

Recent advances in carbon-11 chemistry

Yingqing Lu^{1,3}, Byung Chul Lee^{1,2,*}, and Sang Eun Kim^{1,2,3}

¹Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ²Center for Nanomolecular Imaging and Innovative Drug Development, Advanced Institutes of Convergence Technology, Suwon, ³Department of Transdisciplinary Studies, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Suwon, Korea

ABSTRACT

Carbon-11 is one of the most sensitive and desirable positron emission tomography radio-isotope, which offers the capacity to be incorporated, through a covalent bond, into biologically active molecules without altering their biological properties. Carbon-11 can be obtained from the cyclotron with two different chemical forms: [¹¹C]CO₂ and [¹¹C]CH₄. [¹¹C]Methyl iodide has been widely used as a highly reactive labelling precursor that can be applied to label carbon-11 with biologically active molecules via alkylation of N-, O-, or S-nucleophiles. A more recent and still challenging labeling method is transition metal mediated ¹¹C-carbonylation. Advances in organic chemistry, radiochemistry and improved automated techniques greatly encourage researchers to develop more carbon-11 labelled radiotracers for molecular imaging studies. This mini-review will introduce a historical track of carbon-11 chemistry combining with examples and its role in near future.

J Radiopharm Mol Prob 2(1):9-16, 2016

Key Words: Carbon-11, Radiochemistry, PET, ¹¹C-carbonylation, [¹¹C]CO₂ fixation

Introduction

양전자단층촬영(Positron emission tomography, PET)은 비침습적으로 살아있는 개체에서 표적 부위의 특정 생물학적 활성 변화를 평가할 수 있는 가장 진보적인 영상장비이다. 더불어, 얻어지는 PET 영상연구는 다른 영상 장비에 비해 고감도의 민감도(10^{-11} - 10^{-12} M)와 측정 개체를 대상으로 하는 높은 투과성 그리고 영상을 통한 정량적 분석이 가능한 특징을 가지고 있어 최근 들어 분자영상(molecular imaging) 영역에서 활발히 확대되고 있다(1,2).

탄소-11은 유기 화합물에 존재하는 필수 원소로서, 생물학적 활성을 갖는 분자를 방사성추적자로 준비할 때 본연의 활성을 잃지 않는 구조적 유사성으로 인해 가장 많이 사용되는 방사성동위원소이다. 하지만, 탄소-11이

갖는 상대적 짧은 반감기($t_{1/2} = 20.4$ min)로 인해, 탄소-11을 표지 하는 반응은 짧은 반응단계와 표지 시간 그리고 높은 방사화학적 수율과 비방사능(specific activity)이 요구된다. 현재 임상 진료에 널리 사용되고 있는 탄소-11 표지 방사성의약품은 [¹¹C]메치오닌(methionine), [¹¹C]아세트산나트륨(sodium acetate), [¹¹C]콜린(choline), [¹¹C]플루마제닐(flumazenil), [¹¹C]라클로프라이드(raclopride), [¹¹C]피아이비(PIB) 등이 대표적이다. 최근 들어서는 PET을 이용한 신약개발 적용기술로서 직접 신약후보물질에 탄소-11을 표지하여, 신약후보물질의 표적 질병 및 장기 표적능과 체내 약동학을 얻는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이와 같은 신약개발에 활용되기 위해선 다양한 신약후보물질의 화학적 구조를 반영할 수 있는 위치에 탄소-11을 도입하는 기술이 최적화되고 자동합성화되어야 한다(Figure 1).

Received April 21, 2016 / Revised May 18, 2016 / Accepted May 19, 2016

Corresponding Author: Byung Chul Lee

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173 beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-2956, Fax: +82-31-787-4072, E-mail: leebc@snu.ac.kr

Copyright © 2016, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

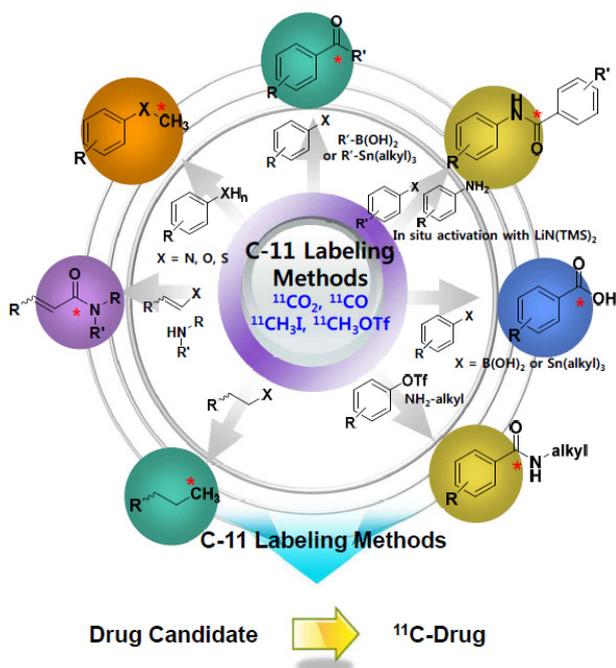
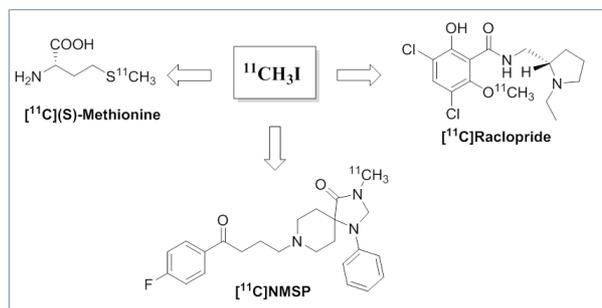
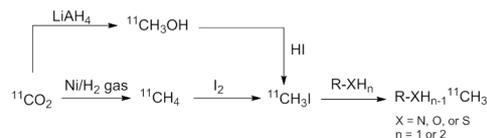


Figure 1. Carbon-11 radiolabeling technologies for new drug candidates

더불어 다양한 생물학적 활성을 갖는 화합물에 구조적 특성과 체내 대사를 고려한 탄소-11 표지 방사성추적자를 디자인하기 위해서는 탄소-11이 갖는 짧은 반감기를 극복할 수 있는 효율적이고 짧은 표지시간을 제공하는 표지 기술이 필요하다. 본 종설에서는 과거의 탄소-11 표지 기술의 발자취와 기존 기술의 한계를 극복하고 응용범위를 확대 가능케 한 최근 탄소-11 표지 기술을 소개하고자 한다.

