



# Hyperpolarization Researches with Parahydrogen

Joongmoo Shim and Keunhong Jeong\*

Department of Chemistry, Korea Military Academy, Seoul 01805, South Korea

Received Jan 25, 2018; Revised Feb 19, 2018; Accepted Feb 24, 2018

**Abstract** Among several NMR hyperpolarization techniques, parahydrogen-based hyperpolarization technique is recently extensively utilized to enhance the sensitivity of the conventional NMR/MRI spectroscopy. Two mostly investigated research topics are PHIP (Parahydrogen Induced Polarization) and SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange), which are commonly using the parahydrogen as the source of hyperpolarization. Those researches have been considered as the promising techniques that could provide hyperpolarized states on the ambient substrates including biologically important materials. Therefore, based on their potentials, we briefly reviewed several important experimental results on those topics after introducing the basic principle of parahydrogen and its generation with conceptual explanations. We hope this review will broaden the parahydrogen-based hyperpolarization transfer study on many researches in Korea.

**Keywords** Parahydrogen, Hyperpolarization, NMR, PHIP, SABRE

## 서문

NMR (Nuclear Magnetic Resonance)는 분광학 기술 중에서 가장 유용하게 사용되고 있는 방법 중에 하나이다.  $^1\text{H}$ 이나  $^{13}\text{C}$ 의 핵스핀 에너지 차이를 측정하여 유기물질의

구조를 알아내는데 많이 사용되어 관련 연구자들에게 NMR이 익숙하지만, 거대 분자 구조 규명에 이어 물질간의 상호작용을 통한 screening, 분자 단독 또는 여러 분자 간 동역학적인 정보 등에 대한 정보까지도 알아낼 수 있는 NMR은 현대 과학기술에서 매우 중요한 분광학 장비중 하나이다. 또한 이와 기본적으로 같은 개념을 이용한 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 기술은 인체조직 영상을 얻어내는데 가장 유용한 장비 및 기술 중 하나이며 펄스 시퀀스 및 고자기장 생성 기술의 발전에 따라 앞으로의 발전 가능성이 매우 큰 인체 내부 조직 이미징 기술이다. 자기장에 따른 에너지 차이를 설명하는 볼츠만 분포식을 고려하였을 때 NMR과 MRI의 낮은 신호 감도는 더욱 강한 초전도자석을 사용해야 신호 감도를 증가시킬 수 있으므로 강한 초전도체를 사용하는 데에 필요한 많은 비용과, 낮은 온도를 유지하여 저항을 없애기 위한 노력이 불가피하여, 고자기장 NMR/MRI을 만드는 데에는 여러 제한점이 존재한다. 이를 극복하기 위한 근본적인 접근 방법 중 하나는 잡음 대비 신호를 증가시키는, 볼츠만 분포를 초월하는 상태를 이용하는, 초분극의 원리를 이용하는 것이며 대표적인 방법으로는 DNP (Dynamic Nuclear Polarization)<sup>1</sup>과 CIDNP (Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization),<sup>2</sup> 초분극  $^{129}\text{Xe}$ ,<sup>3,4</sup> Parahydrogen ( $p\text{-H}_2$ )<sup>5,6</sup> 및 최근 소개되고 있는 NV Center<sup>7</sup> 등이 있을 것이다. 그중  $p\text{-H}_2$ 을 사용하는 초분극 관련 기술은

\* Correspondence to: Keunhong Jeong, Department of Chemistry, Korea Military Academy, Seoul 01805, South Korea, Tel: 82-2-2197-2845; E-mail: doas1mind@gmail.com ; doas1mind@kma.ac.kr

1986년에 처음 제시된 이후,<sup>5</sup> 해당 연구가 10여년 간 활발하게 이루어졌으나 DNP의 기술발전과 타 초분극 기술에 비하여 그 활용도가 떨어진다는 인식으로 당분간의 연구 휴식기를 거친 다음, 최근에 p-H<sub>2</sub>을 사용한 몇몇의 초분극 관련 기술이 새롭게 소개된 이후에, 지금까지 매우 활발한 연구가 미국과 영국을 중심으로 진행 중이다. 최근 p-H<sub>2</sub> 분야가 다시 주목 받게 된 핵심적인 이유는 아래에서 좀 더 자세하게 설명하겠지만, SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange) 기술 때문이다. 이에 더하여 다른 초분극 연구 분야에 비하여 값싸고 유용한 물질인 수소를 사용하여 초분극된 물질을 만들 수 있다는 장점과, 매우 짧은 시간 내에 초분극된 p-H<sub>2</sub>를 대량으로 생성할 수 있다는 장점 때문에 타 초분극 상태 생성 관련 분야에 비해 상대적 주목받고 있다. 또한 수소 및 촉매 합성 기술 및 관련 연구의 지속적 발전으로 상대적으로 매우 짧은 시간인 수 분 내에 초분극 상태의 물질을 만들어 낼 수 있는 p-H<sub>2</sub>을 이용한 초분극 관련 연구의 장점은 앞으로의 초분극 전이 분야에서 다른 연구 주제보다 큰 우위를 차지하고 있다고 할 수 있다.

