KF と固体酸のカチオン交換反応に基づく HF 及び HF 錯体合成

田嶋　稔樹
Tajima Toshiki
（芝浦工業大学工学部　応用化学科）

1　はじめに

陽電子断層撮影法（Positron Emission Tomography：PET）は陽電子放出核種を標識とし，陽電子放出核種を含む化合物をトレーサとすることで，その体内での分布を画像化するものである。例えば，2002 年に保険が適用された ^{18}F-Fluorodeoxyglucose（^{18}F-FDG）を用いる FDG-PET 検査では，陽電子放出核種である ^{18}F で標識したブドウ糖疑似化合物（^{18}F-FDG）を利用して，体内での糖代謝分布（糖代謝が盛んながん細胞等）を画像化している。

PET で用いられる主な陽電子放出核種として ^{11}C，^{13}N，^{15}O，^{18}F が挙げられるが，これらの半減期はそれぞれ 20.4 分，9.97 分，2.04 分，110 分と非常に短く，PET 検査の直前にサイクロトロンで製造するのが一般的である[1]。これらの陽電子放出核種の中で ^{18}F は取り扱い可能な比較的長い半減期を有し，97％が β^+ 崩壊（β^+ 最大エネルギー：0.630 MeV，水中最大飛程：2.4 mm），3％が軌道電子捕獲を起こして何れも安定な ^{18}O を生成することから，PET において最も有用な陽電子放出核種の 1 つである[2]。

^{18}F の製造法には，^{20}Ne をターゲットとして $^{18}F_2$ を製造する方法（^{20}Ne(d, α)^{18}F 反応），$^{18}O_2$ をターゲットとして $^{18}F_2$ を製造する方法（^{18}O(p,n)^{18}F 反応），$H_2{}^{18}O$ をターゲットとして $^{18}F^-$ を製造する方法（^{18}O(p,n)^{18}F 反応）が知られている（**表 1**）。これらの核反応の中でも，$H_2{}^{18}O$ をターゲットとして $^{18}F^-$ を製造する方法は比放射能の高い ^{18}F の製造が可能であり，最も汎用性の高い ^{18}F の製造法である[3]。

表 1　^{18}F 製造のための核反応

核反応	^{20}Ne(d, α)^{18}F	^{18}O(p,n)^{18}F	^{18}O(p,n)^{18}F
ターゲット	^{20}Ne	$^{18}O_2$	$H_2{}^{18}O$
生成物	$^{18}F_2$	$^{18}F_2$	$^{18}F^-$
比放射能（GBq/μmol）	0.04-0.40	0.35-2.00	4 × 10^4

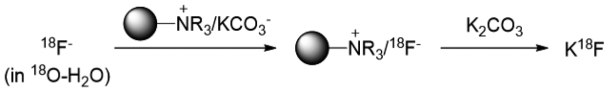


図 1　アニオン交換樹脂を用いる $^{18}F^-$ の濃縮・精製

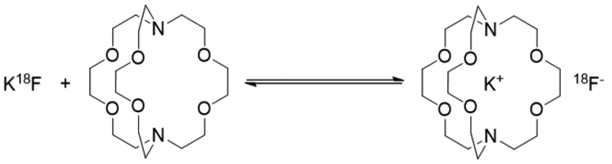


図 2　K_{222} を用いる K^{18}F の活性化

$H_2{}^{18}O$ をターゲットとして $^{18}F^-$ を製造する方法では，$^{18}F^-$ は水溶液として得られる。水溶液中の $^{18}F^-$ は反応性（求核性）が低いことから，アニオン交換樹脂を充填したカラムに流通させることで $^{18}F^-$ をトラップ（濃縮・精製）し，その後に炭酸カリウム（K_2CO_3）を流通させることでフッ化カリウム（K^{18}F）として流出させる（**図 1**）。更に，流出した K^{18}F を Kryptofix 2.2.2（K_{222}）を用いて活性化することで（**図 2**）[4]，^{18}F-FDG の製造等に利用される（**図 3**）[5]。