처음으로 탄소-11을 이용한 연구로는, 1939년 Kamen 그룹에서 ^{11}C 이산화탄소($^{11}\text{C}\text{CO}_2$)를 이용한 보리의 생광합성 연구가 보고되었으며(3), 1945년에는 합성된 ^{11}C 일산화탄소($^{11}\text{C}\text{CO}$)를 이용하여 적혈구의 호흡을 통한 대사 연구를 규명하는 연구에 사용되었다(4). 본격적으로 1950년 들어 양전자 방출에 대한 개념과 의학 영상을 위한 소멸 방사능 검증 연구가 시작되면서, 탄소-11을 이용한 방사성추적자 개발에 대한 관심이 생겨나기 시작하였다. 일반적인 탄소-11 생산방식은 극소량의 산소(0.5%)가 함유된 질소에 사이클로트론에서 생성된 양성자와의 핵반응 $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ 을 통해 알파-파티클 방출과 함께 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 형태로 얻어지는 방식이며, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 를 출발 물질로 해서 ^{11}C 카르복실산, ^{11}C 알데하이드, ^{11}C 알코올 등으로 합성하는 기술이 뒤를 이어서 개발되었다(5-7). 최근까지도 널리 사용되는 탄소-11 표지 방법인 ^{11}C 아이오도메탄($^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$)을 이용한 ^{11}C -methylation은 1976년 Långström

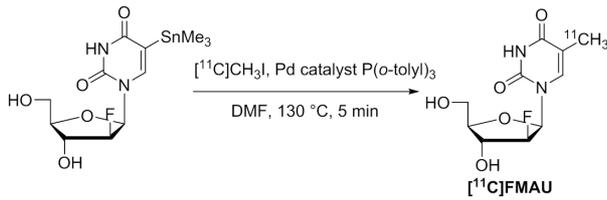
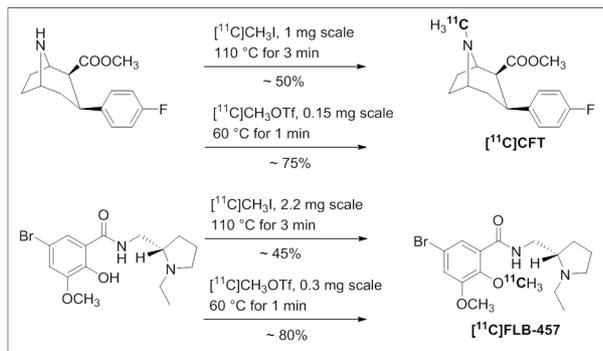
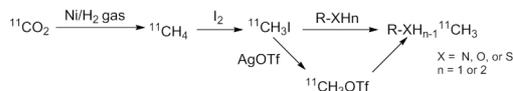
Scheme 1. Synthesis of ^{11}C methyl iodide.



그룹과 Comar 그룹에서 동시에 개발되었으며, 본 $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 을 이용한 탄소-11 표지 방사화학의 두드러진 발전과 응용화가 본격적으로 시작되었다고 해도 과언이 아니다.

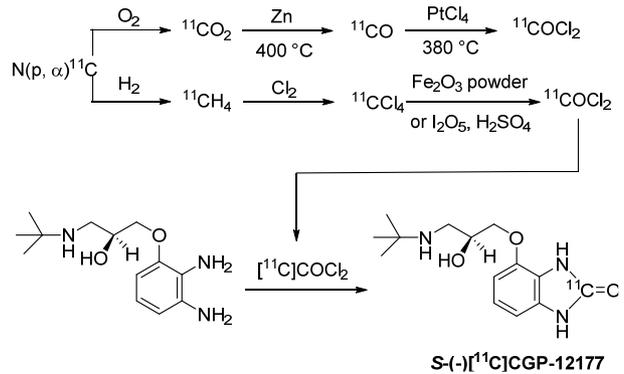
$^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 을 이용한 탄소-11 표지 방법은 다양한 생물학적 활성을 갖는 유기 화합물이 함유하고 있는 질소, 산소 그리고 황 잔기에 한번의 반응단계와 짧은 반응시간 안에 높은 수율을 갖는 탄소-11이 methylation 된 방사성추적자를 합성하는데 널리 활용되었다. $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 를 준비하는 방법으로는, Scheme 1과 같이 초창기에는 사이클로트론을 통해 얻어진 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 를 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran, THF), 용매에 포집하고 순차적으로 lithium aluminum hydride (LiAlH_4) 시약과 아이오딘화수소(hydriodic acid, HI)을 사용하여 $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 을 합성하였고(8), 그 후엔 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 를 molecular sieves 또는 액체 질소에 포집하고 이를 수소와 니켈 촉매가 있는 레진을 통과시키면서 ^{11}C 메탄($^{11}\text{C}\text{CH}_4$)를 합성하고 이를 다시 아이오딘(I_2)이 들어 있는 라인에서 순환시켜서 최종 $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 을 합성하는 기술이 개발되었다(9). 후자의 경우는 자동합성장치에 관련 합성 단계들이 쉽게 실행할 수 있게 프로그램 되어 쉽게 탄소-11 표지를 수행할 수 있게 응용화 되었다. ^{11}C 라클로프라이드 생산을 위한 보다 짧은 표지 시간과 표지 과정을 간편하게 하기 위해 “captive solvent” 개념이 활용되었으며, 본 방법은 라클로프라이드 전구체를 HPLC 주입 루프(loop)에 먼저 도입하고 자동합성장치에서 준비된 $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ 를 루프에 주입하면, 쉽게 3-4분만에 ^{11}C 라클로프라이드를 81 GBq/ μmol 의 높은 비방사능으로 표지 하는 방법이다(10).