여기에서 우리는 간단한 리뷰논문을 통하여 어떻게 이 분야가 활발하게 연구되었는지를 중심으로 설명하기 위하여 기본적인 p-H<sub>2</sub>에 대한 소개를 시작으로 최근에 이루어진 PHIP와 SABRE를 이용한 연구주제를 최대한 수학적 모델을 사용하지 않고 설명하여 읽는 이로 하여금 이해도를 높이도록 노력하였다. 여기에서 설명하는 주요 내용은 2018년 한국자기공명학회 동계 워크샵 때 발표한 내용을 중심으로 구성하였음을 밝힌다.

**Orthohydrogen (o-H<sub>2</sub>) and parahydrogen (p-H<sub>2</sub>)**

두 개의 양성자 핵이 두 개의 전자로 결합되어 있는 수소분자는 두 개의 스핀 이성질체인 o-H<sub>2</sub> 와 p-H<sub>2</sub>으로 구성되어있다. o-H<sub>2</sub>의 경우에는 두 핵스핀이 나란히 평행의 한 방향으로 가리키고 있다고 표현할 수 있으며, 에너지가 상대적으로 높은 상태이고 triplet 상태이다. (total spin number = 1) p-H<sub>2</sub>의 경우에는 두 핵스핀이 반대로 평행한 방향으로,

더 안정한 상태의 singlet 상태이다. (total spin number = 0) 따라서 실제로 NMR active 상태는 o-H<sub>2</sub>의 경우의 수소이다. (그림 1)

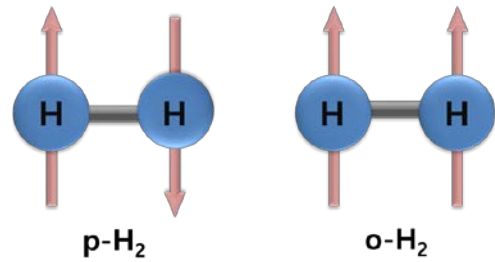


Figure 1. p-H<sub>2</sub> 과 o-H<sub>2</sub> 의 스핀 상태 그림.

Born-Oppenheimer의 가정에 따라 수소분자의 핵에 대한 파동함수만을 따로 고려하였을 때, translational, vibrational, rotational, 그리고 spin 파동함수로 구성되는 전체 파동함수는 반대칭이어야 한다. (antisymmetry)

$$\Psi_{nuclear} = \Psi_{translational} \Psi_{vibrational} \Psi_{rotational} \Psi_{spin}$$

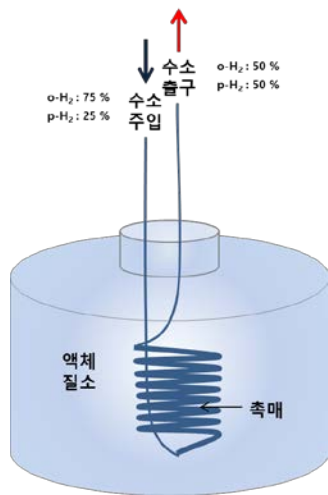
각각의 파동함수는 모두가 대칭일 때 가장 안정한 상태를 만들지만 모두가 대칭일 경우 파울리의 배타원리에 위배되므로 스핀 파동함수가 반대칭일 때 rotational 파동함수가 대칭인 전체 파동함수가 가능하며 (p-H<sub>2</sub>) 스핀 파동함수가 대칭일 때 rotational 파동함수가 반대칭인 상태가 존재한다. (o-H<sub>2</sub>)

수소 분자 스핀의 두 상태 에너지 차이는 상온에서는 무시할 수 있을 정도로 작기 때문에 각각의 상태가 차지하는 비중은 존재 가능한 에너지 상태의 수에 비례하는 75% (o-H<sub>2</sub>) 와 25% (p-H<sub>2</sub>)에 해당하지만 온도를 매우 낮춰 thermal energy가 무시될 정도의 상태에서 수소분자가 존재할 경우에는 상대적으로 o-H<sub>2</sub>에 비하여 p-H<sub>2</sub>의 에너지가 더 낮기 때문에 p-H<sub>2</sub>의 분극이 증가하게 된다. (표 1) 아래의 표에서 보듯이 0 - 20K에서는 거의 100% p-H<sub>2</sub>의 상태의 스핀 이성질체로 수소가 존재함을 알 수 있다.

**Table 1.** 온도에 따른 수소이성질체 분극.

Temperature (K)	% <i>o</i> -H <sub>2</sub>	% <i>p</i> -H <sub>2</sub>
0	0	100
20	0.18	99.82
75	48.14	51.86
150	71.46	28.54
273	74.87	25.13
>273	75.00	25.00

또한 표에 의하면 77K 정도의 액체 질소온도에서는 약 50% 정도의 *p*-H<sub>2</sub>가 초분극되어 생성됨을 알 수 있다. 따라서 *o*-H<sub>2</sub>로부터 *p*-H<sub>2</sub>를 생성하는 것은 단순히 온도를 낮추는 것으로 가능할 수 있지만 두 스핀 이성질체 사이의 변환은 대칭이 깨지는 현상에 해당하기 때문에 대체적으로 수 일에서 수 개월의 오랜 시간이 걸린다. 따라서 수소 가스를 낮은 온도에서 전자가 많은 촉매를 통과하게 하여 (Iron oxide 또는 charcoal 등) 외부로부터의 섭동을 유도함으로써 빠른시간에 대칭을 깨지게하여 *p*-H<sub>2</sub> 생성을 빠르게 생성할 수 있다. (그림 2)

