

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.1.22>

# Organometallic fluorine-18 bonds in $^{18}\text{F}$ -radiochemistry

Joong-Hyun Chun<sup>1\*</sup>, Minju Lee<sup>1</sup>, Sungwon Jun<sup>1</sup>, Jeongmin Son<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Republic of Korea

## ABSTRACT

Fluorine-18 is by far the most widely exploited radionuclide in PET (positron emission tomography) radiochemistry. The physical half-life of fluorine-18 allows for chemical manipulation within a restricted timeframe, and cyclotron-produced fluoride ion has been widely applied in aliphatic and aromatic nucleophilic radiofluorinations to produce a variety of established radiotracers. Radiotracers have become more structurally complicated to address diverse targets in physiobiological systems. There is therefore an unmet need to complement traditional C- $^{18}\text{F}$  bond-forming radiofluorination with new and efficient radiolabeling techniques to tackle the myriad of possible chemical environments. This review discusses recent advances in organometallic fluorine-18 bond creation in  $^{18}\text{F}$ -radiochemistry. Although not widely employed, new radiolabeling strategies for constructing boron- $^{18}\text{F}$ , silicon- $^{18}\text{F}$ , aluminum- $^{18}\text{F}$ , and other metal- $^{18}\text{F}$  bonds are described in view of their potential use in the development of novel radiopharmaceuticals.

**Key Word:** Fluorine-18, Organometallic bond, Radiolabeling, Radiopharmaceutical, PET

## Introduction

불소-18을 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)에 사용하기 위한 다양한 표지 방법은 지속적으로 연구되어 왔다. 비교적 작은 에너지로 운용할 수 있는 소형 사이클로트론(8~18 MeV)의 보급이 보편화 됨에 따라, 사이클로트론에서 생산된 불소-18을 표지한 새로운 방사성의약품이 많이 소개되었다. 탄소에 공유결합 되어 있는 불소의 경우, 일반적으로는 수소 원자 보다는 크고, -OH(hydroxyl-) 보다는 적은 것으로 알려져 있다. 이러한 불소의 도입이 대사 안정성(metabolic stability)를 높이고, 높은 전기음성도와 이와 연관된 화학적인 반응성(예를 들면,  $\text{pK}_a$ , 친지질도(lipophilicity), 수소 결합 형성 능력 등)를 변화시켜, 생체내 화학적 특성을 변화시키는 것으로 알려져 있다[1]. PET 분자영상

연구의 경우, 불소-18을 분자 내에 도입함으로써 얻어지는 많은 장점이 있어, 의료용 사이클로트론에서 생산되는 반감기가 짧은 다른 핵종들(예를 들어, carbon-11, nitrogen-13, oxygen-15)에 비해 많은 연구가 진행되었다. 지난 종설에서 소개된 바와 같이 방향족 고리에 불소(aromatic radiofluorination)를 도입하는 방법 외에도 [2], 지방족 화합물의 불소-18을 표지하는 방법(aliphatic radiofluorination)도 지속적으로 연구되고 있으며[3], 이를 반영한 새로운 방사성의약품들이 계속 소개되고 있다. 불소-18 표지를 이용한 방사성의약품 개발의 경우, 화학적으로 안정한 탄소-불소 공유결합을 형성하는 방법을 개발하는데 대부분의 많은 연구가 진행되어 왔다. 반감기가 110분 정도 불소-18 방사성추적자의 경우, 일반적으로 주어진 한 반감기 내에 합성 과정을 마치는 것이 이상적이므로, 이 시간 안에 사이클로트론에서 생성된 [ $^{18}\text{F}$ ]

Received: June 07, 2021 / Revised: June 23, 2021 / Accepted: June 28, 2021

Corresponding Author: Joong-Hyun Chun, Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea, Tel: +82-2-2228-2348, Fax: +82-2-2227-8354, E-mail: jchun@yuhs.ac

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

fluoride ion을 이용한 친핵성 불소-18 치환반응의 개발이 주류를 이루고 있다.

