

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2017.3.2.116>

# Novel organic catalysts for nucleophilic fluorination including F-18 radiofluorination

Hyeon Su Na and Dong Wook Kim\*

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea.

## ABSTRACT

To overcome the low reactivity and solubility of alkali metal fluorides (MFs), various types of phase transfer catalysts (PTCs) have been developed over the last decades. However, since the fluoride activated by such PTC sometimes has a strong basicity, it may cause various side reactions such as elimination reaction or hydroxylation reaction in the nucleophilic fluorination reaction. Also, they may cause separation problems in the compound purification process. In recent advanced study, various PTCs have been developed to solve these problem of conventional catalyst. In this review, we would like to introduce three kinds of novel multifunctional organic catalysts such as bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene (BACCA), easy separable pyrene-tagged ionic liquid (PIL) by reduced graphene oxide (rGO), and tri-tert-butanolamine organic catalyst.

**Key Word:** Nucleophilic fluorination, Phase transfer catalysts, Flexible fluoride, [<sup>18</sup>F]Fluoride, Ionic liquid, Alkali metal fluoride.

## Introduction

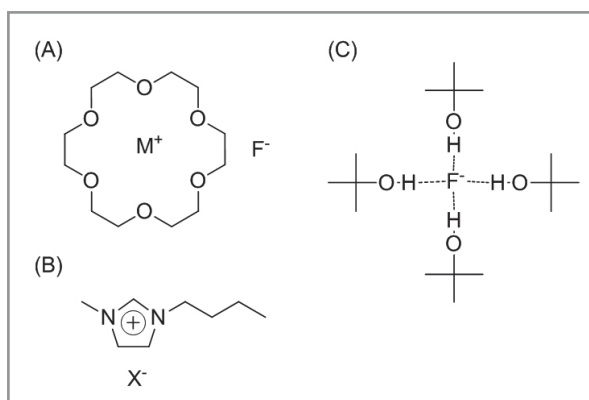
지난 수십 년 동안 생리활성을 갖는 불소화합물(fluorinated biomolecule)의 합성은 신약개발분야 및 농약개발 분야, 심지어 반도체 식각 공정 과정 등에서도 많은 연구가 진행되고 있으며 불소의 독특한 특성 때문에 이들 화합물은 과학계에서 많은 주목을 받아 오고 있다(1). 특히 양성자 방출 단층 촬영(PET, positron emission tomography)을 이용한 분자 이미징 분야에서 방사성 동위원소인 fluorine-18 (F-18, t<sub>1/2</sub>=109.8 min)를 이용한 방사성의약품 개발에 많은 응용연구가 이루어 지고 있다(2). 이들 불소화합물의 제조 전략 중, 쉽게 구할 수 있는 알칼리 금속 불소염(alkali metal fluorides, MFs)을 불소공급원으로 사용하여 다양한 alkyl sulfonate or halide substrates의 친핵성 불소화 반응(nucleophilic fluorination reaction)은 불소원소를 원하는 화합물에 선택

적인 자리에 도입하기 위한 가장 효과적이고 용이한 전통적인 접근법이다(3). 그러나 알칼리 금속 양이온(M<sup>+</sup>)이 불소이온(fluoride)과 강한 Coulombic 으로 결합한 MF는 유기용매를 사용하는 nucleophilic fluorination 반응에서 낮은 반응성과 용해도를 보인다(2-4). 이러한 문제를 해결하기 위해 크라운 에테르 유도체(crown ether derivatives)와 같은 많은 종류의 상전이 촉매(phase transfer catalysts, PTCs)가 개발되어 왔으며 특히 crown ether derivatives의 대표적인 예로 18-crown-6는 nucleophilic fluorination 반응에서 MF와 18-crown-6/MF 복합체를 형성하여 MF의 반응성과 용해도를 향상시키는 PTC로 사용되고 있다(Figure 1A) (5-7). 또한 polar aprotic 용매(예컨대, CH<sub>3</sub>CN 및 DMF)에서 18-crown-6/MF 복합체 형성을 통해 알칼리 금속 양이온이 선택적으로 용매화되면서 반응성이 증가된 "naked" fluoride 공급원을 생성하는 것으로 잘 알려져 있다(8). 그러나, 반응

Received: December 11, 2017/ Revised: December 21, 2017/ December 24, 2017

**Corresponding Author :** Prof. Dong Wook Kim, Department of Chemistry, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea. Telephone: +82-32-860-7679, FAX: +82-32-867-5604, e-mail: kimdw@inha.ac.kr

Copyright©2017 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes



**Figure 1.** (A) 18-crown-6/MF complex, (B) structure of ionic liquid and (C) tert-alcohol coordinated "flexible" fluoride.