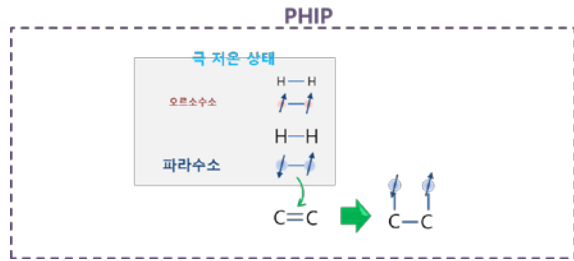


**Figure 2.** 액체질소를 사용한 50% *p*-H<sub>2</sub> 생성에 대한 생성기에 대한 모식도.

**Parahydrogen induced polarization (PHIP)**

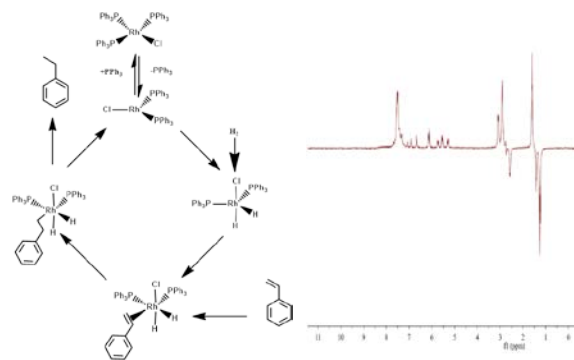
PHIP 방법의 경우, *p*-H<sub>2</sub>의 연구 분야에서

가장 많이 연구되어온 방법으로써 이중 또는 삼중 결합에 수소 첨가 반응을 통하여 빠른 시간 내에 초분극 상태의 물질을 만들어 내는 매우 효율적인 방법이다. (그림 3)



**Figure 3.** 불포화 탄소간 결합에 *p*-H<sub>2</sub>을 사용하여 수소화 반응이 이뤄짐으로써 초분극이 형성되는 모식도.

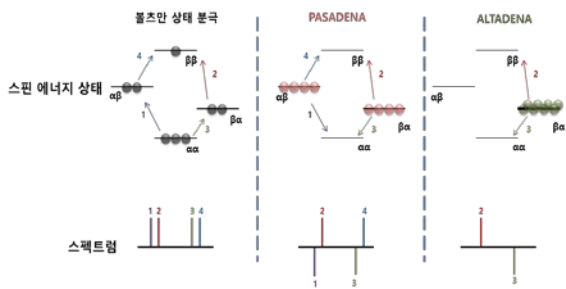
가장 많이 쓰인 실험 방법은 Wilkinson's catalyst인 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>를 이용하여 탄소 간 이중결합에 수소첨가하여 NMR로 신호를 측정하는 방법이며 Bowers의 경우에는 acrylonitrile (H<sub>2</sub>C=CHCN)을 propionitrile (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CN)로 합성하여 초분극상태의 물질을 얻어냈으며, 우리 연구실에서도 최근에 마찬가지로 Wilkinson's 촉매를 사용하여 styrene에 수소첨가하여 ethylbenzene을 합성하여 새로 조립한 *p*-H<sub>2</sub> 생성기가 잘 작동함을 증명하였다.<sup>8</sup> (그림 4)



**Figure 4.** Wilkinson's 촉매를 이용하여 styrene에 *p*-H<sub>2</sub>을 수소화 첨가 반응 후 43MHz NMR 장비로 측정된 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼.

PHIP의 메커니즘을 좀 더 정확하게 설명 할

수 있는 모델이자, PHIP의 p-H<sub>2</sub>에 의한 수소화 반응이 낮은 자기장에서 이뤄지는지 높은 자기장에서 이뤄지는지에 따라 분류하는 ALTADENA와 PASADENA의 방법이 각각 연구되어 왔다. 두 가지 방법은 초분극 전이를 형성하는 차후 연구에 중요한 토대를 제공하는 개념이므로 개략적으로나마 이해하는 것이 중요하다. 낮은 자기장에서 수소화 반응이 이뤄지는 상태에서의 PHIP 방법이 ALTADENA (Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment)이며 높은 자기장에서 수소화 반응이 이뤄지는 상태에서의 PHIP의 방법이 PASADENA (Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment)이며 아래의 그림에 이에 대한 그림이 분극의 개념과 함께 설명되어있다. (그림 5)



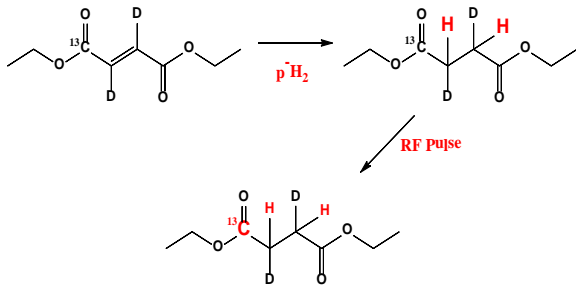
**Figure 5.** AX 타입의 스핀 모델에서, 4개의 스핀 에너지 상태의 분극에 따라 생성되는 NMR 신호의 형태를 보여주는 그림.