하지만 새로 소개되는 방사성의약품의 구조가 점점 복잡 다변화하고 거대한 생체분자가 PET 영상 연구에 쓰이기 시작하면서, 킬레이터(chelator)나 보결그룹(prosthetic group)을 표지하여 이용하는 새로운 불소-18 표지법이 함께 개발되어 왔으며[4], 이에 따라 복잡한 화학적 환경을 가지는 새로운 방사성의약품들을 효율적으로 표지하고자 하는 방법에 대한 연구도 지속적으로 이루어져 왔다[5]. 일반적으로 현재 가장 많이 사용되고 있는 방법은 아마도 사이클로트론에서 생산된 수화된 불소-18 음이온을 이용한 친핵성 불소화 반응일 것이다. 초창기  $^{18}\text{F}$ -FDG의 경우, Tri-*O*-acetyl-D-glucal을 전구체로 이용해 친전자성 불소화 첨가 반응을 통하여 합성하였다. 친전자성 불소 첨가 반응의 경우, 기체 상태의  $^{18}\text{F}$   $\text{F}_2$ 를 이용해야 하기 때문에  $\text{F}_2$ 를 잘 생산할 수 있는 특화된 생산 시설이 필요하고, 또한 담체(carrier-added)로써  $\text{F}_2$  기체를 사용하기 때문에 표지된 화합물의 높은 비방사능(molar activity)을 기대하기는 어려운 방법이다. 친전자성 반응을 이용하기 위해서,  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  외에도,  $^{18}\text{F}\text{XeF}_2$ ,  $^{18}\text{F}$ acetyl hypofluoride ( $^{18}\text{F}\text{FOAc}$ ),  $^{18}\text{F}$ perchloryl fluoride,  $^{18}\text{F}$ trifluoromethyl hypofluorite,  $^{18}\text{F}$ NFSI(*N*-fluorobenzenesulfonimide),  $^{18}\text{F}$ SelectFluor

등의 불소화제(electrophilic radiofluorinating agent)들이 개발되기도 하였으나, 널리 사용되지는 않고 있다. 그 이후, mannose triflate 전구체가 소개되고, cryptand를 이용한 친핵성 불소화 반응을 이용함으로써 효율적이고 높은 방사화학적 수율로  $^{18}\text{F}$ -FDG를 합성할 수 있는 길이 열리게 되었다(Figure 1) [6]. 현재 가장 널리 사용되고 있는  $^{18}\text{F}$ -FDG와 같은 지방족(aliphatic) 화합물의 경우, 효율적인 친핵성 치환 불소화반응 방법으로 표지하는 방법이 잘 정립되어 있으나[7],  $^{18}\text{F}$ -FDG를 제외한 다른 지방족 방사성추적자에서 알킬 그룹에 표지된 불소-18 이생체내 글루타치온(glutathione-S-transferase)과 같은 효소에 의해 탈불소화(defluorination)가 생기는 현상이 종종 보고되고 있다[8].

이러한 단점을 극복하기 위해, 탄소-불소의 결합력이 강한 방향족 고리화합물에 친핵성불소화 반응으로 불소-18을 도입하는 방법이 꾸준히 연구되고 있다. 불소-18을 표지하기 위한 또 다른 한 방법으로써 Halex exchange와 비슷한  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$  동위 원소 교환 반응( $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$  isotopic exchange, IEX)이 있다. 이러한 동위원소 교환 반응의 경우, 불소-18으로 표지된 방사성추적자의 비방사능이 사용하는 전구체의 양에 직접적으로 영향을 받는다는 단점이 있으나, 불소-19을 포함하고 있는 개발된 의약품의 약동학적 파라미터 등이 이미 알려져 있는 신약후