종양의 셀 증식 메커니즘을 영상화할 수 있는 탄소-11

Scheme 2. Synthesis of [^{11}C]FMAU using [^{11}C]CH $_3\text{I}$.**Scheme 3.** Synthesis of [^{11}C]methyl triflate and its application.

표지 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-b-D-arabinofuranosyl) thymine ([^{11}C]FMAU) 경우에는 기존 [^{11}C]CH $_3\text{I}$ 또는 [^{11}C]CH $_3\text{OH}$ 를 이용하여 탄소-11을 도입하고 보호기 제거 반응을 수행하는 두 단계 표지조건과 낮은 수율이었지만(11,12) 팔라듐 촉매를 사용한 Stille 유기 반응을 탄소-11 방사화학에 도입하여 다음 Scheme 2와 같이 한 단계의 표지 과정을 거쳐 방사화학적 수율 $28 \pm 5\%$ (decay-corrected)로 25분 안에 [^{11}C]FMAU를 얻을 수 있는 기술이 보고되었다(13).

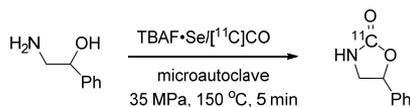
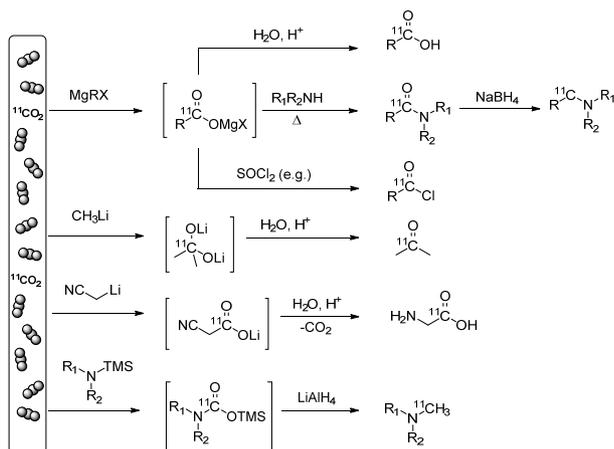
또 다른 대표적인 탄소-11 표지 방법은 합성한 [^{11}C]CH $_3\text{I}$ 을 silver trifluoromethanesulfonate과 반응하여 얻어진 [^{11}C]메틸트리플레이트 ([^{11}C]CH $_3\text{OTf}$)을 이용한 메틸레이션 방법이다(14). [^{11}C]CH $_3\text{OTf}$ 을 이용한 탄소-11 표지 방법을 [^{11}C]CH $_3\text{I}$ 와 비교해보면, 도파민 운반체에 결합하는 방사성추적자인 탄소-11 표지 (-)-2- β -carbomethoxy-3- β -(4-fluorophenyl)tropane ([^{11}C]CFT)의 경우 [^{11}C]CH $_3\text{I}$ 에 사용되었던 높은 표지 온도(110°C)와 3분의 표지 시간을 두드러지게 줄일 수 있었으며, 사용되는 전구체의 양을 85%로 줄여도 보다 향상된 방사화학적 수율로 [^{11}C]CFT를 합성할 수 있었다. 마찬가지로 [^{11}C]라클로프라이드 합성에서도 Scheme 3과 같이 [^{11}C]CH $_3\text{OTf}$ 을 이용한 탄소-11 표지 장점을 확인할 수 있다(15,16).

Scheme 4. Synthesis of S-(-)[^{11}C]CGP-12177 using [^{11}C]COCl $_2$.

1980년대 들어서는 탄소-11을 이용한 다양한 방사성추적자 합성 연구가 활발해지면서, 단순한 메틸레이션 표지 조건이 아닌 목적 화합물에 카르보닐기(carbonyl), 카바메이트(carbamate), 유레아(urea)와 같이 보다 체내 대사가 안정된 카르보닐기 위치에 탄소-11을 도입하려는 연구가 진행되었다. 이러한 표지 전략에 이용될 수 있었던 초창기 탄소-11 표지된 시약은 [^{11}C]포스젠([^{11}C]COCl $_2$)이다. [^{11}C]COCl $_2$ 은 탄소-11 표지된 가스 형태의 시약으로, 탄소-11 표지 조건의 복잡함과 고온 및 고압이 필요한 불편한 점을 제외하고는 높은 반응성으로 인해 다양한 카르보닐기 위치에 탄소-11을 도입한 방사성추적자 합성에 사용되었다(17-19). 1987년 Crouzel 연구그룹은, Scheme 4와 같이 사이클로트론 타겟에서 생산된 [^{11}C]CO $_2$ 를 400도 고온에서 아연 촉매반응을 통해 [^{11}C]CO로 변환하고 여기에 다시 염화백금(PtCl $_4$) 하에서 고열을 가하면 [^{11}C]COCl $_2$ 을 기존의 염화가스(Cl $_2$)를 사용했을 때 보다 3배의 비방사능이 개선된 방법으로 합성하는 기술을 개발하였다(20).

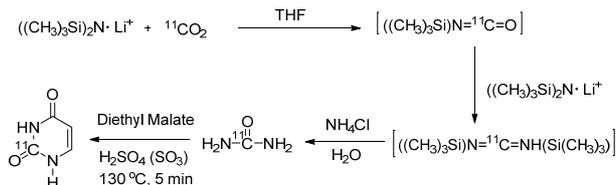
2010년 Fukumura 그룹에서는 보다 높은 비방사능의 [^{11}C]COCl $_2$ 을 얻고자, 탄소-11 메탄 타겟에서 바로 [^{11}C]메탄을 생산하고 여기에 염화가스를 처리해서 [^{11}C]사염화탄소([^{11}C]CCl $_4$)를 합성하고 다음으로 산화제인 삼산화이철(Fe $_2\text{O}_3$)를 이용하여 [^{11}C]COCl $_2$ 를 합성하였다. 이렇게 준비된 [^{11}C]COCl $_2$ 을 이용하여 우레아 잔기의 탄소-산소에 방사성동위원소 탄소-11이 도입된 비방사능 111 ± 73 GBq/ μmol 을 갖는 beta-adrenoceptor 작용물질인 [^{11}C]CGP-12177를 표지하였다(21).