위의 그림에서 보여주듯이 보통의 상태 (볼츠만 상태에서의 분극기준)에서는 가능한 스핀 에너지 상태들의 분극의 차이에 의한 스핀 분극 전이에 따른 신호의 상이 일치 하는 반면, PASADENA 상황에서처럼 높은 자기장에서 p-H<sub>2</sub>에 의한 수소화 반응이 일어날 경우, p-H<sub>2</sub>의 핵스핀 파동함수는  $\psi = (1/\sqrt{2}) \cdot (\alpha\beta - \beta\alpha)$  이므로  $\alpha\beta$  와  $\beta\alpha$  에너지 상태 모두에 초분극 상태가 형성되게 되어 아래의 신호 그림에서처럼 4가지 전이가 가능하여 반대의 상이 겹쳐서 나타난다. 반면 ALTADENA의 경우는 낮은 자기장에서 p-H<sub>2</sub>에 의한 수소화 반응 후에 높은 자장으로 단열과정으로 옮겨졌을 때 (NMR

측정을 위해) 위의 오른쪽 그림에서처럼  $\alpha\beta$  또는  $\beta\alpha$  에너지 상태 중 안정한 상태로의 초분극 상태를 만들게 되어 아래의 그림처럼 두개의 각각 상이 다른 신호만을 만들어 내게 된다.

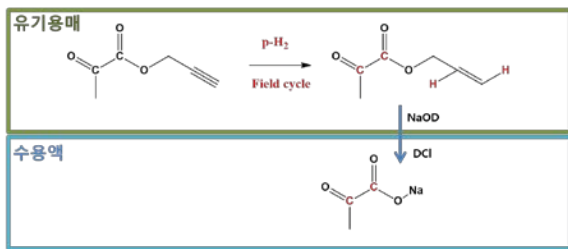
### PHIP 를 기반으로 한 최신연구

PHIP에 대한 연구의 대부분은 수소화반응에 대한 여러 정보를 얻기 위한 연구주제에서 기인한 경우가 많다. 특히 여러 종류의 촉매에 따른 수소화반응을 연구하기 위하여 Wilkinson catalyst 등을 포함한 Homogeneous catalyst들 뿐만 아니라<sup>9-12</sup> Metal oxide 나 nano material과 같은 heterogeneous catalyst등으로도 활발한 연구가 수행되어왔다. 대표적인 예는 고체 물질에 Wilkinson 촉매를 붙여 고체상태의 촉매를 만든 경우와,<sup>13</sup> ZrO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, 그리고 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>등에 Pd을 코팅하여 촉매로 사용하여 수소화 반응연구를 한 경우도 있었다.<sup>14,15</sup> 여러 크기와 Rh wt %를 다르게 만든 나노 크기의 Rh/TiO<sub>2</sub> catalyst 를 사용한 수소화 반응연구도 propylene/propene 에 대한 PHIP의 경향성을 잘 보여주었고 이를 기초로 직접 동물 MRI에 응용한 연구결과가 크게 주목을 받고 있다.<sup>16,17</sup> 또한 최근에는 금속착물이 없는 상태에서의 FLP(frustrated Lewis pair)을 사용하여 수소화반응을 연구하기 위하여 PHIP 를 사용하여 tetrahydroquinoline 계열에 (QCAT) 대한 수소화 반응을 연구하였다.<sup>18</sup> 이들은 모두 <sup>1</sup>H에 대한 초분극 생성이지만 이들의 단점은 <sup>1</sup>H의 T1이 매우 짧다는 것이다. 결국 이른 시간 내에 Relaxation이 일어나고 따라서 MRI에 적용하기에 힘들 것이다. 따라서 상대적으로 T1 시간이 긴 <sup>13</sup>C을 사용할 경우에 MRI로의 적용이 가능할 것이다. <sup>1</sup>H에 초분극을 만든 후에 <sup>13</sup>C으로 초분극 전이를 하여 이를 실행시켰는데, 이는 PHIP를 한 후 heteronuclear radio frequency pulse 및 field cycling을 이용하여 <sup>13</sup>C 에 초분극 전이를 하고 이를 바로 동물 <sup>13</sup>C MRI에 적용하는 연구가 큰 관심을 받았다 (그림 6).<sup>19-21</sup>



**Figure 6.** Furmarate에 수소화반응을 통하여 succinate를 만드는 반응, 이후 heteronuclear radio frequency pulse를 이용하여 초분극을  $^{13}\text{C}$ 에 전이하는 과정의 모식도 더 큰 신호를 얻기 위해서 T1 시간이 더 긴 탄소원자를  $^{13}\text{C}$ 로 치환한 furmarate를 사용하였다.

한편 제시된 PHIP의 수소화반응이 생물학적으로 적용하기 힘든 유기용매에서 이뤄진다는 점은 MRI에 적용하는 데에 한계를 시사한다. 따라서 수용액 상태에서 초분극 물질을 얻어내기 위하여 간단하면서도 창의적인 방법이 고안되었는데 우선적으로 초분극 생성 반응은 유기용매에서 실시하고 빠른 시간내 물성을 바꾸고 다음단계로 extraction을 통하여 수용액상태로 초분극된 물질을 가져오는 시도가 이뤄졌다.<sup>22</sup> (그림 7)

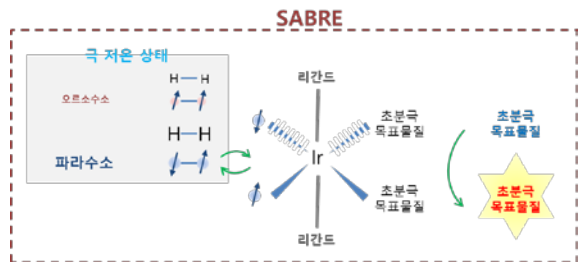


**Figure 7.** PHIP와 Field cycling을 통하여 pyruvate allyl ester 형태의  $^{13}\text{C}$ 으로 초분극을 전이한 후 강염기 및 강산을 사용하여 초분극된 pyruvate 형태를 extraction을 통하여 수용액 상태로 얻어내는 모식도.

