

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2018.4.2.121>

## About naked fluoride

Eunsung Lee<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology, Pohang, 790-784, Republic of Korea

<sup>2</sup> Division of Advanced Materials Science, Pohang University of Science and Technology, Pohang, 790-784, Republic of Korea

### ABSTRACT

Fluoride is one of most important atoms for both clinical and pharmaceutical usage. Associated with such a strong need, <sup>18</sup>F-fluoride has been widely used as an essential radioisotope. The fluoride always suffers from strong solvation effects through strong hydrogen bonding, which reduce the reactivity of fluoride anion. To enhance the reactivity, the concept of naked fluoride was introduced in the fluorination field. In this essay, I will briefly describe the history of naked fluoride concept and development of naked fluoride sources.

**Key Word:** Fluorination, Carbon-fluorine, Nucleophilic Fluorinating Reagents, Catalysis

불소(fluoride)는 많은 분야에서 다양한 용도로 사용되고 있다. 전자친화도가 매우 높기 때문에, 분자에 불소가 도입되면 전자적인 성질을 바꿀 뿐만 아니라, 친유성(lipophilicity)이 높기 때문에 분자의 체내 투과성이 매우 높아져서, 많은 약들이 불소를 포함하고 있다 (1). 또한 탄소-불소 결합은 매우 강하다고 알려져 있기 때문에, 불소는 재료 및 소재 화학에서 신물질 개발을 위해서도 많은 연구가 진행되고 있다 (2). 이렇게 중요한 불소이지만, 실제로 분자에 불소를 도입할 수 있는 방법이 쉬운 일은 아니었다. 왜냐하면, 대부분의 불소 시약이 강한 격자에너지(lattice energy)를 가진 양이온과의 염을 이루고 있거나, 아니면 수소결합을 할 수 있는 극성이 큰 용매 분자들에 의해서 용매화(solvation)가 되어 불소 음이온의 반응성이 매우 낮아지기 때문이다. 따라서 반응성을 높이기 위해서 많은 노력이 진행되었는데, 간단하게는 반응 온도를 매우 높이거나, 새로운 전략이 필요했는데, 그것이 바로 벌거벗은 불소(naked fluoride)를 도입하는 것이었다(3). 따라서 이 에세이에서는 간단하게 벌거벗은 불소의 유래와 이를 도입하고자 하는 노력들을 간략하게 소개하고자 한다(그림 1).

"벌거벗은 불소" 용어는 1974년 Liotta 교수에 의해서 처음으로 도입되었다(4). 크라운 에테르(crown ether)를 이용하여 알칼리 불소(KF)의 용해도를 높이기 위해서 벌거벗은 불소라는 용어를 처음으로 사용하였다. 이는 현재 상 이동 촉매(phase transfer catalyst, PTC)와 비슷한 개념으로, 단순한 SN<sup>2</sup> 반응을 통해서 불소의 반응성을 높인 것을 예시로 보여주었다. 하지만, 벌거벗은 불소라는 용어를 처음 사용했지만, 실제로는 PTC의 효과이지, 벌거벗은 불소의 영향은 아니었다. 이후 1980년대에는 무수(anhydrous) 상태의 암모늄 기반의 불소 시약을 만드는 노력이 시작되면서 벌거벗은 불소들에 대한 연구가 상당히 진행되었다. 1983년 Fry 교수 연구실에서 테트라알킬암모늄 불소(tetraalkylammonium fluoride)를 합성하는 과정에서, 벌거벗은 불소는 매우 불안정하여 호프만 제거 반응(Hofmann elimination)이 일어나서, 합성이 매우 도전적이라는 내용을 기술하였다(5). 이런 부정적인 논문에도 불구하고, 1990년 Christe 교수 연구실에서 무수 테트라메틸암모늄 불소(tetramethylammonium fluoride)를 합성하여, 결정 구조를 비롯한 다양한 분석 방법으로 합성이 성공적으로 이루어 졌음을 보여주었다(6). 이

Received: December 21, 2018/ Revised: December 24, 2018/ Accepted: December 26, 2018

**Corresponding Author :** Eunsung Lee, Department of Chemistry, Pohang University of Science and Technology, Pohang, 790-784, Republic of Korea, Tel: +82-54-279-2111, Fax: +82-54-279-8129, E-mail: eslee@postech.ac.kr

