

# Development of diverse fluorides source for applicable F-18 radiofluorination method

Su Hong Park, and Dong Wook Kim\*

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, Incheon, Korea

## ABSTRACT

Alkali metal fluoride sources (MFs) such as potassium fluoride (KF) have been widely used as a fluoride source in the nucleophilic displacement reaction. However, they have low solubility and nucleophilicity in most of the organic solvents. Bulky fluoride sources such as tetrabutylammonium fluoride (TBAF) were substituted for MFs to improve these properties. However, hygroscopic property of TBAF makes it less convenient for handling as well as its strong basic property can make the side-reaction occur. Recently, novel fluoride sources have been developed to solve these problems. In this paper, we would like to introduce coordinated fluoride sources as a new fluoride sources such as tetrabutylammonium tetra(*t*-butyl alcohol)-coordinated fluoride, crown ether metal complex fluoride, and various bulky alcohols coordinated fluoride complexes. In particular, bulky alcohol coordinated fluoride source could be generated by the controlled hydrogen-bonded of fluoride with alcohols and these fluoride sources have better stability and reactivity with showing low hygroscopic property. The study of these fluoride sources will help to understand the characteristic of [<sup>18</sup>F]fluoride for increasing the radiochemical yield in the [<sup>18</sup>F]radiofluorination.

*J Radiopharm Mol Prob 2(1):17-21, 2016*

**Key Words:** Nucleophilic fluorination, Fluoride source, Flexible fluoride, [<sup>18</sup>F]fluoride, *t*-alcohol media, phase transfer catalysts

## Introduction

Fluorine은 크기가 작고 쉽게 수소결합을 할 수 있으며 더불어 화학적, 생물학적 안정성 덕분에 제약분야나 농약 분야 등 여러 가지 과학 분야에서 많은 관심을 받고 있다 (1). 특히 방사성 동위원소인 fluorine-18 (F-18,  $t_{1/2}$  = 109.8 min)은 생산하기 쉽고 위와 같은 이유로 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)에 많이 사용되고 있다(2-4). F-18을 표지하기 위해서는 친핵성치환반응(nucleophilic substitution reaction)을 주로 이용한다. 고전적인 방법으로는 alkali metal fluorides (MFs)가 이용되었지만 이들 대부분은 유기용매에 대한 용해도와 nucleophilicity가 낮아 nucleophilic fluorination을 하는데 반응의 한계가

있었다(5,6). 이 점을 극복하기 위해 tetrabutylammonium fluoride (TBAF)와 같은 bulky tetraalkylammonium fluorides와 crown ether와 같은 phase transfer catalysts (PTCs)가 개발되었고 이를 이용하여 용해도와 반응성을 증가시켰다(7,8). PTCs의 원리를 대표적인 예인 18-crown-6를 이용하여 설명하면 alkali metal cation을 18-crown-6가 잡아줌으로써 자유로워진 fluoride 이온의 반응성과 용해도를 증가시켜주는 촉매를 말한다(Figure 1A). 아울러 또 하나의 대표적인 PTC인 TBAF가 nucleophilic fluorination에서 fluoride source로 많이 사용되어 왔다(Figure 1B).

그러나 TBAF는 조해성이 커서 다루기가 어려울 뿐만 아니라 염기도가 강해 반응시 선택성이 떨어져 알켄이나 알코올과 같은 부산물이 많이 생성되어 낮은 수득률을

Received June 2, 2016 / Revised June 20, 2016 / Accepted June 20, 2016

**Corresponding Author:** Dong Wook Kim

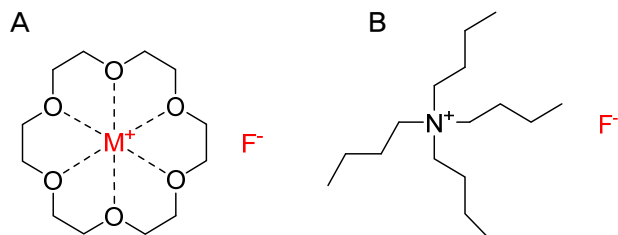
Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 22212, Korea  
Tel: +82-32-860-7679, Fax: +82-32-867-5604, E-mail: kimdw@inha.ac.kr