### Signal Amplification By Reversible Exchange (SABRE)

PHIP는 특정 화합물의 작용기들 (이중, 삼중결합 등)에 공유 결합을 통하여 직접 화학

결합하는 경우에만 해당되므로 넓은 범위의 초분극 전이 응용에는 한계가 있지만 최근 활발하게 연구되고 있는 SABRE는 화학적 평형을 이루는 금속-리간드 결합을 바탕으로 초분극 상태를 만듦으로 지속적인 초분극 전이 상태를 만들어 낼 수 있는 방법이다. 즉 p-H<sub>2</sub>을 지속적인 초분극 제공물질로 사용할 수 있다. (그림 8)



**Figure 8.** SABRE를 보여주는 모식도. 주로 Ir 착화합물 구조를 사용하여 p-H<sub>2</sub>가 결합, 해리의 평형을 이루고 초분극 목표물질이 평형을 이룰 때 붉은 색의 초분극된 물질을 얻어낼 수 있는 모습을 보여준다.

2008년에 SABRE를 사용한 초분극 전이 현상에 대한 연구가 소개된 이후<sup>23</sup> 이에 관련된 연구가 활발히 이뤄지고 있다. 위에 그림에서 보듯이 Iridium을 포함한 무기 착물의 역할은 p-H<sub>2</sub>과 원하는 초분극 목표물질이 평형상태를 이룰 수 있게 하는 역할을 한다. 해당 메커니즘을 좀 더 자세히 단계적으로 살펴본다면, 착물이 형성되면서 p-H<sub>2</sub>로부터 초분극 목표물질로의 초분극 전이가 형성되며 (주로 J coupling interaction이 주요 역할을 한다.) 이후 착물로부터 초분극 목표물질이 떨어져 나오면서 T1 시간에 비례하여 초분극상태가 유지된다. 이어서 계속 p-H<sub>2</sub>이 공급되고 Ir착물이 안정한 상태에서 초분극 목표물질의 상당량이 쌓이고 지속적으로 해당 물질의 초분극 상태가 유지될 것이다. 이에 해당하는 메커니즘을 고려해볼 때, 설명에서도 드러나듯이 여러 중요 제한점들이 존재하는데, 착물의 형성 및 분해에 해당하는 dynamics, 착물의 구조, 목표물질의 구조 및 착물과의 상호작용, 용매의 영향 등 많은 요소들이

초분극 생성 효율에 직접적으로 영향을 미치고 주변 온도, 압력, pH 등에 의해서도 초분극전이의 효율성이 간접적으로 영향을 받게 된다. 이를 바탕으로 고려할 때, 관련 연구를 정량적으로 수행하기 어렵다는 단점도 존재하지만 반대로 아직 밝혀지고 개발되어야 하는 연구 단계가 많은 것이 SABRE 관련 연구 상황일 것이다.

따라서 여기에서는 가장 잘 알려지고 가장 많이 밝혀진 SABRE 연구결과인 pyridine을 대상으로 하고 Iridium 촉매를 사용한 연구결과를 중심으로 설명하고자 한다.

최근에 합성되고 SABRE 실험결과에 따라 가장 많이 쓰이고 있는 SABRE 촉매는 [Ir(COD)(IMe)Cl] 이다.<sup>24,25</sup> (그림 9)

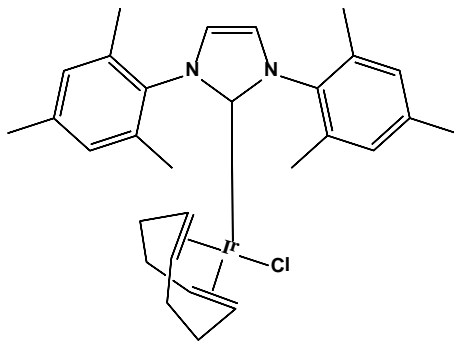


Figure 9. [Ir(COD)(IMe)Cl] 구조.

이는 극성, 비극성 용매에 비교적 잘 녹으며, 공기 중에 안정하며 p-H<sub>2</sub>와 반응을 잘하여 스핀 상태가 유지되는 특성을 지니고 있다. (유지되지 않으면 초분극 전이로서 부적합할 것이다.) 이에 대한 선택성은 이전에 수많은 phosphine 촉매들과 N-heterocyclic carbene 촉매들에 대한 실험결과 이후로 제시된 것이며 SABRE에 대하여 더 좋은 촉매를 찾으려고 지금까지도 많은 노력이 있어왔다. 이는 그림에서 보듯이 단순 전이금속과 수소와의 결합성에 대한 능력뿐 아니라 Steric effect에 의해서도 SABRE의 능력의 차이가 있음을 짐작 할 수 있다. 초분극 전이가 일어나는 메커니즘은 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H J coupling에 해당하는 에너지 차이를 이용한 energy mixing이다. 즉 촉매에 결합한 p-H<sub>2</sub>의 J coupling과 약한 자기장내에서