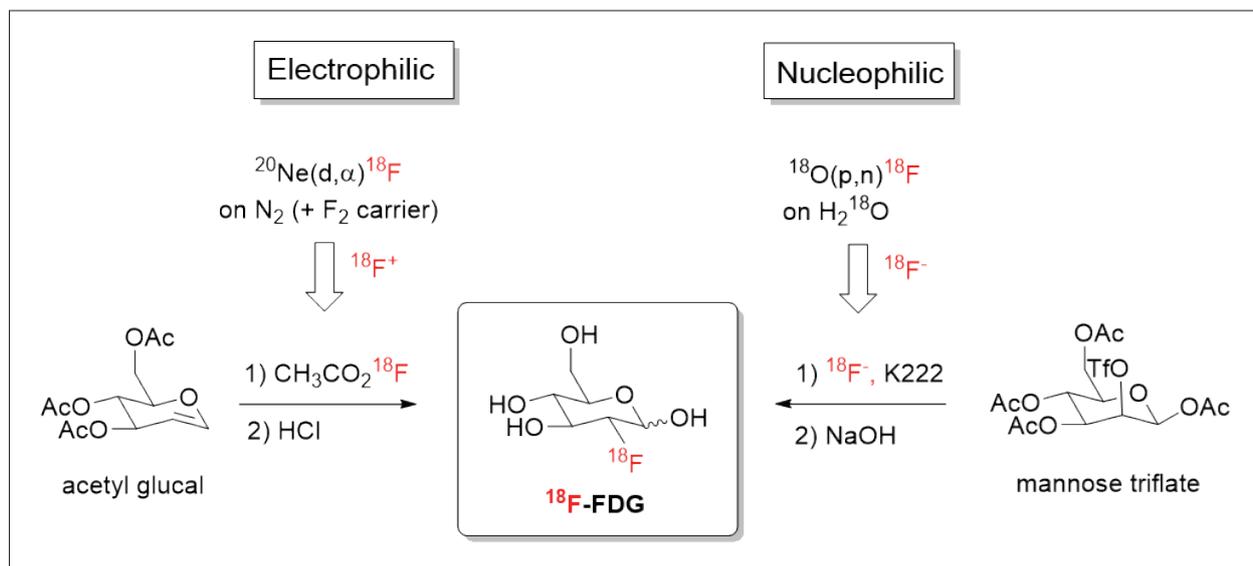


Figure 1. Electrophilic vs. nucleophilic route to  $^{18}\text{F}$ FDG.

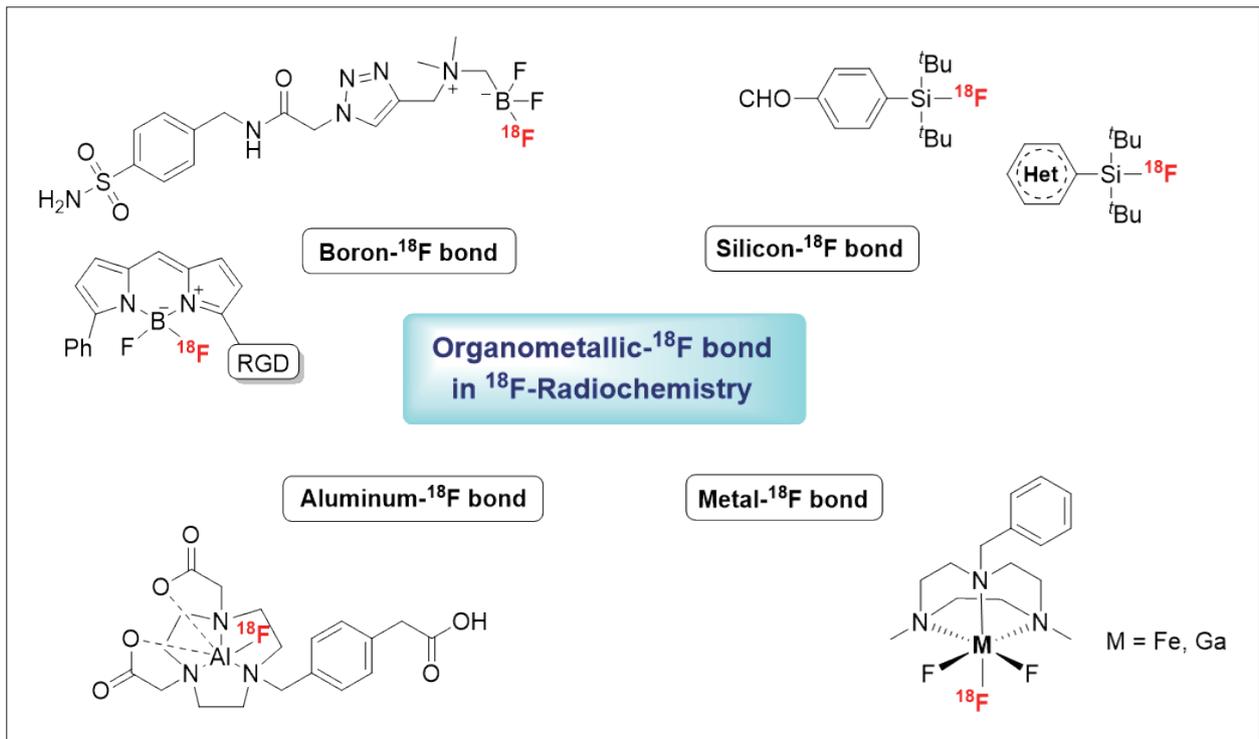


Figure 2. Various  $^{18}\text{F}$ -organometallic bonds in  $^{18}\text{F}$ -radiochemistry.