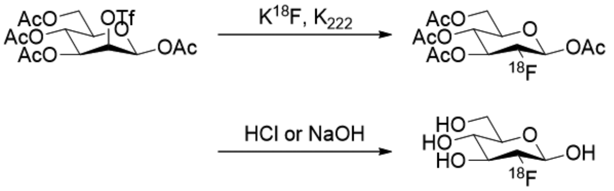


図 3　^{18}F-FDG の製造

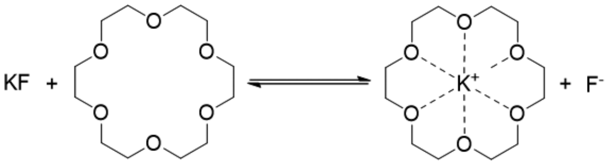


図 4　クラウンエーテルを用いる KF の活性化

$H_2{}^{18}O$ をターゲットとして $^{18}F^-$ を製造する方法ではその製造過程で $K^{18}F$ が生成し，その活性化に K_{222} が利用される。これに対し，$K^{18}F$ の新たな活性化法が開発できれば，^{18}F を含む PET 薬剤の新たな製造法（新たな ^{18}F 化反応）が確立できるものと期待される。そこで本稿では，筆者らが開発した KF と固体酸のカチオン交換反応に基づく HF 及び HF 錯体の合成法とその応用例について紹介する。なお，本稿で紹介する実験は ^{18}F（放射性同位体）と同様の化学的性質を有する ^{19}F（安定同位体）を用いたものであり，^{18}F を用いたものではない点についてご容赦下さい。

2　KF を用いるフッ素化

KF は最も安全かつ安価なフッ素化剤の 1 つとして知られ，KF を用いるフッ素化法の開発は ^{18}F を含む PET 薬剤の製造のみならず，有機フッ素化学における最も重要な研究課題の 1 つである。しかしながら，KF はほとんどの有機溶媒に対して難溶であり，有機溶媒中で直接用いることは困難である。これに対し，KF を有機溶媒中でフッ素化剤として用いるために，①高沸点の極性有機溶媒中やイオン液体中で KF の解離を促進する方法や②クラウンエーテル（**図 4**）[6] やクリプタンドを用いて KF の解離を促進する方法が報告されている。特に，②は KF を用いるフッ素化法の最も有力な手法として知られており，^{18}F を含む PET 薬剤の製造においても $K^{18}F$ を活性化するためにクリプタンドである K_{222} が利用されている（**図 2**）。

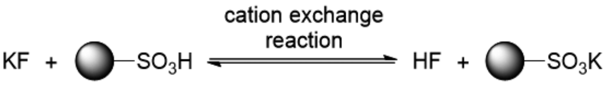


図 5　KF と固体酸のカチオン交換反応

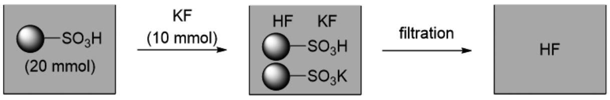


図 6　KF と固体酸のカチオン交換反応の反応手順

3　KF と固体酸のカチオン交換反応

KF はほとんどの有機溶媒に難溶であり，アセトニトリルに対する溶解度はわずかに 2.3 mgL^{-1}（0.04 mM）であると報告されている [7]。一方，固体酸（強酸性陽イオン交換樹脂，スルホ基）は金属イオンとのイオン交換能を有し，そのイオン交換選択性はイオンの価数が大きいほど，同じ価数であれば水和イオン半径が小さいほど選択性が高い。例えば，1 価のイオン（アルカリ金属イオンおよび H^+）であれば $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > H^+ > Li^+$ の順である。これに対し，筆者らは KF がアセトニトリルにわずかに溶解することを利用し，その溶解性を固体酸とのカチオン交換反応によって促進できるものと考えた（**図 5**）[8]。

