

Recent advances of aromatic C-F bond borylation and its application to positron emission tomography

Dalnim Song^{1,2}, Sanghee Lee³, Byung Chul Lee^{4,5}, Sang Eun Kim^{3,4,5}, and Eunsung Lee^{1,2,6,*}

¹Center for Self-assembly and Complexity, Institute for Basic Science (IBS); ²Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea; ³Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Suwon, Korea; ⁴Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea; ⁵Center for Nanomolecular Imaging and Innovative Drug Development, Advanced Institutes of Convergence Technology, Suwon, Korea; ⁶Division of Advanced Materials Science, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea

ABSTRACT

Carbon-fluorine (C-F) bonds have been found ubiquitously in pharmaceuticals, radiopharmaceuticals, agrochemicals, and material science due to their unique properties such as thermal and oxidative stability and lipophilicity to improve bioavailability. For the past five years, there have been significant advances in F-18 fluorination of aromatic complex molecules combined with the development of late-stage fluorination reactions. More recently, direct incorporation of F-18 to fluorinated aromatic molecules via borylation of C-F bonds has been developed by Niwa and Hosoya. In this minireview, we will discuss the progress of C-F bond borylation of fluorinated arenes utilizing transition metal catalysts and the impact on the development of F-18 radio-tracers for positron emission tomography (PET).

J Radiopharm Mol Probes 1(2):80-87, 2015

Key Words: F-18 fluorination, Carbon-fluorine activation, Borylation, Catalysis

Introduction

양전자단층촬영(Positron emission tomography, PET)은 종양, 신경 질환, 심혈관계 질환 등을 진단하는데 널리 쓰이는 영상 기술로 반감기를 가지는 방사성동위원소의 붕괴를 이용한 기술이다. 높은 수준의 감도를 가지고 비침투성 촬영이 가능하며 영상을 얻기 위해 필요한 트레이서의 양이 극소량이기 때문에 PET은 뇌와 심장의 기능에 대한 연구, 신약 개발을 위한 보조의 역할을 수행하기에도 매우 적합하다(1). 이렇듯 PET은 방사성동위원소가 도입된 진단 시약과 상호 작용하는 특정한 생체 프로세스 혹은 문제 세포를 추적하여 영상화할 수 있어 PET으로 진단 가능한 질병의 범위는 무한하다고 할 수

있다. 세계적으로 PET에 대한 관심과 필요성이 점차 증가하고 있고, 특정 질환과 연구 분야에서 놀라운 성공을 거두었음에도 불구하고, 지금까지 FDA의 승인을 받은 PET 진단 시약은 7가지에 불과하다(2). 이 중 가장 널리 사용되고 있는 진단시약은 1970년대에 개발된 간단한 deoxyglucose 유도체로 하나의 수소가 fluorine-18로 치환된 [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG)이다. 새로운 진단 시약 개발과 적용에 대한 한계점으로 인해 70년대 개발된 FDG를 사용한 PET 스캔이 현재 PET 스캔의 90% 이상의 비율을 차지하고 있는 것을 보면 새로운 방사성 트레이서의 개발의 필요성이 더욱 절실하다는 것을 알 수 있다.

