

# <sup>18</sup>F-플루오린 표지를 위한 신개념 반응용매에서 친핵성 불소화 반응

전북대학교 의학전문대학원 핵의학교실, 사이클로트론연구소, 임상의학연구소  
김동욱 · 정환정 · 임석태 · 손명희

## Nucleophilic Fluorination Reactions in Novel Reaction Media for <sup>18</sup>F-Fluorine Labeling Method

Dong Wook Kim, Ph.D., Hwan-Jeong Jeong, M.D., Ph.D., Seok Tae Lim, M.D., Ph.D.,  
and Myung-Hee Sohn, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Cyclotron Research Center, Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Jeonbuk, Korea

Noninvasive imaging of molecular and biological processes in living subjects with positron emission tomography (PET) provides exciting opportunities to monitor metabolism and detect diseases in humans. Measuring these processes with PET requires the preparation of specific molecular imaging probes labeled with <sup>18</sup>F-fluorine. In this review we describe recent methods and novel trends for the introduction of <sup>18</sup>F-fluorine into molecules which in turn are intended to serve as imaging agents for PET study. Nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination of some halo- and mesyloxyalkanes to the corresponding <sup>18</sup>F-fluoroalkanes with <sup>18</sup>F-fluoride obtained from an <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F reaction, using novel reaction media system such as an ionic liquid or tert-alcohol, has been studied as a new method for <sup>18</sup>F-fluorine labeling. Ionic liquid method is rapid and particularly convenient because <sup>18</sup>F-fluoride in H<sub>2</sub>O can be added directly to the reaction media, obviating the careful drying that is typically required for currently used radiofluorination methods. The nonpolar protic tert-alcohol enhances the nucleophilicity of the fluoride ion dramatically in the absence of any kind of catalyst, greatly increasing the rate of the nucleophilic fluorination and reducing formation of byproducts compared with conventional methods using dipolar aprotic solvents. The great efficacy of this method is a particular advantage in labeling radiopharmaceuticals with <sup>18</sup>F-fluorine for PET imaging, and it is illustrated by the synthesis of <sup>18</sup>F-fluoride radiolabeled molecular imaging probes, such as <sup>18</sup>F-FDC, <sup>18</sup>F-FLT, <sup>18</sup>F-FP-CIT, and <sup>18</sup>F-FMISO, in high yield and purity and in shorter times compared to conventional syntheses (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(2):91-99)

**Key Words:** Nucleophilic fluorination, <sup>18</sup>F-fluorine, ionic liquid, tert-alcohol, PET

### 서 론

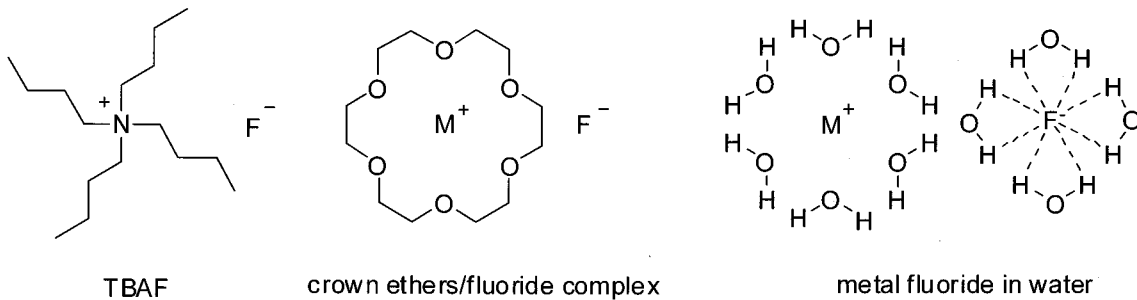
양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography: PET)은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소로 표지화된 유기 화합물을 생체 내에 정맥 주사함으로써 생체내의 분포와 생화학적 변화과정을 영상화시킬 수 있는 방법이다.

따라서, PET은 병소 부위에서 생체의 생화학적 변화를 측정할 수 있고, 방사성 동위원소로 표지화된 유기 화합물의 농도 및 농도의 변화를 측정할 수 있으므로 병소 부위에서 병이 발전되는 정도를 측정할 수 있다.<sup>1)</sup> 진단용 방사성동위원소로써 PET에 사용되는 방사성 동위원소는 <sup>18</sup>F ( $t_{1/2} = 110$  min), <sup>11</sup>C ( $t_{1/2} = 20$  min), <sup>13</sup>N ( $t_{1/2} = 10$  min), <sup>15</sup>O ( $t_{1/2} = 2$  min) 등이 있으며, 이들 방사성 동위원소는 반감기가 짧기 때문에 PET촬영시 사이클로트론에 의해 계속 생산되어 공급되어 진다. 이중, <sup>18</sup>F-플로라이드는 수소와 비슷한 크기를 가지며, 수소결합을 할 수 있으며, 생체활성소제의 탄소와 안정적인 결합을 형성하고, 그 생산이 용이하며, 적절한 반감기를 가지고 있어 양전자 방출단층촬영을 수행하는데 매우 적절한 것으로 보고 되어있으며 가장 많

- Received: 2009. 4. 1.    • Revised: 2009. 4. 15.
- Accepted: 2009. 4. 23.
- Address for reprints: Dong Wook Kim, Ph.D., San 2-20 Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea  
Tel: 82-63-250-2396, Fax: 82-63-250-1588  
E-mail: kimdw@chonbuk.ac.kr
- ※ 본 연구과제는 교육과학기술부 원자력연구개발사업과 기초공동 연구소사업 일부 연구비 보조로 이루어 졌음

