

氏名（本籍）	鷲見賢吾（岐阜県）
学位の種類	博士（再生医科学）
学位授与番号	甲第 690 号
学位授与日付	平成 18 年 12 月 20 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	[^{11}C] 含有 PET トレーサー合成のためのアルケニルスタナンの高速メチル化反応
審査委員	（主査）教授 鈴木 正 昭 （副査）教授 星 博 昭 教授 桑 田 一 夫

論文内容の要旨

研究背景・目的

生体の非侵襲的解析法として、X線 CT, MRI/fMRI, 脳磁場計測法 (MEG), 光トポグラフィ, SPECT/PET などが知られている。中でも PET 法（陽電子放射断層画像撮影法）は、生体を構成する元素（炭素、酸素、窒素など）を放射性核種として利用できるため、生体機能分子の直接的な放射標識化が可能であり、生体機能に関わる分子挙動を直接画像化できる。陽電子放射核種の一つである ^{11}C は、全ての有機化合物がその構造中に炭素原子を有していることからとくに低分子化合物の PET トレーサー化には理想的な核種である。また ^{11}C は 20.3 分という短い半減期のため、一日に何度もトレーサーの調製が可能であり、また、放射性副生成物にも特別の注意を払う必要がない。このような利点から、当研究室では ^{11}C 導入のための炭素-炭素結合形成反応による高速メチル化法が考案され、これまでにフェニル基上およびアルキニル基上での高速メチル化反応が達成されている。本研究では、多くの生体機能分子に見られる 1-メチルアルケン構造に着目し、その構造ユニットへの ^{11}C 放射核の導入を目指し、ヨウ化メチルとアルケニルスタナンとの高速カップリングを検討した。

方法

- (1) 高速メチル化反応に供するための 12 種類のアルケニルスタナンの合成を行った。続いてヨウ化メチルとこれらアルケニルスタナンとの高速カップリングを検討した ((2)~(7))。
- (2) Fu らによって開発された Stille 型 $\text{sp}^3\text{-sp}^2$ (アルケニル)炭素間カップリングの応用を試みた。すなわち, THF 中, CH_3I /スタナン/ $(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}_2/\text{P}(t\text{Bu})_2\text{Me}/\text{Me}_4\text{NF}$ を 1:40:0.5:3:1.9 のモル比で混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。
- (3) 当研究室で開発された $\text{sp}^3\text{-sp}^2$ (アリール)炭素間高速カップリングの反応条件およびその改良条件の応用を試みた。すなわち, DMF 中, CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(o\text{-toly})_3/\text{CuCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$ を 1:40:0.5:2-6:2:2-5 のモル比で混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。
- (4) Baldwin らによって開発された Stille 型 $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ 炭素間カップリングの反応条件の応用も検討した。すなわち, DMF 中, CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}/\text{CsF}$ を 1:40:1:2:2 のモル比で混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。また, DMF 中, CH_3I /スタナン/ $\text{PdCl}_2/\text{P}(t\text{Bu})_3/\text{CuI}/\text{CsF}$ を 1:40:1:2:2:2 のモル比で混合させを混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。
- (5) CuX/CsF 存在下, 嵩高いホスフィンを配位子とした Pd 錯体 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{Bu})_2\text{Me}$ およ

- び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3$ を用いた反応条件を検討した。すなわち、DMF 中、 CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-Bu})_2\text{Me}/\text{CuX}$ ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$)/ CsF を 1:40:0.5:2.4:2:2.5 のモル比で混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。また DMF 中、 CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3/\text{CuX}$ ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$)/ CsF を 1:40:0.5:2.4:2:5 のモル比で混合させ 60 °C で 5 分間反応を行った。
- (6) 実際の PET トレーサーの合成条件を念頭に、ヨウ化メチルに対して過剰量の触媒系を使用してシミレーション反応を行った。
- (7) 再現性向上のための二段階操作法についても検討した。
- (8) 反応の最適条件下、実際の ^{11}C 放射核の導入を検討した。

結果

上記(1)–(5)の条件下、DMF 中 60 °C で進行する 4 種類の反応条件 A–D を見出した。それらの中で、反応条件 B、すなわち CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3/\text{CuX}$ ($\text{X} = \text{Br or Cl}$)/ K_2CO_3 (モル比 : 1:40:0.5:4.6:2:5) はエントリーしたほとんど全ての基質に対して良好に働いた。また、 CH_3I /スタナン/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3/\text{CuX}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{or I}$)/ CsF (モル比 : 1:40:0.5:2.4:2:5) からなる条件 D は適用の一般性の観点から最良の結果を示し、相当するメチル化体すべてを 90%以上の収率で与えた。なお、これらの反応条件では位置あるいは立体異性化は全く起こらなかった。

またホスフィン配位子として $\text{P}(\text{t-Bu})_2\text{Me}$ を使用した条件 C では特に α, β -不飽和カルボニル基質に対して $\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3$ を使用 (条件 D) した時よりも収率が低下することがわかった。項目(6)に関して、ヨウ化メチルに対して触媒系を過剰使用しても収率の低下はなく、また項目(7)についても二段階操作法を実施しても収率の低下は見られず、反応は良好に進行した。

本研究により導き出された反応条件 D の有効性は、実際の ^{11}C メチル基含有化合物の合成により実証された (放射化学収率 85%)。

考察

本高速反応の進行は、かさ高い $\text{P}(\sigma\text{-tolyl})_3$ の使用による高活性な配位不飽和 Pd 錯体の形成と $\text{Cu}/\text{F or K}_2\text{CO}_3$ 間に働く Sn/Cu 金属交換への相乗効果により説明できる。

結語

多彩な 1-アルケニルスタナンを用いた高速 C -メチル化法を開発し、本反応を用いて実際の ^{11}C 放射核の導入にも成功した。本反応はレチノイド類など主要な生体機能分子の ^{11}C 標識に有効な新手法となろう。

論文審査の結果の要旨

申請者 鷲見賢吾は、代謝安定な ^{11}C 含有 PET トレーサーの創製を目指し、一般性の高い新たな高速メチル化法の開発に成功した。本成果は、今後、疾患診断プローブの開発や創薬分野への応用・展開が見込まれ、医療分野の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Rapid methylation on carbon frameworks useful for the synthesis of $^{11}\text{CH}_3$ -incorporated PET tracers: Pd(0)-mediated rapid coupling of methyl iodide with an alkenyltributylstannane leading to a 1-methylalkene

Org. Biomol. Chem., 4, 410-415 (2006).