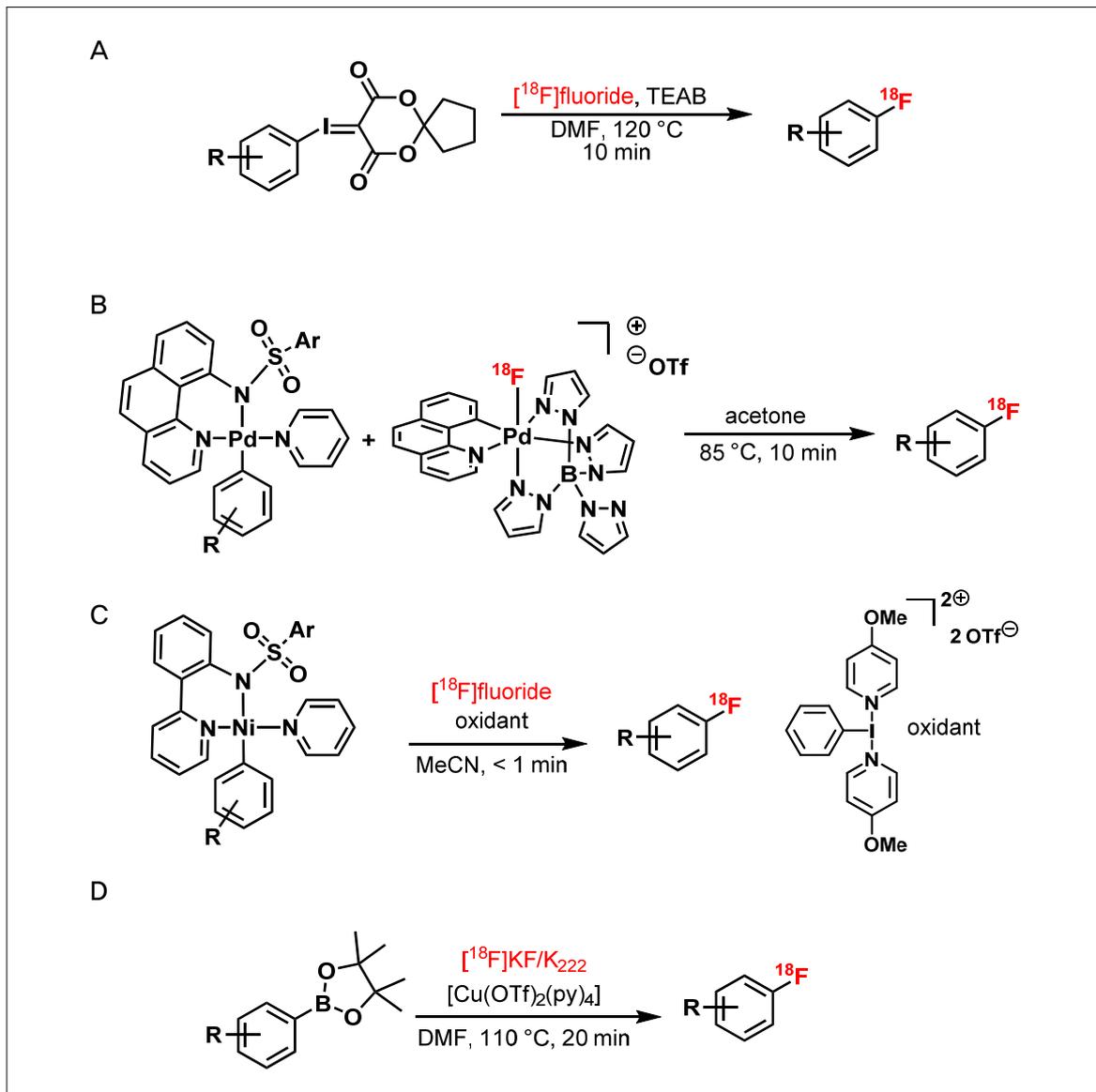
Fluorine-18은 C-11, N-13, O-15에 비해서 상대적으로 긴 반감기(약 110분)를 가지며, 깔끔한 붕괴 과정(97% β

Received: November 16, 2015 / Revised: December 7, 2015 / Accepted: December 15, 2015

Corresponding Author: Eunsung Lee

Center for Self-assembly and Complexity, Institute for Basic Science, Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology, Division of Advanced Materials Science, Pohang University of Science and Technology, 77 Cheongam-Ro, Nam-Gu, Pohang 37673, Korea
Tel: +82-54-279-2111, Fax: +82-54-279-8129, E-mail: eslee@postech.ac.kr

Copyright © 2015, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes



Scheme 1. Recently Developed Late-Stage $[^{18}\text{F}]$ Fluorination.

+ 방출)과 붕괴된 양성자의 이동 범위가 좁은 점(대략 2-5 nm, 분해능이 큰 이미지를 얻을 수 있다) 때문에 현재 PET에서 가장 많이 활용, 개발되고 있는 방사성동위원소이다(1f). 또한 약 25%의 의약품이 탄소-불소 결합을 가지고 있고, 이미 알려진 의약품의 불소화 유도체가 종종 생화학적으로 더 향상된 성질을 (표적에 대한 더 강한 결합력, 더 낮은 신진대사 부담, 향상된 생물학적 이용 가능성 등) 나타내는 등 다양한 트레이서 후보 물질이 탄소-불소 결합을 포함하고 있는 경우가 많기 때문에 많은 과학자들이 fluorine-18의 도입을 위한 반응에 관심을 가지고 연구하고 있다(3).

반감기가 짧은 방사성 불소를 분자내에 도입하기 위해서는 합성의 마지막 단계 혹은 그에 상응하는 합성 단계에 불소화 반응(late-stage fluorination)이 진행되어야 한다(3). 최근 새롭게, 독창적인 late-stage $[^{18}\text{F}]$ fluorination 반응들이 다양한 그룹들에 의해 발표되었다. 2014년 Liang 그룹에 의해 발표된 iodonium ylide를 사용한 반응은 기존의 iodonium salt가 가지고 있던 전구체의 안정성 문제와 선택성 문제를 해결하였고 복소 고리 방향족 화합물 (heteroaromatic) 에도 ^{18}F 를 성공적으로 도입하였다 (Scheme 1A) (4). Ritter 그룹에서는 팔라듐과 니켈을 사용하여 친핵성 불소를 친전자성 불소처럼 사용하여 방향족에 방사성 불소를 도입

