



Low Cost and Portable Parahydrogen Generator for the PHIP

Soonmo Kwon¹, Sein Min², Heelim Chae², Sung Keon Namgoong² and Keunhong Jeong^{1,3,*}

¹Department of Chemistry, Korea Military Academy, Seoul 01805, South Korea

²Department of Chemistry, Seoul Women's University, Seoul, 01797, South Korea

³Nuclear & WMD Protection Research Center, Korea Military Academy, Seoul 01805, South Korea

Received Oct 10, 2017; Revised Oct 28, 2017; Accepted Nov 12, 2017

Abstract In the developed NMR hyperpolarization techniques, Parahydrogen-Induced Polarization (PHIP) technique is widely utilized to overcome the low sensitivity of the NMR/MRI. Parahydrogen generator is essential to produce high spin order of parahydrogen molecule. Commercial parahydrogen generator is well developed with user-friendly systems. However, it has drawbacks of long preparation time (~ 2h including cooling down time of 1h) and high cost (~ 200 million won) for the commercial setup. We designed a simple and portable parahydrogen generating system with low cost (~ 2 million won), which produce polarization in less than 1 min. With the designed parahydrogen generator, we successfully performed the PHIP with Wilkinson's catalyst on styrene. This study will broaden the parahydrogen based polarization transfer study on many researchers by providing the simple portable and low cost parahydrogen generator.

Keywords parahydrogen generator, hyperpolarization, NMR, PHIP

서문

NMR (Nuclear Magnetic Resonance)는 매우 유용한 분광학 기술이다. 유기물질 과 거대 물질의 구조뿐 아니라 물질간의 상호작용,

동역학적인 정보 등에 대한 정보까지도 제공할 수 있는 NMR은 현대 과학계에서 가장 많이 이용되고 있는 분광학 기술중 하나이다. 특히 이를 이용한 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 기술은 조직을 스캔하거나 조영제등을 사용하여 원하는 부위 및 조직에 대하여 좋은 해상도를 얻어내는 의료 이미징기술로 CT (Computed Tomography), PET (Positron Emission Tomography) 등과 다르게 방사선을 사용하지 않기 때문에 상대적으로 안전하며, 펄스 시퀀스와 초전도 자석기술의 급격한 발전으로 해당 분야에서 크게 기여하고 있다. 하지만 볼츠만 분포로 설명되는 NMR과 MRI의 낮은 신호 감도는 강한 초전도자석을 사용해야 하므로 다른 기술에 비해 상대적으로 높은 비용과 짧은 수명등의 문제를 지니고 있다. 이는 강한 초전도체를 구비하는 데에 필요한 높은 비용과, 낮은 온도를 유지하기 위한 추가적인 비용과 노동이 불가피하여, 더욱 고자장의 NMR/MRI를 사용시, 비용증가와 이에 따른 대중화가 되기 쉽지 않은 근본적인 문제점들을 초래하게 될 것이다. 이를 극복하기 위한 근본적인 접근 방법은 잡음 대비 신호를 증가시키는, 볼츠만 분포를 초월하는 상태를 이용하는, 초분극의 원리를 이용하는 것이며 대표적인 방법으로는 DNP (Dynamic Nuclear Polarization)¹과 CIDNP (Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization)²

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

초분극 ^{129}Xe ,^{3,4} Parahydrogen ($p\text{-H}_2$)^{5,6} 및 최근 소개되고 있는 NV Center⁷ 등이 있다. 다른 방법과 다르게 $p\text{-H}_2$ 는 1985년에 처음 발견된 이후, 급격하게 해당 연구 분야가 팽창하였으나 휴식기를 거친 다음, 최근에 $p\text{-H}_2$ 을 사용한 몇몇의 초분극 전이 기술이 발명됨으로써, 최근 이 분야에서 활발한 연구가 진행 중이다.⁸⁻¹¹ 이 분야가 최근에 주목 받게 된 핵심적인 이유는 초분극 물질을 만들기 위한 DNP등의 다른 방법들에 비하여, 값싸고 유용한 물질인 수소를 사용한다는 장점이 있기 때문이다. 또한, 수소의 경우, 매우 짧은 시간 내에 초분극된 파라 상태의 수소를 대량으로 생성할 수 있기 때문이다. 특히, PHIP (Parahydrogen-Induced Polarization)¹² 방법의 경우, $p\text{-H}_2$ 의 연구 분야에서 가장 많이 연구되어온 테크닉으로써 이중 또는 삼중 결합의 수소 첨가 반응을 통하여 1분 이내에 초분극 상태의 물질을 만들어 내는 매우 효율적인 방법이다. (그림 1)