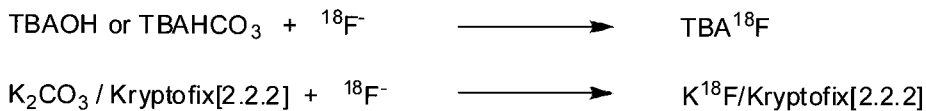
(A) "naked" fluoride : free form

(B) "inert" fluoride : isolated form

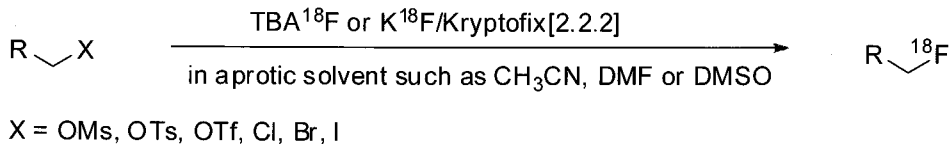


**Figure 1.** These shows various fluoride sources such as (A) phase-transfer-type protocols: "naked" (free) fluoride from TBAF or MF/crown ethers and (B) hydrated fluoride in water: "inert" (isolated).

(A) Preparation of fluorination reagents for  $^{18}\text{F}$  labeling



(B) General method of  $^{18}\text{F}$  labeling via nucleophilic fluorination



**Figure 2.** (A) This shows the preparation of TBA<sup>18</sup>F as well as K<sup>18</sup>F/kryptofix(2.2.2) and (B) conventional method of nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination.

이 사용하는 동위원소이다. 따라서 효과적인 불소화 반응개발 특히 특정위치에 플루오린이 치환된 PET 영상용 방사성의약품 개발의 중요성이 날로 증가하고 있다.<sup>2,3)</sup>

일반적으로 특정 위치에 선택적으로 <sup>18</sup>F-플루오린을 유기화합물에 도입시켜 PET용 방사성의약품을 합성하는 방법으로 무담체(no carrier added)의 <sup>18</sup>F-불소금속염(metal fluoride)과 같은 친핵성 불소공급원을 이용한 친핵성 불소화반응(nucleophilic fluorination)이 가장 대표적인 방법이다.<sup>4,5)</sup> 이때 사용되는 <sup>18</sup>F-불소금속염은 무담체 반응이므로 높은 비방사능으로 방사성의약품을 합성할 수 있는 장점이 있으며 무담체 친핵성 치환반응에서 <sup>18</sup>F-플로라이드 이온은 <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F 핵반응에 의하여 사이클로트론에서 생산된다.<sup>6,7)</sup> 그러나 불소공급원으로써 불소금속염은 사이클로트론에서 얻어질 때 물에 용해된 형태으로써, 물분자와 강한 수소결합에 의하여 둘러싸여진 형태 즉, 반응성이 전혀 없는 "isolated" fluoride 상태이며(Fig. 1B), 물을 제거한 뒤의

<sup>18</sup>F-불소금속염 또한 유기용매에서의 낮은 반응성과 용해도 때문에 반응 효율이 현저히 떨어진다.<sup>4)</sup> 지난 수십 년 간 이를 극복하기 위해 테트라알킬암모늄 또는 크라운에테르와 같은 상전이(phase transfer) 촉매를 이용한 다양한 프로토콜과 이를 이용한 불소화 시약이 연구되어 왔다.<sup>4,5)</sup> 이때 상전이 촉매에 의해서 생성된 불소염은 불소염의 counter cation으로부터 이온성결합의 영향을 덜 받게되어 반응성이 증가되어지며 상전이촉매의 counter cation이 유기화합물이기 때문에 유기용매에서의 용해도 역시 증가하게 된다. 따라서 이렇게 얻어진 불소염을 일반적으로 "naked" fluoride라고 한다(Fig. 1).<sup>4)</sup> 그리고 이러한 <sup>18</sup>F-플루오린 표지를 위한 친핵성 불소화반응에 사용되는 용매로는 비양성자성 용매인 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN), DMF (N,N-dimethylformamide) 또는 DMSO (dimethylsulfoxide)를 교과서적으로 사용하여 왔다.<sup>4,17)</sup> 그러나 기존의 표지반응에서는 특정 위치에 선택적으로 지방족 화합물에 직접 <sup>18</sup>F-플

루오린을 표지 하는 방법에는 여러 한계성 때문에 어려움이 있어 궁극적인 목표인 임상적용의 한계에 직면해 있어왔다. 따라서 본 종설에서는 기존의 많이 사용되었던 기존의 <sup>18</sup>F-플루오린의 표지법의 간략한 고찰과 최근 <sup>18</sup>F-플루오린 표지방법의 한계성을 극복하여 각광받고 있는 신개념 반응용매인 이온성 액체 및 양성자성 용매인 3차 알코올 용매를 이용한 표지 방법 및 반응원리를 소개하여 새로운 방사성의약품 개발과 핵의학 연구 발전에 도움이 되고자 한다.

## 본 론

### 1. 기존의 <sup>18</sup>F-플루오린 표지 반응

사이클로트론에서 생산된 <sup>18</sup>F-플루오라이드(불소음이온)은 유기합성법을 통한 표지 방법이 용이해서 상대적으로 손쉽게 방사성의약품을 합성할 수 있다.<sup>7,8)</sup> 그 동안 많은 방사화학자 및 유기화학자들은 원하는 화합물에 <sup>18</sup>F-플루오린을 표지 하기 위해서 기초 연구 및 응용에 대해서 연구해왔고 대표적 성과물로 전세계적으로 널리 쓰이는 <sup>18</sup>F-FDG(2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose)를 들 수 있으며 그 뒤를 이어서 <sup>18</sup>F-FDG의 한계를 극복하기 위해 <sup>18</sup>F-FLT,<sup>21)</sup> <sup>18</sup>F-FP-CIT,<sup>22)</sup> <sup>18</sup>F-FMISO<sup>23)</sup> 등 여러 종류의 약물 등에 <sup>18</sup>F-플루오린이 표지 된 화합물들이 개발되었다.