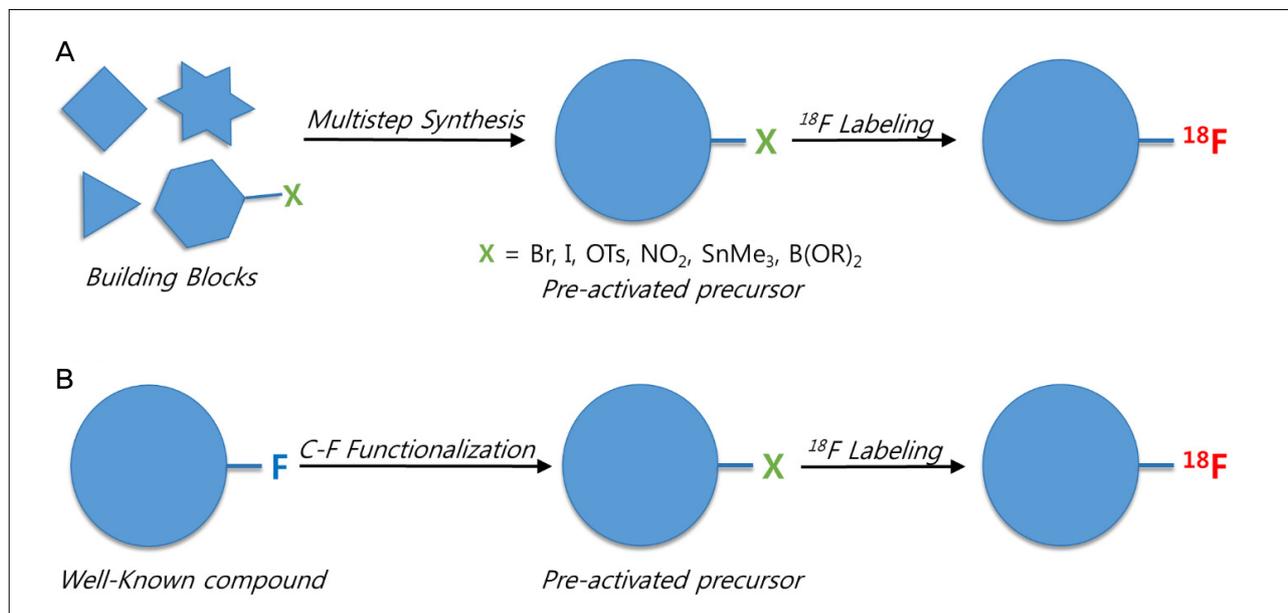


Figure 1. (A) Previous Method for Fluorine-18 Incorporation. (B) The New Strategy for Direct C-F bond [^{18}F]Fluorination.

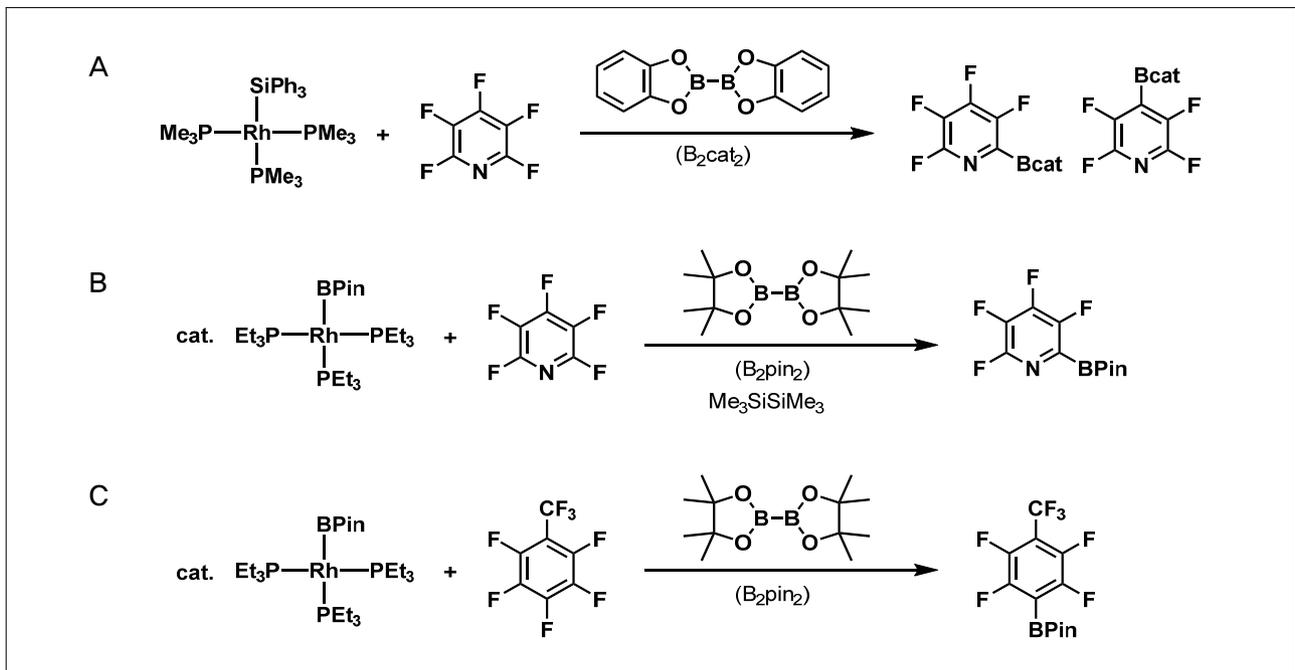
하는 산화 친핵성 불소화 반응 (oxidative nucleophilic fluorination)을 통해 새로운 불소화 반응 메커니즘을 개발하였다(Scheme 1B, 1C) (5). 2014년, Gouverneur 그룹은 독성이 낮고 가격이 저렴한 구리와 상온, 공기 중에서도 안정하고, 다루기 쉬운 boronic ester를 전구체로 사용하여 숙련된 화학자가 아닌 병원의 기술자도 쉽게 사용할 수 있는 방사성 불소화 반응을 발표하였다(Scheme 1D) (6). 이외에도 탄소-수소 결합에 직접적으로 방사성 불소를 도입한 반응과(7) 입체선택적인 방사성 불소 표지 반응을 통해 [^{18}F]fluorohydrin을 합성한 예(8) 또한 괄목할 만한 성과라고 할 수 있다.