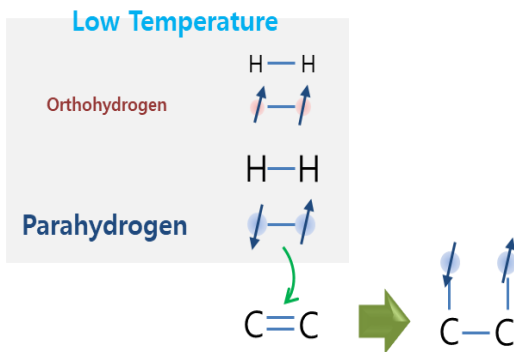


Figure 1. $p\text{-H}_2$ 을 사용한 PHIP의 모식도.

이는 특정 화합물의 작용기들 (이중, 삼중결합 등)에 반응하는 경우에만 해당되므로 넓은 범위에의 응용에는 한계가 있지만 최근 활발하게 연구되고 있는 SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange) 등의 방법을 통하여 많은 물질에 $p\text{-H}_2$ 의 초분극 상태를 전달하는 연구가 광범위하게 이뤄지고 있어 $p\text{-H}_2$ 을 사용하는 초분극 분야의 미래는 유망할 것이다.¹³⁻¹⁶ 하지만 높은 수준의 $p\text{-H}_2$ 을 만들어내는 장비는 사용자 편의성이 높고 다수의 다른 기능이 포함되어 있지만 $p\text{-H}_2$ 을 만들어내는

핵심적인 기술에 있어서는 구현해 내는 기술적 수준에 비하여 매우 가격이 높으며 장비내에 전자 장치들이 통합되어 있어 기기에 문제가 발생 시, 빠른 대응 및 정비가 힘들다는 단점을 지니고 있다. 이에 본 연구실에서는 핵심적인 $p\text{-H}_2$ 를 발생시키는 생성기를 낮은 가격, 작은 크기로 제작하는데 성공하였으며 styrene을 대상 물질로 PHIP을 확인하여 장비의 작동여부를 확인하였다. 본 연구결과를 발표함으로써 앞으로의 $p\text{-H}_2$ 연구 영역을 확장하는데 기여하고자 한다.

실험방법

$p\text{-H}_2$ 생성기 구조 $p\text{-H}_2$ 생성장치는 크게 수소탱크 부분과 열교환장치, NMR 튜브에 이어지는 튜빙 부분으로 크게 나눌 수 있다. (그림 2) 그 중 수소탱크는 99.9% 이상의 수소를 함유하고 있는 탱크와 수소탱크의 압력을 조절하는 레귤레이터 그리고 여기에 이어지는 1/16 인치 동관으로 구성되어 있다. 이 때, 수소의 스핀 상태는 상온이라 가정했을 때, (실제로는 탱크의 압력 때문에 상대적으로 낮은 온도이다.) 75%의 오르쏘수소와 25%의 파라수소로 구성되어 있다. 레귤레이터에 연결된 동관은 열 교환 장치의 아래 부분에 연결링을 사용하여 연결하였다. 이 때, 열 교환 장치는 짧은 시간에 열교환이 효율적으로 이뤄지게 하기 위하여 1/4인치의 동관을 사용하여 코일 형태로 제작하였으며 해당 동관에는 스핀교환 촉매로 작동하게되는 Fe(III) oxide (Sigma Aldrich 사)를 충전하였고 충전된 촉매가 흘러나오지 않도록 양쪽 끝을 유리섬유로 막았다. (그림 3) 액체질소를 사용하여 약 77K의 온도를 만들기 위하여 액체질소 듀어를 사용하였으며 듀어에는 액체질소를 넣어 액체질소가 오랜 기간 유지될 수 있도록 하였다. 액체질소가 있는 듀어를 통과한 수소는 온도에 따른 파라수소의 에너지 상태와 분극을 고려하였을 경우에 최종 약 50%의 오르쏘수소와 50%의 파라수소가 분포되어 있을 것이다. 열 교환 장치를 통하여 나온 1/16 인치의 동관은 바로 연결링을 사용하여 1/16인치의 PTFE를