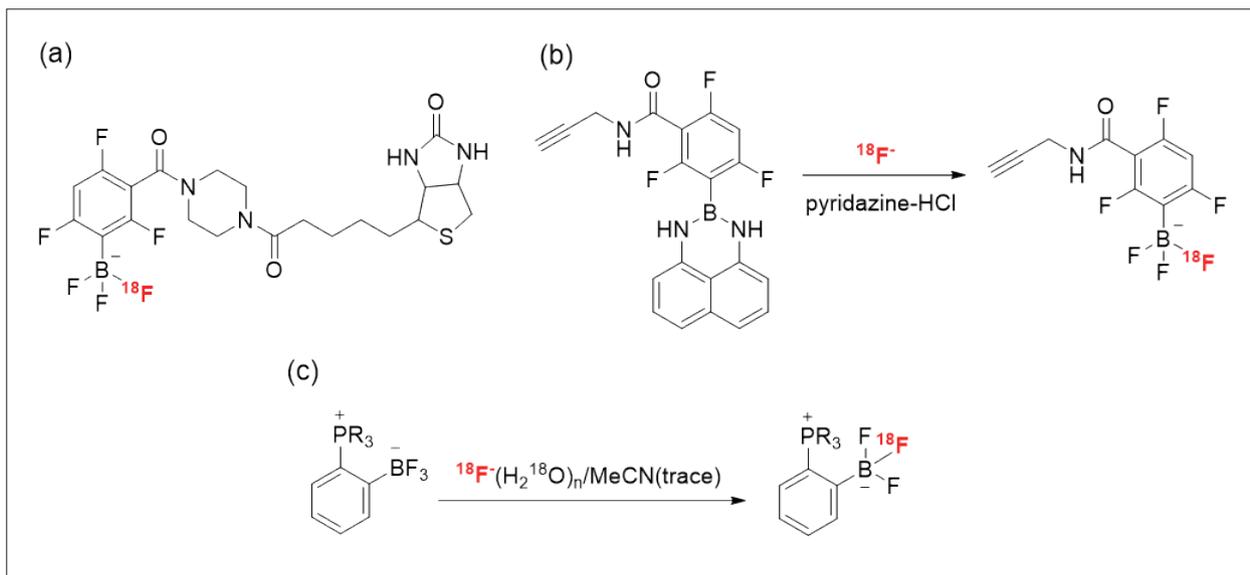
보물질과 같이, 높은 비방사능을 필요로 하지 않는 방사성 의약품에 적용할 수 있으며, 표지 전구체를 별도로 합성하고, 또 그에 상응하는 표지 방법을 따로 개발할 필요가 없어 개발 중인 화합물 라이브러리의 효용성을 빠른 시간 안에 스크리닝 할 수 있는 유용한 방법이기도 하다. 특히, 최근에는 불소-18 음이온을 이용하여 유기금속-불소 결합을 형성하는 방법이 소개되고 있고, 유기금속결합을 가지는 방사성추적자나, 또는 킬레이터(chelator), 결합분자(linker) 등을 이용한 여러 가지 방사성화합물의 합성에 지속적으로 도입되고 있다(Figure 2).

본 종설에서는 기존에 널리 알려진 지방족, 방향족 탄소-불소-18 결합을 형성하는 표지방법 외에, 유기금속원소와 불소-18을 결합을 형성하는 반응을 소개하여 새로 개발되는 복잡한 방사성의약품을 합성하는데 적용할 수 있는 방법을 소개하고자 한다.

### 1. Boron- $^{18}\text{F}$ 유기금속결합의 형성

불소 원자의 경우, 불소와 열역학적으로 안정적인 유기

금속결합을 형성하는 것으로 알려져 있으며, 특히 유기금속 붕소 화합물은 유기화학에 있어서 여러 가지 짝지음반응(coupling reaction)에 쓰이는 화합물로 알려져 있다 [9]. 유기화학분야에서의 전통적인 유용성 외에도 최근 방사화학분야에서는 다양한 방향족 불소-18 화합물을 합성하는 효율적인 전구체로서 유기붕소화합물을 사용하고 있다. 잠깐 언급한 대로 이러한 boronic acid와 boronic (pinacol) ester 형태의 유기붕소 전구체는 이미 합성 방법론이 잘 정립되어 있고 물이나 산소에 안정한 화합물들이 많아 방향족 고리를 포함한 새로운 방사성추적자를 개발하는데 자주 쓰인다[10]. 효율적인 coupling agent로서의 유기붕소화합물의 개발이 계속 소개되는 가운데, 물과 공기에 안정한 potassium organotrifluoroborates 화합물들이 각광을 받게 되었는데[11], 수화된 불소-18 음이온을 이용한 표지 가능성이 이 분야에 대한 연구를 촉발시키는 계기가 되었다. 이러한 장점들은 붕소화합물을 보결 그룹(prosthetic group)으로 이용한 biotinylated [ $^{18}\text{F}$ ]-*p*-aminophenyltrifluoroborate를 표지하기 위한 전구체를 소개하였다(Figure 3, (a)) [12]. 연이어