성이 증가된 "naked" fluoride는 강한 염기성을 갖기 때문에 nucleophilic fluorination 반응에서 제거반응(elimination reaction) 또는 hydroxylation reaction과 같은 다양한 부반응(side reaction)을 일으킬 수 있다(9).

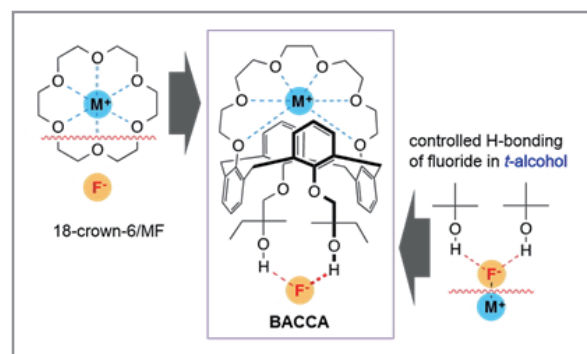
현재 이온성 액체(ionic liquids, IL, Figure 1B)는 다양한 화학 분야 및 응용화학분야에서 활발히 연구되어왔다(10). 특히 imidazolium 계 IL은 fluorination reaction을 포함한 nucleophilic substitution reactions에서 알칼리 금속염의 반응성과 용해도를 향상시키는 PTC 활성을 갖는 것으로 잘 알려져 있다(11,12). 또한 MF를 이용한  $S_N2$  fluorination reaction를 위해 기존의 imidazolium IL로부터 structure modification을 통해 맞춤형 IL도 개발되고 있다(13). 그러나 일부 PTC 및 기존의 IL는 nucleophilic fluorination reaction반응 후 혼합물로부터 product를 분리 할 때 문제를 일으킬 수 있다. 이는 생체 활성 화합물이 극성이거나 hetero-atom을 함유 할 경우 생성물과 IL 사이의 강한 상호 작용으로 인해 분리에 어려움이 나타날 수 있다(14). 따라서, MF를 사용하는 nucleophilic substitution reaction을 위해 쉽게 분리 가능한 PTC의 개발이 매우 필요한 것을 알려져 있다.

최근의 연구에서, t-BuOH 및 t-amyl alcohol 같은 bulky protic tert-alcohol 용매의 OH-group과 MF간의 수소 결합을 통해 적절한 결합력으로 tert-alcohol가 배위된 fluoride 착물(이를 "flexible" fluoride 라 지칭함;

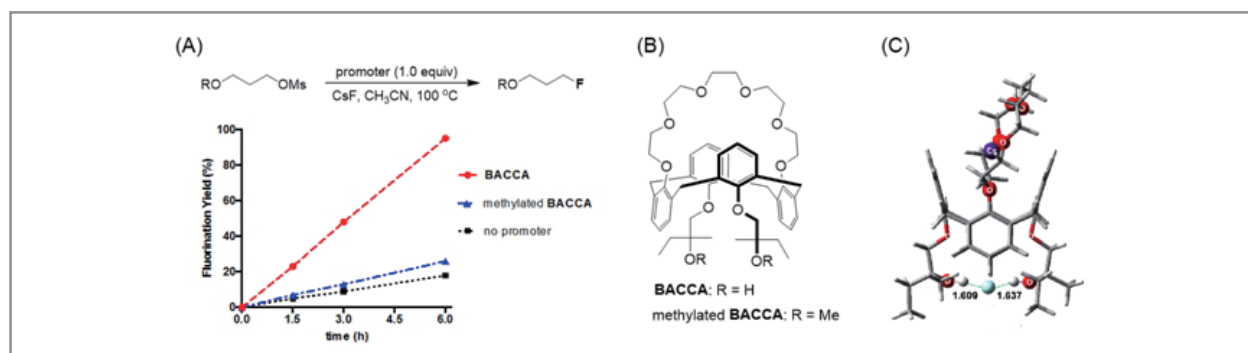
Figure 1C)을 형성함으로써 MF의 반응성을 증가시킬 수 있음을 발견했다(15,16). 또한, 이 "flexible" fluoride의 염기성이 낮아서 부작용을 억제하면서 nucleophilic fluorination reaction이 선택적으로 진행될 수 될 수 있음이 발견되었다. 또한 이러한 조절된 수소 결합은 fluorinase효소를 사용하는 nucleophilic fluorination reaction 시스템에서도 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(17). 본문에서는 기존의 PTC를 개선하여 새로운 반응 메커니즘을 갖고 효과적으로 nucleophilic fluorination 반응을 진행할 수 있는 3종의 신규 유기 상전이 촉매(PTC)를 소개하고자 한다.

