

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2017.3.2.113>

# A novel $^{11}\text{C}$ -labeling approach to aryl compounds and peptides using palladium complex

Hee-Kwon Kim\*

Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging &amp; Therapeutic Medicine Research Center, Cyclotron Research Center, Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Jeonbuk 561-712, Republic of Korea

**ABSTRACT**

Since the nitrile group is commonly found in natural products and bioactive molecules, many scientists' interest has been focused on the usage of nitrile group. Novel reactions for  $^{11}\text{C}$ -labelling using nitrile group have been developed, and novel preparation protocols of biomolecules labeled with  $^{11}\text{C}$  have been studied. In this highlight review, recent researches for the novel labeling reactions using nitrile group are illustrated.

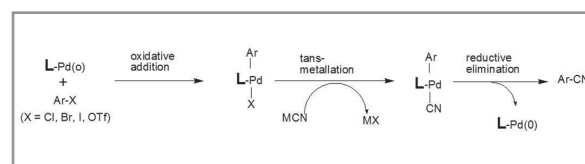
**Key Word:** Nitrile group, Palladium, C-11, Positron emission tomography (PET), Peptide

니트릴기는 의약품이나 활성이 있는 분자 물질에 많이 발견되는 기능기이다. 따라서 니트릴기와 연관되어 방사성동위원소를 표지하는 방법은 오래 전부터 연구되어 왔다 (1). 그 중에 하나가  $^{11}\text{C}$ -시안화반응(Cyanation reactions)이다. 일반적으로 시안화 반응을 위해서는  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 를 니켈 금속을 이용하여  $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ 로 환원시킨 후 환원된 물질을 암모니아( $\text{NH}_3$ )와 플래티움(Pt)을 이용하여  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ 을 만들어서  $^{11}\text{C}$ -시안화반응에 사용한다 (2).  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ 은 여러 가지 물질들을 표지하는 데 사용되고 있다. 예를 들면  $[^{11}\text{C}$ -cyano]methyl-2-cyanoisocotinate과  $[^{11}\text{C}$ -cyano]1-succinonitrile을 만드는 데, 사용되었으며, N-activated aziridine-2-carboxylates의 고리 열릴 반응을 통하여 아미노산을 표지하는 데도 사용되었다 (3-4).

금속촉매를 이용하여 방사성동위원소를 표지하는 반응도 연구되었다. 특히, 팔라듐 매개 시안화반응(palladium-mediated cyanation reactions)에  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ 이 적용되어  $[^{11}\text{C}]\text{CN}$ 기능기가 직접 표적물질에 도입되는 연구도 진행이

되었다 (5-6).

본 하이라이트 미니리뷰논문에서는 최근 팔라듐을 이용하여  $^{11}\text{C}$ 을 표지하는 연구결과에 대해서 소개하고자 한다. 일반적으로 팔라듐 매개 시안화반응은 aryl(pseudo)halide를 리간드-Pd 중간체(intermediate)와 산화적 첨가 반응(oxidative addition)을 통해 복합체를 만들고, 시안화물(cyanide)을 이용하여 transmetalation을 한 후 reductive elimination을 하여 원하는 알릴니트릴(aryl nitrile)을 만든다 (1, 7). 그러나 이런 방법들은 높은 온도와 같은 거친 화학 반응 조건을 사용해야 되고,  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ 를 잡기 위해서 염기를 사용해야 된다. 더구나 DMF와 DMSO와 같은 용매를 이용하여 반응을 해야 하기에 표지반응 후에 마무리 정제과정

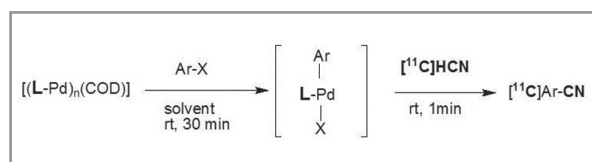


**Scheme 1.** Mechanism of Pd-Mediated Cyanation of Aryl(Pseudo)halides

Received: December 11, 2017/ Revised: December 22, 2017/ Accepted: December 26, 2017

**Corresponding Author:** Hee-Kwon Kim, Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Jeonbuk 561-712, Republic of Korea. Tel: +82 63 250 2768, Fax: +82 63 255 1172, E-Mail address: hkim717@jbnu.ac.kr

Copyright©2017 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

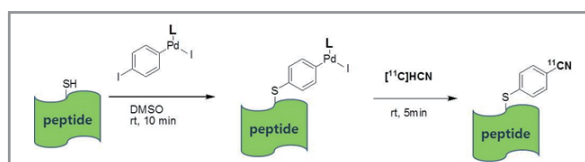
Scheme 2. Radiosynthesis of  $[^{11}\text{C}]$ Aryl Nitriles

이 쉽지 않다는 단점이 있다.

서울대 이흥근교수는 Buchwald 그룹에서 연구하면서 새로운 금속 촉매용 리간드들을 개발하여  $^{11}\text{C}$ 로 표지된 알릴니트로 ( $[^{11}\text{C}]$ aryl nitrile)를 합성하는 기술을 2015년에 발표하였다 (8). Biaryl phosphines 리간드는 Buchwald 그룹에서 개발된 리간드로서 상온에서 시안화물의 transmetalation과 알릴니트릴의 reductive elimination을 촉진시키는 것으로 알려져 있다 (9). 이런 작용의 개념을 바탕으로 Pd 물질들과 여러 종류의 biaryl phosphines 리간드들을 갖고 반응성을 조사하였는데, biaryl phosphines-bound Pd(0) complex를 톨루엔 용매에서 알릴할라이드(arylhalide)와 30분 반응한 후 THF에 녹아 있는  $[^{11}\text{C}]$ HCN을 첨가하면 알릴할라이드가 1분이내에  $[^{11}\text{C}]$ cyanation이 되는 것을 발견하였다.

