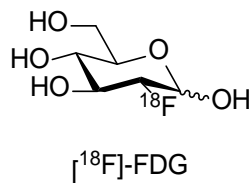


問題 20 フルオロデオキシグルコースと PET イメージング

ポジトロン断層法(Positron Emission Tomography (PET))は放射壊変により放出される陽電子(β^+)の存在分布を生体内で調べることができる核イメージング法である。 β^+ 放出種の中で、 ^{18}F は特徴的な性質(半減期 $t_{1/2} = 109.74 \text{ min}$; β^+ 放出による壊変; ^{18}F の比放射能 = $6.336 \cdot 10^{19} \text{ Bq mol}^{-1}$)を有しており、数多くの用途に用いられている。 ^{18}F は、水溶液中での ^{18}F による求核過程を経ることにより有機分子に導入することができる。

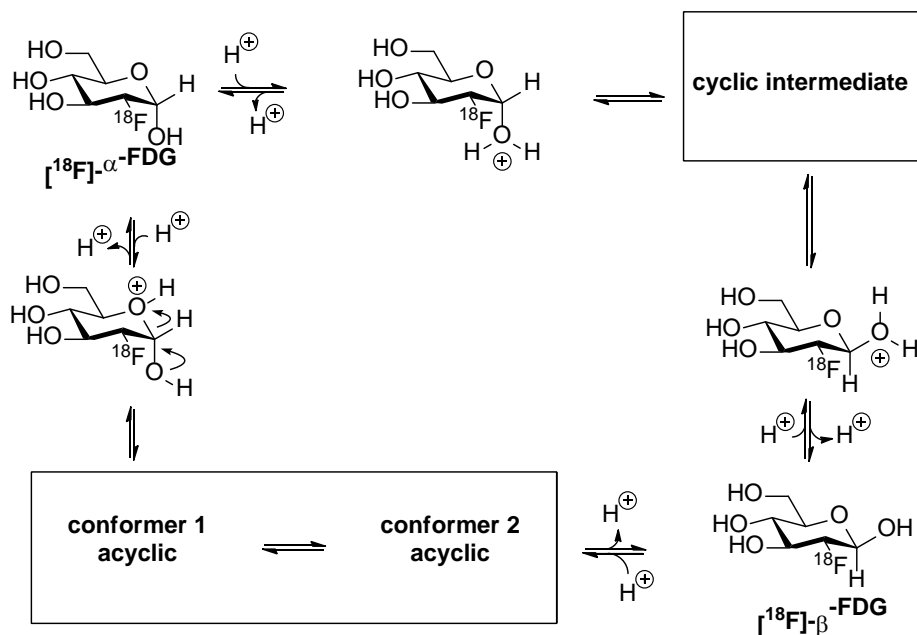
注意: Bq はベクレル単位を意味する。これは 1 秒あたり 1 回の壊変に対応する放射能の単位である。

世界規模で流通する PET イメージング用の放射ラベル化分子は極めて少ないが、その中でも 2-デオキシ-2- ^{18}F フルオログルコース(^{18}F -FDG)は最も広く使われている。この問題では有機化合物と ^{18}F から ^{18}F -FDG を合成することについて検討する。



C1 位での反応性と立体化学

^{18}F -FDG の α 体から β 体への異性化はプロトン性溶媒中で 2 つの異なる機構に従って起こる。



訳注) cyclic intermediate:環状中間体 conformer:配座異性体 acyclic:非環式の

- 環内結合開裂経路では、2つの非環式異性体間に平衡が存在し、それぞれが再度閉環することにより、 ^{18}F - α -FDG と ^{18}F - β -FDG 両方の化合物が得られる。 ^{18}F - α -FDG と ^{18}F - β -FDG をそれぞれ生成する2つの非環式配座異性体(上図の **conformer 1 acyclic**, **conformer 2 acyclic**)の構造を描きなさい。
- ^{18}F - α -FDG と ^{18}F - β -FDG の構造上の関係性として正しいものを選びなさい。

- $[^{18}\text{F}]\text{-}\alpha\text{-FDG}$ と $[^{18}\text{F}]\text{-}\beta\text{-FDG}$ はエナンチオマーである。
- $[^{18}\text{F}]\text{-}\alpha\text{-FDG}$ と $[^{18}\text{F}]\text{-}\beta\text{-FDG}$ はエピマーである。
- $[^{18}\text{F}]\text{-}\alpha\text{-FDG}$ と $[^{18}\text{F}]\text{-}\beta\text{-FDG}$ はジアステレオマーである。
- $[^{18}\text{F}]\text{-}\alpha\text{-FDG}$ と $[^{18}\text{F}]\text{-}\beta\text{-FDG}$ はアトロポイソマー(軸不斉体)である。

3. 空欄になっている環状中間体(cyclic intermediate)の構造を描きなさい。

^{18}F の変遷及び同位体分布と壊変の分子的顛末

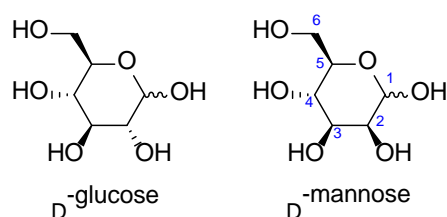
^{18}F は陽電子 ${}^0_1\beta^+$ の放出によって壊変する放射性同位体である。