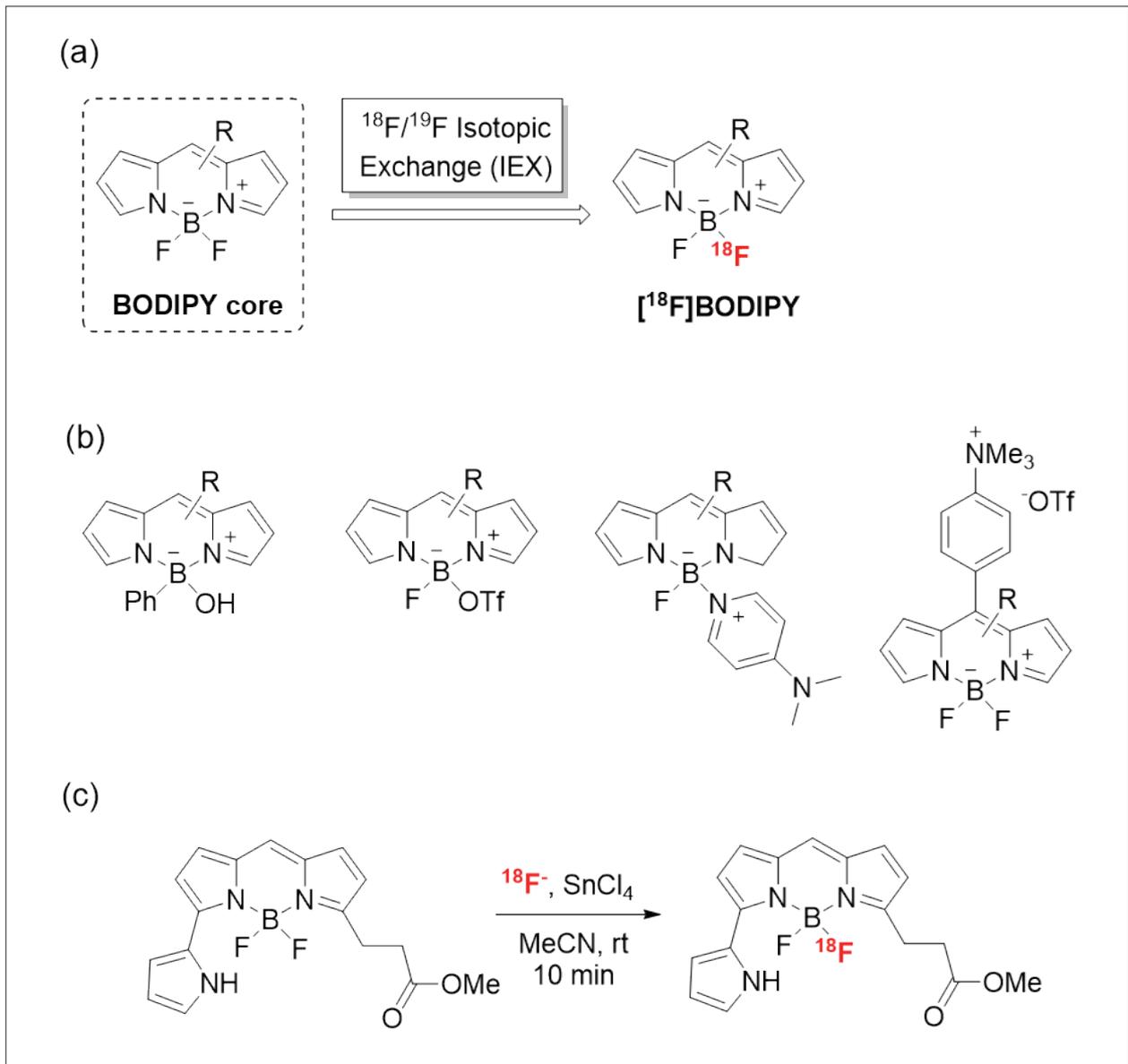
**Figure 3.** (a) Biotinylated [ $^{18}\text{F}$ ]aryltrifluoroborate, (b) [ $^{18}\text{F}$ ]Aryltrifluoroborate from protected borimidine, (c) Radiosynthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]phosphoniumtrifluoroborate in hydrous organic media.

piperazine이 콘쥬게이션된 tetraphenylpinacolyl boronic ester를 이용하여,  $^{18}\text{F}$ 가 표지된 biotinyl- $^{18}\text{F}$ aryltrifluoroborate의 합성을 보고하였으며 체내에서 탈불소반응이 일어나지 않고 안정하여 PET 영상을 얻기에 적합하다는 것을 보여 주었다 동물 실험을 위한 large scale [ $^{18}\text{F}$ ]aryltrifluoroborate analogue의 경우, 사이클로트론에서 만들어진 수화된 불소-18 음이온과 담체(carrier)인  $\text{KHF}_2$ (potassium bifluoride)와 혼합하여 [ $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ ] $\text{KHF}_2$ 를 만든 뒤, 해당 arylboronate를 DMF(N,N-dimethylformamide)에 녹여 pH 3~4, 41 °C에서 160 분간 반응시켜 표지하였다[13]. 이 방법의 특징은 수용상의 불소-18을 이용하여, [ $^{18}\text{F}$ ]trifluoroborate를 높은 방사화학적 수율로 표지 할 수 있다는데 있다. 여기에 포함된 유기불소-불소-18 결합은 생체 내에서 PET 영상을 얻기에 충분히 안정하며, B- $^{18}\text{F}$  결합이 끊어짐으로써  $^{18}\text{F}$ 가 섭취되는 탈불소화 현상은 관찰되지 않았다.