일반적으로 상전이 촉매 원리로부터 개발된 <sup>18</sup>F-표지화 시약("naked" <sup>18</sup>F-fluoride)을 이용하여 비양성자성 용매(아세트니트릴, DMF, DMSO) 하에서 친핵성 불소화 반응을 통해 C-<sup>18</sup>F bond를 형성시킴으로써 <sup>18</sup>F-플루오린을 유기화합물에 표지하여 PET용 방사성의약품을 개발해왔다. 기존의 유기 화합물을 <sup>18</sup>F-플로라이드로 표지화하기위해 Fig. 2에서 보여지는 바와 같이 표지화 시약으로 테트라부틸암모늄 플로라이드(TBA<sup>18</sup>F) 또는 포타슘 플로라이드/크립토폭스[2.2.2](K<sup>18</sup>F/Kryptofix[2.2.2])의 복합체를 이용하는 것이다.<sup>7,8)</sup>

표지화 시약으로 테트라부틸암모늄 플로라이드(TBA<sup>18</sup>F)를 이용하는 방법은 사이클로트론에서 물(H<sub>2</sub><sup>18</sup>O)에 용해되어 있는 플로라이드 이온(<sup>18</sup>F<sup>-</sup>)이 테트라부틸암모늄 수산화물(TBAOH) 또는 테트라부틸암모늄 바이카보네이트(TBAHCO<sub>3</sub>)와 반응하여 테트라부틸암모늄 플로라이드(TBA<sup>18</sup>F)를 생성하고, 이때 생성된 테트라부틸암모늄 플로라이드(TBA<sup>18</sup>F)와 방사성의약품 전구체가 반응하여 방사성의약품이 플로라이드(<sup>18</sup>F<sup>-</sup>)로 표지화된다. 두번째 표지화 시약으로 크라운에테르유도체(crown ether derivatives)인 포타슘 카보네이트/크립토폭스[2.2.2](K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix

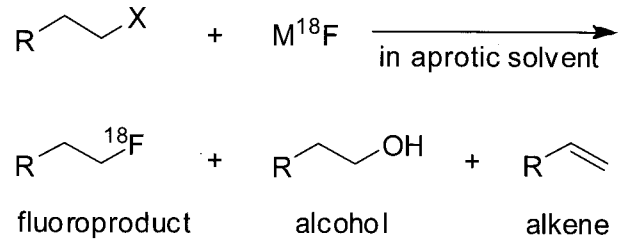
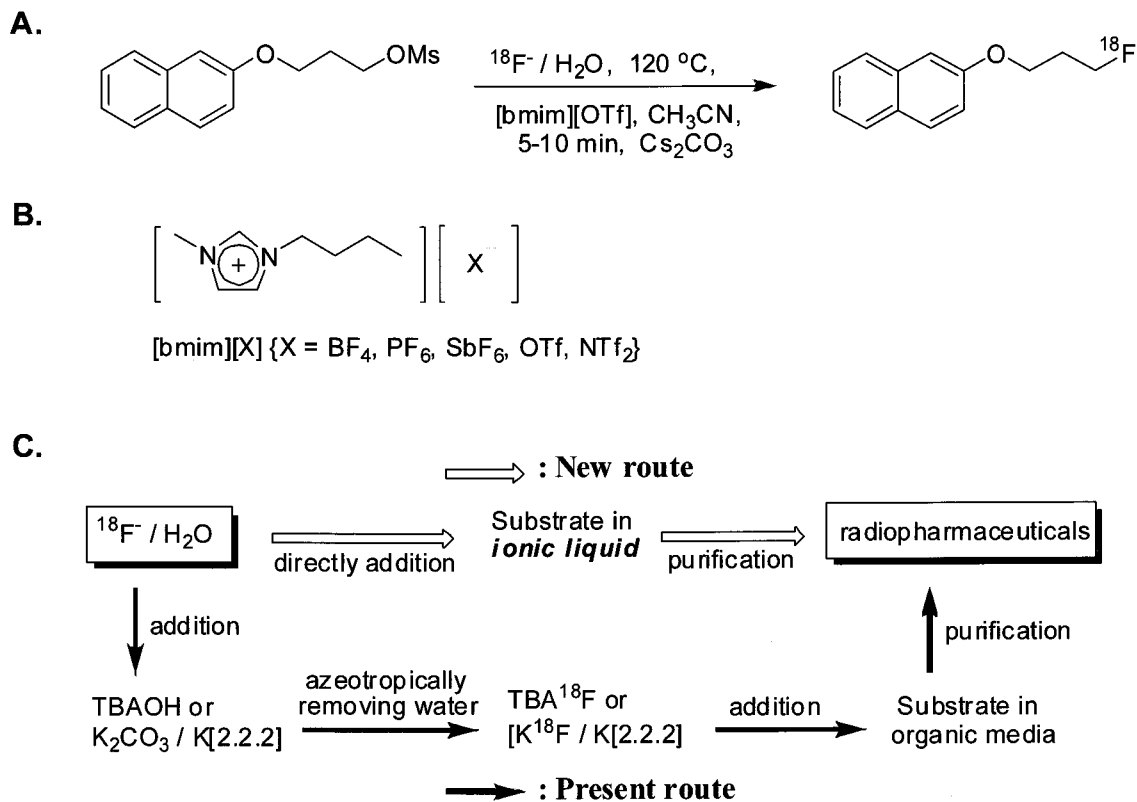


Figure 3. Nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination using conventional method affords a desirable fluoro-product with forming byproducts such as alcohols and alkenes.

