

前駆体の立体配座制御によるネオペンチル標識基の効率的放射性ハロゲン化の開発

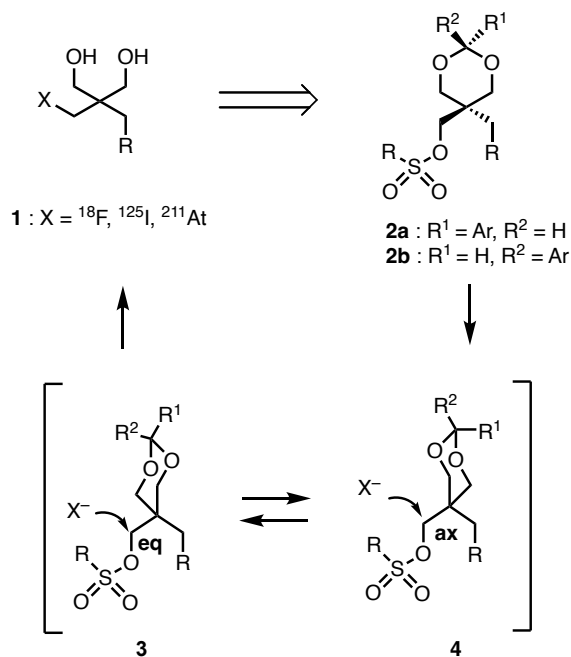
(東京科学大学¹・千葉大学²・順天堂大学³) ○根本 悠希¹、甘中 健登²、古田 未有³、大澤 宏祐³、上原 知也²、田中 浩士³

Development of an Efficient Radiolabeling of Neopentyl labeling group through Conformational Restriction of Precursors (¹*Institute of Science Tokyo*, ²*Chiba University*, ³*Juntendo University*) ○Yuuki Nemoto,¹ Kento Kannaka,² Miyu Furuta,³ Kosuke Osawa,³ Tomoya Uehara,² and Hiroshi Tanaka^{1,3}

The neopentyl labeling group **1** is a labeling group capable of stably binding various radioactive halogens in vivo and serves as a foundational technology for preparation of radiotheranostics pair. In this study, we aimed to develop highly reactive precursors based on the conformational restriction of their cyclic acetal. Specifically, we synthesized precursors **2a** and **2b**, which have conformationally restricted acetal by the sterically bulky substituents, and compared their reactivities towards nucleophilic substitution. As a result, precursor **2a**, which adopts a conformation where the reactive methyl group is in the equatorial position, exhibited higher reactivity. This suggests that the transition state **4** would be more stable than transition state **3**. This presentation will also report on the application of this approach to radioactive iodination.

Keywords : radiotheranostics, radioactive halogen labeling, conformation, nucleophilic substitution reaction

ネオペンチル標識基 **1** は、あらゆる放射性ハロゲンを生体内で安定に結合する標識基であり、ラジオセラノスティクスの基盤技術として期待されている。¹⁾本研究では、環状アセタールの立体配座の規制に基づく高反応性標識前駆体 **2** の開発を目指した。まず、置換基の立体的嵩高さによって、アセタール部の立体配座の異なる前駆体 **2a, 2b** をそれぞれ合成し、その反応性を比較した。その結果、反応点となるメチル基がエクソトリアル位に持つ立体配座が有利な前駆体 **2a** が、高い反応性を示した。これより、遷移状態 **3** が遷移状態 **4** よりも安定であることに起因すると考えた。本発表では、放射性ヨウ素化への応用についても合わせて報告する。



References: 1) T. Tago, J. Toyohara, R. Fujimaki, M. Tatsuta, R. Song, K. Hirano, K. Iwai, H. Tanaka, *Nucl. Med. Biol.* **2021**, 94-95 38. (for ¹⁸F) 2) H. Suzuki, Y. Kaizuka, M. Tatsuta, H. Tanaka, N. Washiya, Y. Shirakami, K. Ooe, A. Toyoshima, T. Watabe, T. Teramoto, I. Sasaki, S. Watanabe, N. S. Ishioka, J. Hatazawa, T. Uehara, and Y. Arano, *J. Med. Chem.*, **2021**, 64, 21, 15846. (for ¹²⁵I and ²¹¹At)