같은 그룹에서 1,8-diaminonaphthalene 보호기를 이용한 borimidine 화합물의 B- $^{18}\text{F}$  결합형성 반응을 보고하였는데, one-pot으로 행해진 이 반응에서 protected borimidine에 있는 alkyne group은 연이은 click 반응에 이용하는 보결그룹으로 사용하였다. B- $^{18}\text{F}$  그룹을 가지고 있는 보결 그룹을 RGD 펩타

이드를 표지하는 단위체로 사용하여, 30분만에 실온에서 30%의 방사화학적수율(radiochemical yield, RCY)로 합성함으로써, B- $^{18}\text{F}$  결합을 가진 생체거대분자도 효율적으로 표지하였다(Figure 3, (b)) [14]. 이러한 [ $^{18}\text{F}$ ]trifluoroborate의 합성은  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  동위원소 교환 반응(isotopic exchange)으로도 만들 수 있다는 예도 보고되었는데, Gabbaï 그룹은 쌍성이온인 (zwitterion) [ $^{18}\text{F}$ ]phosphonium-trifluoroborate을 합성하는데 동위원소 교환 반응을 사용하였다. 그들은 pH 가 1.5~3 정도인 산성 조건에서 다양한 phosphonium 전구체와 사이클로트론에서 생성된 수화된 상태의 [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride ion을 이용하여, 실온에서 높은 RCY (> 85 %)로 합성하였다[15]. MeCN(acetonitrile)과 혼합 수용액 상에서 행해진 이 반응은 가수분해 조건에서도 안정적인 B- $^{18}\text{F}$  결합을 형성할 수 있음을 보여준다(Figure 3, (c)).

또 널리 연구되는 유기금속 B- $^{18}\text{F}$  결합 형성의 예는 불소이온 감지 및 형광물질로 널리 알려진 BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene, boron-dipyromethene)에서 찾을 수 있다. BODIPY의 경우, 분자 내에 boron difluoride group ( $\text{BF}_2$ ) 이 존재하고 있어서 PET 영상뿐만 아니라 fluorescent imaging을 얻을 수 있는 분자로 쓰일 수 있는 가능성이



**Figure 4.** (a) Core structure of BODIPY for dual imaging modality, (b) Precursors for [<sup>18</sup>F]BODIPY derivatives (c) Blood-brain barrier permeable <sup>18</sup>F-radiotracer having BODIPY skeleton.

있다(Figure 4, (a)) [16]. Gabbaï 및 Weissleder 그룹은 각각 동위원소 교환 반응(isotopic exchange)에 의한 마지막 단계 불소-18 표지법을 이용하여 두 가지 이미징 방법(dual imaging modality)으로 영상을 얻을 수 있는 B-<sup>18</sup>F를 포함하고 있는 BODIPY 화합물을 소개하였다[17]. 직접적인 <sup>19</sup>F/<sup>18</sup>F 동위원소 교환반응 외에도 boron difluoride group (BF<sub>2</sub>)에 있는 불소 중 하나를 이탈기로 바꾸어 표지하는 방법도 소개하였으며, 혼

합 수용액 용매에 BODIPY의 용해도를 증가 시키기 위해, trimethylammonium 그룹을 도입한 BODIPY 전구체도 소개하였다(Figure 4, (b)) [18]. 생체거대분자인 펩타이드나 BODIPY를 포함하는 보결 그룹을 이용한 불소-18을 표지하는 것과는 별도로, 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier)를 효과적으로 통과하며, PET/optical hybrid 이미지를 얻을 수 있는 BODIPY dye도 보고하였다(Figure 4, (c)) [19].