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

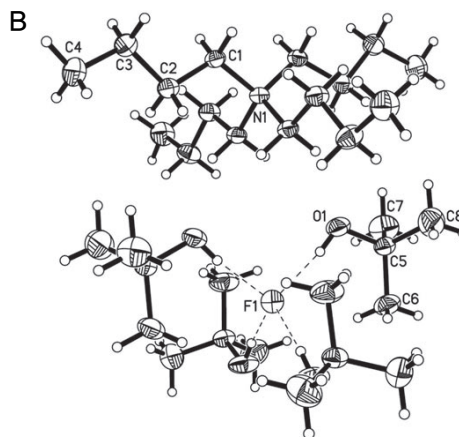
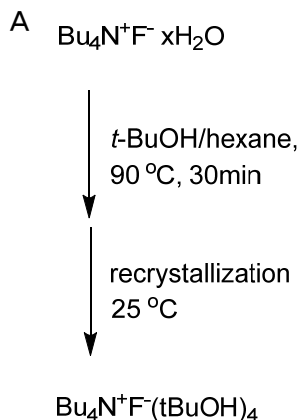
보여준다(9). 이 같은 점을 극복하기 위해 anhydrous TBAF (TBAF<sub>anh</sub>)와 tetrabutyl-ammonium triphenyldifluorosilicate (TBAT) 가 연구되었다(9,10). TBAF<sub>anh</sub>는 실온은 물론 더 낮은 온도에서도 반응을 잘 했지만 여전히 염기의 성질이 남아있었다(11). 그리고 TBAT는 TBAF보다 염기의 성질이 다소 약해졌지만 과량의 양으로도 낮은 반응성을 보여주었고 더불어 아주 격렬한 반응조건을 필요로 하였다(9). 이와 같은 이유로 새로운 fluoride source의 개발이 필요하였다. 이상적인 fluoride source의 조건으로 첫 번째는 좋은 nucleophilicity를 가지는 것이고 두 번째는 유기용매에서 좋은 용해도를 가지는 것이며 세 번째 조건으로는 anhydrous reaction을 위해 dehydrated state를 가지는 것, 그리고 마지막으로 다루기 쉽도록 낮은 조해성을 가지는 것이다 (11). 본문에서는 이러한 이상적인 조건을 가지고 있는 3가지의 fluoride source를 소개하고자 한다.

### 불소 공급원으로서 tetrabutylammonium tetra(t-butyl alcohol)-coordinated fluoride

TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>는 Figure 2A에서와 같이 재결정과정



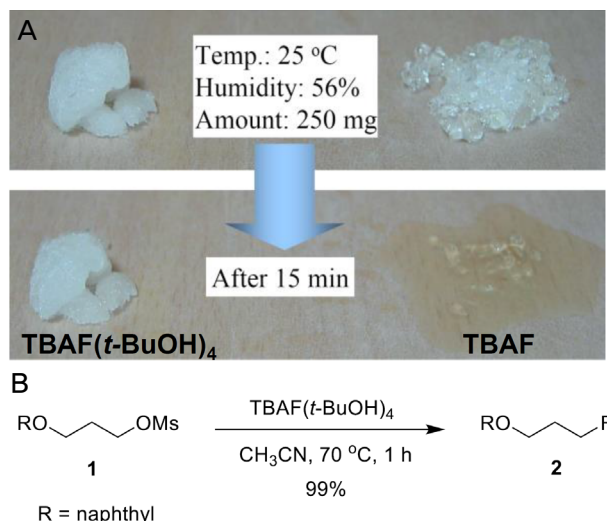
**Figure 1.** Conventional reactive “naked” fluoride by PTC effect. (A) 18-crown-6/MF and (B) TBAF. PTC, phase transfer catalysts; TBAF, tetrabutylammonium fluoride.



**Figure 2.** (A) Preparation of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> and (B) its X-ray crystal structure. TBAF, tetrabutylammonium fluoride.