현재 개발된 방사성 불소화 반응은 대부분 미리 기능화된 전구체를 사용해 방사성 불소를 분자에 도입하는 방식이다(9). 즉, 불소가 도입될 원하는 위치에 반응성이 큰 작용기가 도입된 전구체가 미리 준비되어야 하고 이 전구체가 마지막 단계에 불소화 반응을 통해 원하는 생성물로 변환되는 것이다. PET 진단 시약 후보 물질로 사용될 수 있는 다수의 불소화된 분자들은 이미 연구가 잘 되어 있고, 합성법 또한 보고된 것들이 많고, 몇몇 분자들은 상업적으로 이용이 가능하다. 하지만 이러한 불소화된 분자들은 새로운 전구체를 필요로 하는 [^{18}F]fluorination 반응에서는 사용할 수 없고, 반응성이 큰 작용기를 가진 각각의 “preactivated” 전구체를 위한 다단계의 반응 경로가 새롭게 고안되어야 한다(Figure 1A). 결과적으로 이러한 전구체에 대한 합성 가능성은 PET 진단 후

보 물질을 선정하는 또 다른 고려 사항이 되어야 하고, 진단 후보 물질의 범위를 축소시키거나 진단 물질의 개발과 적용을 지연시키는 요인이 된다.

선택적이고 직접적인 탄소-불소 결합의 기능화를 통해 전구체 합성을 위해 새로운 반응 경로를 고안해야 하는 시간과 비용측면에서 비효율적인 과정을 획기적으로 단축시킬 수 있다. 불소화된 분자를 반응성이 큰 작용기가 치환된 전구체로 직접 변환시킴으로써 이미 상업적으로 이용 가능한 분자나 합성법이 알려진 분자들에 단지 두 단계(탄소-불소 결합의 기능화와 방사성 불소화 반응)만을 추가하는 것으로 방사성 원소가 도입된 분자를 합성할 수 있게 된다(Figure 1B). 총설에서는 탄소-불소 결합을 다양한 작용기 중 Gouverneur 그룹이 개발한 [^{18}F]fluorination을 활용할 수 있는 boronic ester로 변환시킨 일들을 살펴보고자 한다. 그리고 실제 borylation 후 연속적인 [^{18}F]fluorination을 통해 ^{18}F -dihydrofluvastatin 유도체를 합성한 최근 Hosoya 그룹의 논문에 대해 기술할 것이다.

탄소-불소 결합은 탄소가 만들 수 있는 단일 결합 중 가장 강한 결합으로 (fluorobenzene의 탄소-불소 결합 해리 에너지; 126 kcal/mol) 매우 안정하기 때문에 선택적으로 탄소-불소 결합을 끊는 것은 매우 어려운 일이다 (10). 탄소-불소 간의 결합 세기가 탄소-수소 결합 세기보다 강하기 때문에 활성화되지 않은 fluorobenzene의 탄소-불소 결합을 선택적으로 끊는 것은, polyfluorinated arene에 비해 덜 알려져 있다.



Scheme 2. Borylation of perfluorinated arenes.

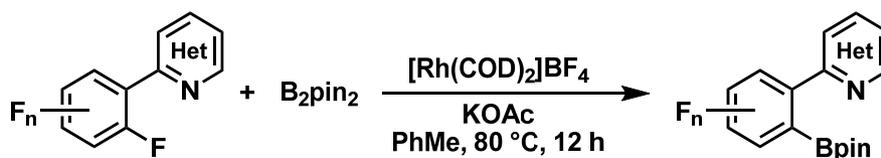
탄소-불소 결합의 붕소화 반응(borylation)은 탄소-불소 활성화 반응 중에서도 그 예가 매우 적다. 탄소-불소 결합 borylation의 선행 연구들을 살펴보면 전이금속으로 니켈과 로듐이 사용되었다. 2007년 Perutz 그룹에서 발표된 논문은 로듐에 trimethylphosphine 리간드가 배위된 1가 착물이 perfluorinated pyridine의 탄소-불소 결합을 활성화한 로듐 착물을 형성하고 이 착물을 catecholborane과 반응시킴으로써 탄소-불소 결합이 형성됨을 보였다 (Scheme 2A) (11). 하지만, 이 논문 같은 경우에는 처음 탄소-불소 결합의 활성화 반응 단계에서 입체선택성을 얻을 수 없다는 특징이 있다. Braun 그룹에서는 포스핀 리간드를 triethylphosphine으로 치환한 로듐 착물을 이용하여 perfluorinated pyridine의 탄소-불소 결합을 pinacolborate로 치환한 탄소-불소 결합 형성을 보고하였고 (Scheme 2B) (12), 같은 로듐 착물을 사용하여 perfluorinated toluene에서도 탄소-불소 결합 borylation 반응을 보고하였다(Scheme 2C) (13). Phosphine에 결합한 알킬기를 methyl에서 ethyl로 치환하면서 입체선택성을 얻을 수 있었는데, 피리딘의 경우 ortho 위치에 선택적인 활성화가 일어나는 것을 관찰할 수 있었고, perfluorinated toluene의 경우 trifluoromethyl기의 para 위치가 선택적으로 활성화되었다. 하지만 위의 예들은 탄소-수소가 모두 탄소-불소로 치환된 반응물에서만 탄소-불소 borylation