4. ^{18}F の放射壊変の原子核反応式を書きなさい。
5. $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ の壊変により生じるヘキソース(六炭糖)の分子構造式を描きなさい。
6. 時間の関数としての放射壊変反応の速度式を書き、壊変定数(λ , 放射壊変反応の速度定数)の値を決定しなさい。
7. イメージングを目的とした人体への投与は1回あたり370 MBqを必要とし、**投与後イメージングを行うまで**患者は1時間の休息が必要であるとする。(i)イメージング中、(ii)**投与してから**4時間後の残存放射能をそれぞれ計算しなさい。

求核的放射性フッ素化による2-デオキシ-2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-グルコースの合成

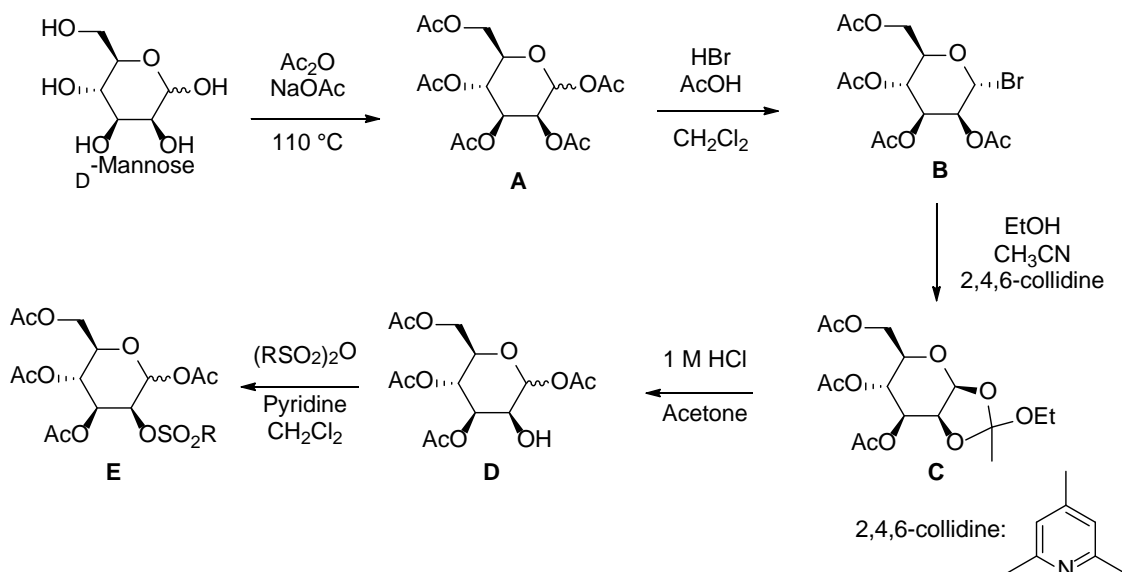
D-マンノースは求核的放射性フッ素化による2-デオキシ-2- $[^{18}\text{F}]$ フルオログルコース合成を行うのに必要な出発物質である。

8. 完全な立体制御を伴うマンノース類からグルコース類への変換に使用できる反応の種類を以下より選びなさい。
 - $\text{S}_{\text{N}}2$ 求核置換
 - $\text{S}_{\text{N}}1$ 求核置換
 - 脱離-付加機構



訳注)glucose: グルコース mannose: マンノース

必要となる過アセチル化マンノーススルホン酸塩 **E** の合成を以下に示す。**E** は放射性フッ素化反応の前駆体である。



訳注)Ac:アセチル基 Et:エチル基 Acetone:アセトン Pyridine:ピリジン collidine: コリジン

9. 最初の過程は D-マンノースの過アセチル化による **A** の生成である。この反応条件下でのアルコールのアセチル化での四面体中間体を示しなさい。

10. **A** → **B** の変換反応において、酢酸イオンの置換は、環内の酸素原子のα位で選択的に起こる。この変換反応におけるカルボカチオン中間体を描き、この選択性に寄与する電子的効果を示しなさい。

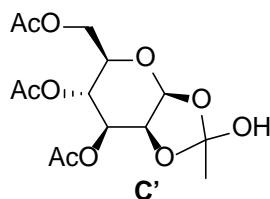
11. **B** から **C** への変換反応において、次のうちエタノールの役割として正しいものを選びなさい。