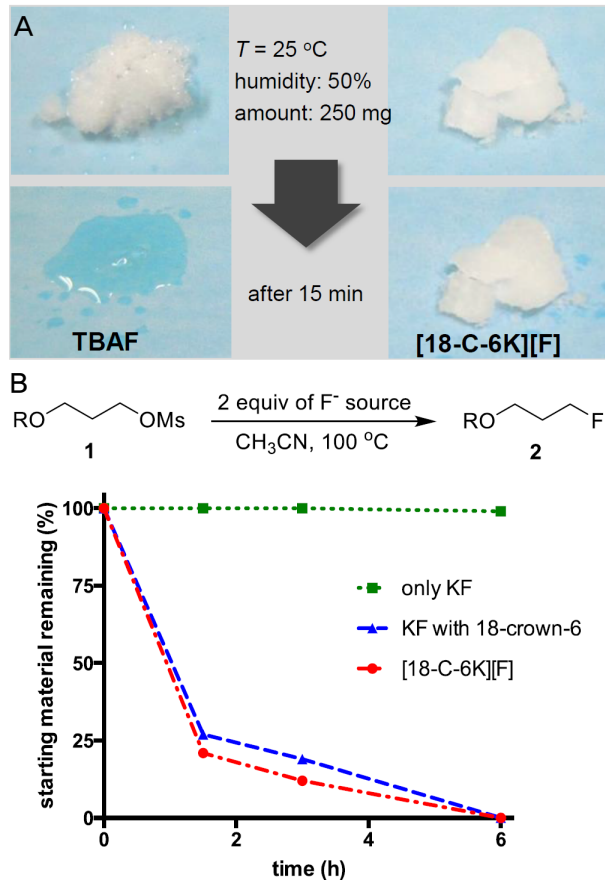
통해 쉽게 합성이 가능하고 Figure 2B에서 볼 수 있듯이 하나의 fluoride 이온에 4개의 *t*-BuOH 분자와 수소결합을 통해 coordination 되어 있는 구조로 이루어져 있다(11). 또한 Figure 3A에서는 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>와 TBAF의 조해성을 비교하였을 때 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>의 조해성이 TBAF의 조해성보다 상당히 낮은 것을 볼 수 있다(11). 따라서 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>는 TBAF보다 쉽게 다룰 수 있고 반응하는 동안 anhydrous condition을 유지할 수 있음을 보여준다.

Figure 3B에서와 같이 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>를 이용하여 alkyl mesylate를 기질로 하여 fluorination 반응을 진행시킨 결과 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>는 TBAF와 비슷한 반응성을 보이고 있음을 알 수 있다. 또한 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>이 용한 불소화 반응이



**Figure 3.** (A) Comparison of the hygroscopic property of TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub> and TBAF. (B) Result of fluorination reaction using TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>. TBAF, tetrabutylammonium fluoride.

기존에 개발되었던 *tert*-alcohol용매 불소화반응이나 crown ether를 이용한 불소화 반응 보다 더 좋은 반응성이 있음을 확인 할 수 있다. 더욱이 극성 비양성자성 용매에서 TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>가 상대적으로 아주 적은 양의 부산물만을 생성하면서 반응이 잘 진행됨을 알 수 있다(11). 따라서 실온에서도 안정적인 구조와 anhydrous reaction condition에서 dehydrate 상태를 유지하고 낮은 조해성과 낮은 염기



**Figure 4.** (A) Comparison of hygroscopicity of [18-C-6K][F] and TBAF. (B) Reactivity of [18-C-6K][F], conventional KF/18-crown-6, and only KF. R = naphthyl. TBAF, tetrabutylammonium fluoride.

**Table 1.** Nucleophilic Fluorination using [18-C-6M][F]

$$\text{RO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OMs} \xrightarrow[\text{solvent, 100 } ^\circ\text{C}]{[\text{18-C-6M}][\text{F}]} \text{RO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F} + \text{alcohol } \mathbf{3} + \text{alkene } \mathbf{4}$$

1  2

Entry	[18-C-6M][F]	Solvent	Time (h)	Yield [%]			
				1	2	3	4
1	[18-C-6K][F]	<i>t</i> -amyl alcohol	1	-	98	-	-
2	[18-C-6Cs][F]	CH <sub>3</sub> CN	3	-	90	trace	9
3	[18-C-6Rb][F]	CH <sub>3</sub> CN	4	-	89	trace	8
4	[18-C-6Na][F]	CH <sub>3</sub> CN	12	100	-	-	-

