

# 이오도늄 솔트 전구체를 이용한 새로운 방향족 화합물 플루오린-18 표지 기술

서울대학교 의학연구원 방사선 의학연구소, 분당서울대학교병원 핵의학과  
문병석 · 이병철 · 김상은

## A Novel Aromatic Fluorine-18 Labeling Method Using Iodonium Salts Precursor

Byung Seok Moon, M.S., Byung Chul Lee, Ph.D., and Sang Eun Kim, M.D., Ph.D.

*Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center & Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea*

As many new drug substances contained various aromatic rings and fluorine attached to an electron rich aromatic ring or on the meta-position, a strategy towards improvement in aromatic fluorination of these compounds is highly desirable. The introduction of fluorine-18 onto aromatic rings showed in the limited condition containing electron withdrawing group (EWG) on the para- or ortho-position to get reasonable radiochemical yield so far. No-carrier added (NCA) [<sup>18</sup>F]fluoroarene syntheses by iodonium salts recently reported that has the potential to greatly increase the yield in systems or positions that normally not reactive enough to give sufficient yields in simple model reaction. This review describes the methodological approach towards effective aromatic fluorination by diaryliodonium salts and future prospects in an application of novel PET radiotracer. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(1):1-9)

**Key Words:** Aromatic fluorination, fluorine-18, diaryliodonium salts, PET

## 서 론

PET 영상에 쓰이는 수많은 양전자 방출 핵종 중에 사이클로트론에서 생산되는 방사성동위원소는 C-11( $t_{1/2}$ =20.4분), N-13( $t_{1/2}$ =9.98분), O-15( $t_{1/2}$ =2.03분), F-18( $t_{1/2}$ =109.8분), Cu-64( $t_{1/2}$ =12.7분), Tc-94m( $t_{1/2}$ =52분), I-124( $t_{1/2}$ =4.2일)와, 발생기에서 생산할 수 있는 Ga-68( $t_{1/2}$ =68.03분) 등이 있다.<sup>1)</sup> 그 중에서 대표적인 방사성동위원소인 플루오린-18의 경우 비교적 긴 반감기를 가지고 있고 유기합성법을 통한 표지 방법이 용이해서 상대적으로 자유롭게 합성할 수 있다. 그 동안 많은 방사화학자들은 원하는

화합물에 플루오린-18을 표지 하기 위해서 기초 연구 및 응용에 대해서 연구 해왔다. 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 신경전달물질, 아미노산 그리고 여러 신경수용체에 결합하는 약물 등에 플루오린-18이 표지 된 화합물들이 개발되었다. 이 중 플루오린-18을 방향족 위치에 표지한 FDOPA([<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA),<sup>2,3)</sup> 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-tyrosine,<sup>4)</sup> [<sup>18</sup>F]fluorouracil,<sup>5)</sup> [<sup>18</sup>F]spiperone,<sup>6,7)</sup> [<sup>18</sup>F]fluorocyclic RGD,<sup>8)</sup> [<sup>18</sup>F]haloperidol,<sup>9)</sup> [<sup>18</sup>F]FBPA(4-bromo-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine),<sup>10)</sup> [<sup>18</sup>F]capecitabine<sup>11)</sup> 등의 표지 화합물이 보고되었으며, 전임상 및 임상연구에서 기대되는 결과를 보여주었다. 이때 기존 화합물의 수소(H)를 플루오린으로 치환하였을 때 플루오린은 탄소골격과 작은 입체장애를 일으키며, 플루오린의 크기와 전기음성도는 분자의 소수성(hydrophobicity) 변화에 따른 약품의 흡수 및 전달속도에 변화가 있을 수 있지만 그 차이가 미미하며 다른 방사성동위원소에 비해 플루오린-18이 표지 방법의 수월성, 원자 크기, 반감기 등에서 더 나은 장점을 가지고 있어서 다양한

• Received: 2009. 1. 30. • Revised: 2009. 2. 15.

• Accepted: 2009. 2. 22.

• Address for reprints: Byung Chul Lee, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu Seongnam, 463-707, Korea  
Tel: 82-31-787-2956, Fax: 82-31-787-2072  
E-mail: leebc@snu.ac.kr

※ 본 연구과제는 교육과학기술부 원자력연구개발사업과 학술진흥재단의 기초연구지원기초과학의 일부 연구비 보조로 이루어 졌음

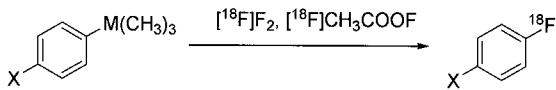
방향족 화합물 표지에 유용하다. 또한 계속적으로 개발되는 대부분 신약들이 방향족을 포함하거나 직접 방향족에 플루오린이 도입되어 최적의 생물학적 결과를 보여주는 것들이 보고되고 있어, 이들 약물의 체내활성을 실시간 PET영상을 통해 분석하기 위해서 플루오린-18을 보다 간편하고 효율적으로 방향족 화합물에 표지 할 수 있는 방법이 요구되어 왔다. 하지만 아직까지 방향족 화합물에 직접 플루오린-18을 표지 하는 방법에는 여러 한계성 때문에 어려움이 있어 궁극적인 목표인 임상적용의 한계에 직면해 있다. 따라서 본 종설에서는 기존의 많이 사용되었던 플루오린-18의 방향족 표지법의 간략한 고찰과 최근 방향족 플루오린-18 표지방법의 한계성을 극복하여 각광받고 있는 디아릴이오도늄 솔트(diaryliodonium salt)를 이용한 표지법을 소개하여 새로운 방사성의약품 개발과 핵의학 연구 발전에 보탬이 되고자 한다.

## 본 론

플루오린-18을 목적하는 방향족 화합물에 직접 반응하여 표지 하는 방법으로 크게 친전자성 치환반응과 친핵성 치환 반응이 있다.