[^{11}C]COCl $_2$ 와 같이 다양한 카르보닐기 작용기에 탄소-11 표지 할 수 있는 표지 물질은 [^{11}C]CO이다. 하지만 [^{11}C]COCl $_2$ 와 마찬가지로 준비 단계에서 고온 및 고압의 반응 조건이 요구되고 일반 유기 용매에서의 낮은 용해성이 단점이다. 이를 해결하기 위해 Långström 그룹에서

Scheme 5. Synthesis of [carbonyl-¹¹C]5-phenyl-oxazolidin-2-one using [¹¹C]CO.**Scheme 6.** [¹¹C]CO₂ fixation using strong basic organometallic reagents such as Grignard.

는 2004년 [¹¹C]CO의 용매 용해성을 증가하기 위해 테트라히드로푸란 용매와 셀레늄(selenium) 시약 그리고 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)와의 혼합 화합물과 micro-autoclave 반응기를 사용하여 [carbonyl-¹¹C]5-phenyl-oxazolidin-2-one을 표지 하였고(Scheme 5), 이와 유사한 표지 조건을 활용하여 Suzuki-type ¹¹C-carbonylation인 [carbonyl-¹¹C] ketones 표지 하는 기술과 [¹¹C]CO를 팔라듐 촉매조건에서 acetylene 또는 vinyl halide를 탄소-11 표지 acrylic acid를 거쳐 최종 탄소-11 표지 acrylamide를 합성하는 기술들이 보고되었다(22-26).

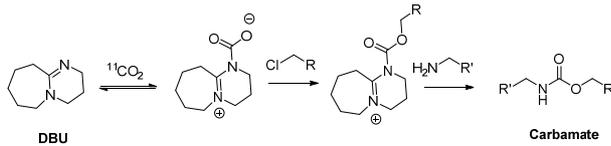
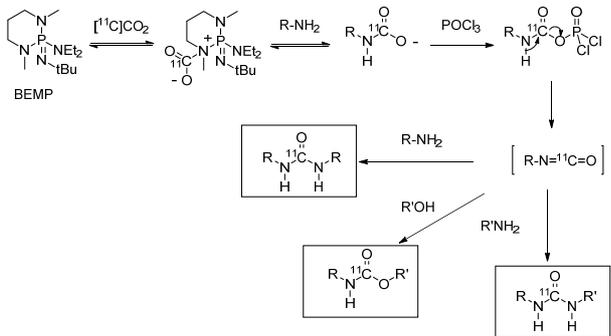
더불어 micro-autoclave 또는 micro-tube 반응기 도입과 촉매를 이용한 방법이 개발되어 [¹¹C]CO를 이용한 다양한 ¹¹C-carbonylation이 개발되었지만, 궁극적으로 사용되는 [¹¹C]CO 생산을 위해서는 고온 및 고압의 반응기가 필요하고 이를 통한 가스투입의 반응 조건을 활용하여 다양한 탄소-11 표지 화합물에 적용하기에는 어려움을 가질 수 밖에 없다. 이때 이러한 어려움을 극복하기 위해 고려된 것이 “CO₂ fixation”이다. 이러한 이산화탄소 기체 포집을 이용한 탄소-11 표지 방법은 1980년대부터 활발히 개발되었다. 아래 Scheme 6과 같이 Grignard 시약과 organolithium 그리고 silanamines 같은 반응물을 사용하여 [¹¹C]CO₂를 도입하고 다음 단계로 산, 염기 또는 환원제를 통해 탄소-11 결합을 도입하는 방법이다.

Scheme 7. Synthesis of [¹¹C]urea using [¹¹C]CO₂.

Grignard 시약을 이용한 대표적인 탄소-11 표지 방사성 의약품은 1982년 Pike에 의해 개발된 [¹¹C]아세트산나트륨과 1985년에 Lerch가 개발한 [¹¹C]palmitate가 있다(27,28). 하지만 이때 사용하는 Grignard 시약이 갖는 수분에 민감하고 공기 중에 함유하고 있는 이산화탄소와의 반응으로 인해 낮은 비방사능을 갖는 단점이 있어서 다양한 방사성추적자 합성에 적용되지 못했다. Organolithium을 이용한 탄소-11 표지 연구는 [2-¹¹C]아세톤과 [1-¹¹C]글라이신 합성을 위해, 2차 아민과 hexamethyldisilazane (HMDS)에 [¹¹C]CO₂를 도입 후에 LiAlH₄를 이용한 N-[¹¹C]methylation을 이용한 방법이 개발되었지만, 표지반응의 재연성이 떨어지고 표지 단계의 복잡성과 함께 시약이 수분에 민감하여 적용되는 작용기의 제한성이 많아 광범위하게 사용되지 못했다(29,30). 그 후에 “CO₂ fixation” 개념을 이용한 새로운 ¹¹C-carbonylation 표지 기술로서 1997년 Chakraborty 그룹에서 사이클로트론에서 생산된 [¹¹C]CO₂를 테트라히드로푸란 용매 하에서 LiHMDS (lithium bis(trimethylsilyl) amide)에 fixation하는 결과를 보고하였다(31). 기존의 [¹¹C]urea를 만들 때 사용했던 [¹¹C]COCl₂을 이용한 합성방법보다는 고온 및 고압이 필요 없이 두 개의 LiHMDS에 [¹¹C]CO₂를 순차적으로 도입하고 염화암모늄으로 가수분해 후에 diethyl malate와 축합 반응을 통해 [¹¹C]urea를 50-70% 방사화학적 수율로 16분안에 합성하였다(Scheme 7).