## 불소화 반응 유기 PTC촉매로서 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene (BACCA)

Calixarenes는 macrocyclic compounds의 한 종류로 호스트-게스트(host-guest) 화학과 관련되어 많은 연구가 수행되고 있다. Calixarenes 유도체는 형상 선택성 촉매(shape-selective catalysts), 효율적인 센서, extractants, 효소 모방체, 나노 다공성 물질의 빌딩 블록 등 다양한 응용 과학 분야에서 사용되고 있다. 또한, 특정 금속 양이온 또는 음이온이 선택적으로 calix[4]arene 유도체에 작용하여 착화물(complex)를 형성하는 것으로 보고되고 있다. 일 예로, Sessler 연구팀에서는 crown ether-strapped calix[4]arene subunit에 세슘 양이온( $Cs^+$ )이 결합하여 crown ether-strapped calix[4]arene이 ionophore로 작용한다는 것을 보고하였다(18).

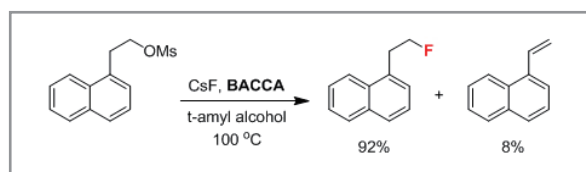


**Figure 2.** Bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene (BACCA) and its proposed mechanism.



**Figure 3.** (A) Nucleophilic fluorination in the presence of BACCA. R = naphthyl. (B) Structure of BACCS and methylated BACCA. (C) Calculated structure of BACCA/CsF complex.

위에서 언급 한 두 가지 개념, 즉 calix[4]arene ion-pair receptor와 tert-alcohol coordinated “flexible” fluoride의 조합을 바탕으로 Kim 연구팀에서는 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix [4] arene (BACCA) 디자인 및 합성하여 alkali metal fluoride (MF)를 사용하는 nucleophilic fluorination 반응에 매우 효과적인 다기능 유기 촉매를 개발하였다(Figure 2) (19). 이러한 BACCA (1.0 equiv.) 촉매 시스템에서, alkyl mesylate 기질을 이용한 nucleophilic fluorination 반응은 CsF의 존재하에 100 °C에서 6 시간 만에 반응이 종결 되었고 95%의 수율로 불소가 치환된 생성물을 얻을 수 있었다(Figure 3A). BACCA가 MF를 활성화시켜 nucleophilic fluorination에 대한 반응성을 증가시키는 메커니즘은 Figure 2에서와 같이 BACCA 구조의 crown ether-strapped calix[4]arene subunit의 O 원자는 M<sup>+</sup> (특히 Cs<sup>+</sup>)와 상호작용하여 세슘 양이온을 위쪽 subunit pocket 안쪽으로 들어가 trapping 되고 BACCA의 아랫 쪽 부분의 tert-alcohol의 OH group은 fluoride와 수소 결합을 통해 반응성이 증가된 “flexible” fluoride가 생성되는 것으로 알려져 있다. Figure 3A와 B에서와 같이 말단 tert-alcohol의 OH group에 methylation을 시켜 OH group을 blocking 하면 반응속도가 현저히 줄어드는 것이 관찰되어 말단 tert-alcohol의 OH group의 수소결합 능력이 촉매활성에 매우 중요한 부분임을 증명 할 수 있었다. 아울러 이 같은 수소 결합은 분자 인식(molecular recognition) 작용에 기여하여 BACCA촉매와 MF간의 초기 상호 작용 기여하여 반응속도 증가에 영향을 준다. 또한 양자 화학을 통해서 아래