이 후 이 반응 조건을 가지고 다양한 기능기와 구조를 가진 알릴 할라이드에 적용하여 고효율로 여러 종류의  $[^{11}\text{C}]$  (hetero)aryl nitriles 들의 합성이 가능하다는 것을 보여주었다. 예를 들어, 아민구조, 하이드록시 구조, 전자 주개, 전자 받개, 그리고 헤테로 고리 화합물 등의 물질들은 개발된 표지 조건으로 반응을 진행 하면 고효율로 합성이 진행되었다. 이후 개발된 표지반응조건을 의학학적으로 중요한 물질합성에 적용하였다.  $[^{11}\text{C}]$ Citalopram (우울증 치료제),  $[^{11}\text{C}]$ vilazodone (우울증 치료제),  $[^{11}\text{C}]$ perampanel(항간질제) 등이 고효율로 제조 되었고,  $[^{11}\text{C}]$ LY2795050 ( $\kappa$ -opioid receptor)를 만들기 위한 전구체 합성에도 적용 되었는데, 이 전구체를 이용하여  $[^{11}\text{C}]$ LY2795050 ( $\kappa$ -opioid receptor)도 제조하였고, 두 단계 반응의 총 방사화학 효율이 25%가 넘게 나왔다.

또한 2017년 이흥근교수는 이 전략을 생체분자인 펩티드 표지에도 적용하는 연구결과를 발표하였다 (10). DMSO 용매 하에서 cysteine 아미노산 구조를 가진 펩티드에 biaryl phosphines-bound Pd complex를 상온에서 첨가반응을 10

Scheme 3. Radiosynthesis of  $[^{11}\text{C}]$ Cyanation of Peptides

분간 진행하고, 이 혼합물에 물속에 녹아 있는  $[^{11}\text{C}]$ HCN을 첨가하여 5분간 반응하면 펩티드에서도  $[^{11}\text{C}]$ cyanation이 되는 것을 확인하였다. 이 화학반응은 다양한 실험을 통하여, N-terminus 나 N-terminus 의 위치에 관계없이 cysteine 아미노산 잔기를 가진 펩티드에 선택성 있게 작용하는 것을 확인하였고, 아민, 카르복실산, 이미다졸, 인돌, 황화에스테르, 아마이드, 하이드록시기 등에는 반응이 진행되지 않은 것으로 조사되었다. 이 표지 방법은 임상에서 많이 연구되고 있는 종양영상용 RGD 펩티드에도 적용 되었는데,  $^{11}\text{C}$ 표지된 RGD 펩티드도 성공적으로 합성되었다. 또한 새롭게 개발된 표지조건으로 펩티드를 표지 한 결과 specific activity가  $1.0 \text{ Ci}/\mu\text{mol}$ 로 나와 동물영상에 적용하는 데 충분하다는 것을 밝혔다.

이러한 결과들을 종합해 보았을 때, 새롭게 개발된 팔라듐 매개 신산화 반응은 다양한 합성방사성의약품의 전구체 및 생체분자(Biomolecules)의  $^{11}\text{C}$ 표지에 적합하며 생의학 분야의 발전 및 PET Imaging을 통한 환자의 진단과 치료에 성공적으로 적용 될 수 있을 것이다.

## References

1. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , and  $^{13}\text{N}$  radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:8998-9033.
2. Iwata R, Ido T, Takahashi T, Nakanishi H, Iida S. Optimization of  $[^{11}\text{C}]$ HCN production and no-carrier-added  $[1-^{11}\text{C}]$ amino acid synthesis. *Int J Rad Appl Instrum A* 1987;38:97-102.
3. Somawardhana CW, Sajjad M, Lambrecht RM. Novel solid-state support for rapid synthesis of radiopharmaceuticals labelled with  $[^{11}\text{C}]$ -cyanide. *J Chem Soc Chem Comm* 1990;0:370-371.
4. Gillings NM, Gee AD. Synthesis of  $[4-^{11}\text{C}]$ amino acids via ring-opening of aziridine-2-carboxylates. *J Labelled Compd Radiopharm* 2014;44:909-920.
5. Andersson Y, Langstrom B. Transition metal-mediated reactions using  $[^{11}\text{C}]$ cyanide in synthesis of  $^{11}\text{C}$ -labelled

- aromatic compounds. *J Chem Soc Perkin Trans.* 1 1994;0:1395-1400.
6. Andersson Y, Bergstrom M, Langstrom B. Synthesis of  $^{13}\text{C}$ -labelled benzamide compounds as potential tracers for poly(ADP-ribose) synthetase. *Appl Radiat Isot* 1994;45:707-714
  7. Anbarasan P, Schareina T, Beller M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem Soc Rev* 2011;40:5049-5067.
  8. Lee HG, Milner PJ, Placzek MS, Buchwald SL, Hooker JM. Virtually instantaneous, room-temperature  $^{13}\text{C}$ -cyanation using biaryl phosphine Pd(0) complexes. *J Am Chem Soc* 2015;137:648-651.
  9. Senecal TD, Shu W, Buchwald SL. A general, practical palladium-catalyzed cyanation of (hetero)aryl chlorides and bromides. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013;52:10035-10039.
  10. Zhao W, Lee HG, Buchwald SL, Hooker JM. Direct  $^{13}\text{C}$ -Labeling of Unprotected Peptides via Palladium-Mediated Sequential Cross-Coupling Reactions. *J Am Chem Soc* 2017;139:7152-7155.