이와 같이 염기에 “CO₂ fixation” 개념을 도입한 신규 탄소-11 표지 기술은 2009년 대 들어 Hooker 그룹과 Wilson 그룹에서 경쟁적으로 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)와 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP)을 이용한 탄소-11 표지 기술을 발표하면서 그 우수성이 알려지기 시작하였다(32,33). 먼저 DBU를 촉매로 이용한 카바메이트 치환기의 탄소-11 표지 방법은 아래 Scheme 8과 같이, 사이클로트론에서 생산된 [¹¹C]CO₂를 DBU에 들어있는 DMF 용매에 주입하고, 이때 DBU에 포집된 [¹¹C]CO₂의 산소에 알킬레이션이 일어나고 그 후에 순차적으로 아민이 carbamate를 생성하면서 DBU는 이탈되는 메커니즘을 따르고 있다.

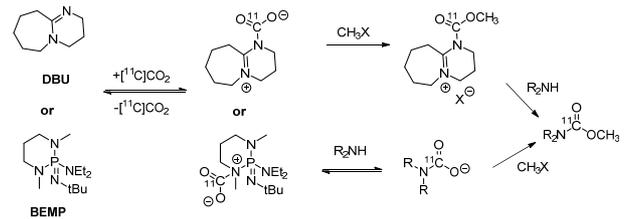
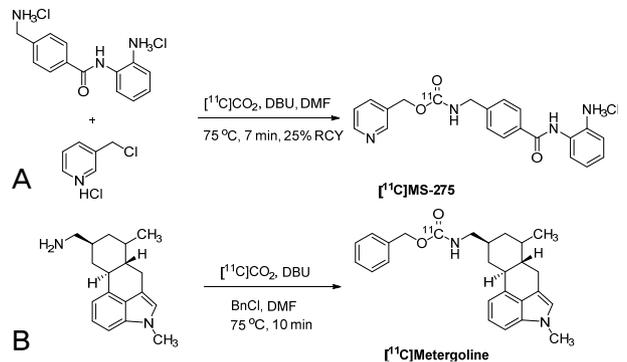
BEMP를 이용한 “[¹¹C]CO₂ fixation” 개념은 DBU를 사용

Scheme 8. Mechanism for synthesis of [^{11}C]carbamate using the DBU-catalyzed incorporation of [^{11}C]CO $_2$.**Scheme 9.** [^{11}C -carbonyl]Ureas and [^{11}C -carbonyl]carbamates can be prepared by [^{11}C]CO $_2$ fixation method, using BEMP.

하는 방법과 마찬가지로 사이클로트론에서 생산된 [^{11}C]CO $_2$ 를 BEMP가 포집하고, 다음으로 [^{11}C]CO $_2$ 를 잡고 있는 BEMP와 넣어준 아민과의 교환반응을 통해 carbamic acid 염을 형성한다(Scheme 9). 다음 단계로 POCl $_3$ 존재 하에서 isocyanate를 거쳐 동일 아민과의 반응에서는 탄소-11 표지 symmetric urea, 알코올과는 탄소-11 표지 carbamate, 그리고 다른 아민과의 반응을 통해서 탄소-11 표지 asymmetric urea가 효율적(76-90% 방사화학수율, 16분 표지시간)으로 합성됨이 보고되었다(34).

Scheme 10에 묘사된 다시 두 반응의 미묘한 차이점을 확인하면, 두 방법 모두 DBU와 BEMP를 이용한 [^{11}C]이산화탄소 포집하는 것은 동일하다. DBU의 경우에는 할로겐 이탈기가 있는 화합물을 대상으로 DBU- ^{11}C O $_2$ 의 O-alkylation이 선행되고 다음으로 아민기가 도입되면서 carbamate가 형성되면서 DBU가 이탈되는 반면에 BEMP의 경우에는 BEMP- ^{11}C O $_2$ 에 아민이 도입되면서 BEMP가 이탈되고 뒤이어 POCl $_3$ 존재 하에서 isocyanate 잔기가 생성된 후에 알코올이 도입되어 carbamate가 형성되는 메커니즘을 따른다.

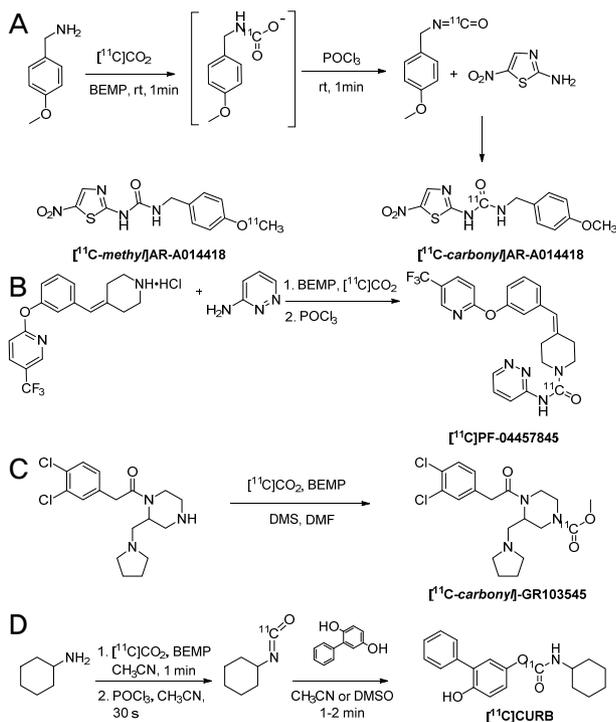
DBU를 사용하여 생물학적 활성을 갖는 리간드에 탄소-11를 도입한 사례를 보면, 세로토닌 수용체 길항제인 Metergoline을 Scheme 11과 같이 전물질과 벤질클로라이드를 사용하여 카바메이트에 탄소-11을 도입한 [^{11}C]Metergoline을 32-40%의 방사화학수율로 합성하였으며(35), 동일한 반

Scheme 10. Comparison of [^{11}C]CO $_2$ fixation reagents, BEMP and DBU.**Scheme 11.** Synthesis of [^{11}C]metergoline and [^{11}C]MS-275 using [^{11}C]CO $_2$ and DBU.

응조건으로 histone deacetylase inhibitor에 탄소-11으로 표지한 [^{11}C]MS-275을 50분의 반응 시간을 거쳐 합성하였다(36).