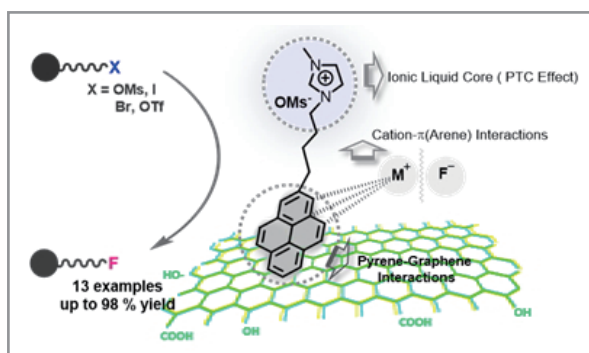
**Scheme 1.** Chemoselective fluorination of base-sensitive substrate using BACCA.

Figure 3C와 같이 반응성이 증가된 BACCA/CsF complex가 형성되는 것을 계산하였다.

특히 Scheme 1에서 보는 것처럼 1-(2-methanesulfonylethyl)naphthalene와 같은 염기 조건에서 불안정한 화합물을 이용한 nucleophilic fluorination 반응에서 BACCA는 tert-amyl alcohol용매와의 시너지 효과를 통해 화학선택성(chemoselectivity)이 획기적으로 증가하여 alkene 부산물 생성을 최소화하며 92%의 높은 수율로 반응이 진행함을 보여주고 있다.

## 분리 과정이 수월한 이온성 액체 기반 유기촉매인 pyrene-tagged ionic liquid (PIL)

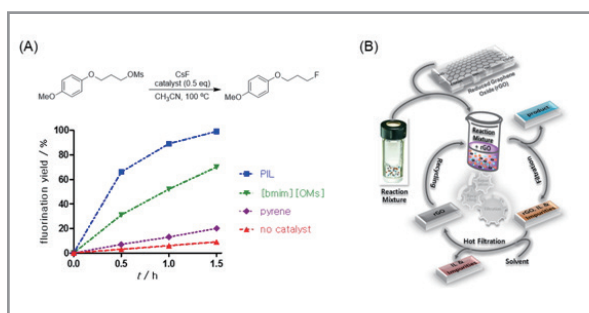
Graphene은 독특한 물리적 화학적 특성으로 인해 다양한 나노 화학 분야에서 응용되는 2 차원 나노 물질이다 (20). 최근의 연구에서, reduced graphene oxide (rGO)은 homogeneous pyrene-containing metal catalysts의 pyrene부분과의 강한 비공유성 결합인  $\pi$ -stacking interactions에 의해 rGO의 표면 상에 고정 될 수 있어 촉매의 분리 및 재사용을 용이하게 하는데 우수한 성능을 보



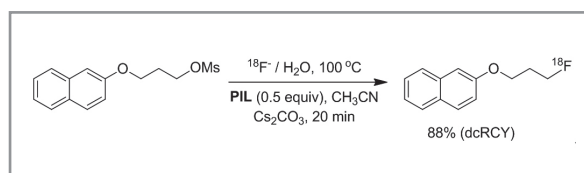
**Figure 4.** Pyrene-tagged ionic liquid as a multifunctional organic catalyst for nucleophilic fluorination.

이고 있음이 보고 되고 있다(21). 또한, pyrene을 포함하는 아렌 화합물(arenes)은 알칼리 금속 양이온(특히  $\text{Cs}^+$ )과의 cation- $\pi$  (arene) 상호 작용에 참여할 수 있다고 보고되었다(22).

위에서 언급된 rGO와 pyrene 화합물의 특성을 활용하여 기존의 이온성 액체의 구조 변환을 통해 Pyrene-tagged ionic liquid (PIL)가 Kim 연구팀에 의해 개발되었다(Figure 4). PIL은 CsF와 같은 MF를 이용한 nucleophilic fluorination 반응을 위한 다기능 유기 촉매로 설계되고 제조되었다(23). PIL은 종래의 이온성 액체와 비교하여 nucleophilic fluorination 반응에서 더 우수한 촉매 활성을 보여주고 있다(Figure 5A). Figure 4에서와 같이, PIL은 imidazolium core의 PTC 효과와 MF와 pyrene 부분 사이의 cation- $\pi$  (pyrene) 상호 작용에 의한 MF의 반응성을 크게 향상시켜 알칼리 금속 양이온과 불소 사이의 정전기적 인력을 감소시켰다. 이것은 fluoride를 "더 자유롭게" 만들어 MF의 nucleophilicity를 더 증가시키는 결과를 만들었다.