존재하는 spin splitting 에너지 사이의 mixing 또는 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N dipole-dipole interaction 등이 포함된 mixing이 초분극을 전이할 수 있는 메커니즘 으로서의 역할을 한다. 많은 시행착오 끝에 pyridine의 <sup>1</sup>H에 초분극이 전이되는 가장 적절한 자기장은 60-80G (6 - 8mT)로 알려져 있다. [Ir(COD)(IMe)Cl] 을 사용하여 pyridine 을 d<sub>4</sub>-Methanol 용매에서 초분극 전이를 할경우의 메커니즘 그림은 아래와 같다.

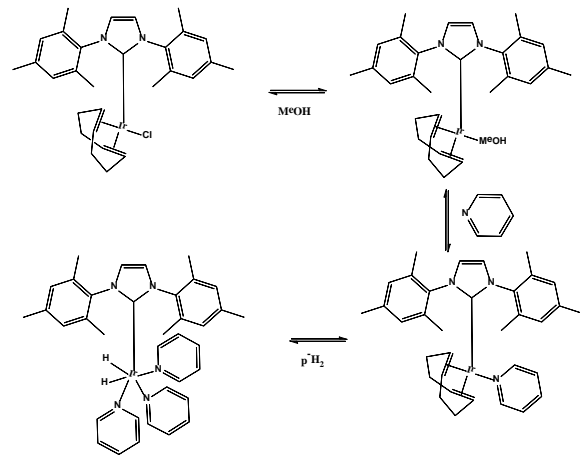


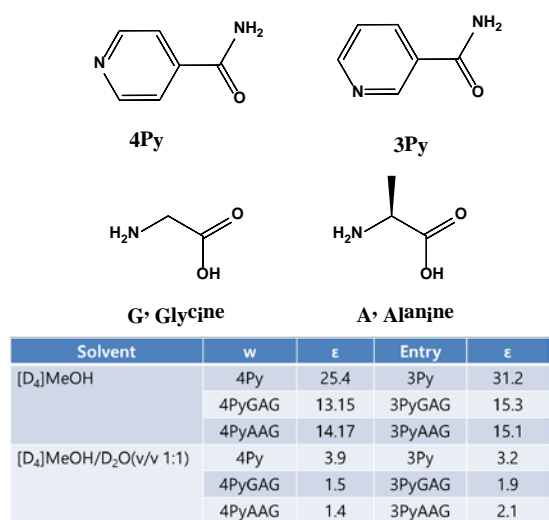
Figure 10. pyridine에 초분극 전이되기까지의 Ir 촉매의 구조가 형성되는 과정을 나타낸 그림.

온도에 따라 달라지지만 EXSY로 측정된 pyridine의 rate constant는 303K에서 약 0.32 s<sup>-1</sup>로 측정되었다. 또한 p-H<sub>2</sub>의 노출시간에 따른 초분극 정도의 능력을 측정하였을 경우 meta 위치에 있는 수소가 가장 초분극이 많이 되는 것으로 연구되었다. 이들을 종합하여 얻어낼 수 있는 정보는 많은 반면 그 이유를 알아내는 메커니즘적 해석은 덜 되어있다.

### SABRE를 기반으로 한 최신연구

SABRE에 대한 응용분야로 대체적으로 pyridine 또는 pyridine 계열의 heterocyclic 유기물질 이외의 초분극 전이 연구결과는 많지 않다. 즉, 거의 pyridine 계열의 물질을 사용한 초분극 전이 현상을 기준으로 해당분야의 응용 연구들이 이뤄지고 있으며 따라서 많은

연구자들의 관심사항인 여러 바이오 관련 물질인 신진대사물질이나, 아미노산 또는 핵산 등에 대한 초분극 전이에 대한 연구는 제한적인 초분극 수치로 발표 되고 있다 (< 10 ~ 20 배 효율). 첫 번째 예로 들수 있는 해당 연구는 Oligomer peptide에 pyridine계열을 합성하여 초분극이 전이되는 정도를 측정 한 것이며 아래의 표에서 보듯이 pyridine 자체보다 (1,000배 이상) 초분극 전이의 정도가 낮으며 특히 물이 첨가됨에 따라 전이의 정도가 매우 낮아짐을 알수 있다.<sup>26</sup>

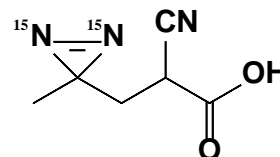


**Figure 11.** [Ir(COD)(IMe)Cl] 촉매를 사용하여 위의 단량체로 이뤄진 oligomer 구조에 대하여 초분극을 얻어낸 정도를 나타낸 그림과 표.

또한 촉매 및 여러 초분극 대상물질에 <sup>1</sup>H을 deuterium으로 치환했을 경우 T1이 길어짐에 따라 초분극되는 정도가 커지는 현상을 보여주는 연구결과가 발표되어 deuterium에 의한 relaxation이 약해져 결국 더 우수한 초분극 전이가 이뤄짐을 보여주는 경우도 있었다.<sup>27</sup>