- 求核剤
- 求電子剤
- 不活性な溶媒

12. 同じく **B** から **C** への変換反応において、次のうち 2,4,6-コリジンの役割として正しいものを選びなさい。

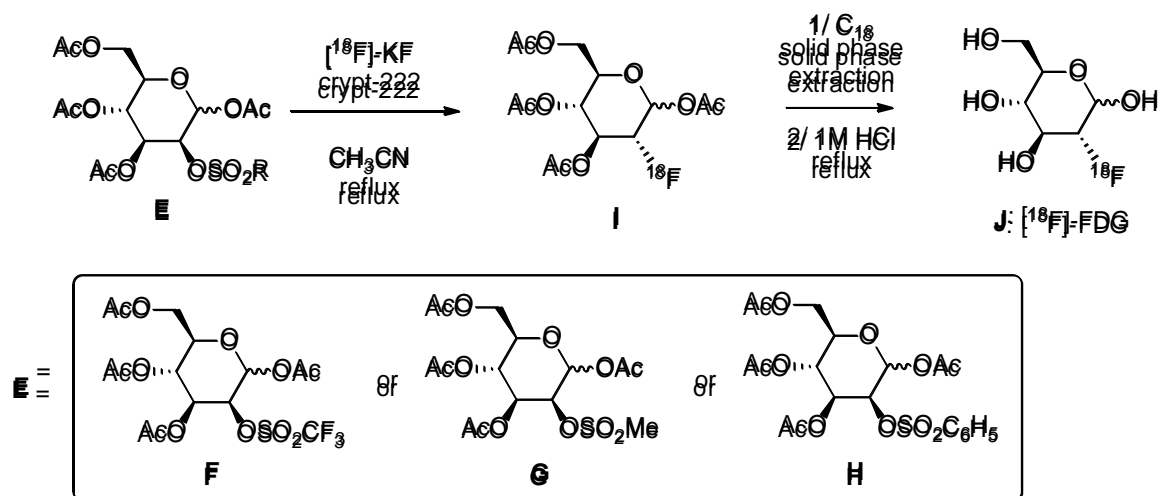
- 求核的触媒
- 塩基
- 共溶媒

C から **D** への変換反応の中間体の一つが **C'** である。



13. **C** と **C'** の間のイオン反応中間体の構造を描きなさい。

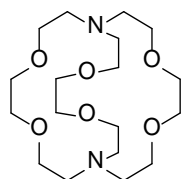
[¹⁸F]-FDG の生成は最終的に次のようにして達成される。上のスキームでは一般式 **E** で描かれた化合物は次のスキームの枠内の **F**, **G**, **H** のいずれかである。



訳注) crypt-222:クリプト-222 reflux:還流 solid phase extraction:固相抽出

14. **I** を生成する求核置換反応において、3つの化合物 **F**, **G**, **H** のうち最も反応性が高いものを決定しなさい。

クリプト-222 は次のような構造をしている。



15. なぜクリプト-222 を用いることでフッ化物イオンの求核性を上げることができるのか？正しいものを一つ選びなさい。

- クリプト-222 はカリウムイオンをキレートすることでフッ化物イオンの求核性を上げる。
- クリプト-222 はフッ化物イオンをキレートすることでフッ化物イオンの求核性を上げている。
- クリプト-222 は選択的に ¹⁸F をトラップすることで放射性フッ素化の収率を上げている。
- クリプト-222 は **E** をキレートすることでフッ化物イオンによる置換を促進している。

C18 固相抽出は極性化合物と無極性化合物の分離を行う精製過程であり、混合物を担持させたカートリッジにまず水を通すと極性化合物が溶出し、無極性化合物はカートリッジ内に担持されたままとなる。次に有機溶媒をカートリッジに通すと無極性化合物が溶出する。

16. [¹⁸F]-FDG 生成過程において、最初の洗浄(あるいは溶出)はわずかに酸性の水(pH3程度)で行い、次いでアセトニトリルで洗浄する。次のうち正しい記述を選びなさい。(pK_a 値のリストはこの問題の最後に記載してある)

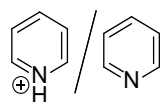
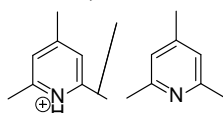
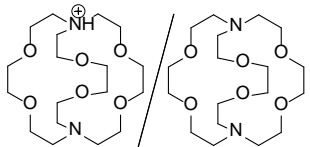
- クリプト-222 が最初に溶出し、次いで $[^{18}\text{F}]$ -FDG が溶出する。
- $[^{18}\text{F}]$ -FDG が最初に溶出し、次いでクリプト-222 が溶出する。
- グルコース誘導体が溶出する一方で、クリプト-222 は C_{18} カラムに担持されたままである。

17. ^{18}F が制限物質であることを考慮すると、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG と単糖が酸加水分解の後に得られることになる。この単糖の構造を描きなさい。生体イメージングで投与する前に $[^{18}\text{F}]$ -FDG からこの単糖を分離除去する必要がないのはなぜか？

E から **J** が選択的に生成する過程には全体で 30 分を要し、**J** が 75% の収率で得られる。

18. イメージング目的で人体に 1 回投与するのに必要となる $[^{18}\text{F}]$ -FDG の量を知りたい。上図スキームの最初の反応において最低必要な ^{18}F の物質量を計算しなさい。

298 K でのデータ:

AcOH/AcO ⁻	pK_a 値 4.8
ROH/RO ⁻	15.5 – 17
 ヒロジニウム/ヒロリジン	5.23
 2,4,6-コロジニウム/2,4,6-コロジン	7.43
 モノプロトン化 クリプト-222/クリプト-222	8.5