연결하였으며 이는 바로 NMR 튜브 내의 샘플에 버블링이 되도록 하여 상온의 조건에서 수소가 NMR 튜브 내의 샘플에 바로 첨가되어 반응하도록 디자인 하였다.

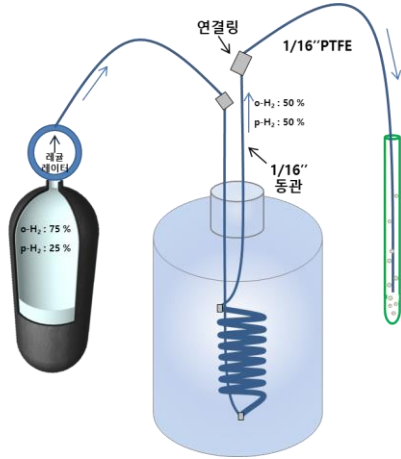


Figure 2. p-H₂ 생성 장치.

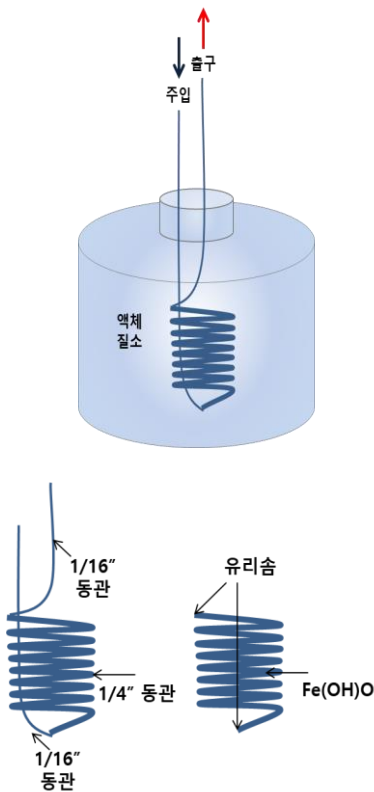


Figure 3. 열 교환 장치.

수소첨가 반응 초분극된 파라수소가 위에 제작한 장치를 통하여 생성되었는지 여부를 판단하기 위하여 수소 첨가반응을 NMR 튜브에서 실시간으로 관찰하였다. 수소 첨가반응의 대표적인 촉매 중 하나인 Wilkinson's catalyst¹⁷를 사용하여 styrene의 수소 첨가반응을 수행하였으며 (그림 4) 세부 실험조건은 다음과 같다. 0.9 mL의 C₆D₆에 styrene 0.1 mL을 첨가한 후, 용액에 녹아있는 산소를 제거하기 위하여 N₂ 버블링을 약 1분간 실시하였다. 이후 Sigma Aldrich 사에서 구입한 RhCl(PPh₃)₃을 약 1 mg 첨가하였으며 (촉매의 민감성 때문에 신선한 상태의 촉매를 사용하는 것이 중요하다.) sonication을 수소 간 실시한 후, NMR 튜브에 넣었다. 여기에 p-H₂ 발생 장치를 통하여 생성된 초분극된 p-H₂를 튜브 내에 직접 버블링하여 수소 첨가반응이 styrene의 ethenyl group에 일어나도록 하였으며 ethylbenzene이 생성되는 과정을 43 MHz Magritek Benchtop NMR 분광기를 통하여 관찰하였다. (그림 5)