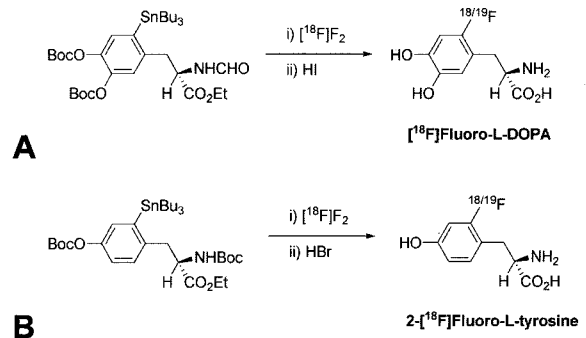
### 1. 방향족 친전자성 플루오린-18 표지반응

일반적으로 표지에 사용되는  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 는  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  또는  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  핵반응을 통하여 생산되며, 그대로 사용하거나 이보다 낮은 반응성을 가진 acetyl hypofluorite ( $\text{CH}_3\text{COO}[^{18}\text{F}]\text{F}$ ) 형태로 변환시켜 사용한다.<sup>12)</sup> 또한 다른 형태로  $[^{18}\text{F}]\text{fluoropyridones}$ ,<sup>13-15)</sup>  $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-N-sulfonamides}$ <sup>16)</sup> 등이 있으며, 전자를 많이 함유한 목적 화합물에 직접적으로 친전자성 치환반응을 수행하거나 organomercury 또는 organotin과 같은 organometallic-치환반응으로 선택성을 증가시킬 수 있다.



**$^{18}\text{F}$  Labeling via electrophilic demetallation reaction**  
( $\text{M} = \text{Sn, Ge, Si}$ ;  $\text{X} = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{H, F, CF}_3, \text{NO}_2$ )

친전자성 치환반응을 이용한 플루오린-18의 표지는 담체(carrier added)가 포함된  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 를 이용하여 표지 하기 때문에 낮은 비방사능(specific activity)을 갖고 반응성이 높아 원하는 특정 위치에 표지가 쉽지 않을 뿐만 아니라 여러



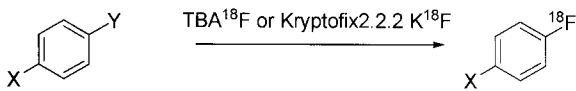
**Figure 1.** These show synthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$  (A) and  $2-[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-tyrosine}$  (B) from their corresponding organo-tin ( $\text{SnR}_3$ ) precursors by direct electrophilic fluorination with  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ .

혼합물이 생성되기 때문에 목적하는 화합물만 제조하기가 어렵다. 친전자성 치환반응의 예는 Fig. 1에 나타내었다.<sup>3,4)</sup>

### 2. 방향족 친핵성 플루오린-18 표지 반응

친핵성 플루오린-18 표지반응에는 지방족 친핵성 플루오린-18 표지와 방향족 친핵성 플루오린-18 표지반응으로 나눌 수 있다. 본 종설에서는 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 방향족 친핵성 플루오린-18 표지반응과 비교하고자 지방족 친핵성 플루오린-18 표지반응만 고려하였다. 플루오린-18이 표지된 목적화합물을 얻기 위하여 주로 사용되는 방법이 무담체(no carrier added) 친핵성 치환반응이다. 이는 무담체 반응이므로 높은 비방사능으로 방사성의약품을 합성할 수 있는 장점이 있다. 무담체 친핵성 치환반응에서  $[^{18}\text{F}]\text{fluoride}$  이온은  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  핵반응에 의하여 생산되며 자체로 친핵성이 낮고 유기용매에도 녹지 않기 때문에 유기용매에 용해도를 높이고 친핵성을 증가시켜 치환반응을 수행할 수 있도록 Kryptofix 2.2.2나 tetrabutylammonium 염을 이용한다. 이때 사용되는 용매로는 주로 비양성자성 용매인 아세토니트릴( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), DMF(*N,N*-dimethylformamide) 또는 DMSO(dimethylsulfoxide)가 사용되고 최근에는 반응성을 감소시키고 선택성을 증가시킴으로써 부산물을 감소시킬 수 있는 양성자성 용매(*tert*-butanol, amylalcohol 등)<sup>17)</sup>의 사용이 보고되었다. 방향족 친핵성 치환반응에서 이탈기로는 니트로( $\text{NO}_2$ )기와 트리메틸암모늄트리플레이트(trimethylammonium triflate,  $\text{N}^+\text{Me}_3\text{OTf}^-$ )기, diazonium salt (Balz-Schiemann<sup>18,19)</sup>과 Wallach<sup>20-22)</sup> 반응), halogen 등이 사용되며, 가장 널리 사용되는 니트로기는 전구물질에 적용하기 쉬우나 반응 후 목적화합물과 분리가 어렵다. 반면, trimethylammonium triflate 기는 좋은 방사화학수율과 반응 후 분리가 용이하나 전구물질의 안정성이

요구되며 구조가 복잡하거나 작용기가 많은 화합물에 적용하기는 어렵다. Halogen 역시 전구물질에 적용하기는 쉬우나 반응성이 낮고 분리가 어려워 자주 사용하지 않는다. 하지만, 지금까지 사용되었던 방향족 화합물에 플루오린-18 표지의 가장 큰 어려움은, 목적화합물의 *ortho* 또는 *para* 위치에 NO<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>, CHO, CN, CF<sub>3</sub>와 같은 전자끄는기 (EWG, electron withdrawing group)가 있어야 하는 한계가 있다. 이를 보완하기 위해 전자끄는기 대신에 헤테로방향족 화합물에 이탈기를 도입하여 방향족 친핵성 치환반응을 수행한 예도 보고된바 있다.<sup>23,24)</sup> 대표적인 방향족 친핵성 치환반응의 예를 Fig. 2에 나타내었다.<sup>6,7,9,25-27)</sup>