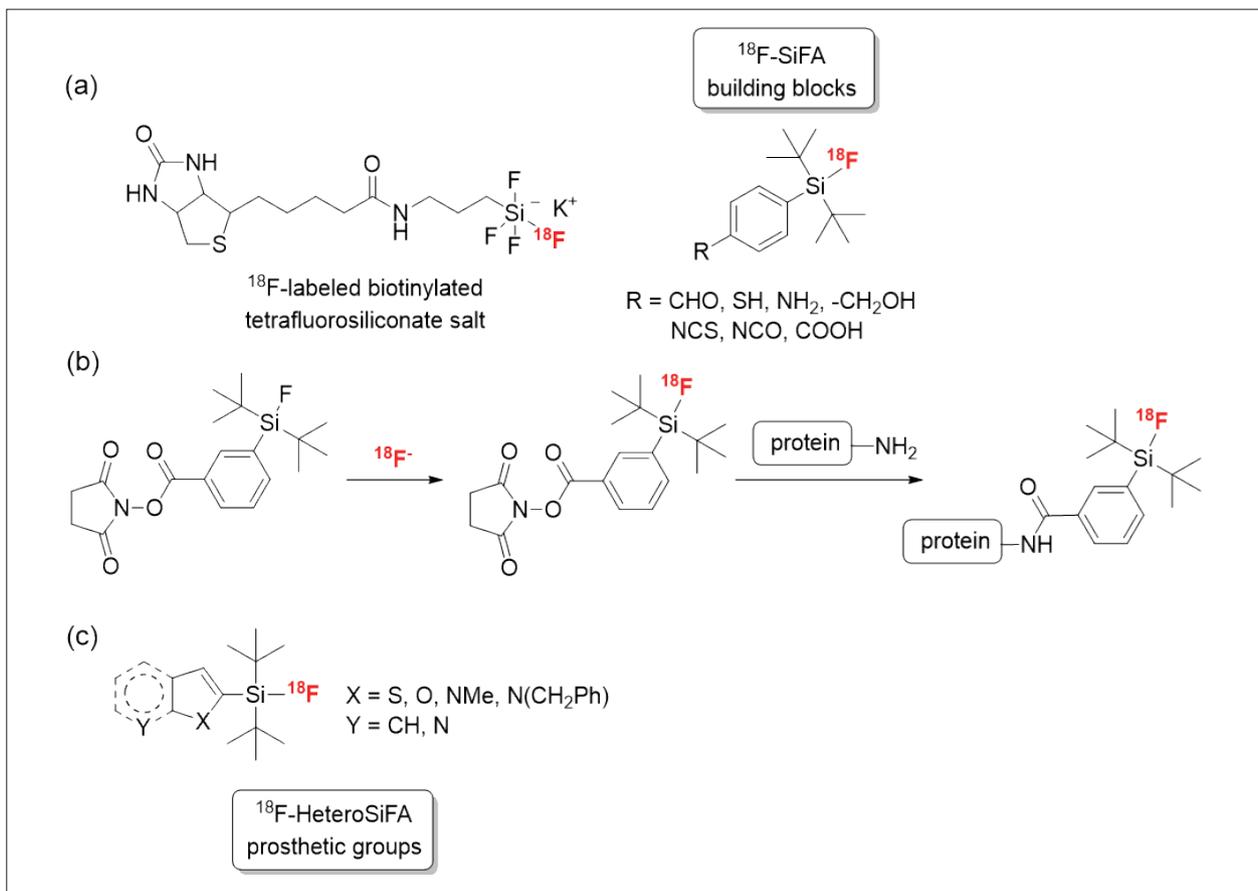
## 2. Silicon-<sup>18</sup>F 유기금속결합의 형성

최근 들어 실리콘을 이용한 불소-18 표지 방법도 다른 금속-불소 결합을 포함하는 화합물과 마찬가지로 지속적으로 개발되고 있다. 유기규소-불소 화합물의 경우, 결합에너지가 570 kJ mol<sup>-1</sup>로써 탄소-불소 공유결합 에너지(480 kJ mol<sup>-1</sup>)보다 높지만, Si-F 결합은 쉽게 가수분해되며 이로 인해 불소-18 음이온이 떨어져 나가는 단점이 있다. 이러한 현상은 Rosenthal 등에 의해 <sup>18</sup>F를 이용해 표지한 [<sup>18</sup>F]fluorotrimethylsilane이 소동물(rat)에 섭취된 후 많은 양이 생체 내에서 가수분해되며, 그 결과로 떨어져 나간 많은 양의 <sup>18</sup>F가 뼈에 섭취되어 fluoroapatite를 생성함을 확인하였다[20]. 넓은 pH 범위에서 쉽게 일어나는 가수분해에 약한 단점을 보완하고, 약 염기성 범위에서 안정성이 보장되며 생체 내에서 안정한 Si-<sup>18</sup>F 결합을 찾기 위해 알릴(aryl)기나 입체적으로 덩치가 큰 tert-butyl 같은 작용기를 직접 실리콘 원자에 도입한 구조가 개발되었다. Si-<sup>18</sup>F 결합을 형성하기 위한 표지방법으로는 triethoxysilane 전구체를 사용한 [<sup>18</sup>F]tetrafluorosilicates 염을 생성하는 반응과, 앞 부분의 B-<sup>18</sup>F 형성 표지반응에 쓰인 것과 같은 동위원소 교환 반응(isotopic exchange)을 이용한 표지법이 있으며, 수용상에서 불소-18의 표지가 용이하다는 점도 boron <sup>18</sup>F-radiochemistry와 매우 유사하다[12]. 이 중에서 실리콘 중심에서 일어나는 <sup>19</sup>F/<sup>18</sup>F 교환반응은 간단하면서도 매우 효율적으로 일어나는 것으로 알려져 있어, 이에 대한 연구가 많이 진행되었으며, Si-<sup>18</sup>F 결합을 형성하는 주요한 방법으로 사용되고 있다. 일반적으로 복잡한 생체고분자에 <sup>18</sup>F를 도입하기 위해서, 보결그룹을 먼저 합성하고, 다양한 콘주게이션 방법을 이용하여 마지막으로 생체분자에 동위원소를 도입하는 과정이 널리 사용되고 있는데, Si-<sup>18</sup>F 결합형성을 위한 동위원소교환 반응의 경우, sp<sup>2</sup>나 sp<sup>3</sup> 탄소 골격에 불소-18을 도입하는 것과는 달리, 매우 온화한 조건 즉, 낮은 온도, 수용성 용매 등에 영향을 적게 받아 불소를 도입했을 때, 비방사능이 낮아질 수 있는 단점에도 불구하고 많이 이용되고 있다. 이러한 <sup>19</sup>F/<sup>18</sup>F 교환반응은 들은 덩치가 큰 알킬 그룹을 도입한 trialkylfluorosilane 전구체를 이용한 불소 표지반응에서 유용성이 증명되었다. tert-butyl 그룹이 phenyl