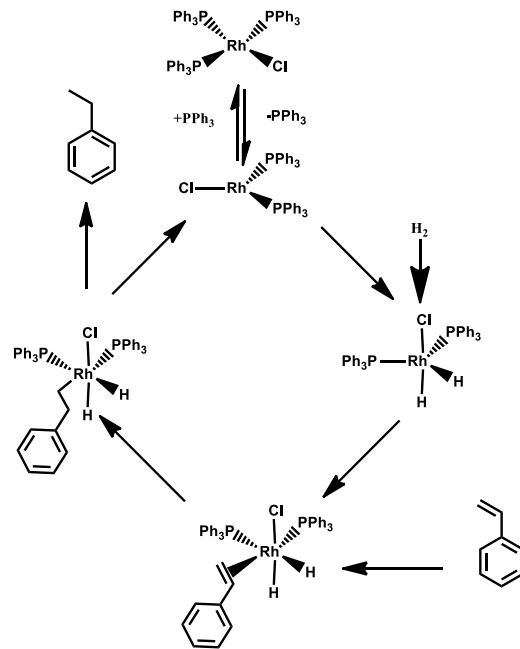


Figure 4. Wilkinson 촉매의 존재 하에 styrene의 수소 첨가반응을 통한 ethylbenzene의 생성 메커니즘.

실험결과

NMR 튜브 내의 샘플에 초분극된 p-H₂를 버블링한 후, Benchtop NMR 분광기를 통하여 관찰된 styrene의 수소 첨가반응은 ethyl proton의 증대된 신호와 변화된 phase의 스펙트럼을 얻음으로써 본 연구에서 제작한 장비인 p-H₂ 생성기가 성공적으로 작동됨을 증명하였다. (그림 5의 두개의 화살표)

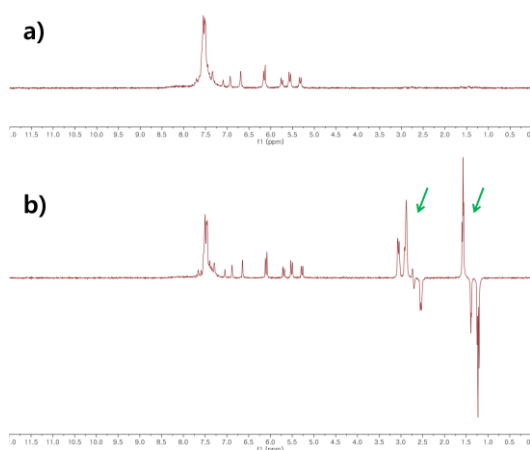


Figure 5. 43 MHz Magritek Benchtop NMR 분광기를 통해 얻은 ¹H NMR 스펙트럼 (a), styrene의 p-H₂ 첨가반응 1분 후 얻은 ¹H NMR 스펙트럼 (b), styrene의 p-H₂ 첨가반응 바로 뒤 얻은 ¹H NMR 스펙트럼.

그림에서 보듯이 p-H₂이 styrene의 이중결합과 환원반응이 진행됨에 따라 생성되는 ethyl proton의 화학적 이동에서 다른 형태의 phase가 나타남을 보여주고 있으므로 p-H₂ 생성기가 바람직하게 작동함을 알 수 있었다. p-H₂의 버블링 후 60초가 경과한 뒤, styrene의 일부가 생성물인 ethylbenzene으로 전환되는 조건에서 43 MHz Benchtop NMR 스펙트럼 (그림 5(a))은 ethyl proton의 신호가 매우 약하게 나타났다. 대략적인 적분에 의한 신호 세기는 100 배 이상이 증가한 것으로 계산되었다.

본 연구에 사용된 p-H₂ 생성기의 제작 비용은 대략 200 만원 정도의 비용이 소요 되었으며

이는 물론 초분극의 수준에 있어 다소 차이가 있지만, 자동화된 생성기의 가격과 비교 시, 1/100의 낮은 수준에 해당된다.