이 가능하고 부분적으로 치환된 반응물의 경우에는 탄소-수소 결합이 탄소-불소 결합에 우선하여 반응하였다.

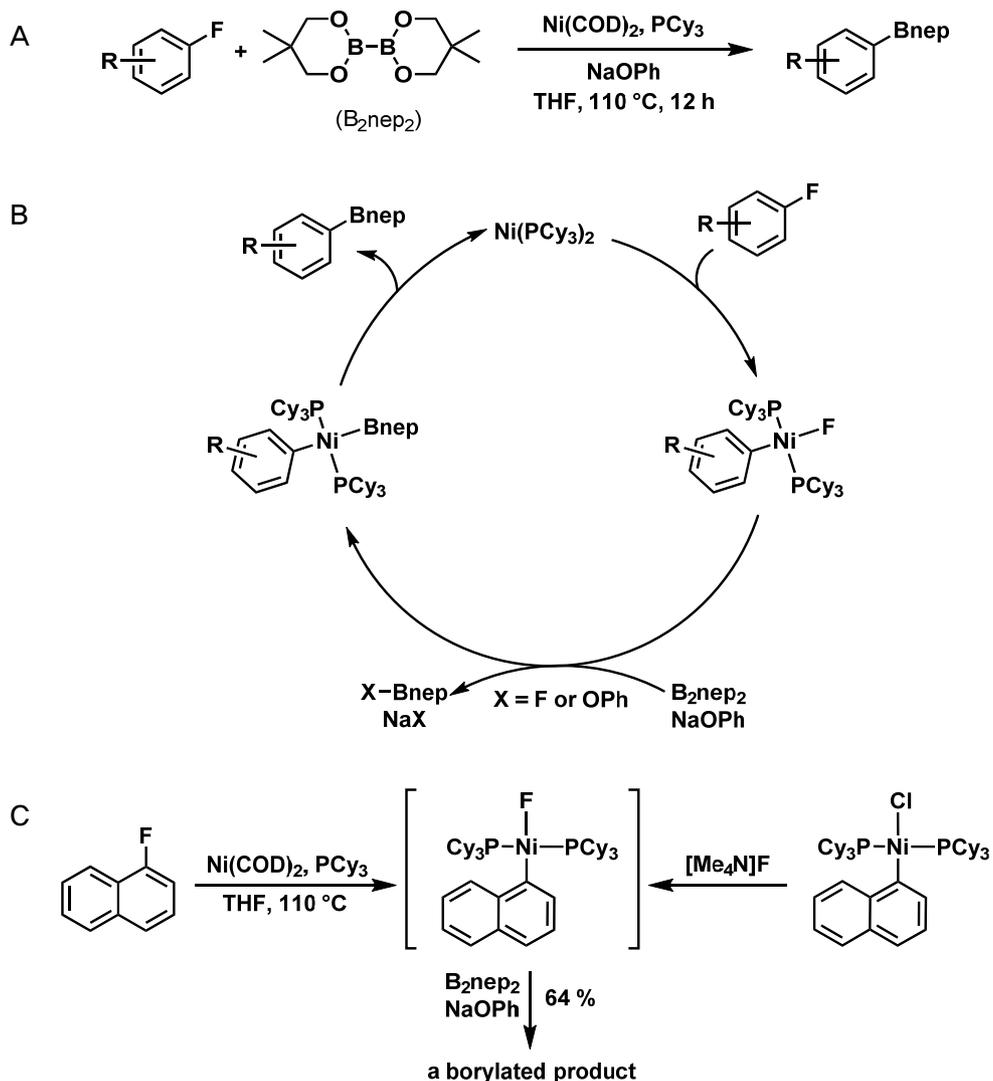
단일 불소화된 방향족의 탄소-불소 borylation 반응은 2008년 Nozaki 그룹에 의해 처음으로 보고되었다(14). boryllithium을 사용한 이 반응에서는 비록 10%의 낮은 수율이었지만 fluorobenzene의 탄소-불소 결합을 활성화하여 탄소-불소 borylation 반응이 일어나는 것을 보여주었다. 그 이후 별다른 연구 결과가 보고되지 않았는데, 2015년에 들어서 unactivated fluoroarene에서 탄소-불소 borylation을 하는 논문 세 편이 연이어 발표되었다.