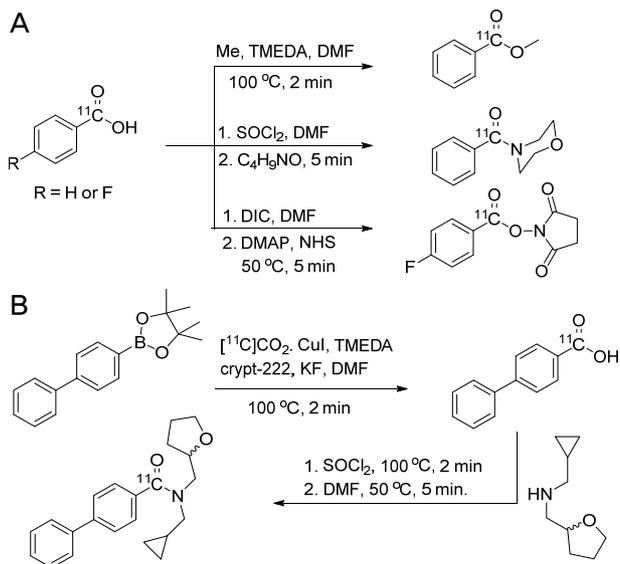
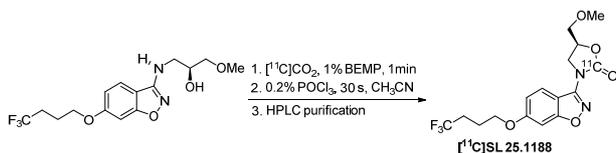
BEMP를 이용한 탄소-11 표지 방사성추적자 개발 사례 또한 많으며, 먼저 한 개의 리간드에 다른 위치에 탄소-11으로 표지한 사례로서, Glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β)인 AR-A014418 화합물을 2005년에 [^{11}C]methylation 방식으로 표지한 [^{11}C -methyl]AR-A014418이 보고되었으며(37), 2011년에는 BEMP를 이용한 “[^{11}C]CO $_2$ fixation” 방법을 사용하여 [^{11}C -carbonyl]AR-A014418을 높은 비방사능(148 GBq/mmol)으로 30분 안에 합성하였다(38). 이러한 방법은 기존 ^{11}C -methyl기가 있는 방사성추적자가 체내 대사로 인해 쉽게 demethylation 되는 경우에, 보다 체내 안정성이 높은 urea 결합에 탄소-11을 도입하여 방사성추적자로의 체내 생존을 높일 수 있는 전략으로 활용한 사례이다(Scheme 12).

2013년에 발표한 [^{11}C]PF-04457845는 중추신경계의 endocannabinoid 신호를 조정하는 Fatty acid amide hydrolase (FAAH)를 영상화하기 위해서 디자인되었고, 단순화된 메틸 잔기가 없는 화합물 구조로 인해, 탄소-11 표지 방법으로 두 개의 서로 다른 amine을 사용하여 BEMP 활용 “[^{11}C]CO $_2$ fixation” 반응을 통해 탄소-11이 도입된 urea 결합을 25분동안 5.1% 방사화학적 수율로 합성하였다(39). 또한, 일반 메틸기 그룹보다 상대적으로 높은 체내 안정성을 갖는 카바메이트 결합의 탄소에 탄소-11을 도입한

Scheme 12. Synthesis of [^{11}C -carbonyl]radiotracers using [^{11}C]CO $_2$ and BEMP.

사례로는, κ -opioid 수용체를 영상화한 [^{11}C -carbonyl]GR103545와 또 다른 FAAH 영상화 리간드 [^{11}C]CURB가 보고되었다(40,41). BEMP를 활용한 탄소-11 표지 방법은 일차 아민 또는 이차 아민을 짧은 표지시간과 단순한 표지 조건하에서 [^{11}C]isocyanate 중간체를 거쳐 카바메이트의 탄소 위치에 효율적으로 탄소-11을 도입할 수 있었으며, 앞으로 많은 리간드에 탄소-11을 표지하기에 용이한 방법이다.

Riss 등은 F-18 표지된 prosthetic 화합물인 Succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate (^{18}F SFB)과 같이 펩타이드나 단백질 등에 도입하는 방법을 활용한 방향족에 직접 연결된 carboxylic acid에 탄소-11을 도입한 기술을 개발하였다(42). 기존의 방식인 Grignard reagent에 CO $_2$ 을 도입 방식은 전구체 합성문제 및 안정성으로 인해 제한성이 많은 것에 비해, 구리 촉매 하에서 boronic acid ester 잔기에 효율적으로 탄소-11을 도입할 수 있어 전구체가 갖는 문제점을 해결하였다. 또한 순차적으로 diisopropylcarbodiimide (DIC)와 DMAP 그리고 *N*-hydroxysuccinimide를 도입하여 펩타이드 및 단백질에 도입할 수 있는 탄소-11 표지 prosthetic 화합물을 49% 수율로 합성하였다(Scheme 13). 이때 사용되는 염기 시약 Tetramethylethylenediamine (TMEDA)는 DBU와 BEMP 같은 [^{11}C]CO $_2$ fixation 역할과 구리 촉매 하에서 [^{11}C]CO $_2$ 를 방향족 화합물에 존재하는 boronic acid ester

Scheme 13. Synthesis of ^{11}C -labelled oxytocin receptor ligand via copper(I) catalyzed ^{11}C -carboxylation of boronic esters. TMEDA: *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine.**Scheme 14.** Synthesis of [^{11}C]SL 25.1188 using [^{11}C]CO $_2$ and BEMP.

와 교환하는 반응조건에 중요한 역할을 수행한다. 보다 빠른 표지 방법으로는, 탄소-11 표지된 oxytocin 수용체 리간드를 합성하기 위해 처음 biphenyl의 한쪽 방향족에 [^{11}C]CO $_2$ 를 도입하고, 순차적으로 *N*-hydroxysuccinimide 대신 SOCl $_2$ 를 사용하여 acetyl chloride을 거쳐 아마이드 결합을 43분 표지시간과 20% 방사화학 수율로 합성하였다.