[2.2.2])의 복합체를 이용하는 방법은 Fig. 2에 도시한 바와 같이 사이클로트론에서 물(H<sub>2</sub><sup>18</sup>O)에 용해되어 있는 <sup>18</sup>F-플로라이드 이온이 포타슘 카보네이트/크립토폭스[2.2.2]의 복합체와 반응하여 포타슘 플로라이드/크립토폭스[2.2.2]를 생성하고, 이때 에테르 계열인 크립토폭스[2.2.2]는 유기 용매에서 포타슘 플로라이드(K<sup>18</sup>F)의 용해도와 반응성을 증가시켜 생성된 포타슘 플로라이드/크립토폭스 [2.2.2]와 방사성의약품 전구체가 반응하여 방사성의약품이 <sup>18</sup>F-플로라이드로 표지화된다. 그리고 이와 같은 친핵성 치환반응에서 방사성의약품 전구체의 이탈기로는 Fig. 2B에서처럼 mesylate, tosylate, triflate 등과 같은 alkyl sulfonylate기와 Cl, Br, I와 같은 halide 기가 사용되며, halide 기는 전구물질에 적용하기 쉬우나 반응 후 표지된 목적화합물과 분리가 어렵고 이탈기로서 낮은 반응성과 선택성으로 인해 자주 사용되지 않고 주로 alkyl sulfonylate기를 이탈기로 갖고 있는 전구체가 주로 사용된다.<sup>7,8)</sup> 그러나, 이와 같이 위에서 언급한 표지화 시약과 비양성자성 용매를 이용하여 유기 화합물을 <sup>18</sup>F-플로라이드로 표지화하는 방법은 사이클로트론에서 물에 용해되어 있는 플로라이드 이온으로부터 표지화 시약을 합성해야 한다는 공정이 필요하며, 또한 수분, 표지화 시약으로부터 나오는 강한 염기, 그리고 플루오라이드 자체의 강한 염기도로 인한 알켄(alkene) 또는 알코올(alcohol) 등과 같은 부산물 생성을 동반하여 표지 수율을 떨어뜨리는 문제점이 있다(Fig. 3).<sup>13)</sup>

### 2. 이온성 액체(ionic liquid) 용매에서의 <sup>18</sup>F-플루오린 표지 반응

이온성 액체는 일반적으로 공기 및 수분에 안정하고 휘발성 및 인화성이 없으며 특히 이들 염 중 일반적으로 100℃ 이하에서 액체로 존재하는 화합물들을 이온성 액체(ionic liquid)라고 분류한다.<sup>9-11)</sup> 이들 이온성 액체의 대표적인 화합물로서 이미다졸리움 염은 통상적인 이온성 액체가 갖는 특성으로서, 다양한 유기물 및 무기물에 대해 용해능력이

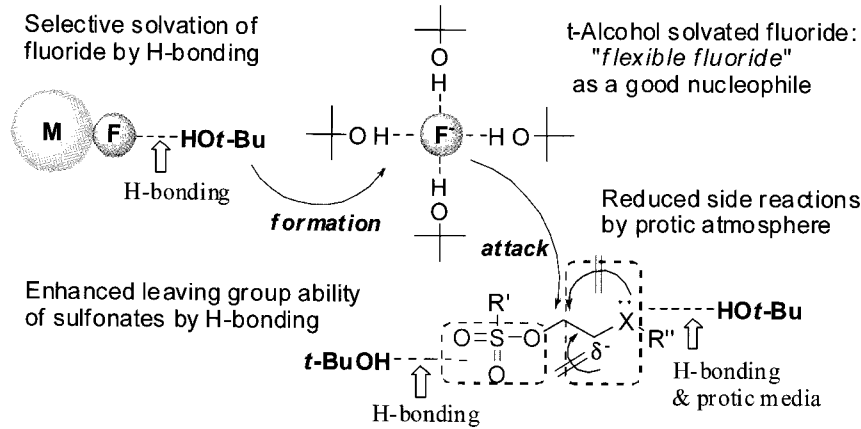


**Figure 4.** This shows (A) nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination in ionic liquid (bmim)(OTf), (B) the structure of ionic liquids and (C) the schematic comparison of the process generally used for <sup>18</sup>F-fluorine labeling by nucleophilic substitution (present route) and the new liquid-based process proposed in this report.

우수하고 물에 분해되지 않고 다양한 화학 반응조건에서도 안정적이며 일반적인 유기용매에서 관찰할 수 없는 강한 이온성으로 인하여 특이한 용매효과를 나타냄으로써, 다양한 화학반응에서 반응속도 및 선택성이 크게 개선되는 용매로 알려져 있다.<sup>11)</sup> 2003년도에 이러한 이온성 액체를 이용하여 사이클로트론에서 물에 용해되어 있는 플로라이드 이온으로부터 표지화 시약을 합성해야 하는 공정이 필요 없는 새로운 친핵성 <sup>18</sup>F-불소화 반응이 보고되었는데 이는 이미다졸리움염으로 구성된 이온성 액체(ionic liquid)를 용매로 이용하여 <sup>18</sup>F-플로라이드 이온 및 유기 화합물을 직접 첨가하여 유기<sup>18</sup>F-플루오르화합물을 제조함으로써 별도로 표지화 시약을 합성하는 과정이 없이 유기 화합물을 <sup>18</sup>F-플로라이드로 직접 표지화 할 수 있으며, 수분 존재 하에서도 제거 반응 또는 히드록시화 반응이 없이 고수율로 유기<sup>18</sup>F-플루오르화합물을 제조할 수 있는 표지화 기술이다.<sup>12-14)</sup> Fig. 4에서 보는 바와 같이, 담체 없는 조건(no-carrier added condition, 즉 <sup>19</sup>F-플루오르 화합물의 첨가 없는 조건) 하에서 [bmim][OTf]를 이용하여 금속 공급원으로서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 반응물에 첨가하여 반응온도 120°C에서 5-10분