Copyright©2018 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

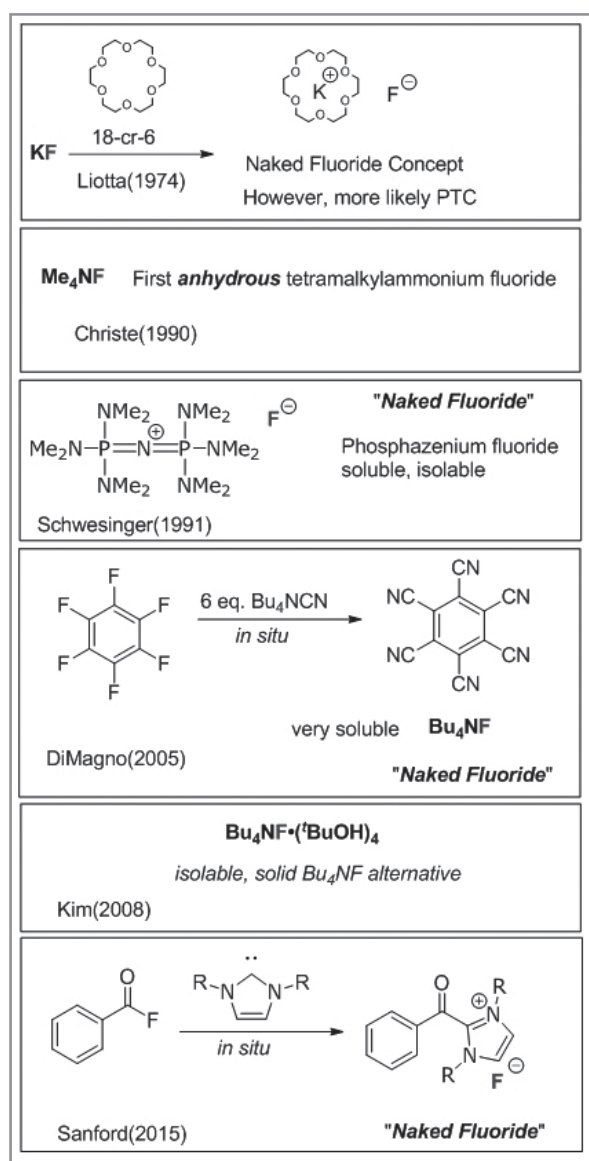


Figure 1. 벌거벗은 불소의 역사 및 대표적인 예시들

는 최초의 무수 테트라알킬암모늄 불소로서 호프만 제거 반응을 할 수 없는 알킬 암모늄의 경우 벌거벗은 불소를 도입할 수 있다는 예시를 보여 주었다. 그럼에도 불구하고, 무수 테트라메틸암모늄 불소의 용해도는 좋지 않기 때문에, 진정한 의미의 벌거벗은 불소라고 표현하기에는 논란의 여지가 있었다. 그 다음해 Schwesinger 그룹에서 포스파제늄(phosphazene) 불소를 고체 상태로 얻는데 성공하였고, 이산화 철( $\text{FeS}_2$ )을 첨가제로 사용하여 결정구조 또한 밝혔다(7). 테트라플루오로보레이트( $\text{BF}_4^-$ ) 음이온을 불소 하에서 열

분해를 시켜서 포스파제늄(phosphazene) 불소를 합성하였는데, 이는 일종의 샌드마이어(Sandmeyer) 반응을 통해서 테트라플루오로보레이트 염의 열분해로 플로로벤젠을 합성하는 것과 비슷한 양상을 보이고 있다(메커니즘이 같다는 것은 아님). 비록 이것이 고체 상태의 벌거벗은 불소라고 할 수는 있지만, 다른 분석 자료가 부족하고, 이 시약을 활용한 반응들에 대한 보고가 많지 않은 것을 생각한다면, 아마도 합성이 논문에 나와 있는 것 보다는 훨씬 까다로운 것으로 보인다. 실제로 논문에서는 수십 그램 용량으로 합성되어 있는데, 아마도 합성이 수월하다면 상용화도 가능해 보이지만, 아직까지는 상용화 되지 않았다.

이후 친전자성 불소 시약의 발전과 함께, 전이금속을 이용하여 불소화 시키는 연구가 상당히 많은 진척이 있었지만, 벌거벗은 불소에 대한 연구는 2005년까지 뚜렷한 성과가 없었다. 2005년 DiMagno 그룹에서 최초로 무수 테트라부틸암모늄 불소 시약을 성공적으로 합성하였다(8). 이 테트라부틸암모늄 불소는 다이메틸설폭사이드(DMSO), 아세트나이트릴(MeCN), 테트라하이드로 퓨란(THF)과 같은 유기 용매에 매우 용해도가 좋아서, 매우 높은 농도로 무수 불소 시약을 제공하기 때문에 진정한 의미의 벌거벗은 불소라고 할 수 있다. 합성을 위해서 헥사플루오르벤젠(hexafluorobenzene)에 무수의 테트라부틸암모늄 시아나이드(cyanide) 염을 위의 용매들(DMSO, MeCN, or THF) 속에서 반응을 보내면, 시아나이드의  $\text{S}_\text{N}Ar$  반응이 일어나면서 헥사시아노벤젠(hexacyanobenzene)과 테트라부틸암모늄 불소가 반응 내에서(in situ) 생성된다. 이 반응에 수분이 존재하면 수분도 헥사플루오르벤젠과 반응을 하여 궁극적으로는 수분이 없는 벌거벗은 불소를 생성할 수 있게 된다. 다만, 고체 상태로 얻게 되면 호프만 제거 반응이 일어나서 안정하지 못하고, 천천히 시약이 붕괴되기 때문에, 만들어서 바로 사용해야 한다는 단점이 있지만, 용해도가 매우 좋은 벌거벗은 불소를 최초로 합성한 사례라고 할 수 있다.