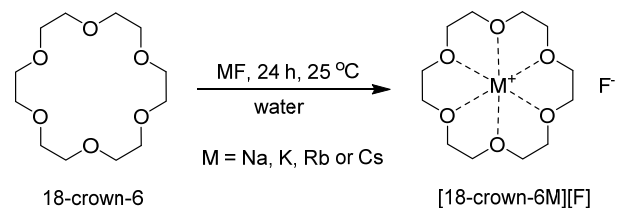
도를 가지는 실험결과들로 보았을 때, TBAF(*t*BuOH)<sub>4</sub>는 상당히 효과적인 nucleophilic fluorination 시약이라고 볼 수 있다. 즉 서론에서 밝혔던 이상적인 fluoride source라고 할 수 있다.

## Crown ether metal complex fluoride source

Crown ether는 dioxane의 heterocyclic oligomers의 형태로 PTCs중 하나이다(12,13). Crown ether는 크기에 따라 서로 다른 금속 양이온을 붙잡을 수 있는데 이는 alkali metal salts (MXs)의 금속과 alkali 염 사이의 정전기적 인력을 감소시켜 유기용매에 잘 녹을 수 있게 하여 X의 nucleophilic reactivity를 증가 시킨다(12,13). 이러한 점에 착안하여 isolated crown ether metal complex fluorides (CEMCFs)가 만들어지게 되었다. 18-crown-6 potassium cation complex ([18-C-6K])같은 CEMCFs의 합성은 Scheme 1와 같이 합성을 할 수 있다(14). 그리고 Figure 4A에서 볼 수 있듯이 CEMCFs는 TBAF와 비교하였을 때 낮은 조해성을 가지고 있어 다루기 쉽고 반응할 때 anhydrous condition을 유지하기 쉽게 해준다(14). Figure 4B에서는 isolated CEMCF [18-C-6K][F]는 일반적으로 사용되던 PTCs 방법보다 더 반응이 빠름을 확인할 수 있다(14). 이 점은 [18-C-6K]가 nucleophilic fluorination에서 좋은 source가 될 수 있음을 보여주는 것이다.

Table 1은 몇 종류의 CEMCFs를 이용하여 nucleophilic

**Scheme 1.** Preparation of the crown ether metal complex fluorides (CEMCFs)



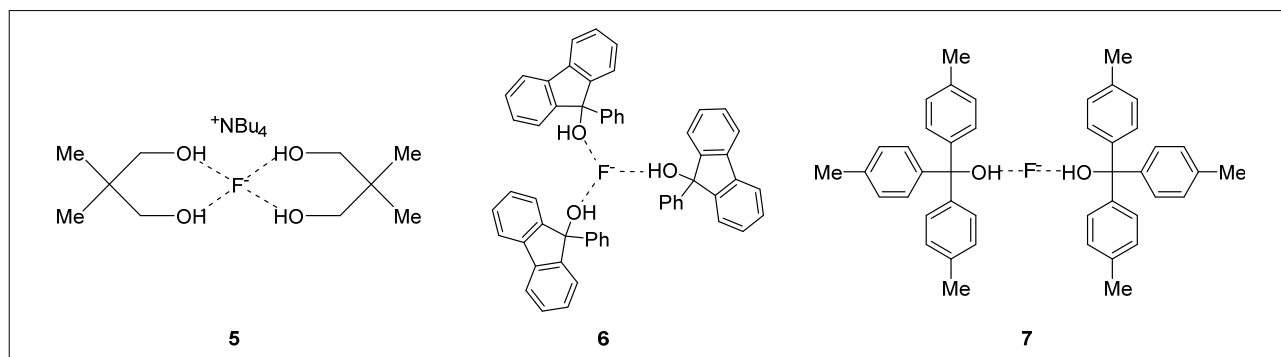


Figure 5. Bulky alcohol - fluoride complexes by H-bonding.