**<sup>18</sup>F Labeling via nucleophilic fluorination**  
**X = CN, CHO, CF<sub>3</sub>, COOR, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, I;**  
**Y = NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, diazonium salt, Cl, Br, I**

### 3. 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 방향족 친핵성 플루오린-18 표지반응

대표적인 PET용 방사성동위원소인 플루오린-18를 이용한 방향족 화합물의 표지 방법은 위에서 열거하였듯이 담체 (<sup>19</sup>F)를 포함한 친전자성 플루오린-18 표지반응과 무담체 친핵성 플루오린-18 표지반응으로 나누어진다. 높은 비방사능을 갖는 방사성추적자가 요구되는 현실에서 전자밀도가 적은 방향족 화합물은 단순 친핵성 불소 표지단계만으로 플루오린-18을 표지 할 수 있으나, 전자밀도가 높은 방향족 화합물인 경우에는 다단계 표지법 (prosthetic group) 또는 담체를 이용한 친전자성 불소 표지법만이 이용 가능하다.

일반적으로 방향족 화합물의 플루오린-18 표지법은 위에서 언급하였듯이 상당히 많은 제한성을 가지고 있는데, 먼저 담체 친전자성 플루오린-18 표지 방법은 비방사능이 너무 낮기 때문에 신경전달물질 또는 특정수용체 리간드로 작용하는 방사성추적자 합성에는 적합하지 않으며, 무담체 친핵성 플루오린-18 표지방법은: 1) 방향족화합물에 전자끄는기가 꼭 필요하며, 이때 *para*, *ortho* 위치만이 표지가 가능하다 2) 트리메틸암모늄트리플레이트 전구체 합성시 전구체의 다른 부분에 N 원소가 없어야 하며(부산물 발생) 3) 전자가 많은 방향족 화합물에서는 표지가 어려울 뿐만 아니라 Balz-Schiemann과 Wallach 반응을 이용하더라도 방사화학수율 (radiochemical yield)이 낮은 단점이 있다. 이

와 같은 문제를 해결하기 위하여 1995년에 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 새로운 플루오린-18 표지법이 Pike와 Aigbirhio에 의해 보고되었다.<sup>28,29)</sup> 이 표지 방법은 전자가 많고 (electron-rich) 적음 (electron-poor)에 관계없이 표지가 가능하며, *ortho*, *para* 위치 뿐만 아니라 *meta* 위치에도 플루오린-18 도입의 가능성을 보여주었다.

#### 3-1 디아릴이오도늄 솔트 전구체 합성

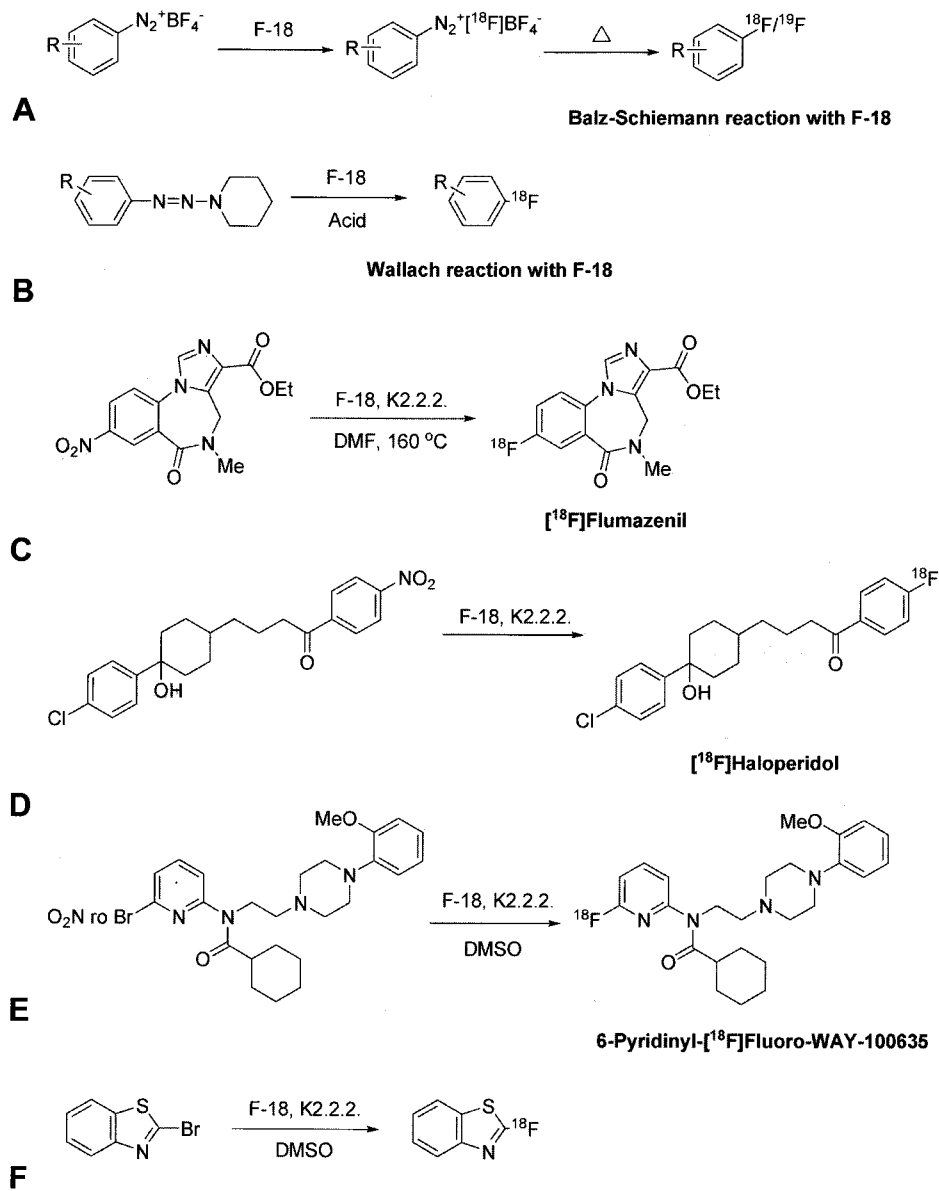
먼저 아이오딘이 치환되어 있는 이오도아렌 (iodoarenes) 화합물을 디아세톡시이오도아렌 (diacetoxiodoarenes, **A**) 을 만든다. 이때 사용되는 산화제로는 소듐퍼이오데이트 (sodiumperiodate)가 쓰이며 다른 방법으로는 이오도아렌에 Cl<sub>2</sub> 가스를 이용하여 다이클로라이드 화합물 (**B**)을 얻고 가수분해를 통해 이오도소아렌 (iodosoarene, **C**)를 만든다.<sup>30,31)</sup> 최종 디아릴이오도늄 솔트를 만드는 전구체로 디아세톡시이오도아렌 또는 이오도소아렌이 사용된다 (Fig. 3).<sup>32-34)</sup>