そこで，KF と固体酸のカチオン交換反応について溶媒の種類，固体酸の種類や濃度等について検討を行うと共に，反応手順について最適化を行った（**図 6**）。その結果，KF（10 mmol）と固体酸である Amberlyst 15 Dry（スルホ基 ,20 mmol）をアセトニトリル（10 mL）中で 30 分間撹拌し，その後，ろ過によって未反応の KF（固体）と固体酸を分離することで，ろ液中にフッ化水素（HF）が 6.8 mmol 得られた（**表 2**，Entry1）。これを濃度に換算すると 0.68 M であり，KF のアセトニトリルに対する溶解度が 2.3 mgL^{-1}（0.04 mM）であることを踏まえると，固体酸とのカチオン交換反応によって KF のアセトニトリルに対する溶解性が約 17,000 倍向上したことになる。また，カチオン交換反応が平衡に達するまでの時間を検討したところ，わずか 10 分で迅速に平衡に達していることが明らかになった（**表 2**）。更に，カチオン交換反応後のろ過の際に，ろ過によって分離された固体（KF と固体酸の混合物）をアセトニトリルで数回洗浄することでろ液中の HF の回

表 2　KF と固体酸のカチオン交換反応における反応時間と HF 生成量の関係

Entry	Reaction time（min）	Quantity of HF（mmol）
1	30	6.8
2	20	7.1
3	10	6.9
4	5	n.d.

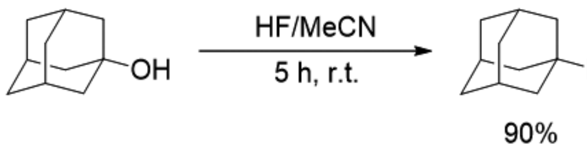


図 7　HF を用いる 1- アダマンタノールのフッ素化

収量が増加し，最終的に KF（10 mmol）から HF（10 mmol）が定量的に得られた。

4　HF を酸触媒兼フッ素化剤として用いる求核的フッ素化

KF と固体酸のカチオン交換反応に基づき生成した HF は酸触媒兼フッ素化剤としてアルコール[9]やアルカン，アルキン[10]等のフッ素化に利用できる。そこで，KF と固体酸のカチオン交換反応に基づき生成した HF を 1- アダマンタノールの求核的フッ素化（S_N1 反応）に利用したところ，対応するフッ素化体が非常に良好な収率で得られた（**図 7**）。

5　Amine-3HF 錯体の合成

KF と固体酸のカチオン交換反応により生成した HF は常温で気体（沸点：19.5℃）であり，強い毒性や腐食性を有することからその取り扱いは極めて困難である。これに対し，HF と塩基の錯体である Pyridine-*n*HF 錯体（Olah 試薬）や Et_3N-*n*HF 錯体は沸点が大幅に上昇し，取り扱い容易なフッ素化剤として広く利用されている。そこで，KF と固体酸のカチオン交換反応により生成した HF に対し 1/3 当量のアミン類を添加することで，Amine-3HF 錯体の合成を行った（**図 8**）。第 1 級，第 2 級及び第 3 級アミンを用いて Amine-3HF 錯体の合成を行ったところ，何れの場合も対応する Amine-3HF 錯体が定量的に得られた（**図 9**）。また，得られた Amine-3HF 錯体は減圧下でも HF を全く遊離することなく安定であった。本手法は種々の HF 錯体の合成に適応可能である。