**Figure 5.** (A) Activity of PIL in nucleophilic fluorination. (B) Concept of separating processing using rGO and PIL.



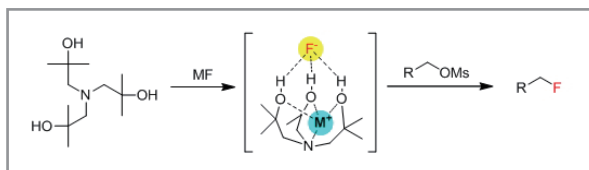
**Scheme 2.** [ $^{18}\text{F}$ ]Radiofluorination in the presence of PIL.

또한, PIL의 pyrene 부분과 rGO의 비공유  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions에 의해 PIL이 rGO의 표면에 효율적으로 고정화되었기 때문에 균일촉매인(homogeneous catalyst) PIL은 rGO에 의해 쉽게 반응혼합물로부터 분리될 수 있다. 또한 rGO는 간단한 고온 세척 과정을 통해 rGO 표면에서 PIL을 제거한 후 마모나 후처리 없이 여러 번 재사용이 가능하다(Figure 5B).

특히, 다기능성 촉매인 PIL은 nucleophilic fluorination을 이용한 F-18 방사성 표지 반응에서도 매우 우수한 성능을 보여주고 있다. Scheme 2에서와 같이 사이클로트론에서 생산된 F-18을 이용한 표지반응은 20분 안에 radio-TLC에서 표지반응이 95%까지 진행됨을 보여주고 있고 분리정제과정을 통해 88% 방사화학수율로 F-18가 표지된 모델 화합물을 얻을 수 있었다. 향후 PIL촉매 시스템은 PET 방사성의약품 연구에 많은 기여를 할 것으로 예상되고 있다.

## Flexible fluoride 형성을 위한 tri-tert-butanolamine 촉매

마지막으로 Shinde연구팀에서는 sulfonate esters 및 halo-leaving group을 갖는 다양한 substrates를 사용하여 nucleophilic fluorination 반응에서 위한 촉매 및 리간드(ligand)로 활용될 수 있는 tri-tert-butanolamine를 보고하였다(24). 유기 촉매로써 tri-tert-butanolamine는 MF의 nucleophilicity를 현저하게 향상시키고 반응에서 alkene 및 에테르(ether)와 같은 부산물 형성을 최소화시키면서 반응을 진행시킬 수 있음을 보고하였다. 저자가 제안한 반응 메커니즘에서는 tri-tert-butanolamine의 산소 원자와 질소 원자가 Lewis base로 작용하여 양이온인  $\text{Cs}^+$ 를 trapping시키고, 아울러 세 개의 말단 tert-OH group은 fluoride와의 수소결합을 통해 반응성이 우수한 "flexible"



**Scheme 3.** Fluorination in the presence of tri-tert-butanolamine and its proposed mechanism.

fluoride 를 형성하며 MF의 반응성을 증가시키는 것으로 보고하였다(Scheme 3).

## Conclusion

Alkali metal fluorides의 낮은 반응성과 용해도를 극복하기 위해 지난 수십 년간 다양한 종류의 상전이 촉매(phase transfer catalysts, PTCs)가 개발되어 왔다. 그러나 이러한 PTC에 의해 활성화된 fluoride는 때로는 강한 염기성을 갖기 때문에 nucleophilic fluorination 반응에서 제거반응(elimination reaction) 또는 hydroxylation reaction과 같은 다양한 부반응을 일으킬 수 있으며 화합물 정제과정에서 분리에 문제가 발생할 수 있다. 최근 이러한 문제를 해결하고자 다양한 연구가 진행 되었고 본 총설에서는 불소화 반응 유기 PTC촉매로서 bis-tert-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene, 분리 과정이 수월한 이온성 액체 기반 유기촉매인 pyrene-tagged ionic liquid 및 flexible fluoride 형성을 위한 tri-tert-butanolamine 촉매를 소개 하였다. 이러한 nucleophilic fluorination 반응을 위한 새로운 촉매들은 기존의 PTC의 단점을 어느 정도 극복하고 있으며 PET용 방사성의약품 합성에 사용되고 crown ether derivatives PTC 를 대체할 가능성을 보이고 있으나 좀 더 나은 촉매 활성 및 최적화를 위해 많은 후속 연구가 필요한 상황이다.