하지만 이와 같은 방법은 단순한 구조의 아렌화합물에서는 가능하나, 구조가 크고 치환기가 많은 화합물일 경우 강한 산 조건 (TfOH) 하에서 만들기에는 안정성문제로 응용되기가 어렵다. 보다 안정한 조건하에서 하이드록시토실옥시이오도벤젠 ([hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene, Koser's reagent)를 이용한 디아릴이오도늄 솔트 합성방법이 있다 (Fig. 4).<sup>35,36)</sup>

그림에서와 같이 벤젠에 여러 치환기가 도입 가능하며, 이때 아이오딘을 산화제 존재 하에서 디아세톡시이오도아렌으로 만든다. 이때 너무 전자주는기가 많을 시에는 합성 수율이 낮다.<sup>30)</sup> 얻어진 디아세톡시이오도아렌을 *p*-톨루엔설푸닉애시드 (*p*-toluenesulfonic acid, TsOH)와 함께 교반시키면 쉽게 하이드록시토실옥시이오도아렌이 만들어 진다. 이때 R이 수소인 화합물의 경우 Koser's reagent라 부르며 제약회사에서 쉽게 구입할 수 있다. 그 다음으로 궁극적으로 플루오린-18를 표지하고자 하는 방향족화합물의 원하는 위치에 alkylstannyl기 (R<sub>3</sub>Sn)로 치환시켜서 Koser's reagent와 단순히 섞어서 교반시키면 보다 안정된 조건하에서 쉽게 디아릴이오도늄 솔트 전구체를 합성할 수 있다.

#### 3-2 디아릴이오도늄 솔트 표지 반응

디아릴이오도늄 솔트를 이용한 플루오린-18 표지법은 크게 두 가지에 영향을 받는다. 첫번째로 입체효과 (steric effect) 영향으로 이오도늄 솔트가 위치한 한쪽 방향족 화합물에 *ortho* 위치에 치환기가 있을 시에 선택적으로 그쪽 방향족 화합물에 플루오린-18이 표지되며, 두번째로 디아릴이오도늄 솔트의 양쪽 방향족화합물 중에서 상대적 전자밀도가 적은 쪽으로 플루오린-18이 표지된다 (Fig. 5) (Table 1).<sup>29)</sup>

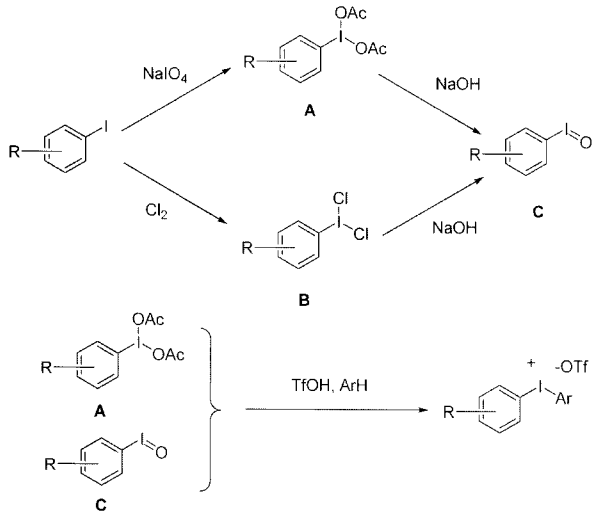


**Figure 2.** These show direct nucleophilic fluorination of (A) Balz-Schiemann reaction from the corresponding diazonium salt precursor (B) Wallach reaction from the corresponding diazonium salt precursor (C) [<sup>18</sup>F]Flumazenil from the corresponding nitro-precursor (D) [<sup>18</sup>F]Haloperidol from the corresponding chloro-precursor (E) 6-Pyridinyl-[<sup>18</sup>F]Fluoro-WAY-100635 from the corresponding nitro- or bromo-precursor (F) Heteroaromatic fluorination from the corresponding bromo-precursor instead of EWG group.

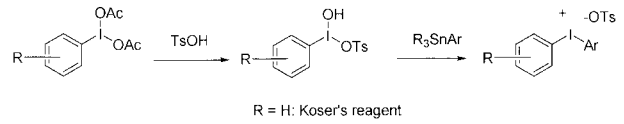
단순한 구조화합물을 이용한 모델 반응에서 그 동안 친핵성 방향족 화합물 표지에서 불가능했던 화합물들과 방사화학적 수율이 낮았던 화합물에서 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 플루오린-18 표지방법은 우수한 표지 수율을 보여주고 있다.

