

＜研究課題＞アルツハイマー病画像診断に用いるプローブの高速合成法の開発と探索

代表研究者 神戸大学大学院理学研究科 教授 林 昌彦

【まとめ】

アルツハイマー病の発症前診断を可能にする低分子プローブとして、2-アリールベンズオキサゾール、2-アリールベンズチアゾールおよび2-アリールベンズイミダゾールに着目し、その効率的一段階合成法を開発した。具体的には、種々のアリールアルデヒドを、2-アミフェノール、2-アミノチオフェノール、1,2-ジアミノベンゼンと、酸化用活性炭存在下、キシレン中酸素雰囲気下で反応させることにより2-アリールベンズオキサゾール、2-アリールベンズチアゾールおよび2-アリールベンズイミダゾール類が一段階で収率よく得られることを見出した。

1. 研究の目的

1-1

アルツハイマー病の発症前診断を可能にする方法として陽電子断層撮影（PET）が期待されるが、この撮像装置で脳アミロイド病変を可視化するための効率的な低分子プローブの探索とその効率的な高速合成を実現することを目的とする。

1-2

具体的にその低分子プローブの候補化合物群として、2-アリールベンズオキサゾールおよび2-アリールベンズチアゾールに着目し、その効率的一段階

合成法を開発を目指す。

1-3

2-アリールベンズオキサゾール、2-アリールベンズチアゾールおよび2-アリールベンズイミダゾールの一段階合成法として、種々のアリールアルデヒドと2-アミフェノール、2-アミノチオフェノール、1,2-ジアミノベンゼンとから同一フラスコ内でイミン結合の形成、環化、脱水素化を行わせることが理想的である。その触媒として、新たに酸化用活性炭を創製する。

1-4

陽電子断層撮影（PET）に必要な¹¹C、¹⁸F および¹²³I で標識されたプローブを作成する。

2. 研究方法と経過

2-1

本研究課題であるアルツハイマー病画像診断に用いるプローブ分子の高速合成法の開発と探索の実現のため、フッ素¹⁸(¹⁸F)でラベリングしたベンゾチアゾール類、ベンズオキサゾール類、ベンズチアゾール類がアミロイドプローブとして有望のため、フッ素Fおよびトリフルオロメチル基CF₃を導入した種々のベンゾチアゾール類、ベンズオキサゾール類、ベンズチアゾール類の一段階合成

と ^{18}F の導入研究を行う。具体的には、申請者らが最近開発した「活性炭-酸素系」による酸化反応を用いて、候補化合物を合成する。

2-2

その際、PET などの撮像装置で脳アミロイド病変の可視化という医療用を念頭に高速かつ高純度合成を実現するため、マイクロ孔中の細孔容積、比表面積が最適な高活性活性炭の創製を行う。

2-3

本提案課題である「アルツハイマー病画像診断に用いるプローブ分子の高速合成法の開発と探索」の実現のため、フッ素 ^{18}F でラベリングしたベンゾチアゾール類、ベンズオキサゾール類、ベンズチアゾール類がアミロイドプローブとして有望のため、これらの化合物の合成を中心に行う。

3. 研究の成果

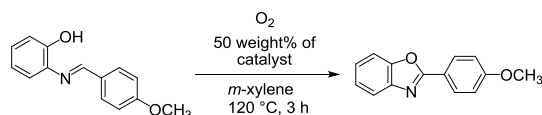
3-1

酸化用活性炭の創製：浄水器、上水処理、廃棄処理、防毒、脱臭など通常の目的で使われる活性炭には、酸化触媒機能はほとんどないかあるいは極めて低い。活性炭の製造法として、まず、木質、おが屑、やし殻、石炭質などを炭化し、次に孔を作るため賦活工程を行う。筆者らは、酸化用活性炭として、比表面積、細孔容積が大きいだけでなく、酸素系の官能基が必須であることを見出した。そのため、原料に酸素系官能基を位いく含むものを選び、賦活段階を高温で行う水蒸気賦活ではなく、比較的低温で行うことにより酸素官能基を遊離させてし

まうことのない薬品賦活が適していることを明らかにした。筆者らのこのような知見をもとに、研究成果として、東京化成（株）から「酸化反应用活性炭」が発売された（製造元は日本ケミカルズ）。
3-2

