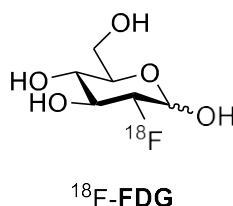




## 問題21. フッ素化放射性トレーサー

フルオロデオキシグルコース(より正確には $^{18}\text{F}$ 同位体標識 2-デオキシ-2- $^{18}\text{F}$ フルオログルコース,  $^{18}\text{F}$ -FDG)は、陽電子放射断層撮影(PET: Positron Emission Tomography)という方法による癌診断に用いられる化合物である。この方法ではまず、がん細胞に優先的に取り込まれる放射性トレーサーを患者に投与する。その後トレーサー中の放射性元素の崩壊に伴い生成した陽電子が、近傍の電子と速やかに対消滅し、一对のガンマ線の光子が互いに反対方向に放出される。これを検出することで、高感度、高空間分解能で腫瘍の位置を特定することができる。

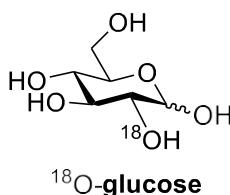


21.1 同位体 $^{18}\text{F}$ は陽子衝突により合成される。どの元素のどの同位体が $^{18}\text{F}$ の生成に用いられるだろうか?

PETに用いられる $^{18}\text{F}$ -FDGの量は非常に少ないため、広く用いられるモル濃度ではなく、放射能の単位を用いて用量が定義されている。

21.2 1回分の用量 $300 \text{ MBq} (3 \times 10^8 \text{ s}^{-1})$ の $^{18}\text{F}$ -FDGは物質質量に直すと何モルか?  $^{18}\text{F}$ の半減期は $109.771 \text{ min}$ である。

全ての $^{18}\text{F}$ -FDG分子は $^{18}\text{O}$ -グルコースへと崩壊し、 $^{18}\text{O}$ -グルコースは一般的な生化学的反応により最終的には二酸化炭素と水へ分解されると仮定しよう。



21.3  $^{18}\text{F}$ -FDGが生成してからどれだけ時間が経ったら、 $^{18}\text{F}$ -FDGの崩壊により生成した $^{18}\text{O}$ -グルコースの持つ化学エネルギーの総量と、崩壊せずに残っている $^{18}\text{F}$ -FDGが崩壊したときに放出されるであろうガンマ線のエネルギーの総量が等しくなるだろうか? 言い換えると、崩壊で得られた $^{18}\text{O}$ -グルコースが全て $\text{CO}_2$ と $\text{H}_2\text{O}$ に分解したときに放出されるエネルギーと、残っている $^{18}\text{F}$ -FDGが全て崩壊したときに放出されるエネルギーが等しくなるのはいつか? グルコースの燃焼熱は $2800 \text{ kJ mol}^{-1}$ である。

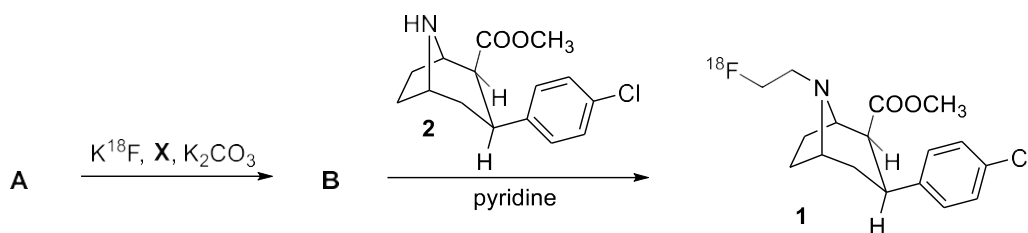
さて、フッ素化放射性トレーサーとして用いられるのは $^{18}\text{F}$ -FDGだけではない。化合物1はパ



ーキンソン病(PD)の診断に用いられる放射性トレーサーである。化合物**1**は、ドーパミン作動性ニューロンに特徴的な膜タンパクであるドーパミントランスポーター(DAT)に結合する。PDの症状としてこのニューロンの変性があり、DAT発現神経細胞を標的としたイメージングはPDのようなニューロン変性疾患の診断に有用である。

合成されてすぐの $K^{18}F$ 試料をジトシラート**A**と反応させ、モノフルオロ化された前駆体**B**を合成する。前駆体**B**をさらにアミン**2**と反応させると、最終的な放射性トレーサー**1**が得られる。

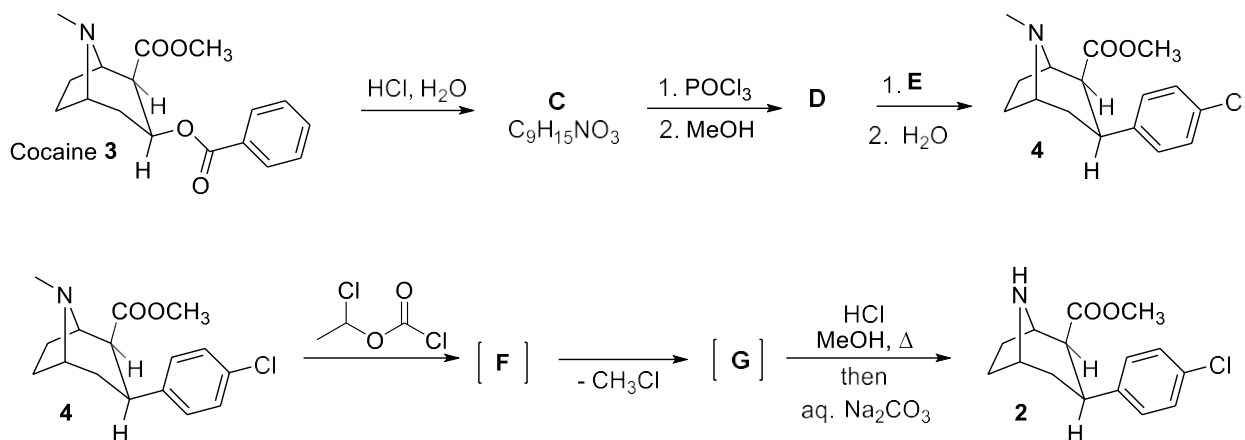
21.4 トシラート**A**と**B**の構造を示せ。反応が数分で完結するほどにフッ素陰イオンの求核性を高くするため、必要な添加剤**X**は何か。



pyridine: ピリジン

アミン**2**は、コカノキ科の植物から得られる天然物であるコカイン(**3**)から、一連の反応を経て簡単に合成することができる。

この合成はコカイン(Cocaine **3**)の酸触媒加水分解による化合物**C**( $C_9H_{15}NO_3$ )の合成から始まる。続く $POCl_3$ による脱離反応とメタノールによる後処理で化合物**D**が生成する。マグネシウムを含む反応剤**E**を**D**に加え、水で後処理することで前駆体**4**が生成する。最後にクロロギ酸1-クロロエチルによる脱メチル化と、炭酸ナトリウム水溶液による後処理を行い、二級アミン**2**が得られる。



21.5 化合物**C**, **D**, **E**の構造を描け。



21.6 **E**の**D**への付加により生じる可能性のある立体異性体は化合物**4**だけではない。この反応の副生成物として得られる可能性がある、すべての立体異性体の構造を描け。

21.7 化合物**4**の脱メチル化の反応機構は、アシル化中間体**F**と**G**の生成と、続く酸性熱メタノールによるアミン**2**の遊離を含む。中間体**F**と**G**の構造を描け。