Table 1에서 보면 entry 1-3에서 아릴 B의 전자밀도가 아릴 A ring보다는 상대적으로 높기 때문에 플루오린-18

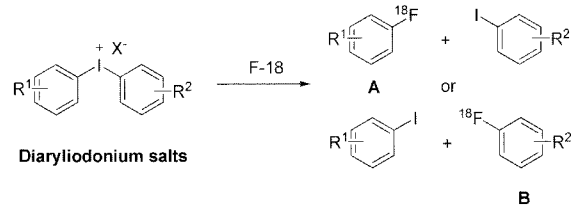
표지 반응을 통해 왼쪽 A ring에 선택적으로 표지가 가능하다. 반대로 entry 4-6에서 아릴 B에 할로젠을 첨가하면 전자밀도가 아릴 A ring보다 적게 되어 플루오린-18은 아릴 B에 표지 된다. Entry 7-12의 경우에는 입체효과 영향으로 2-위치에 알킬이 치환되어 있는 쪽으로 우선하게 플루오린-18 표지가 된다. 이와 같이 다양한 치환기를 통해 디아릴이오도늄 솔트의 선택적이고 효과적인 플루오린-18



**Figure 3.** These are general synthetic routes for diaryliodonium salts. It is performed in harsh condition such as oxidant (sodium periodate) or chlorine gas ( $\text{Cl}_2$ ).



**Figure 4.** This is advanced synthetic route for diaryliodonium salt. It is performed in mild condition using commercially available Koser's reagent.



**Figure 5.** This shows introduction of fluorine-18 into arenes through the reactions of diaryliodonium salt with ( $^{18}\text{F}$ )fluoride ion. The electron poor rings are fluorinated as a major product between  $\text{R}^1$ -ring and  $\text{R}^2$ -ring.

**Table 1.** [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroarene Synthesis\*

Entry	Diaryliodonium Salts				RCY (%) <sup>†</sup>	Product ratio	
	aryl-A	aryl-B	X <sup>-</sup>	Salt		A	B
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	80	1.00	0
2	$\text{C}_6\text{H}_5$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	96	1.00	0
3	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-Bu <sup>t</sup> $\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	95	1.00	0
4	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-Br $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	95	0.30	0.70
5	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-IC $_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	94	0.15	0.85
6	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-FC $_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	92	0.10	0.90
7	$\text{C}_6\text{H}_5$	2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	K2.2.2.	96	0	1.00
8	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	4-Bu <sup>t</sup> $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	60	0.80	0.20
9	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	50	(1.00) <sup>‡</sup>	
10	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	CsF	45	(1.00) <sup>‡</sup>	
11	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	CsF	64	1.00	0
12	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	66	1.00	0
13	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	65	0.20	0.80
14	2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	50	(1.00) <sup>‡</sup>	
15	2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	CsF	67	1.00	0
16	3,5-( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	45	1.00	0
17	4-( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$	3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	CsF	66	1.00	0

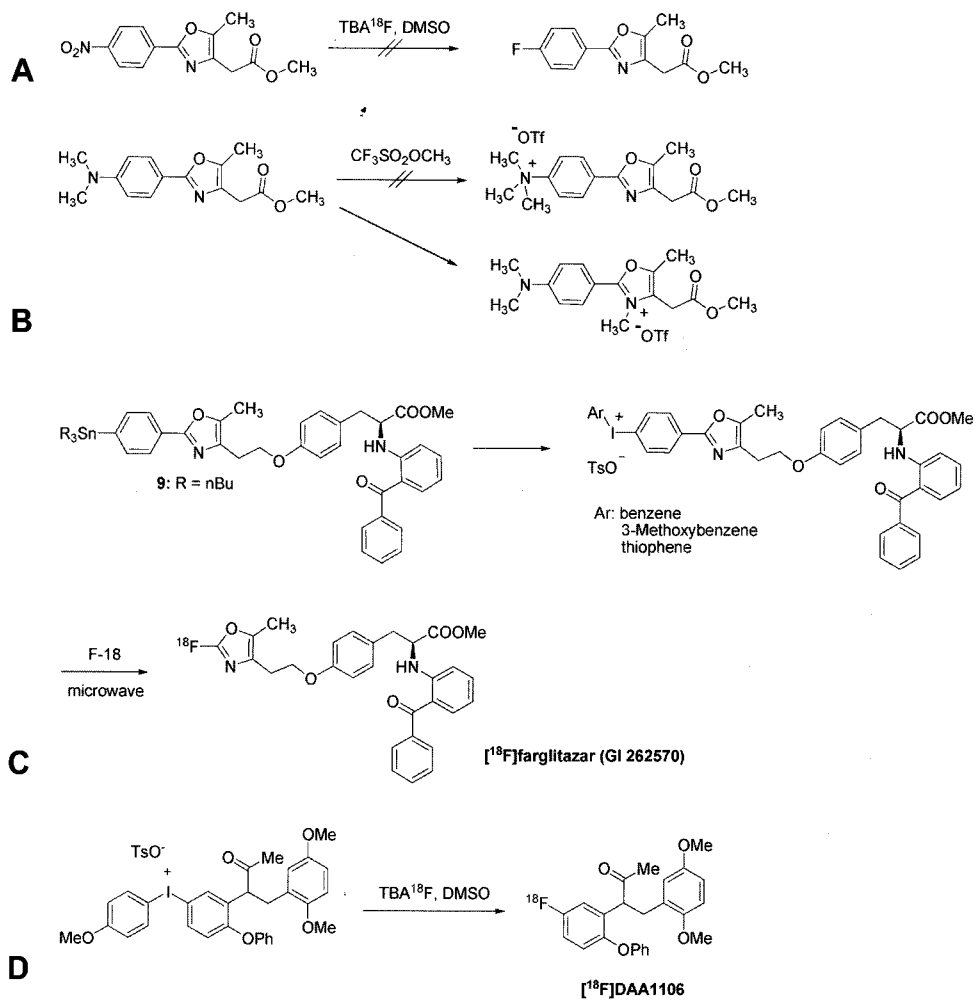
\*Modified from Pike and Widdowson.<sup>29</sup> †The radiochemical yields are decay corrected and refer to the total radioactivity of A+B in solution as a % of initial activity. ‡The isomeric products were inseparable by GC.

표지에 대한 정보를 알 수 있다.