최근 해당분야의 또 한 번의 도약이라고 평가받고 있는 SABRE-SHEAT(SABRE in SHield Enables Alignment Transfer to Heteronucle)의 개념으로 <sup>15</sup>N에 직접 초분극 전이 한 연구가 관련 응용연구와 함께 활발하게 진행되었으며<sup>28-30</sup> 특히 최근에는

<sup>15</sup>N<sub>2</sub>-diazirine 를 이용하여 singlet을 만들어 T1시간을 획기적으로 늘린 연구가 2016년에 발표되었다.<sup>31</sup>



**Figure 12.** Diazirine 구조에 SABRE를 사용하여 초분극 전이를 실행하였다.

또한 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N에 머무르지 않고 SABRE를 이용하여 <sup>19</sup>F에 초분극 전이현상을 관찰한 연구도 최근에 발표되었다.<sup>32</sup> 이에 더하여 매우 작은 스핀에너지 차이를 볼수 있는 SQUID를 이용하여 매우 낮은 자기장에서 <sup>1</sup>H과 <sup>19</sup>F의 초분극 신호를 얻어낸 연구가 최근에 발표되었다.<sup>33</sup>

이전 초분극 전이 메카니즘은 금속착물내에서 이뤄지는 1차 초분극 전이 상황에서의 물질의 초분극 유도라면 2, 3차 초분극 전이를 이용한 초분극 유도물질을 얻어낸 연구결과가 최근에 발표되었으며 특히 -OH가 포함된 전체 용매의 초분극상태가 만들어진 경우가 보고되었다. 이는 pyridine이나 ammonia의 <sup>1</sup>H에 초분극 상태를 만들고 2차적으로 주변 -OH 를 포함하는 용매나 원하는 물질들 내의 <sup>1</sup>H과의 exchange에 의하여 초분극이 만들어지는 현상이 실현되었다.<sup>34,35</sup> 이는 SABRE를 이용하여 2, 3차적인 chemical exchange에 의하여 원하는 물질에 초분극을 전달할 수 있는 가능성을 보여준 매우 중요한 연구결과라 할 수 있겠다.

## 결론

PHIP와 SABRE를 이용한 초분극 전이 연구분야는 그 역사에 비하여 활발히 연구되고 있지 않은 분야였다. 이는 앞에서 제시한것 처럼 여러 이유가 있지만 결정적으로 안정한 수소원자간 결합을 분리해야하는, 기본적으로 화학적 분해/결합이 전제된 초분극 생성 방법이기 때문에 응용 범위가 넓지 않았다.

하지만 여기에서 제시된 최근 연구 사례에서 보듯이, 최근까지 발전된 초분극 전이 연구 결과는 앞으로의 초분극 관련 연구 전망을 매우 밝게 한다. 이에 더하여 대중적이고 실현가능한 초분극 전이의 핵심 연구 주제가 되어 혁신적인 초분극물질 생성 분야로 성장하기 위해서는 가장 중요하고도 꼭 실현되어야 하는 것은 p-H<sub>2</sub>으로부터 안정하고도 안전한 상태에서 초분극 전이 현상을 만들어야 하며 이를 위하여 물 또는 상대적으로 생물학적으로 적합한 용매에서의 초분극 전이 상태를 만들어야 한다. 이에 더하여 초분극 된

물질을 직접 MRI 등에 사용하기 전에 촉매가 완전히 분리되어 촉매로 인한 부작용이 생기면 안 될 것이다. 마지막으로 고려해야 할 부분은 긴 T1 시간을 가진 초분극 물질 생성으로, 직접 MRI로의 적용이후 수분에서 수십 분간 MRI에서 초분극 신호 측정이 가능할 정도로 T1이 길어야 응용범위가 넓어 질 것이다. 이를 위하여 당장 실현가능한 방법으로 PHIP / SABRE / SABRE-SHEAT 등의 방법을 사용하여 <sup>13</sup>C 또는 singlet state를 활용한 초분극 상태의 물질을 만드는 것일 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부 산하 한국 연구 재단의 생애 첫 연구비 프로그램 (NRF-2017R1C1B5016645)에 의해 지원되었으며 이에 감사합니다.

## References

1. H. Ko, G. Gong, G. Jeong, I. Cho, H. Seo, and Y. Lee, *J. Kor. Magn. Reson. Soc.* **19**, 124 (2015)
2. G. E. Pake, *J. Chem. Phys.* **16**, 327 (1948)
3. Y. Bai, P. A. Hill, and I. J. Dmochowski, *Anal. Chem.* **84**, 9935 (2012)
4. C. Witte and L. Schröder, *NMR Biomed.* **26**, 788 (2013)
5. C. R. Bowers and D. P. Weitekamp, *Phys. Rev. Lett.* **57**, 2645 (1986)
6. J. Natterer and J. Bargon, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **31**, 293 (1997)
7. K. Jeong, *J. Kor. Magn. Reson. Soc.* **20**, 114 (2016)
8. S. Kwon, S. Min, H. Chae, S. K. Namgoong, K. Jeong, *J. Kor. Magn. Reson. Soc.* **21**, 126 (2017)
9. A. Koch and J. Bargon, *Inorg. Chem.* **40**, 533 (2001)
10. R. A. Green, R. W. Adams, S. B. Duckett, R. E. Mewis, D. C. Williamson, and G. G. R. Green, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **67**, 1 (2012)
11. D. Canet, C. Aroulanda, P. Mutzenhardt, S. Aime, R. Gobetto, and F. Reineri, *Concepts Magn. Reson. Part A Bridg. Educ. Res.* **28**, 321 (2006)
12. S. B. Duckett and N. J. Wood, *Coord. Chem. Rev.* **252**, 2278 (2008)
13. I. V. Koptug, K. V. Kovtunov, S. R. Burt, M. S. Anwar, C. Hilty, S. I. Han, A. Pines, and R.Z. Sagdeev, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 5580 (2007)
14. K. V. Kovtunov, V. V. Zhivonitko, I. V. Skovpin, D.A. Barskiy, and I. V. Koptug, *Top. Curr. Chem.* **338**, 123 (2012)
15. D. A. Barskiy, I. Bukhtiyarov, and I. V. Koptug, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 11008 (2012)
16. V. V. Zhivonitko, K. V. Kovtunov, I. E. Beck, A. B. Ayupov, V. I. Bukhtiyarov, and I. V. Koptug, *J. Phys. Chem. C* **115**, 13386 (2011)