上記の方法で調製した酸化反应用活性炭の有効性を調べるため、まずは、2-アミノフェノールと *p*-メトキシベンズアルデヒドとからあらかじめイミンを調製し、そのイミンに対して種々の触媒存在下、*p*-メトキシベンズオキサゾールの合成を行った。その結果、下の表 1 に見られるように、触媒なしではわずか 2% 収率、Pd 単体では 27% 収率、Pd/C では 74% 収率で目的物を与えたのに対し、酸化触媒用活性炭を用いた場合には 85% と最も高い収率で目的物が得られた。この結果より、2-アリアルベンズオキサゾールの合成には活性炭触媒が最も優れていることが分かった。さらに、この反応の利点として、反応終了後、抽出操作は必要なく、活性炭をろ過で除き得られたろ液を濃縮後、再結晶することで純品が得られる。回収した活性炭は再利用も可能であることも確認した。

表 1 酸化反应用活性炭触媒の有用性

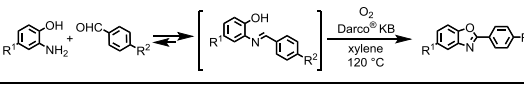


catalyst	% yield ^a
activated carbon	85 (0)
Pd/C	74 (4)
Pd black	27 (63)
none	2 (81)

^a The values in the parentheses indicate the recovery of starting material.

次に、一段階で2-アリアルベンズベンズオキサゾールの合成に着手した。この場合、あらかじめ、イミン化合物を合成しておくことなく、系中でイミンを形成させ、続く、環化、脱水素化を一つのフラスコ内で同時に行わせる難易度の高い反応である。ここでも、幸いなことに、酸化用活性炭が有効に働き、下の表2に示したように、様々な置換基を持つ2-アリアルベンズオキサゾールが高収率で得られた。

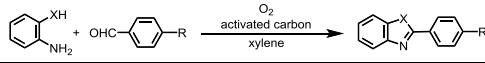
表2 種々の2-アリアルベンズオキサゾールの合成



entry	R ¹	R ²	time/h	yield/%
1	H	H	4	78
2	H	CH ₃	4	79
3	H	OCH ₃	4	76
4	H	Cl	6	88
5	H	CN	4	87
6	H	NO ₂	4	86
7	CH ₃	H	4	82
8	NO ₂	H	24	82
9	NO ₂	OCH ₃	29	67
10	NO ₂	Cl	21	83

さらに、もう一つの化合物群である2-アリアルベンズチアゾールの合成に関しても同様に2-アミノチオフェノールとアリアルアルデヒドとから一段階で合成することに成功した(表3)。

表3 種々の2-アリアルベンズチアゾールおよび2-アリアルベンズイミダゾールの合成



entry	X	R	temp/°C	time/h	yield/% ^a
1	S	H	50	3	79
2	S	CH ₃	50	3	82
3	S	OCH ₃	50	3	81
4	S	Cl	50	4	72
5	S	CN	50	4	82
6	S	NO ₂	50	4	86
7	NH	H	120	2	79
8	NH	Cl	120	2	67
9	NH	CH ₃	120	3	60
10	NH	OCH ₃	120	2	72
11	NH	NO ₂	120	2	72

^a Isolated yield by recrystallizations.

4. 今後の課題

アルツハイマー病の発症前診断を可能にする低分子プローブとして期待できる2-アリアルベンズオキサゾールおよび2-アリアルベンズチアゾールの効率的一段階合成法の開発に成功した。今後は、実際に、陽電子断層撮影(PET)に必要な¹¹C、¹⁸Fおよび¹²³Iで標識されたプローブを作成する。

プローブ作成後はPET画像測定を行う(他機関との共同研究)

5. 研究成果の公表方法

アリアルベンズオキサゾールおよび2-アリアルベンズチアゾールの効率的一段階合成法に関しては、アメリカ化学会の有機化学分野の最高権威ジャーナルであるJournal of Organic Chemistryに2014年中に投稿する予定である。実際に、PET診断に用いる¹¹C、¹⁸Fおよび¹²³Iで標識されたプローブの合成と画像に関する成果は、同じくアメリカ化学会の生物化学分野の最高権威ジャーナルであるBiochemistryに遅くとも2015年には投稿する予定である。