### 3-3 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 방사성추적자 개발의 응용

디아릴이오도늄 솔트 전구체를 이용한 방향족 플루오린-18 표지 반응은 다음과 같은 장점을 가지고 있다: 1) 표지 할 방향족의 전자 밀도가 높아 친핵성 불소화 반응으로 한계가 있는 화합물이나 2) 표지 할 방향족 화합물에 전자끄는기가 없는 화합물, 3) 전구체에 N 원소를 포함하여 트리메틸암모늄트리플레이트를 이용할 수 없는 화합물, 4) 기존

의 방향족 플루오린-18 표지 방법으로는 방사화학 수율이 낮은 화합물 등에서 대체 표지방법으로 쓰일 수 있다. 이와 같은 이유로 많은 연구그룹에서 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 방향족 플루오린-18 표지기술을 개발하고 있으며 다국적 기업인 GE에서는 그 원천 기술 등을 특허로 등록하고 있는 상황이다. 대표적으로 디아릴이오도늄 솔트를 사용하여 친핵성 방향족 플루오르-18 표지의 응용 결과를 보면 작은 분자구조의 모델반응으로만 보고되었으나 최근 Lee와 Katzenellenbogen 교수 그룹에서 peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )에 효과적인 farglitazar (GI

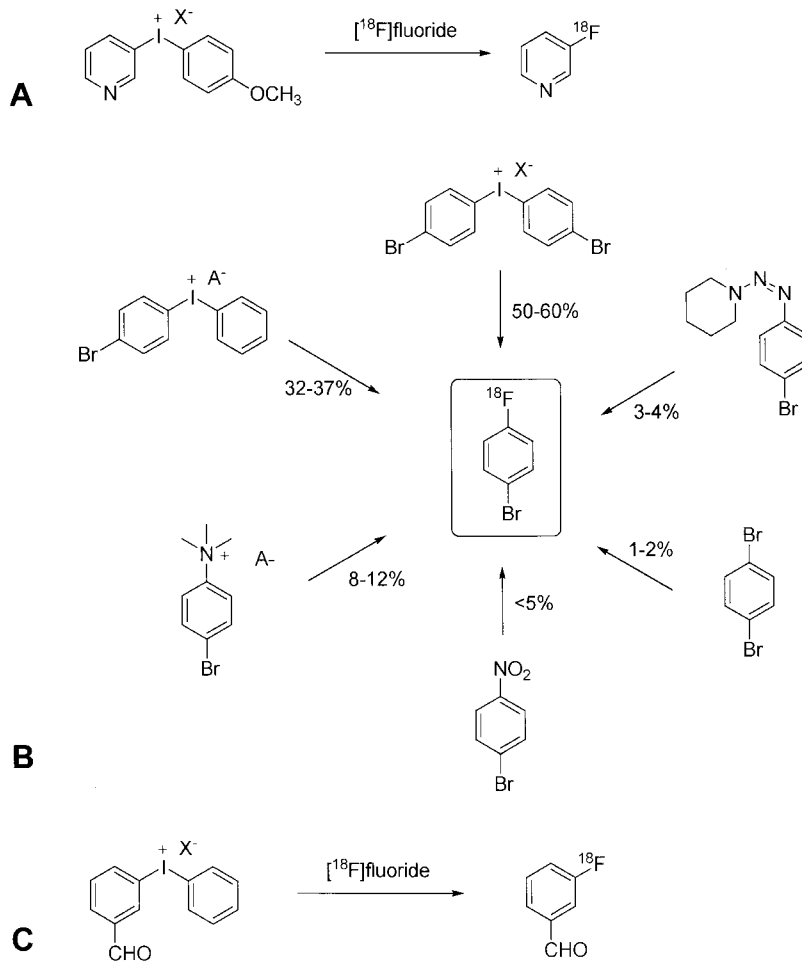


**Figure 6.** These shows synthesis of  $^{18}\text{F}$ farglitazar (GI 262570) and  $^{18}\text{F}$ DAA1106 using diaryliodonium salt. (A)  $^{18}\text{F}$ Fluorination from corresponding nitro-precursor, (B) Synthesis of trimethylammonium triflate salt as a precursor (C)  $^{18}\text{F}$ farglitazar (GI 262570) was prepared from corresponding iodonium salt precursor (D)  $^{18}\text{F}$ DAA1106 was prepared from corresponding iodonium salt precursor.

262570) 화합물에 플루오르-18의 도입에 성공하였다.<sup>37,38)</sup> Fig. 6를 보면 기존의 니트로기를 이용한 친핵성 방향족 치환반응으로는 플루오르-18의 표지가 진행되지 않았고(A) 트리메틸암모늄 솔트를 이용한 방법 역시 위에서 언급했던 것처럼 옥사졸린(Oxazoline)의 N 원소에 메틸화반응이 일어나 전구체를 합성할 수 없었다(B). 하지만 디아릴이오도늄 솔트를 이용하여 목적 화합물에 플루오르-18을 표지하였으며, 전자밀도가 다른 여러 아릴(benzene, 3-methoxybenzene, thiophene)기를 도입시켜 표지수율의 변화를 보고하였다(C). 또한 전자가 풍부한 DAA1106 화합물에 디아릴이오도늄 솔트를 이용하여 76%의 높은 수율로 합성한 예도 보고되었다(D).<sup>39)</sup>

그 동안 일반적인 방향족 플루오르-18 표지 방법으로는

불가능하다고 알려진 화합물에 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 다양한 연구가 계속적으로 소개되고 있다. 먼저 Carroll 그룹에서 일반적으로 *meta* 위치에 표지 할 수 없다고 알려진 3- $^{18}\text{F}$ fluoropyridine을 50-60%의 수율로 표지에 성공하였으며,<sup>40)</sup> Ermert 그룹에서 *para* 위치인 1-bromo-4- $^{18}\text{F}$ fluorobenzene의 합성에 대해 기존의 방법과 디아릴이오도늄 솔트 이용한 표지에 대해 표지 수율을 비교하였고,<sup>41)</sup> Lee 그룹은 *meta* 위치인 3- $^{18}\text{F}$ fluorobenzaldehyde의 합성에도 성공하였다. 이는 1-bromo-4- $^{18}\text{F}$ fluorobenzene을 이용한 Stille 반응 및 3- $^{18}\text{F}$ fluorobenzaldehyde을 사용한 reductive-alkylation 반응의 prosthetic group으로써 이용 가능성을 보여주었다(Fig. 7).