Zhang 그룹은 상업적으로 이용이 가능한 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 를 촉매로 사용하여 N-헤테로고리가 치환된 polyfluoroarene의 ortho 위치에 탄소-불소 결합을 선택적으로 borylation시키는 반응을 보고하였다(Scheme 3) (15). 다양한 수의 불소가 치환된 반응물의 반응을 보고하였는데 그중 불소가 하나만 치환된 2-(2-fluorophenyl)pyridine에서도 22%의 수율로 반응이 진행되었다. N-헤테로 고리에 ortho 위치가 각각 탄소-수소, 탄소-불소 결합을 가지고 있다면 탄소-수소 결합 또한 반응이 일어나 탄소-수소와 탄소-불소 결합 사이의 선택성은 보이지 않았다. 메커니즘은 일반적인 Rh (I/III) 시스템이 아닌 Rh (III/V)로 일어난다고 제시하였다.

다음으로 발표된 두 논문은 모두 $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PCy}_3$ 의 시



Scheme 3. Rh catalyzed C-F borylation.



Scheme 4. (A) C-F Borylation Developed by the Martin Group. (B) A Suggested Mechanism. (C) Borylation Reaction from the Intermediate Synthesized Independently (Ref. 16).

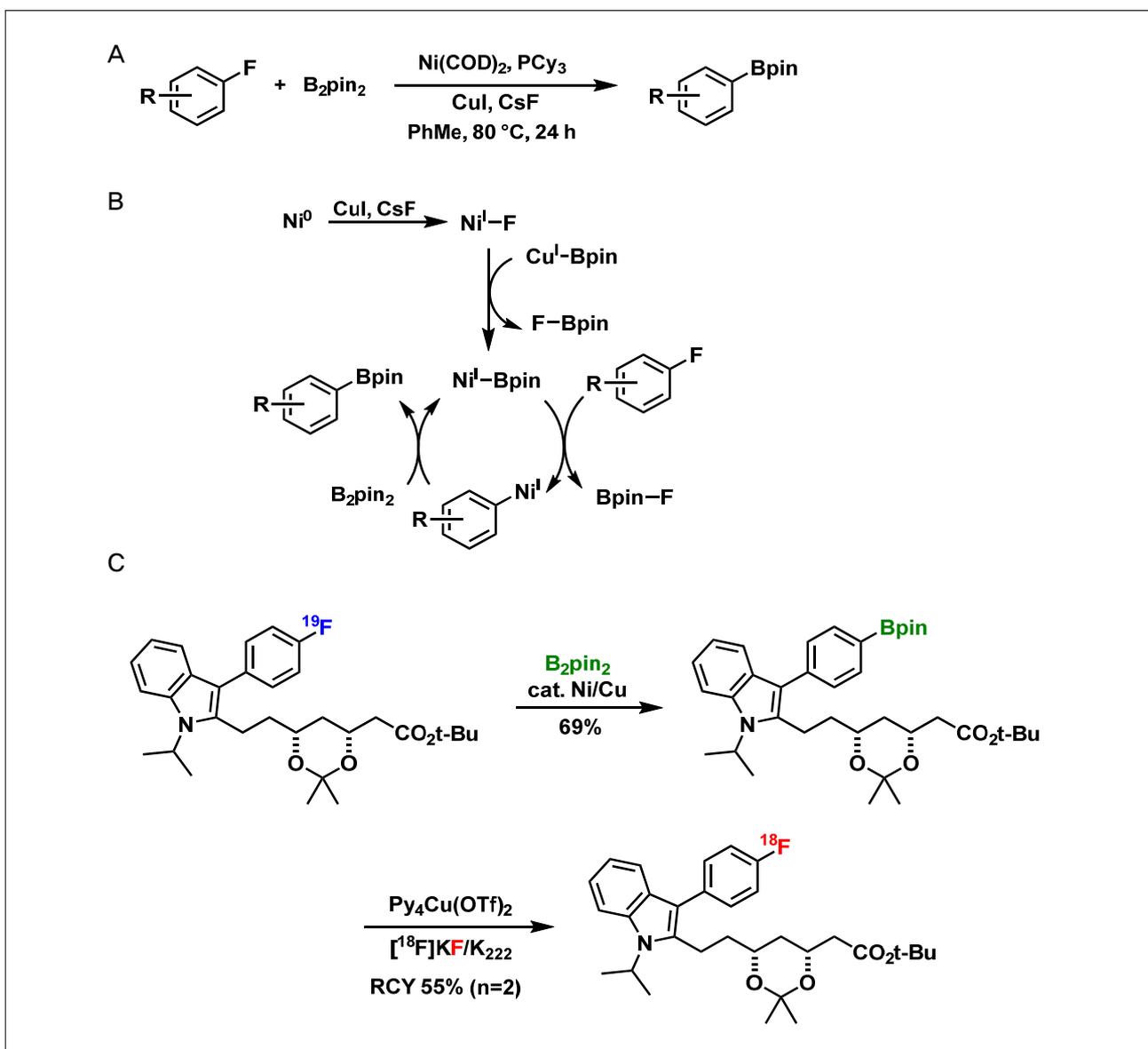
스텝을 사용하여 monofluorinated arene의 탄소-불소 결합의 borylation 반응을 성공적으로 수행하였다. Martin 그룹이 발표한 논문에서는 탄소-불소 결합을 Bis(neopentyl glycolate)diboron (B_2nep_2)을 사용하여 borylation하