Monoamine oxidase B (MAO-B) enzyme에 결합하는 리간드 SL25.1188는 카바메이트 링 구조를 갖고 있어, [^{11}C]CO $_2$ fixation을 통한 탄소-11 표지 방법을 이용해, Scheme 14와 같이 이차 아민과 알코올을 가지고 있는 전구체에서 바로 [^{11}C]SL25.1188을 intramolecular 반응을 통해 합성하였다(43).

본 종설을 통해 탄소-11 표지 방법으로 [^{11}C]methyl iodide을 시작으로 최근 [^{11}C]CO $_2$ fixation 개념을 도입한 염기 BEMP 또는 DBU을 이용한 [^{11}C]carbonylation에 이르는 다양한 최근 탄소-11을 표지 방법을 살펴보았다. 기존의 [^{11}C] methyl iodide을 이용한 목적 화합물에 존재하는 *O*-, *N*- or *S*-methylation에만 국한되어 있던 탄소-11 방법은, 탄소-11을 통한 PET 분자영상 연구가 늘어나면서, 그 활

용성의 확대가 요구되었고 더불어 기존의 표지 한계성을 극복한 새로운 탄소-11 표지 기술들이 개발되었다. 특히 탄소-11이 갖는 짧은 반감기를 극복하고 자동합성장치 적용을 위한 빠른 반응성과 온화한 반응조건에 충족하는 [^{11}C]CO $_2$ fixation 개념을 도입한 탄소-11 표지 방법은 보다 체내 안정성이 보장되는 카르보닐산, 카바메이트 그리고 우레아 등의 탄소-산소 결합에 탄소-11의 도입을 가능케 하였고, 이를 이용한 다양한 질환별 방사성추적자 및 탄소-11 표지 의약품의 약동학을 평가하는데 광범위하게 활용되는 기틀을 마련하였다.

Acknowledgments

이 연구는 보건복지부 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원(HI14CI072, HI12C-0035-030015)을 받아 수행된 연구임.

References

- Blake P, Johnson B, VanMeter JW. Positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT): Clinical applications. *J Neuroophthalmol* 2003;23:34-41.
- Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501-1516.
- Ruben S, Hassid WZ, Kamen MD. Radioactive carbon in the study of photosynthesis. *J Am Chem Soc* 1939;61:661-663.
- Tobias CA, Lawrence JH, Roughton FJW, Root WS, Gregersen MI. The elimination of carbon monoxide from the human body with reference to the possible conversion of CO to CO $_2$. *Am J Physiol* 1945;145:253-263.
- Winstead MB, Winchell HS, Fawwaz R. The use of sodium ^{11}C -benzoate in renal visualization. *Int J Appl Radiat Isot* 1969; 20:859-863.
- Tang DY, Lipman A, Meyer G-J, Wan C-N, Wolf AP. ^{11}C -labeled octanal and benzaldehyde. *J Label Compd Radiopharm* 1979;16: 435-440.
- Raichle ME, Eichling JO, Straatmann MG, Welch MJ, Larson KB, Ter-Pogossian MM. Blood-brain barrier permeability of ^{11}C -labeled alcohols and ^{15}O -labeled water. *Am J Physiol* 1976; 230:543-552.
- Långström B, Lundqvist H. The preparation of ^{11}C -methyl iodide and its use in the synthesis of ^{11}C -methyl-L-methionine. *Int J Appl Radiat Isot* 1976;27:357-363.
- Comar D, Cartron JC, Maziere M, Marazano C. Labelling and metabolism of methionine-methyl- ^{11}C . *Eur J Nucl Med* 1976;1: 11-14.
- Wilson AA, Garcia A, Jin L, Houle S. Radiotracer synthesis from [^{11}C]iodomethane: a remarkably simple captive solvent method. *Nucl Med Biol* 2000;27:529-532.
- Alauddin MM, Conti PS, Fissek JD. Synthesis of [^{18}F]-labeled 2'-deoxy-2'-fluoro-5-methyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil ([^{18}F]-FMAU). *J Label Compd Radiopharm* 2002;45:583-590.
- Hughes JA, Hartman NG, Jay M. Preparation of [^{11}C]-thymidine and [^{11}C]-2'-arabino-2'-fluoro- β -5-methyl-uridine (FMAU) using a hollow fiber membrane bioreactor system. *J Label Compd Radiopharm* 1995;36:1133-1145.
- Samuelsson L, Långström B. Synthesis of 1-(2'-deoxy-2'-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-[Methyl- ^{11}C]thymine ([^{11}C]FMAU) via a Stille cross-coupling reaction with [^{11}C]methyl iodide. *J Label Compd Radiopharm* 2003;46:263-272.
- Någren K, Müller L, Halldin C, Swahn CG, Lehtikoinen P. Improved synthesis of some commonly used PET radioligands by the use of [^{11}C]methyl triflate. *Nucl Med Biol* 1995;22:235-239.
- Någren K, Halldin C. Methylation of amide and thiol functions with [^{11}C]methyl triflate, as exemplified by [^{11}C]NMSF, [^{11}C]flumazenil and [^{11}C]methionine. *J Label Compd Radiopharm* 1998; 41:831-841.
- Iwata R, Pascali C, Bogani A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop method for the automated preparation of [^{11}C]raclopride from [^{11}C]methyl triflate. *Appl Radiat Isot* 2001;55:17-22.
- Brinkman GA, Hass-Lisewska I, Veenboer JTh, Lindner L. Preparation of ^{11}C COCl $_2$. *Int J Appl Radiat Isot* 1978;29:701-702.
- Roeda D, Westera G. A u.v.-induced on-line synthesis of ^{11}C -phosgene and the preparation of some of its derivatives. *Int J Appl Radiat Isot* 1981;32:931-932.
- Diksic M, Jolly D, Farrokhzad S. An on-line synthesis of "no-carrier-added" [^{11}C]phosgene. *Int J Nucl Med Biol* 1982;9:283-285.
- Landais P, Crouzel C. A new synthesis of carbon-11 labelled phosgene. *Appl Radiat Isot* 1987;38:297-300.
- Ogawa M, Takada Y, Suzuki H, Nemoto K, Fukumura T. Simple and effective method for producing [^{11}C] phosgene using an environmental CCl $_4$ gas detection tube. *Nucl Med Biol* 2010;37:73-76.
- Kihlberg T, Karimi F, Långström B. [^{11}C]Carbon monoxide in selenium-mediated synthesis of ^{11}C -carbamoyl compounds. *J Org Chem* 2002;67:3687-3692.
- Rahman O, Llop J, Långström B. Organic bases as additives to improve the radiochemical yields of [^{11}C]ketones prepared by the Suzuki coupling reaction. *Eur J Org Chem* 2004;2004:2674-2678.
- Rahman O, Kihlberg T, Långström B. Synthesis of ^{11}C -/ ^{13}C -ketones by suzuki coupling. *Eur J Org Chem* 2004;2004:474-478.
- Eriksson J, Åberg O, Långström B. Synthesis of [^{11}C]/[^{13}C]acrylamides by palladium-mediated carbonylation. *Eur J Org Chem* 2007;2007:455-461.
- Miller PW, Long NJ, de Mello AJ, Vilar R, Audrain H, Bender D, Passchier J, Gee A. Rapid multiphase carbonylation reactions by using a microtube reactor: applications in positron emission tomography ^{11}C -radiolabeling. *Angew Chem Int Ed* 2007;46:2875-2878.
- Pike VW, Eakins MN, Allan RM, Selwyn AP. Preparation of [1- ^{11}C]acetate—an agent for the study of myocardial metabolism by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot* 1982;33: 505-512.
- Lerch RA, Bergmann SR. Assessment of myocardial metabolism with ^{11}C -palmitate. Comparison with ^{123}I -heptadecanoic acid. *Eur Heart J* 1985;6(Suppl B):21-27.
- van der Meij M, Carruthers NI, Herscheid JDM, Jablonski JA, Leysen JE, Windhorst AD. Reductive N-alkylation of secon-