17. K. V. Kovtunov, D.A. Barskiy, A.M. Coffey, M.L. Truong, O.G. Salnikov, A.K. Khudorozhkov, E.A. Inozemtseva, I.P. Prosvirin, V.I. Bukhtiyarov, K.W. Waddell, E.Y. Chekmenev, and I. V. Koptug, *Chem. Eur. J.* **20**, 11636 (2014)
18. V. V. Zhivonitko, V.V. Telkki, K. Chernichenko, T. Repo, M. Leskelä, V. Sumerin, and I. V. Koptug, *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 598 (2014)
19. N.M. Zacharias, H.R. Chan, N. Sailasuta, B.D. Ross, and P. Bhattacharya, *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 934 (2012)
20. P. Bhattacharya, E.Y. Chekmenev, W.H. Perman, K.C. Harris, A.P. Lin, V.A. Norton, C.T. Tan, B.D. Ross, and D.P. Weitekamp, *J. Magn. Reson.* **186**, 150 (2007)
21. P. Bhattacharya, E.Y. Chekmenev, W.F. Reynolds, S. Wagner, N. Zacharias, H.R. Chan, R. Bünger, and B.D. Ross, *NMR Biomed.* **24**, 1023 (2011)
22. F. Reineri, T. Boi, and S. Aime, *Nat. Commun.* **6**, 5858 (2015)
23. R.W. Adams, J.A. Aguilar, K.D. Atkinson, M.J. Cowley, P.I.P. Elliott, S.B. Duckett, G.G.R. Green, I.G. Khazal, J. Lopez-Serrano, and D.C. Williamson, *Science* **323**, 1708 (2009)
24. R.E. Mewis, *Magn. Reson. Chem.* **53**, 789 (2015)
25. M.J. Cowley, R.W. Adams, K.D. Atkinson, M.C.R. Cockett, S.B. Duckett, G.G.R. Green, J. a B. Lohman, R. Kerssebaum, D. Kilgour, and R.E. Mewis, *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 6134 (2011)
26. T. Ratajczyk, T. Gutmann, P. Bernatowicz, G. Buntkowsky, J. Frydel, and B. Fedorczyk, *Chem. Eur. J.* **21**, 12616 (2015)
27. P.J. Rayner, M.J. Burns, A.M. Oлару, P. Norcott, M. Fekete, G.G.R. Green, L.A.R. Highton, R.E. Mewis, and S.B. Duckett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114**, E3188 (2017)
28. M.L. Truong, T. Theis, A.M. Coffey, R. V. Shchepin, K.W. Waddell, F. Shi, B.M. Goodson, W.S. Warren, and E.Y. Chekmenev, *J. Phys. Chem. C* **119**, 8786 (2015)
29. R. V. Shchepin, M.L. Truong, T. Theis, A.M. Coffey, F. Shi, K.W. Waddell, W.S. Warren, B.M. Goodson, and E.Y. Chekmenev, *J. Phys. Chem. Lett.* **6**, 1961 (2015)
30. T. Theis, M.L. Truong, A.M. Coffey, R. V. Shchepin, K.W. Waddell, F. Shi, B.M. Goodson, W.S. Warren, and E.Y. Chekmenev, *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 1404 (2015)
31. T. Theis, G.X. Ortiz, A.W.J. Logan, K.E. Claytor, Y. Feng, W.P. Huhn, V. Blum, S.J. Malcolmson, E.Y. Chekmenev, Q. Wang, and W.S. Warren, *Sci. Adv.* **2**, e1501438 (2016)
32. R. V. Shchepin, B.M. Goodson, T. Theis, W.S. Warren, and E.Y. Chekmenev, *ChemPhysChem* **18**, 1961 (2017)
33. K. Buckenmaier, M. Rudolph, C. Back, T. Misztal, U. Bommerich, P. Fehling, D. Koelle, R. Kleiner, H.A. Mayer, K. Scheffler, J. Bernarding, and M. Plaumann, *Sci. Rep.* **7**, (2017)
34. K.X. Moreno, K. Nasr, M. Milne, A.D. Sherry, and W.J. Goux, *J. Magn. Reson.* **257**, 15 (2015)
35. W. Iali, P.J. Rayner, and S.B. Duckett, *Sci. Adv.* **4**, eaao6250 (2018)