였다(Scheme 4A) (16). Sodium phenoxide ($NaOPh$)는 불소 시약을 활성화 하기 위해 사용되었다. 일반적으로 많이 사용되는 bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2)을 사용하면 반응이 진행되지 않았다. 상업적으로 이용 가능 한 시약

만을 사용해 복잡한 유기금속 화합물을 준비하지 않아도 되고, 추가적인 반응 조건 최적화 과정 없이 그람 스케일 반응도 성공적으로 진행되었다. 하지만 반응 온도가 110°C로 높다는 점은 온도에 민감한 반응물에 사용할 수 없다는 단점이 있다. 다양한 전기적인 성질을 가진 반응물을 사용해 다양한 생성물을 얻을 수 있었고 이는 친핵성 치환 메커니즘이 아니라는 증거가 된다. 또한 일반적인 니켈 촉매를 이용한 비활성 결합 활성화 반응에서 요구되는 π -시스템의 확장이 없는 단일 방향족 고리 반응물에서도 좋은 반응성을 얻을 수 있었다. 친핵성 치환 메커니즘 대신 Martin 그룹은 Ni(0/II) 시스템을 통한 교

차 결합 반응 메커니즘을 제시하였다(Scheme 4B). Ni(0)에 활성화되지 않은 monofluoroarene이 산화 첨가 된 예가 없기 때문에 Ni(COD)₂/PCy₃과 monofluoroarene을 *in situ*로 반응시켜 따로 합성해준 예상 중간체와 비교한 결과 같은 NMR 피크가 나타나는 것을 확인하였고, 이 중간체를 이용해 borylation 반응을 진행시킨 결과 원하는 생성물이 보고된 수율과 비슷하게 얻어진 것을 확인하였다 (Scheme 4C). 이를 통해 탄소-불소 결합이 니켈에 산화 첨가하고 이어진 교차 결합 반응의 메커니즘을 따라 반응이 일어난다고 제시하였다.

일본의 Hosoya 그룹도 연이어 탄소-불소 결합의 borylation



Scheme 5. (A) C-F Borylation Developed by the Hosoya Group. (B) A Suggested Mechanism. (C) C-F Borylation and Successive [¹⁸F]Fluorination (Ref. 17).

에 대한 논문을 발표하였다(17). 이 논문에서도 Ni(COD)₂/PCy₃를 사용하여 반응을 보였고, 촉매량의 구리와 염기가 함께 사용되었다. 이 반응은 앞선 논문과는 다르게 boronic ester로 B₂pin₂를 사용하였고 B₂nep₂를 사용하면 반응이 가지 않았다(Scheme 5A). 반응 온도는 80°C로 이전 논문보다 조건이 온화해 졌지만 반응시간은 24시간으로 증가하였다. π-시스템의 확장이 없는 단일 방향족 고리 반응물에서는 반응이 잘 진행되지 않고 촉매, 리간드, 염기의 양을 3배로 늘려 수율을 증가시킬 수 있었다. 전자 부족 화합물(electron-deficient compound) 같은 경우에는 반응이 진행되지 않았는데 일반적인 Ni(0)와 haloarene의 교차 결합 반응의 경우 전자 부족 화합물에서 산화 첨가 반응이 더 잘 일어나기 때문에 교차 결합 반응 메커니즘이 아닌 다른 경로로 반응이 일어남을 예상할 수 있다. 저자는 Ni(I) 착물에서 탄소-불소 결합 활성화와 borylation가 일어나는 메커니즘을 제시하였다(Scheme 5B). 구리는 Ni(0)을 산화시키고 불소 시약을 활성화하는데 사용된다고 제시하였고, 니켈 촉매 사이클에서의 구리의 기여 가능성 또한 가능하다고 명시하였다. 이 그룹의 경우 dihydrofluvastatin 유도체를 사용하여 borylation를 진행한 후에 생성된 불소 화합물을 이용하여 추가적인 기능화 또한 수행하였다. 탄소-탄소, 탄소-산소, 탄소-아이오딘, 그리고 탄소-질소 결합이 성공적으로 도입되었고, 방사성 불소 또한 도입하였다(Scheme 5C).

최근 십여 년간 많은 연구자들의 노력으로 late-stage fluorination은 놀랄 만한 발전을 이룰 수 있었다. 하지만 큰 발전에도 불구하고 전구체의 합성으로 인한 부수적인 어려움이 새로운 트래이서를 실제 합성하는데 큰 장애물이 되었다. 복잡한 분자의 탄소-불소 borylation은 이러한 전구체 합성의 어려움을 해결할 수 있는 새로운 대안이 될 수 있다. 현재 개발된 반응이 가지고 있는 반응 온도나 반응물의 적용 범위에 대한 문제점이 혁신적으로 개선된다면, 탄소-불소 borylation이 향후 방사성 의학 분야에서 새로운 패러다임을 주도할 것으로 기대한다.

Acknowledgments

이 연구는 기초과학연구원 (IBS) 의 지원 [IBS-R007-D1] 과 보건복지부 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료 기술연구개발사업지원 [HI14C1072] 을 받아 수행되었다.