fluorination 반응을 진행시킨 결과에 대해 보여준다(14). Table 1의 entry 1은 [18-C-6K][F]을 이용하여 *t*-amyl alcohol 용매하에서 1시간동안 반응시킬 때 생성물 **1**을 98%의 수율로 얻을 수 있으며 이때 부산물이 거의 발생하지 않음을 보여주고 있다. 이러한 결과를 통해 CEMCFs를 이용한 대부분의 nucleophilic fluorination에서도 *tert*-amyl alcohol 용매는 반응성을 증가시키고 동시에 선택성도 증가시킬 수 있다(11,15,16). 그러나 극성 비양성자성 용매인 CH<sub>3</sub>CN 에서는 [18-C-6Cs][F]나 [18-C-6Rb][F]는 선택성이 감소하여 8-9%의 알켄을 생성하지만 그러나 반응성은 매우 좋은 것을 알 수 있다(entry 2와 3). 또한 Na<sup>+</sup>의 작은 크기와 강한 coulombic influence 때문에 [18-C-6Na][F]같은 경우 반응이 전혀 진행되지 않았음을 알 수 있다(entry 4)(14,17). 이 결과를 통해 CEMCFs는 coulombic influence에 많은 영향을 받는다고 이야기 할 수 있다.

다양한 isolated CEMCFs는 앞에서 봤듯이 조해성이 기존의 TBAF보다 낮아 다루기가 쉽고 반응 할 때 anhydrous condition을 유지할 수 있다. 더불어 물을 용매로 사용하여 만들 수 있다는 장점이 있으며 특히 [18-C-6K][F]는 *tert*-amyl alcohol과 함께 사용되었을 때 상당히 빠르고 선택적인 반응을 할 수 있다. 이러한 점을 봤을 때 crown ether metal complex fluorides도 상당히 효율적인 nucleophilic fluorination의 시약으로써 이상적인 fluorides source라 생각할 수 있다.

## Alcohol coordinated fluoride complexes by hydrogen bonding

Figure 5의 다양한 bulky alcohol - fluoride complexes는 tetrabutylammonium tetra(*tert*-butyl alcohol)-coordinated fluoride complex가 수소결합으로 이루어진 점에서 착안하여 이

Table 2. Nucleophilic fluorination reaction of alcohol-fluoride complexes in CH<sub>3</sub>CN

Entry	Complex	k <sub>2</sub> , M-1S-1	[2]/[4]
1	7	0.0251	2.1
2	6	0.0032	3.6
3	5	0.0002	4.2

온과 알코올 리간드의 complex로 만들어진 시약들이다. 이 화합물들 중 대부분은 조해성이 TBAF와 TBAF(*t*-BuOH)<sub>4</sub>의 조해성보다 낮아 더 다루기 쉽다(18). Figure 5에서는 fluoride이온이 알코올의 개수에 따라 서로 다른 개수의 수소결합을 하여 complex를 이루고 있는 대표적인 화합물을 소개하고 있으며 Table 2에서는 이 화합물을 이용하여 nucleophilic fluorination을 진행했을 때 반응 결과를 보여주고 있다(18). **7** complex화합물의 fluoride 이온은 2개의 알코올과 수소결합을 이루고 있어 **5** 화합물의 fluoride 이온이나 **6** 화합물의 fluoride 이온보다 약하게 결합되어 있기 때문에 상대적으로 반응속도가 제일 빠르다. 하지만 **7** complex 화합물은 S<sub>N</sub>2반응과 E2 반응 사이에 다른 화합물보다 상대적으로 선택성이 낮다는 단점이 있다. 반대로 알코올과 fluoride 이온 사이에서 수소결합을 4개 이루고 있는 **5** complex 화합물은 반응속도는 상대적으로 느리지만 S<sub>N</sub>2반응이 E2반응보다 더 많이 나타나는 것을 알 수 있다. 위에서 소개한 3가지 화합물 외에도 알코올과 수소결합을 통해 complex를 이루는 많은 fluoride source들이 있으며 이들은 앞의 서론에서 언급했던 이상적인 fluoride source의 조건을 어느 정도 만족하며 각각 다른 선택성과 반응성을 보여준다.