동안 반응시켜 93%의 수율로 최종생성물인 2-(3-[<sup>18</sup>F]플루오르프로폭시)나프탈렌을 합성할 수 있는 친핵성 <sup>18</sup>F-플루오르화 반응을 보여주고 있다. 아울러 2-(2-메탄술폰닐옥시에틸)나프탈렌은 기존의 플루오르화 반응조건에서 주로 제거반응이 일어나 스티렌 화합물로 얻어지는 반면에 이온성 액체를 이용한 표지화 반응에서는 90%의 고수율로 <sup>18</sup>F-불소화 반응이 진행되었다고 보고하고 있으며 2-[<sup>18</sup>F]플루오르아세토나프톤 역시 2-브로모아세토나프톤으로부터 위의 반응으로 47% 수율로 얻어진다고 보고되었다.

Fig. 4C는 이온성 액체를 이용한 표지기술의 장점을 잘 설명해주고 있다. 이온성 액체를 용매로 이용한 표지방법은 <sup>18</sup>F-플로라이드로부터 방사성 플루오르화 시약을 제조하고 물을 제거해야 하는 반응과정을 거쳐야 하는 종래방법에 비교하여 물에 용해되어 있는 <sup>18</sup>F-플로라이드 이온을 직접 첨가함으로써 제조공정을 단순화시킬 수 있으며, 이로 인해 시간적으로 절약할 수 있다. 또한 이온성 액체인 이미다졸리움 염이 유기물 및 무기물에 대해 용해능력이 우수하며 물에 분해되지 않기 때문에 수분의 영향에 따른 부반응물을 억제할 수 있으며, 이로 인해 부반응물인 알콜 및 알켄



**Figure 5.** There are four proposed reactivity-enhancing effects of a *tert*-alcohol medium on nucleophilic aliphatic fluorination reactions.

**Table 1.** Automatic Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -Fluorine Labeled PET Radiopharmaceuticals Using *tert*-Alcohol Solvent System

RX		CsF or $^{18}\text{F}^-$		RF or R[ $^{18}\text{F}$ ]F	
		protic solvent (tertiary alcohols) ( <i>t</i> -BuOH)		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
Precursor	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Time (min)	Yield (%)	Product	
	100	10	85.4±7.8 (n=10)	 18F-FDG	
	120	10	65.5±5.4 (n=10)	 18F-FLT	
Method in literature	110	10	15.0±5.4 (n = 3)	 18F-FLT	
	100	20	35.8±5.2 (n=14)	 18F-FP-CIT	
Method in literature	90	10	only 1%	 18F-FP-CIT	
	120	15	69.6±1.8 (n=10)	 18F-FMISO	
Method in literature	90	10	15.0±5.4 (n=3)	 18F-FMISO	

의 생성을 줄일 수 있다. 그러나 이온성 액체를 이용한 표지 방법의 단점은 생성된 방사성의약품이 극성이 큰 화합물인 경우와 산소, 질소 같이 헤테로 원소가 많이 포함된

화합물인 경우 이온성 액체에 대해 생성된 방사성의약품의 용해도가 높아 이온성 액체로부터 생성물의 추출이 어렵거나 불가능한 단점을 가지고 있다.<sup>15,16)</sup>

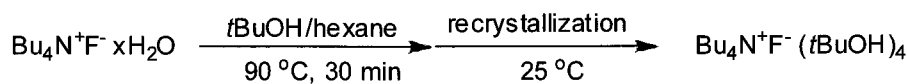


Figure 6. This shows the preparation of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>.

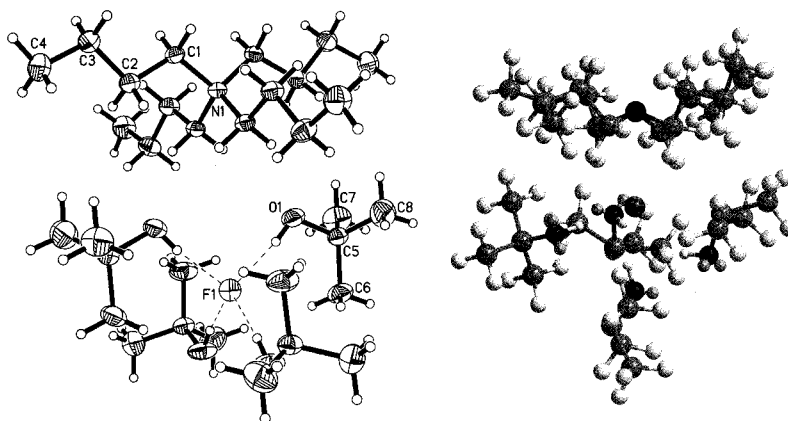


Figure 7. These are x-ray crystal structure and 3D structure calculated by MM2 method of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>.