References

- (a) Phelps ME. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-681; (b) Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *P Natl Acad Sci USA* 2000;97:9226-9233; (c) Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501-1516; (d) Cai LS, Lu SY, Pike VW. Chemistry with [F-18]fluoride ion. *Eur J Org Chem* 2008:2853-2873; (e) Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of C-11, F-18, O-15, and N-13 Radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew Chem Int Edit* 2008;47:8998-9033; (f) Tredwell M, Gouverneur V. 18F Labeling of Arenes. *Angew Chem Int Edit* 2012;51:11426-11437.
- Vallabhajosula S, Solnes L, Vallabhajosula B. A Broad Overview of Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals and Clinical Applications: What Is New? *Semin Nucl Med* 2011;41:246-264.
- Brooks AF, Topczewski JJ, Ichiishi N, Sanford MS, Scott PJH. Late-stage [F-18]fluorination: new solutions to old problems. *Chem Sci* 2014;5:4545-4553.
- Rotstein BH, Stephenson NA, Vasdev N, Liang SH. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics. *Nat Commun* 2014;5:4365.
- (a) Lee E, Hooker JM, Ritter T. Nickel-Mediated Oxidative Fluorination for PET with Aqueous [F-18] Fluoride. *J Am Chem Soc* 2012;134:17456-8; (b) Lee E, Kamlet AS, Powers DC, Neumann CN, Boursalian GB, Furuya T, Choi DC, Hooker JM, Ritter T. A Fluoride-Derived Electrophilic Late-Stage Fluorination Reagent for PET Imaging. *Science* 2011;334:639-642.
- Tredwell M, Preshlock SM, Taylor NJ, Gruber S, Huiban M, Passchier J, Mercier J, Genicot C, Gouverneur V. A General Copper-Mediated Nucleophilic F-18 Fluorination of Arenes. *Angew Chem Int Edit* 2014;53:7751-7755.
- Huang XY, Liu W, Ren H, Neelamegam R, Hooker JM, Groves JT. Late Stage Benzylic C-H Fluorination with [F-18]Fluoride for PET Imaging. *J Am Chem Soc* 2014;136:6842-6845.
- Graham TJA, Lambert RF, Ploessl K, Kung HF, Doyle AG. Enantioselective Radiosynthesis of Positron Emission Tomography (PET) Tracers Containing [F-18]Fluorohydrins. *J Am Chem Soc* 2014;136:5291-5294.
- Hong YB, Lee JH, Park JM, Choi YR, Hyun YS, Yoon BR, Yoo JH, Koo H, Jung SC, Chung KW1, Choi BO. A compound heterozygous mutation in HADHB gene causes an axonal Charcot-Marie-tooth disease. *Bmc Med Genet* 2013;14:125.
- (a) Ahrens T, Kohlmann J, Ahrens M, Braun T. Functionalization of Fluorinated Molecules by Transition-Metal-Mediated C-F Bond Activation To Access Fluorinated Building Blocks. *Chem Rev* 2015;115:931-972; (b) Barthazy P, Hintermann L, Stoop RM, Worle M, Mezzetti A, Togni A. Carbon-fluorine bond formation via a five-coordinate fluoro complex of ruthenium (II) - Preliminary communication. *Helv Chim Acta* 1999;82:2448-2453;

- (c) Smart BE. Fluorine substituent effects (on bioactivity). *J Fluorine Chem* 2001;109:3-11.
11. Lindup RJ, Marder TB, Perutz RN, Whitwood AC. Sequential C-F activation and borylation of fluoropyridines via intermediate Rh(I) fluoropyridyl complexes: a multinuclear NMR investigation. *Chem Commun* 2007:3664-3666.
 12. Teltewskoi M, Panetier JA, Macgregor SA, Braun T. A Highly Reactive Rhodium(I) Boryl Complex as a Useful Tool for C-H Bond Activation and Catalytic C-F Bond Borylation. *Angew Chem Int Edit* 2010;49:3947-3951.
 13. Kallane SI, Teltewskoi M, Braun T, Braun B. C-H and C-F Bond Activations at a Rhodium(I) Boryl Complex: Reaction Steps for the Catalytic Borylation of Fluorinated Aromatics. *Organometallics* 2015;34:1156-1169.
 14. Segawa Y, Suzuki Y, Yamashita M, Nozaki K. Chemistry of Boryllithium: Synthesis, Structure, and Reactivity. *J Am Chem Soc* 2008;130:16069-16079.
 15. Guo WH, Min QQ, Gu JW, Zhang XG. Rhodium-Catalyzed ortho-Selective C-F Bond Borylation of Polyfluoroarenes with Bpin-Bpin. *Angew Chem Int Edit* 2015;54:9075-9078.
 16. Liu XW, Echavarren J, Zarate C, Martin R. Ni-Catalyzed Borylation of Aryl Fluorides via C-F Cleavage. *J Am Chem Soc* 2015;137:12470-12473.
 17. Niwa T, Ochiai H, Watanabe Y, Hosoya T. Ni/Cu-Catalyzed Defluoroborylation of Fluoroarenes for Diverse C-F Bond Functionalizations. *J Am Chem Soc* 2015;137:14313-14318.