**Figure 7.** These are the reactions of  $[^{18}\text{F}]$ fluoride ion with diaryliodonium salt. (A)  $[^{18}\text{F}]$ Fluorination at 3-pyridinyl position through diaryliodonium salt. (B) Comparison of diaryliodonium salt and established procedures. (C)  $[^{18}\text{F}]$ Fluorination at 3-position of benzaldehyde through diaryliodonium salt as a prosthetic pathway.

## 고찰

많은 연구결과물에서 아직까지는 간단한 모델 화합물에서의 표지 경향성 및 가능성연구가 진행되었지만 점차 원하고자 하는 목표화합물에 대한 응용연구가 늘고 있으며 또한 최근 들어 개선된 디아릴이오도늄 솔트 플루오린-18 표지 방법으로 라디칼 스캐빈저(radical scavenger)을 이용한 수율 증진, 마이크로웨이브(microwave)를 이용한 반응 시간 단축 및 수율 향상 등의 다양한 시도들이 계속적으로 연구, 발표되고 있어서 앞으로 다양한 방사성 추적자 표지 응용가능성이 높아지고 있다. 하지만 디아릴이오도늄 솔트 전구체를 이용한 플루오르-18의 표지는 전구체의 순도가 매우 중요하여 다양한 방사성의약품에 적용하기에는 더 많은 연구가 필요하고, 표지 반응단계에 대한 보다 명확한 메

커니즘 규명이 밝혀져야 하겠다.

이렇듯 기존의 한계성을 극복해 나가고 있는 신개념 방향족 플루오린-18 표지방법인 디아릴이오도늄 솔트 표지 방법은 담체 반응으로 표지 할 수밖에 없거나 표지 수율이 낮아서 효능이 입증됐음에도 불구하고 정확한 생물학적 결과나 임상적용이 불가능했던 의약품 후보물질들의 연구를 도모하여, 기초와 임상적용의 이행성 연구의 속도를 가속화 시켜줄 것이다. 또한 이탈기의 위치나 전자끄는기의 도움 없이 높은 수율로 합성할 수 있어 보다 광범위한 분자영상 프로브의 개발이 가능할 것임이 분명하다. 이를 통해 디아릴이오도늄 솔트를 이용한 친핵성 방향족 F-18의 표지법은 새로운 방향족 플루오린-18 표지 기술 발전과 그 동안 플루오린-18를 표지 하기 위하여 구조적인 변화가 필수불가결했던 기존의 방법과 달리 구조적 변화 없이 플루오르-18을

도입할 수 있어 보다 효과적인 방사성의약품 개발이 가능해질 것으로 사료된다.