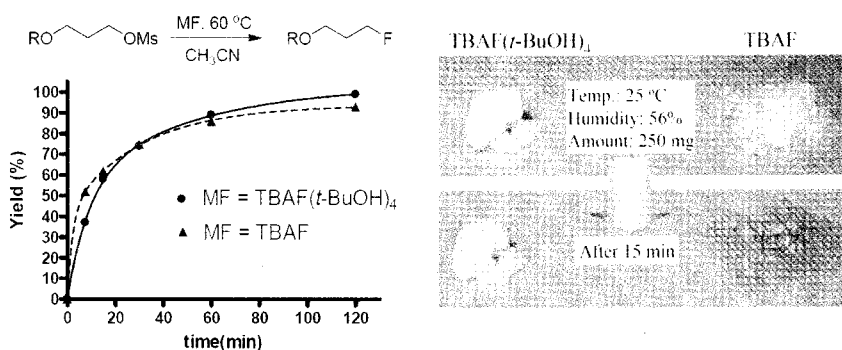


Figure 8. This shows the reactivity of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> and TBAF in a nucleophilic fluorination reaction and the hygroscopicity of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> and commercially available TBAF.

### 3. 3차 알코올 용매를 이용한 <sup>18</sup>F-플루오린 표지 반응 및 원리

일반적으로 친핵성 불소화 반응은 불소염의 용해도를 증가시키고 플로라이드의 반응성을 증가시키기 위해 아세트 니트릴(CH<sub>3</sub>CN), DMF, 및 DMSO와 같은 극성 비양성자성 용매 하에서 반응하는 것으로 알려져 있으며 친핵성 불소화 반응시 양성자성 용매인 알코올은 상기 반응에 적합하지 않은 용매로 알려져 오고 있다.<sup>17)</sup> 더욱이 친핵성 불소화 반응 시 알코올 용매는 불소공급원인 플로라이드와 수소결합을 하여 반응성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근에 지금까지 알려진 사실과 반대로 친핵성 불소화 반응을 이용한 alkyl halide 또는 alkyl sulfonate와 불소 공

급원인 불소금속염을 반응시켜 유기 불소화합물을 합성할 때, 양성자성 용매(protic solvent)인 3차 알코올을 반응용매로 사용하면 부반응 생성을 억제하며 불소금속염의 반응성을 획기적으로 증가시키며 선택적으로 주산물인 유기 불소화합물을 90% 이상의 수율로 합성된다는 것이 보고되었다.<sup>18)</sup> 반면에, 기존의 유기 불소화합물의 합성할 때 사용된 비양성자성 용매인 아세트니트릴, DMF의 경우는 불소염의 낮은 용해도로 인해 수율이 낮았으며, 무극성 용매인 1,4-dioxane과 벤젠을 사용하여 반응을 진행하면 유기 불소화합물이 전혀 생성되지 않는다.

이와 같이 예상 밖의 빠른 반응속도와 높은 수율을 보이는 3차 알코올을 반응용매로 이용한 친핵성 불소화 반응의

Table 2. Nucleophilic Fluorinations Using TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>

Entry	Substrate	Method <sup>o)</sup>	Yield (%)		
			Product	Alkene	Alcohol
1		A	71	29	-
2		B	9	91	-
3		C	33	61	5
4		D	88	10	-
5		A	80	19	-
6		B	22	78	-
7		C	63	30	6
8		A	98	-	-
9		A	93	-	-

<sup>o)</sup>Method A: reactions were carried out on a 1.0 mmol scale of substrate with 2.0 equiv of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> at 70°C for 1 h in 4.0 mL of CH<sub>3</sub>CN, B: the reactions was carried out using 0.2 mmol scale of the substrate with 2.0 equiv of TBAF<sub>anh</sub> generated in situ in CD<sub>3</sub>CN at 25°C, C: TBAF was used.; D: TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> in *t*-BuOH.

진행 메커니즘은 기존의 반응과는 매우 다르다. Fig. 5에서 보는 것과 같이 3차 알코올 용매는 불소금속염과 수소결합을 통하여 금속 양이온과 불소 음이온간의 이온결합을 약화시켜 불소염의 친핵성 치환 반응성을 증가시키므로써, 종래 방법에 있어 불소염의 강한 이온결합성으로 반응성이 떨어지는 문제점을 극복할 수 있었으며, 이에 따라 불소염의 반응성 및 반응속도를 증가시켜 반응시간을 단축할 수 있을 뿐만 아니라 양성자성 용매인 알코올은 플로라이드와 수소결합을 통해 플로라이드의 염기성을 약화시키며 또한 양성자성 용매인 3차 알코올이 반응용액에 양성자성 환경 (protic atmosphere)을 제공하여 불소화 반응 시 발생하는 염기도의 영향에 따른 알코올 및 알켄 등의 다양한 부반응물 생성을 억제할 수 있어 결과적으로 높은 반응 수율을 보이게 되었다고 보고하고 있다.<sup>18-20)</sup> 이러한 3차 알코올을 용매로 사용한 불소화 반응 방법을 그대로 <sup>18</sup>F-플루오린 표지화 반응에 적용하여 <sup>18</sup>F-FDG, <sup>18</sup>F-FLT,<sup>21)</sup> <sup>18</sup>F-FP-CIT<sup>22)</sup> 그리고 <sup>18</sup>F-FMISO<sup>23)</sup> 등과 같은 PET 분자영상용 방사성의약품 합성 수율을 기존의 <sup>18</sup>F-불소화 반응에 비하여 획기적으로 향상시킬 수 있는 결과를 얻었다(Table 1).<sup>18)</sup> 특히 <sup>18</sup>F-FP-CIT의 경우 기존의 방법에선 합성 수율이 1%에 지나지 않아 임상연구가 거의 불가능하였으나 새로운 3차 알코올 용매 표지화 방법을 적용하여 약 36% 이상의 합성 수율 증가로 인해 임상연구가 가능해졌으며 현재 임상에서

사용되고 있다. 3차 알코올을 이용한 새로운 표지화 기술은 현재까지 가장 이상적인 표지화 기술로 알려져 있으며 다양한 방사성의약품 후보물질 대량생산에 적용하는 연구가 진행되고 있다.