## Conclusion

고전적인 nucleophilic fluorination에 사용되던 fluoride source인 alkali metal fluorides는 대부분의 유기용매에서 낮은 용해도와 nucleophilicity 때문에 fluorination하는데 있어서 한계가 있었다. 이것을 극복하기 위해 TBAF와 같은 bulky tetraalkylammonium fluorides와 crown ether/MF complexes가 fluorides source로 사용되었지만 이들은 높은 조해성 때문에 다루기 힘들다는 점과 염기도가 높아 선택성이 낮다는 단점이 있었다. 그리하여 이러한 단점들을 극복하기 위해 이상적인 fluorides source가 연구되었다. 이상적인 fluorides source는 염기도가 낮으면서 nucleophilicity는 높고 유기용매에 잘 녹으며 anhydrous condition을 유지해야 하는 반응에서 dehydrated state를 유지하고 낮은 조해성을 가져 다루기 쉬워야 한다. 이러한 조건을 만족하는 fluorides source로 tetrabutylammonium tetra(*tert*-butyl alcohol)-coordinated fluoride와 crown ether metal complex fluoride 그리고 hydrogen bonded alcohol ligands complex fluoride source가 있다. 이 화합물들 대부분은 조해성이 낮고 선택성과 안정성 그리고 반응성이 기존의 것보다 더 좋은 fluoride이온을 제공하는 공통점이 있다. 이러한 새로운 불소공급원은 PET용 방사성의약품 합성에 사용되고 있는 F-18을 이용한 radiofluorination 반응에 적용될 수 있으며 또한 이를 위한 많은 후속 연구가 필요한 상황이다.

## Acknowledgments

This work was supported by Basic Science Research Program (grant code: NRF-2014R1A2A2A03007401) and Nuclear Research & Development Program (grant code: NRF-2014M2A2A7045045, 2015M2C2A1047692 and 2015M2A2A6A01045378) through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT and future Planning.

## References

1. Watson DA, Sue M, Teverovskiy G, Zhang Y, Garcia-Fortanet J, Kinzel T, Buchwald SL. Formation of ArF from LPdAr(F): catalytic conversion of aryl triflates to aryl fluorides. *Science* 2009; 325:1661-1664.
2. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:9226-9233.
3. Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501-1516.
4. Koag MC, Kim HK, Kim AS. Efficient microscale synthesis of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, *Chem Eng J* 2014;258:62-68.
5. Gerstenberger MRC, Haas A. Methods of fluorination in organic chemistry. *Angew Chem Int* 1981;20:647-667.
6. Mascaretti OA. Modern methods for the monofluorination of aliphatic organic compounds. *Aldrichimica Acta* 1993;26:47-58.
7. Dehmlow EV, Dehmlow SS. *Phase transfer catalysis*. 3rd ed. VCH Ltd; 1993.
8. Sun H, DiMango SG. Anhydrous tetrabutylammonium fluoride, *J Am Chem Soc* 2005; 127:2050-2051.
9. Pilcher AS, Ammon HL, DeShong P. Utilization of tetrabutylammonium triphenylsilylfluoride as a fluoride source for nucleophilic fluorination. *J Am Chem Soc* 1995;117:5166-5167.
10. Cox DP, Terpinski J, Lawrynowicz W. *J Org Chem* 1984;49:3216-3219.
11. Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH. Tetrabutylammonium tetra(*tert*-butylalcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47: 8404-8406.
12. Pedersen CJ. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J Am Chem Soc* 1977;89: 7017-7036.
13. Gokel GW. *Crown ethers and cryptands*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1991.
14. Kim DW, Jadhav VH, Jeong HJ, Choi WS. Crown ether metal complex fluoride salt as a facile and low hygroscopic fluoride source for nucleophilic fluorination. *Chem Eng J* 2015;270:36-40
15. Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Oh SJ, Lee SJ, Kim JS, Ryu JS, Moon DH, Chi DY. A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents; facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-16397.
16. Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Katzenellenbogen JA, Chi DY. Facile nucleophilic fluorination reactions using *tert*-alcohols as a reaction medium: significantly enhanced reactivity of alkali metal fluorides and improved selectivity. *J Org Chem* 2008;73:957-962.
17. Kim DW, Jadhav VH, Lee SB, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH. An efficient and chemoselective deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) ethers using tailor-made ionic liquid. *Tetrahedron Lett* 2012;53:2051-2053.
18. Engle KM, Pfeifer L, Pidgeon GW, Giuffredi GT, Thompson AL, Paton RS, Brown JM, Gouverneur V. Coordination diversity in hydrogen-bonded homoleptic fluoride-alcohol complexes modulates reactivity. *Chem Sci* 2015;6:5293-5302.