにより行った。
2. チミジンおよびその安定人工類縁体 4’-チオチミジンの高速 *C*-[^{11}C]メチル化：
   中性および塩基性ヘテロ芳香環を中心とした高速 *C*-メチル化反応を，フェノール類に類似した酸性度を示す核酸塩基を有するチミジン類へと展開した。具体的には，がんイメージング用 PET 診断薬として開発されている天然型チミジンおよび 4’-チオチミジンを標識対象化合物として，標識反応条件の最適化を図った。

【結果】

1. 中性および塩基性ヘテロ芳香環化合物の高速 *C*-[^{11}C]メチル化
   1) ホスフィンの増量添加によるヘテロ芳香環メチル化反応の高収率化：
      アリールトリブチルスタンナンに適用した DMF 中，CH_3I/スタナン/$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-$CH_3C_6H_4)_3$/CuCl/K_2CO_3，60°C，5 分間加熱の条件に *o*-トリルホスフィン（P(*o*-$CH_3C_6H_4)_3$）を増量添加すると，一部のヘテロ芳香環アリールトリブチルスタナンに対して 80%以上の収率（ヨウ化メチルの消費量に基づく）で対応するメチル化体が得られた。
   2) 非プロトン性極性溶媒（NMP）の使用によるヘテロ芳香環メチル化反応の高収率化（一般化）：
      シナジー系を CuCl/K_2CO_3 から CuBr/CsF に代えたことに加え，使用溶媒を鎖状アミド系溶媒である DMF からより極性の高い環状の *N*-メチル-2-ピロリジノン（NMP）に代えたところ，収率が大きく改善された。すなわち，NMP 中，CH_3I/スタナン

/$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$/CuBr/CsF（モル比：1:40:0.5:16:2:5）条件下，60−100 °C，5 分間加熱で，多彩なヘテロ芳香環化合物に対して 80%以上の高収率で対応するメチル化体を与えた。

3） 本高速 *C*-メチル化反応の放射性下での有用性の検証：
^{11}C 含有 PET トレーサーである 2-および 3-[^{11}C]メチルピリジンの高収率合成（HPLC 分析収率：順に 88 および 91%）により実証された。

2. チミジンおよびその安定人工類縁体 4'-チオチミジンの高速 *C*-[^{11}C]メチル化

1） ヘテロ芳香環メチル化反応条件に基づくチミジンの高速 *C*-メチル化反応の高収率化：
CuBr/CsF シナジー系を組み込んだ，CH_3I/スタナン/$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-$CH_3C_6H_4$)$_3$/CuBr/CsF（モル比：1:25:1:32:2:5）の条件下，60 °C で 5 分間加熱すると，目的とするチミジンが定量的に得られた。

2） $CuCl/K_2CO_3$ シナジー系による 4'-チオチミジンの高速 *C*-メチル化反応の高収率化：
4'-チオチミジンの合成では，シナジー系を含む Pd^0 使用条件下でのスタニル体の化学的反応性がチミジンとは異なっていた。チミジンの合成で最善であった CuBr/CsF シナジー系による脱スズ化合物の副生は $CuCl/K_2CO_3$ シナジー系により大きく抑えられ，CH_3I/スタナン/$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-$CH_3C_6H_4$)$_3$/$CuCl/K_2CO_3$（モル比：1:25:1:32:2:5）の条件下，DMF 中 80 °C で 5 分間加熱により，望む 4'-チオチミジンが 98%の高収率で得られた。

3） 本高速 *C*-メチル化の放射性下での有用性の検証：
最適化反応条件を，^{11}C 標識体である[メチル-^{11}C]チミジンおよび 4'-[メチル-^{11}C]チオチミジンの合成に応用すると，それぞれ 95 および 93%の HPLC 分析収率で得られた。

4） 高品質 PET プローブの単離：
本反応条件の実用性の観点からホスフィンの量を半減（16 当量）して合成を行い，それぞれ同じ 99.5%以上の放射化学純度で総放射能 3.7 と 3.8 GBq での目的化合物を得た。

【考察】

これまでに開発された「高速 *C*-メチル化反応」に，Cu^I および F^-の相乗効果の組み合わせ，かさ高いホスフィンの大過剰量添加，非プロトン性極性溶媒とくに NMP 溶媒の使用の三位一体で働く融合的効果を導入することにより，中性および塩基性ヘテロ芳香環のメチル化反応に適用できる一般性の高い反応が確立された。本法を核酸塩基部への反応に拡張し，チミジンおよび 4'-チオチミジンの酸素および硫黄原子を含むリボース部位の反応への関与の推察から，それぞれに対応する高速 *C*-メチル化反応条件を編み出した。最適化反応条件は放射性下でも適用できた。本法の活用により，ヒトにも適用できる十分な放射能量を有する高品位の PET プローブが提供できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者斯琴は，非放射化体を用いた高速 *C*-メチル化反応条件の詳細な検討により代表的なヘテロ芳香環に適用できる一般的反応条件を確立した。本法による ^{11}C 標識合成を，がんイメージング用 PET 薬剤として開発されているチミジン類に展開し，チミジンおよび 4'-チオチミジンに対応する反応条件を確立した。本研究は，ヘテロ芳香環を含む数多くの創薬候補化合物の ^{11}C 標識化への新方法論を示すものであり，PET を活用した治療薬や診断薬の開発研究が大きく進展すると期待される。

［主論文公表誌］

1)Masaaki Suzuki, Kengo Sumi, Hiroko Koyama, Siqin, Takamitsu Hosoya, Misato Takashima-Hirano, Hisashi Doi: Pd^0-mediated rapid coupling between methyl iodide and heteroarylstannanes: an efficient and general method for the incorporation of a positron-emitting ^{11}C radionuclide into heteroaromatic frameworks: *Chem. Eur. J.* 15, 12489-12495 (2009).

2) Hiroko Koyama, Siqin, Zhouen Zhang, Kengo Sumi, Yuma Hatta, Hiroko Nagata, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki: Highly efficient syntheses of [methyl-^{11}C]thymidine and its analogue 4'-[methyl-^{11}C]thiothymidine as nucleoside PET probes for cancer cell proliferation by Pd^0-mediated rapid *C*-[^{11}C]methylation: *Org. Biomol. Chem.* 9, 4287–4294 (2011).