2008년 김동욱 교수 연구실에서는 위의 테트라부틸암모늄 불소를 tert-부탄올(tert-butanol)을 이용하여 최초로 고체화 시킨 예를 보고 하였다(9). 비록 알코올의 양성자에 의한 안정화를 통해서 고체화를 시킬 수가 있었기 때문에, 벌거벗은 불소라고 할 수는 없지만, DiMagno 그룹에서 보고된 테트라부틸암모늄 불소와 비슷한 반응성을 보이면서도 고체화 시킬 수 있기 때문에 실용적인 측면에서 매우 좋은 예

시라고 보인다.

최근에는 Sanford 그룹에서 벌거벗은 불소를 접근하기 위해서 많은 연구를 진행하였다(10). 특히 이제까지 대부분 테트라알킬암모늄 불소에 대한 연구가 이루어졌는데, 2015년 Sanford 그룹은 질소-헤테로고리 카빈(N-heterocyclic carbene)의 친핵성을 이용하여 벤조일 불소(benzoyl fluoride)와의 반응성을 통해서 무수 아실 아조늄(acyl azolium) 불소를 합성하였다. 이 역시 고체 형태로 분리하는 것은 실패하였지만, 테트라알킬암모늄을 벗어난 용해도가 높은 벌거벗은 불소의 합성이라는 것에 의의가 있다. 이 그룹은 이후 다양한 형태의 불소가 포함된 친전자체(electrophiles)로부터 다양한 종류의 용해도가 높은 벌거벗은 불소를 합성하였고, 이를 다양한 불소가 포함된 분자들의 합성에 응용하고 있다(11).

이번 에세이를 통해서 벌거벗은 불소에 대한 이야기를 해 보았다. 처음에 이야기 했지만, 벌거벗은 불소는 존재하지 않지만, 이러한 개념은 불소화 반응의 발전에 크나큰 영향을 미쳤다. 그럼에도 불구하고 아직까지 안정하고, 실용성 있는 고체 상태의 벌거벗은 불소는 합성된 적이 없다. 따라서 이에 대한 연구는 계속 진행되어야 하겠다.

## References

- (a) Wang J, Sánchez-Roselló M, Aceña JL, del Pozo C, Sorochinsky AE, Fustero S, Soloshonok VA, Liu H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011). *Chem Rev* 2014;114:2432-2506. (b) Ilardi EA, Vitaku E, Njardarson JT. Data-mining for sulfur and fluorine: an evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery. *J Med Chem* 2014;57:2832-2842. (c) Jeschke P. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *ChemBioChem* 2004;5:570-589.
- O'Hagan D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem Soc Rev* 2008;37:308-319.
- Konrad S. Does the Naked Fluoride Ion Exist? *Angew Chem Int Ed* 1992;31:292-293.
- Liotta CL, Harris HP. The Chemistry of "Naked" Anions. I. Reactions of the 18-Crown-6 Complex of Potassium Fluoride with Organic Substrates in Aprotic Organic Solvents. *J Am Chem Soc* 1974;96:2250-2252.
- Sharma RK, Fry JL. Instability of Anhydrous Tetra-n-alkylammonium Fluorides. *J Org Chem* 1983;48:2112-2114.
- Christe KO, Wilson WW, Wilson RD, Bau R, Feng JA. Syntheses, Properties, and Structures of Anhydrous Tetramethylammonium Fluoride and Its 1 : 1 Adduct with trans-3-Amino-2-butenenitrile. *J Am Chem Soc* 1990;112:7619-7625.
- Schwesinger R, Link R, Thiele G, Rotter H, Honert D, Limbach HH, Miinnle F. Stable Phosphazanium Ions in Synthesis-an Easily Accessible, Extremely Reactive "Naked" Fluoride Salt? *Angew Chem Int Ed* 1991;30:1372-1375.
- (a) Sun H, DiMugno SG. Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride. *J Am Chem Soc* 2005;127:2050-2051. (b) Sun H, DiMugno SG. Room-Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination: Experimental and Theoretical Studies. *Angew Chem Int Ed* 2006;45:2720-2725. (c) Sun H, DiMugno SG. Fluoride relay: a new concept for the rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF. *Chem Commun* 2007;5:528-529.
- KimDW, JeongHJ, LimST, SohnMH. Tetrabutylammonium Tetra(tert-Butyl Alcohol)-Coordinated Fluoride as a Facile Fluoride Source. *Angew Chem Int Ed* 2008;47:8404-8406.
- Ryan SJ, Schimler SD, Bland DC, Sanford MS. Acyl Azolium Fluorides for Room Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination of Chloro- and Nitroarenes. *Org Lett* 2015;17:1866-1869.
- Cismesia MA, Ryan SJ, Bland DC, Sanford MS. Multiple Approaches to the In Situ Generation of Anhydrous Tetraalkylammonium Fluoride Salts for SNAr Fluorination Reactions. *J Org Chem* 2017;82:5020-5026.