- dary amines with [2-¹¹C]acetone. *J Labelled Compd Radiopharm* 2003;46:1075-1085.
30. Bolster JM, Vaalburg W, Elsinga PhH, Woldring MG, Wynberg H. Synthesis of carbon-11 labelled glycine and the dipeptides L-phenylalanyl-glycine and L-leucyl-glycine. *Int J Rad Appl Instrum A* 1986;37:985-987.
 31. Chakraborty PK, Mangner TJ, Chugani HT. The synthesis of no-carrier-added [¹¹C]urea from [¹¹C] carbon dioxide and application to [¹¹C]uracil synthesis. *Appl Radiat Isot* 1997;48:619-621.
 32. Hooker JM, Reibel AT, Hill SM, Schueller MJ, Fowler JS. One-Pot, direct incorporation of [¹¹C]CO₂ into carbamates. *Angew Chem Int Ed* 2009;48:3482-3485.
 33. Wilson AA, Garcia A, Houle S, Vasdev N. Direct fixation of [¹¹C]-CO₂ by amines: formation of [¹¹C-carbonyl]-methylcarbamates. *Org Biomol Chem* 2010;8:428-432.
 34. Wilson AA, Garcia A, Houle S, Sadvoski O, Vasdev N. Synthesis and application of isocyanates radiolabeled with carbon-11. *Chemistry* 2011;17:259-264.
 35. Hooker JM, Kim SW, Reibel AT, Alexoff D, Xu Y, Shea C. Evaluation of [¹¹C]metergoline as a PET radiotracer for 5HT_{1A} in nonhuman primates. *Bioorg Med Chem* 2010;18:7739-7745.
 36. Hooker JM, Kim SW, Alexoff D, Xu Y, Shea C, Reid A, Volkow N, Fowler JS. Histone deacetylase inhibitor, MS-275, exhibits poor brain penetration: PK studies of [¹¹C]MS-275 using Positron Emission Tomography. *ACS Chem Neurosci* 2010;1:65-73.
 37. Vasdev N, Garcia A, Stableford WT, Young AB, Meyer JH, Houle S, Wilson AA. Synthesis and ex vivo evaluation of carbon-11 labelled *N*-(4-methoxybenzyl)-*N'*-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)urea ([¹¹C]AR-A014418): a radiolabelled glycogen synthase kinase-3β specific inhibitor for PET studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:5270-5273.
 38. Hicks JW, Wilson AA, Rubie EA, Woodgett JR, Houle S, Vasdev N. Towards the preparation of radiolabeled 1-aryl-3-benzyl ureas: Radiosynthesis of [¹¹C-carbonyl] AR-A014418 by [¹¹C]CO₂ fixation. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:2099-2101.
 39. Hicks JW, Parkes J, Sadvoski O, Tong J, Houle S, Vasdev N, Wilson AA. Synthesis and preclinical evaluation of [¹¹C-carbonyl]PF-04457845 for neuroimaging of fatty acid amide hydrolase. *Nucl Med Biol* 2013;40:740-746.
 40. Wilson AA, Garcia A, Houle S, Vasdev N. Direct fixation of [¹¹C]-CO₂ by amines: formation of [¹¹C-carbonyl]-methylcarbamates. *Org Biomol Chem* 2010;8:428-432.
 41. Wilson AA, Garcia A, Parkes J, Houle S, Tong J, Vasdev N. [¹¹C]CURB: Evaluation of a novel radiotracer for imaging fatty acid amide hydrolase by positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2011;38:247-253.
 42. Riss PJ, Lu S, Telu S, Aigbirhio FI, Pike VW. Cu(I)-catalyzed ¹¹C-carboxylation of boronic acid esters: a rapid and convenient entry to ¹¹C-labeled carboxylic acids, esters and amides. *Angew Chem Int Ed* 2012; 51: 2698-2702.
 43. Vasdev N, Sadvoski O, Garcia A, Dollé F, Meyer JH, Houle S, Wilson AA. Radiosynthesis of [¹¹C]SL25.1188 via [¹¹C]CO₂ fixation for imaging monoamine oxidase B. *J Labelled Compd Radiopharm* 2011;54:678-680.