## Acknowledgments

This work was supported by the Basic Science Research Program (grant code: NRF-2017R1A2A2A10001451), Nuclear Research & Development Program (grant code:

NRF-2015M2A2A6A01045378, 2015M2C2A1047692), administered through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT, and Future Planning, and by the MOTIE(Ministry of Trade, Industry & Energy (project number: 10080450) and KSRC(Korea Semiconductor Research Consortium) support program for the development of the future semiconductor device, and World Class Smart Laboratory (WCSL) at Inha University.

## References

1. Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501–1516
2. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9226–9233.
3. Campbell MG, Ritter T. Modern carbon–fluorine bond forming reactions for aryl fluoride synthesis. *Chem Rev* 2015;115:612–633
4. Mascaretti OA. Modern methods for the monofluorination of aliphatic organic compounds. *Aldrichimica Acta* 1993;26:47–58.
5. Dehmlow EV, Dehmlow SS. Phase transfer catalysis 3rd ed. *VCH Ltd* 1993.
6. Gokel GW. In crown ethers and cryptands. *Royal Society of Chemistry* 1991 Cambridge.
7. Pedersen CJ. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J Am Chem Soc* 1967;89:7017–7036.
8. Gerstenberger MRC, Haas A. Methods of fluorination in organic chemistry. *Angew Chem Int Ed* 1981;20:647–667
9. Pilcher AS, Ammon HL, DeShong P. Utilization of Utilization of Tetrabutylammonium Triphenylsilyldifluoride as a Fluoride Source for Nucleophilic Fluorination. *J Am Chem Soc* 1995;117:5166–5167.
10. Welton T. Room-temperature ionic liquids. solvents for synthesis and catalysis. *Chem Rev* 1999;99:2071–2084..
11. Kim DW, Song CE, Chi DY. New method of fluorination using potassium fluoride in ionic liquid: significantly enhanced reactivity of fluoride and improved selectivity. *J Am Chem Soc* 2002;124:10278–10279.
12. Jadhav VH, Kim JG, Park SH, Kim DW. Task-specific hexaethylene glycol bridged di-cationic ionic liquids as catalysts for nucleophilic fluorination using potassium fluoride. *Chem Eng J* 2017;308:664–668.
13. Jadhav VH, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Kim DW. Tailor-made hexaethylene glycolic ionic liquids as

- organic catalysts for specific chemical reactions. *Org Lett* 2011;13:2502-2505.
14. Kim DW, Chi DY. Polymer-supported ionic liquids: imidazolium salts as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorinations. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004;43:483-485.
  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. KimDW,JeongHJ,LimST,SohnMH.Tetrabutylammonium tetra(tert-butyl alcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008;47:8404-8406.
  17. O'Hagan D, Deng H. Enzymatic fluorination and biotechnological developments of the fluorinase. *Chem Rev* 2015;115:634-649.
  18. Sessler JL, Kim SK, Gross DE, Lee CH, Kim JS, Lynch VM. Crown-6-calix[4]arene-capped calix[4]pyrrole: an ion-pair receptor for solvent-separated CsF ions. *J Am Chem Soc* 2008;130:13162-13166.
  19. Jadhav VH, Choi W, Lee SS, Lee S, Kim DW. Bis-tert-Alcohol-Functionalized Crown-6-Calix[4]arene: An Organic Promoter for Nucleophilic Fluorination. *Chemistry.* 2016;22:4515-4520.
  20. Loh KP, Bao Q, Eda G, Chhowalla M. Graphene oxide as a chemically tunable platform for optical applications. *Nat Chem* 2010;2:1015-1024.
  21. Sabater S, Mata JA, Peris E. Catalyst enhancement and recyclability by immobilization of metal complexes onto graphene surface by noncovalent interactions. *ACS Catal* 2014;4:2038-2047.
  22. Dougherty DA. Cation-pi interactions in chemistry and biology: a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science* 1996;271:163-168.
  23. Taher A, Lee KC, Han HJ, Kim DW. Pyrene-tagged ionic liquids: separable organic catalysts for SN2 fluorination. *Org Lett* 2017;19:3342-3345.
  24. Shinde SS, Khonde NS, Kumar P. Tri-tert-Butanolamine as an Organic Promoter in Nucleophilic Fluorination. *ChemistrySelect* 2017;2:118-122.