#### 4. 양성자성 용매로부터 얻어진 “Flexible” fluoride 를 이용한 친핵성 불소화 반응

양성자성 용매인 3차 알코올용매를 사용하게 되면 반응 중에 Fig. 5에서 설명한 바와 같이 “flexible” fluoride 형태가 존재할 것으로 추정하였고, 최근에 실제로 이를 합성하여 순수하게 얻어 이를 새로운 불소화시약으로 개발된 보고가 있다.<sup>24)</sup>

지금까지 개발된 수많은 상전이 형태의 불소공급원 중 우수한 반응성과 용해도 때문에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(tetrabutylammonium fluoride-TBAF)가 가장 널리 사용되고 있는 대표적인 화합물이다. 그러나 TBAF는 흡습성(hygroscopicity)이 매우 강하여 항상 수화물 상태로 존재하여 물에 의한 하이드록실레이션(hydroxylation) 부반응이 발생한다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 몇몇 연구 그룹에서 무수화된 TBAF를 합성하였으나<sup>25,26)</sup> 무수화된 TBAF는 매우 강한 염기성을 갖기 때문에 아래의 그림과 같이 알켄과 같은 부반응물 생성을 동반한다. 또한 아무리 무수화된 TBAF를 합성한다고 해서 일반적인 환경에서 흡

습성이 강한 TBAF를 무수화된 상태로 유지시키면서 이를 다루거나 보관하기는 매우 힘들다.<sup>4,5)</sup> 따라서 이상적인 불소공급원은 다음과 같이 정의할 수 있다. 첫째로 높은 친핵성(nucleophilicity)을 지니고 있음과 동시에 염기도가 낮아 부반응을 줄일 수 있어야 하고, 둘째로 반응용매에서 우수한 용해도를 가져야 하며, 셋째로 무수화물 상태로 얻을 수 있어 물로부터 발생하는 부반응을 방지할 수 있어야 하며 마지막으로 낮은 흡습성으로 다루거나 보관하기가 용이해야 된다.<sup>24)</sup>

Fig. 6와 같이 TBAF와 *t*-부탄올을 핵산용매에서 30분간 90°C에서 반응시킨 뒤 간단한 재결정과정을 통해 Fig. 7에서 X-ray 결정구조와 계산된 결과에서 보여지는 것과 같이 양성자성 용매인 *t*-부탄올 4개가 불소음이온 주위를 수소결합을 통해 둘러싸고 있는 독특한 구조의 테트라부틸암모늄 테트라 *t*-부탄올 배위 플로라이드(tetarbutylammonium tetra tert-butanol coordinated fluoride; TBAF (*t*BuOH)<sub>4</sub>) 크리스탈 화합물이 형성되었다고 보고되었으며, 무수화물인 TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>는 아래의 Fig. 8에서와 같이 기존 TBAF에 비하여 흡습성이 현저히 낮아 다루기 쉽고 또한 양성자성 용매인 *t*-부탄올이 배위되어 있어 플루오라이드의 염기도가 낮추어 주어 알켄 또는 알코올과 같은 부반응물 생성을 억제할 수 있어 아래의 그래프와 같이 기존의 TBAF와 비슷한 반응속도를 유지하면서도 매우 효율적으로 또한 선택적으로 친핵성 불소화 반응을 진행시킬 수 있는 새로운 불소화 시약으로 평가 받고 있다.

Table 2에서와 같이 새로운 불소화 시약으로써 TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>를 이용할 때 기존의 불소화 시약과의 불소화 반응을 비교하여 TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>이 기존의 불소화 시약<sup>25,26)</sup>에 비해서 현저하게 부반응 억제 효과를 보이며 매우 선택적으로 불소화 반응을 진행시킨다는 것을 다양한 기질을 이용하여 보여주었다. 이러한 작용은 4개의 3차 알코올이 배위된 형태의 불소음이온이 기존의 불소공급원에 비하여 낮은 염기도 때문인 것으로 예상하고 있다.

현재 새로운 불소공급원인 TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>를 방사성동위원소인  $^{18}\text{F}$ -플루오린을 이용한 PET 진단용 의약품 개발에 적용하여 사이클로트론으로부터 생산되는  $^{18}\text{F}$ -플루오린을 이용하여 다양한 PET용 분자영상화의약품 합성 연구를 진행 중에 있다.

## 고 찰

PET 영상기술은 육안으로 확인하기 어려운 질병의 초기 단계에서의 과학적 진단이 가능한 첨단 기술이며 이미 세

계적으로 많은 PET 센터가 세워지고 계속적으로 크게 증가하고는 있지만, PET용  $^{18}\text{F}$ -표지 방사성의약품 시장은 아직 30년 전 개발된  $^{18}\text{F}$ -FDG에 거의 국한되어 있는 실질적인 초기단계라 할 수 있다. 이처럼 지난 30년간  $^{18}\text{F}$ -FDG가 유일한  $^{18}\text{F}$ -표지 방사성의약품이었던 주된 이유는 기존 표지화 기술의 낮은 방사 화학적 수율과 이로 인한 자동합성시 문제되는 낮은 제조 안정성에 때문이라 할 수 있다. 따라서 최근 국내에서 개발되어 새로운 표지화 기술인 3차 알코올 용매  $^{18}\text{F}$ -표지화 반응을 이용한  $^{18}\text{F}$ -FLT와  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT의 상품화 성공의 예는 표지화 기술의 중요성을 잘 보여주고 있다.