## References

- Chi DY. The development of radiopharmaceuticals for human body imaging. *J Korean Ind Eng Chem* 2003;14:253-62.
- Luxen A, Perlmutter M, Bida GT, Van Moffaert G, Cook JS, Satyamurthy N, et al. Remote, semiautomated production of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa for human studies with PET. *Appl Radiat Isot* 1990;41:275-81.
- Namavari M, Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Barrio JR. Regioselective radiofluorodestannylation with [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> and [<sup>18</sup>F]CH<sub>3</sub>COOF; A high yield synthesis of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa. *Appl Radiat Isot* 1992;43:989-96.
- Hess E, Sichler S, Kluge A, Coenen HH. Synthesis of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-tyrosine via regioselective fluoro-de-stannylation. *Appl Radiat Isot* 2002;57:185-91.
- Oberdorfer F, Hofmann E, Maier-Borst W. Preparation of <sup>18</sup>F-labelled 5-fluorouracil of very high purity. *J Labell Compd Radiopharm* 1989;27:137-45.
- Hamacher K, Hamkens W. Remote controlled one-step production of <sup>18</sup>F labeled butyrophenone neuroleptics exemplified by the synthesis of n.c.a. [<sup>18</sup>F]N-methylspiperone. *Appl Radiat Isot* 1995; 46:911-6.
- Katsifis A, Hamacher K, Schnitter J, Stocklin G. Synthesis of fluorine-18-labelled 5- and 6-fluoro-2-pyridinamine. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1015-20.
- Ogawa M, Hatano K, Oishi S, Kawasumi Y, Fujii N, Kawaguchi M, et al. Direct electrophilic radiofluorination of a cyclic RGD peptide for in vivo α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> integrin related tumor imaging. *Nucl Med Biol* 2003;30:1-9.
- Kilbourn MR, Welch MJ, Dence CS, Tewson TJ, Saji H, Maeda M. Carrier-added and no-carrier-added syntheses of [<sup>18</sup>F]spiroperidol and [<sup>18</sup>F]haloperidol. *J Appl Radiat Isot* 1984;35: 591-8.
- Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Kusuki T, Ono K, Fujii R, et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. *J Nucl Med* 1998;39:325-33.
- Moon BS, Shim AY, Lee KC, Lee HJ, Lee BS, An GI, et al. Synthesis of F-18 labeled capecitabine using [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> gas as a tumor imaging agent. *Bull Korean Chem Soc* 2005;26:1865-8.
- Moon BS, Kim JH, Lee KC, An GI, Cheon GJ, Chun KS. Production of [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> gas for electrophilic substitution reaction. *Nucl Med Mol Imaging* 2006;40:228-32.
- Purrrington ST, Jones WA. 1-Fluoro-2-pyridone: a useful fluorinating reagent. *J Org Chem* 1983;48:761.
- Oberdorfer F, Hofmann E, Maier-Borst W. Preparation of <sup>18</sup>F-labelled N-fluoropyridinium triflate. *J Labelled Compd Radiopharm* 1988;25:999-1005.
- Oberdorfer F, Hofmann E, Maier-Borst W. Preparation of a new <sup>18</sup>F-labelled precursor: 1-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-pyridone. *Appl Radiat Isot* 1988;39:685-8.
- Satyamurthy N, Bida GT, Phelps ME, Barrio JR. N-[<sup>18</sup>F]fluoro-N-alkylsulfonamides: novel reagents for mild and regioselective radiofluorination. *Appl Radiat Isot* 1990;41:733-8.
- Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Kil HS, Oh SJ, et al. A new class of SN<sub>2</sub> reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16393-7.
- Balz G, Schiemann G. ber aromatische fluorverbindungen, I: Ein neues verfahren zu ihrer darstellung. *Ber Dtsch Chem Ges* 1927; 60:1186-90.
- Knochel A, Zweremmann O. Aromatic n.c.a. labelling with <sup>18</sup>F by modified Balz-Schiemann-decomposition. *Appl Radiat Isot* 1991; 42:1077-80.
- Wallach O. Ueber das verhalten einiger diazo- und diazoamido-verbindungen. *Justus Liebigs Ann Chem* 1886;235:233-55.
- Pages T, Langlois BR. Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium: 1. A model for <sup>18</sup>F labelling. *J Fluorine Chem* 2001;107:321-7.
- Pages T, Langlois BR, Le Bars D, Landais P. Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium: 2. Synthesis of (S)-[<sup>18</sup>F]-3-fluoro-a-methylphenylalanine. *J Fluorine Chem* 2001;107:329-35.
- Kilbourn MR. *Nucl. Sci. Series, NAS-NS3203*, National Academy Press, Washington DC, 1990.
- Coenen HH. In *Synthesis and Application of Isotopically Labeled Compounds* (Eds.: T. A. Bailey, J. R. Jones), Elsevier, Amsterdam, 1989, pp. 4334-48.
- Karrankam M, Hinnen F, Berrehouma M, Hlavacek C, Vaufrey F, Hallidin C, et al. Synthesis of a [6-pyridinyl-<sup>18</sup>F]-labelled fluoro derivative of WAY-100635 as a candidate radioligand for brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor imaging with PET. *Bioorg Med Chem* 2003;11: 2769-82.
- Simon FG, Pike VW. Radiosyntheses of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-1,3-thiazoles. *J Labell Compd Radiopharm* 2005;48(Suppl 1):S158.
- Pascali C, Luthra SK, Pike VW, Price GW, Ahier RG, Hume SP, et al. The radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]PK 14105 as an alternative radioligand for peripheral type benzodiazepine binding sites. *Appl Radiat Isot* 1990;41:477-82.
- Pike VW, Aigbirhio FI. Reactions of cyclotron-produced [<sup>18</sup>F]fluoride with diaryliodonium salts-a novel single-step route to no-carrier-added [<sup>18</sup>F]fluoroarenes. *J Chem Soc Chem Commun* 1995;2215-6.
- Shah A, Pike VW, Widdowson DA. The synthesis of [<sup>18</sup>F]fluoroarenes from the reaction of cyclotron-produced [<sup>18</sup>F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1998;2043-6.
- Kazmierczak P, Skulski L, Kraszkiewicz. Syntheses of (diacetoxyiodo)arenes or iodylarenes from iodoarenes, with sodium periodate as the oxidant. *Molecules* 2001;6:881-91.
- Sawaguchi M, Ayuba S, Hara S. A practical synthetic method of iodoarene difluorides without fluorine gas and mercury salts. *Synthesis* 2002;13:1802-3.
- Shah A, Pike VW, Widdowson DA. Synthesis of functionalized unsymmetrical diaryliodonium salts. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1997;2463-5.
- Kitamura T, Matsuyuki J, Nagata K, Furuki R, Taniguchi H. A convenient preparation of diaryliodonium triflates. *Synthesis* 1992; 945-6.
- Kitamura T, Matsuyuki J, Taniguchi H. Improved preparation of diaryliodonium triflates. *Synthesis* 1994;147-8.
- Koser GF, Wettach RH, Smith CS. New methodology in iodonium salt synthesis. Reactions of [hydroxy(tosyloxy)iodo]arenes with aryltrimethylsilanes. *J Org Chem* 1980;45:1543-4.
- Pike VW, Butt F, Shah A, Widdowson DA. Facile synthesis of substituted diaryliodonium tosylates by treatment of aryltributylstannanes with Koser's reagent. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1999:245-48.



37. Lee BC, Lee KC, Lee H, Mach RH, Katzenellenbogen JA. Strategies for the labeling of halogen-substituted peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands: potential positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging agents. *Bioconjugate Chem* 2007;18:514-23.
38. Lee BC, Dence CS, Zhou H, Parent EE, Welch MJ, Katzenellenbogen JA. Fluorine-18 labeling and biodistribution studies on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) ligands: potential positron emission tomography (PET) imaging agents. *Nucl Med Biol* 2009;36:147-53.
39. Zhang M-R, Kumata K, Suzuki K. A practical route for synthesizing a PET ligand containing [ $^{18}\text{F}$ ]fluorobenzene using reaction of diphenyliodonium salt with [ $^{18}\text{F}$ ]F $^-$ . *Tetrahedron Lett* 2007;48:8632-5.
40. Carroll MA, Nairne J, Woodcraft JL. Diaryliodonium salts: a solution to 3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoropyridine. *J Labell Compd Radiopharm* 2007;50:452-4.
41. Ermert J, Hocke C, Ludwig T, Gail R. Comparison of pathways to the versatile synthon of no-carrier-added 1-bromo-4-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorobenzene. *J Labell Compd Radiopharm* 2004;47:429-41.