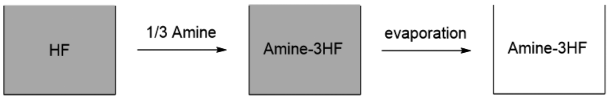


図 8　Amine-3HF 錯体の合成手順

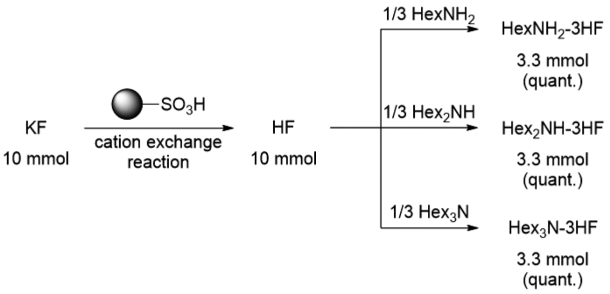


図 9　KF と固体酸のカチオン交換反応に基づく Amine-3HF 錯体の合成

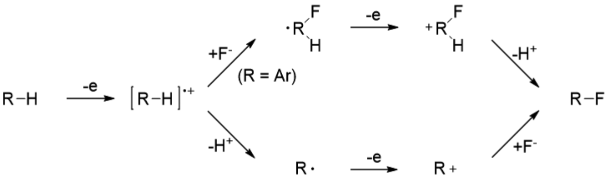


図 10　電解フッ素化の反応機構

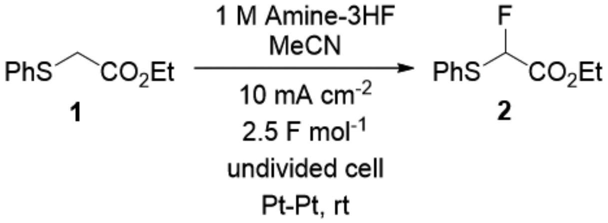
6　Amine-3HF 錯体を用いる電解フッ素化

HF とアミンを作用させることで得られた Amine-3HF 錯体は取り扱い容易なフッ素化剤であり，求核的フッ素化に幅広く利用可能である。

一方，電解フッ素化は有機化合物の電解酸化をキーステップとし，有機化合物の電解酸化によって生成するカチオン性活性種に対してフッ化物イオン（F^-）が求核攻撃をすることで対応するフッ素化体が生成する（**図 10**）。電解フッ素化は位置選択的（ヘテロ原子の α 位等）にフッ素化が進行することから，PET 検査用のトレーサの合成に応用できるものと考えられる。そこで，KF と固体酸のカチオン交換反応に基づき合成した Amine-3HF 錯体を支持塩兼フッ素化剤として用いる電解フッ素化について検討を行った。

アセトニトリルを溶媒とし，Amine-3HF を支持塩兼フッ素化剤として用いることでスルフィド 1 の電解フッ素化を行った（**表 3**）。その結果，嵩高い $(Hex)_3N$（第 3 級アミン）ではなく（Entry3），塩基性の高い $(Hex)_2NH$（第 2 級アミン）の 3HF 錯体を用いた場合に対応するモノフッ素化体 2 が最も良

表 3　Amine-3HF 錯体を用いる 1 の電解フッ素化



Entry	Amine	Yield（%）
1	$HexNH_2$	56
2	$(Hex)_2NH$	78
3	$(Hex)_3N$	66

い収率で得られた（Entry2）。この結果に基づき，より反応性（求核性）の高い HF 錯体の設計及び合成が可能になるものと期待される。

7　おわりに

本稿では，筆者らが開発した KF と固体酸のカチオン交換反応に基づく HF 及び HF 錯体の合成法について紹介した。本手法では迅速かつ定量的に KF から HF を生成可能であり，更に生成した HF と様々な塩基を作用させることで反応性（求核性）をチューニングした種々の HF 錯体が合成可能である。また，固体酸を用いる本手法はフローリアクターへの展開が期待される。本稿では更に，KF と固体酸のカチオン交換反応に基づき合成した Amine-3HF 錯体を支持塩兼フッ素化剤として用いる電解フッ素化についても紹介した。電解フッ素化は位置選択的（ヘテロ原子の α 位等）にフッ素化を行うことができ，更に反応の開始 / 停止をスイッチの on/off で制御できる，反応速度は電流密度によって制御できる等，電解反応特有の外部因子による制御性の高さを有している。したがって，KF と固体酸のカチオン交換反応に基づく HF 及び HF 錯体の合成と，それに続く HF 錯体を用いる電解フッ素化のプロセス全体を自動化することで，^{18}F を含む PET 薬剤の製造に貢献できるものと期待している。

参 考 文 献

1）Miller, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 8998–9033（2008）
2）Levin, *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **44**, 781–799（1999）
3）Füchtner, *et al.*, *Nuklearmedizin*, **47**, 116–119（2008）
4）Coenen, *et al.*, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **23**, 455–467（1986）
5）Kilbourn, *Nucl. Sci. Series, NAS-NS3203*（1990）
6）Liotta, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250–2252（1974）
7）Sawamura, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 4413–4416（2012）
8）Tajima, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3550–3552（2007）
9）Olah, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **44**, 3872–3881（1979）
10）Olah, *et al.*, *Synthesis*, **779**（1973）