이온성 액체 또는 양성자성 용매인 3차 알코올용매  $^{18}\text{F}$ -표지화 반응의 많은 연구결과물에서 아직까지는 간단한 모델 화합물 및 기존에 개발된 몇몇 의약품에서의 표지 연구 및 대량생산 연구가 진행되었지만 점차 원하고자 하는 목표화합물에 대한 응용연구가 늘고 있으며 새로운 표지화 기술의 발전 방향은 온화한 반응조건, 짧은 반응시간, 높은 불소화 반응 선택성 그리고 자동합성 적용의 용이성 등이 개선되는 방향으로 진행되고 있다. 이렇듯 기존의 한계성을 극복해 나가고 있는 신개념  $^{18}\text{F}$ -플루오린 표지방법은 표지 수율이 낮아서 효능이 입증됐음에도 불구하고 정확한 생물학적 결과나 임상적용이 불가능했던 의약품 후보물질들의 연구를 도모하여, 기초와 임상적용의 연구의 속도를 가속화시켜줄 것이며 아울러 보다 우수한 새로운 방사성의약품 개발에 있어 보다 많은 기회를 제공하여 분자영상을 통한 핵의학 발전 더 나아가 생명과학 발전에 기여할 것으로 사료된다.

## References

1. Chi DY. The development of radiopharmaceuticals for human body imaging. *J Korean Ind Eng Chem* 2003;14:253-62.
2. Kilbourn MR, Jarabek PA, Welch MJ. An improved [ $^{18}\text{O}$ ]water target for [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride production. *Int J Appl Radiat Isot* 1985;36:327-8.
3. Bolton R. Radiohalogen incorporation into organic systems. *J Label Compd Radiopharm* 2002;45:485-528.
4. Gerstenberger MRC, Haas A. Methods of fluorination in organic chemistry. *Angew Chem Int Ed Engl* 1981;20:647-67.
5. Mascaretti OA. Modern methods for the monofluorination of aliphatic organic compounds. *Aldrichimica Acta* 1993;26:47-58.
6. Kilbourn MR. *Nucl. Sci. Series, NAS-NS3203*, Washington DC: National Academy Press 1990.
7. Coenen HH. *Synthesis and Application of Isotopically Labeled Compounds*. Amsterdam: Elsevier 1989. p. 433-48.
8. Chi DY, Kilbourn MR, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. A rapid and efficient method for the fluoroalkylation of amines and amides. Development of a method suitable for incorporation of the



- short-lived positron emitting radionuclide fluorine-18. *J Org Chem* 1987;52:658-64.
9. Welton T. Room-temperature ionic liquids, solvents for synthesis and catalysis. *Chem Res* 1999;99:2071-83.
  10. Holbrey JD, Seddon KR. The phase behaviour of 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborates; ionic liquids and ionic liquids crystals. *J Chem Soc Dalton Trans* 1999;2133-9.
  11. Wasserscheid P, Keim W. Ionic liquids-new "solution" for transition metal catalysis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2000;39:3772-89.
  12. Kim DW, Choe YS, Chi DY. A new nucleophilic fluorine-18 labeling method for aliphatic mesylates: reaction in ionic liquids shows tolerance for water. *Nucl Med Biol* 2003;30:345-50.
  13. Kim DW, Song CE, Chi DY. New method of fluorination using potassium fluoride in ionic liquid: significantly enhanced reactivity of fluoride and improved selectivity. *J Am Chem Soc* 2002;124:10278-9.
  14. Kim DW, Song CE, Chi DY. Significantly enhanced reactivities of the nucleophilic substitution reactions in ionic liquid. *J Org Chem* 2003;68:4281-5.
  15. Kim DW, Chi DY. Polymer-supported ionic liquids: imidazolium salts as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorinations. *Angew Chem Int Ed Engl* 2004;43:483-5.
  16. Kim DW, Hong DJ, Jang KS, Song CE, Chi DY. Structural modification of polymer-supported ionic liquids: ionic resins as catalysts for nucleophilic substitution reactions. *Adv Synth Catal* 2006;348:1719-7.
  17. Reichardt C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. New York: Wiley-VCH 2002.
  18. Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Kil HS, Oh SJ, et al. A new class of  $\text{S}_{\text{N}}2$  reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16393-7.
  19. Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Katzenellenbogen JA, Chi DY. Facile nucleophilic fluorination reaction using *tert*-alcohols as a reaction medium: significantly enhanced reactivity of alkali metal fluorides and improved selectivity. *J Org Chem* 2008;73:957-2.
  20. Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Chi DY. Facile nucleophilic fluorination by synergistic effect between polymer-supported ionic liquid catalyst and *tert*-alcohol. *Tetrahedron* 2008;64:4209-14.
  21. Oh SJ, Mosdzianowski C, Chi DY, Kim JY, Kang SH, Ryu JS, et al. Fully automated synthesis system of 3'-deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorothymidine. *Nucl Med Biol* 2004;31:803-9.
  22. Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margoulef C, Dahl JR, et al. Radiosynthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]N-3-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)nortropine and the first human study with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004.
  23. Oh SJ, Chi DY, Mosdzianowski C, Kim JY, Kil HS, Kang SH, et al. Fully automated synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromisonidazole using a conventional [ $^{18}\text{F}$ ]FDG module. *Nucl Med Biol* 2005;32:899-905.
  24. Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH. Tetrabutylammonium tetra(*tert*-butyl alcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:8404-6.
  25. Pilcher AS, Ammon HL, DeShong P. Utilization of tetrabutylammonium triphenylsilyldifluoride as a fluoride source for nucleophilic fluorination. *J Am Chem Soc* 1995;117:5166-7.
  26. Sun H, DiMugno SG. Anhydrous tetrabutylammonium fluoride. *J Am Chem Soc* 2005;127:2050-1.