결론

본 연구실에서는 이전의 상업화된 파라수소 생성기에 비하여 기능 및 초분극의 정도는 낮지만 간단하게 제작할 수 있고 실험 간 문제가 생길 경우, 쉽게 정비할 수 있으며 이동 가능한 소형의 p-H₂ 생성기를 제작하는데 성공하였다. 이 생성기는 약 200 만원 이내의 저가로 제작하였으며 이전에 상업화된 p-H₂ 생성기의 가격에 비하여 매우 낮은 수준에 해당된다.

p-H₂ 생성기의 간편한 제작은 앞으로 이어질 PHIP 방식에 대한 연구 뿐만 아니라 이와 유사한 방식으로 연구되고 있는 PASADENA (Parahydrogen and Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment) 또는 ALTADENA (Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Nuclear Alignment)¹⁸ 연구도 수월하게 할 것이며 최근에 이뤄지고 있는 SABRE 에 대한 연구 또한 가능하게 될 것이다.

p-H₂ 를 이용한 초분극 물질 생성에 대한 연구 범위와 가능성은 매우 크다. 간단하게는 PHIP 을 이용하여 수소화 반응을 통한 초분극 물질 생성으로부터 수소화 반응을 실시간으로 탐지하여 NMR 을 이용한 수소화 반응 메커니즘에 대한 연구가 가능하다. 뿐만 아니라, 이중, 삼중 결합에 환원반응 이후 주변 ¹³C 및 ¹⁵N 등에 초분극 전이를 유도하여 여러 주요 대사물질을 초분극 물질로 생성할 수 있을 것이며, 이에 더하여 같은 방식의 초분극 전이를 이용하여 원하는 주요 물질을 초분극 상태로 만들어 MRI 를 사용하여 인체내 암세포를 포함한 여러 병적 물질을 탐지해 내는 등, 기존의 NMR 과 MRI 의 신호 대 잡음 비율의 부족을 해결해 낼수 있는 중요한 연구 주제들이다. 본 연구결과를 참조하여 많은 연구자들이 p-H₂ 생성기를 적은 비용으로 제작하고 광범위하게 사용하여 관련 분야가 발전될 것으로 예상된다.

감사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부 산하 한국 연구 재단의 생애 첫 연구비 프로그램 (2017016645)에 의해 지원되었다.

43 MHz Benchtop NMR (Magritek) 분광기를 제공해 주신 BK Instrument 사에 감사를 전한다.

References

1. H. Ko, G. Gong, G. Jeong, I. Cho, H. Seo, and Y. Lee, *J. Kor. Magn. Reson. Soc.* **19**, 124 (2015)
2. J. Im and J. H. Lee, *J. Kor. Magn. Reson. Soc.* **21**, 1 (2017)
3. T. Walker and W. Happer, *Rev. Mod. Phys.* **69**, 629 (1997)
4. C. Witte and L. Schroeder, *NMR Biomed.* **26**, 788 (2013)
5. C. Bowers and D. 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. K. V. Kovtunov, O. G. Salnikov, V. V. Zhivonitko, I. V. Skovpin, V. I. Bukhtiyarov, and I. V. Koptug, *Top Catal.* **59**, 1686 (2016)
9. U. Obenaus, S. Lang, R. Himmelmann, and M. Hunger, *J. Phys. Chem. C* **121**, 9953 (2017)
10. O. G. Salnikov, K. V. Kovtunov, and I. V. Koptug, *Sci. Rep.* **5**, 13930 (2015)
11. F. Reineri, T. Boi, and S. Aime, *Nature Comm.* **6**, 5858 (2015)
12. T. C. Eisenschmid, R. U. Kirss, P. P. Deutsch, S. I. Hommeltoft, R. Eisenberg, J. Bargon, R. G. Lawler, and A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 8089 (1987)
13. 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).
14. W. Jiang, L. Lumata, W. Chen, S. Zhang, Z. Kovacs, A. D. Sherry, and C. Khemtong, *Sci. Rep. B* **5**, 9104 (2015)
15. T. Theis, M. Truong, A. M. Coffey, E. Y. Chekmenev, and W. S. Warren, *J. Magn. Reson.* **248**, 23 (2014)
16. F. Shi, A. M. Coffey, K. W. Waddell, E. Y. Chekmenev, and B. M. Goodson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 7495 (2014)
17. J. A. Osborn and G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **10**, 67 (1967).
18. S. Bouguet-Bonnet, F. Reineri, and D. Canet, *J. Chem. Phys.* **130**, 234507 (2009)