ring에 도입된 silane 화합물의 경우, 실온에서 15분 정도의 시간에 효과적으로 불소-18을 도입할 수 있었다[21]. 흔히 높은 비방사능을 얻기 위한 무담체(no-carrier-added) 불소화 반응과는 달리, fluorine이 포함된 전구체(exogenous fluorinated precursor)를 사용하기 때문에 표지 후 불소-18과 불소-19의 분리가 어려울 것이라는 우려에도, 적은 전구체를 사용하여 30 GBq μmol<sup>-1</sup> 이상의 비방사능으로 불소-18을 쉽게 표지 할 수 있다는 사실을 보고 되었다. 이러한 장점을 고려할 때, 비방사능이 방사성의약품 개발의 중요한 인자가 아니거나 신약개발에 있어 PET imaging을 이용한 화합물의 유용성을 빠르게 스크리닝 하여 전체적인 go/no-go 결정을 하는데 도움을 줄 수 있는 방법이다. 이 방법은 SiFA (Silicon-Fluoride-Acceptor) radiochemistry로 자리 잡았으며, 여러 가지 종류의 SiFA 합성 단위체들이 개발되어 SiFA-TATE 같은 형태에 <sup>18</sup>F를 도입하는 방법이 꾸준히 개발되고 있다(Figure 5, (a)) [22]. 펩타이드 같은 생체거대분자를 표지하기 위한 또 다른 방법으로 <sup>18</sup>F-SFB (*N*-succinimidyl-4-<sup>18</sup>Ffluorobenzoate)와 비슷한 <sup>18</sup>F-SiFB (*N*-Succinimidyl 3-(di-tert-butyl<sup>18</sup>Ffluorosilyl)benzoate)도 단백질이나 펩타이드를 직접적으로 표지하는 데 사용되고 있다(Figure 5, (b)) [23]. 최근에는 소개된 같은 계열의 방사화학적 표지법으로는 Murphy 그룹에서 소개한 HetSiFA 방법이 있으며, silicon과 N-, O- 원자를 포함하는 헤테로고리의 HetSiFA를 만들어, 높은 방사화학적 수율로 표지될 수 있음을 보여 주어 향후 생체거대분자나 나노입자 등에 불소-18을 도입할 수 있는 응용 가능성을 열어 두었다(Figure 5, (c)) [24].

## 3. Aluminum-<sup>18</sup>F 유기금속결합의 형성

알루미늄-불소-18 결합도 PET radiochemistry 사용되는 한 방법이다. 불소의 경우 금속에 리간드 형태로 결합을 이루고 있는 경우가 많고, 특히 알루미늄(Al<sup>3+</sup>)의 경우, 알루미늄 합금(aluminum alloy) 같은 소재에서 다른 금속과 높은 에너지로 결합되어 있는 경우가 많다. Al-<sup>18</sup>F 결합을 가지는 방사성의약품의 경우, 앞의 보란이나 실리콘의 경우와 달리 산성 조건하에서 'Al-<sup>18</sup>F complex'

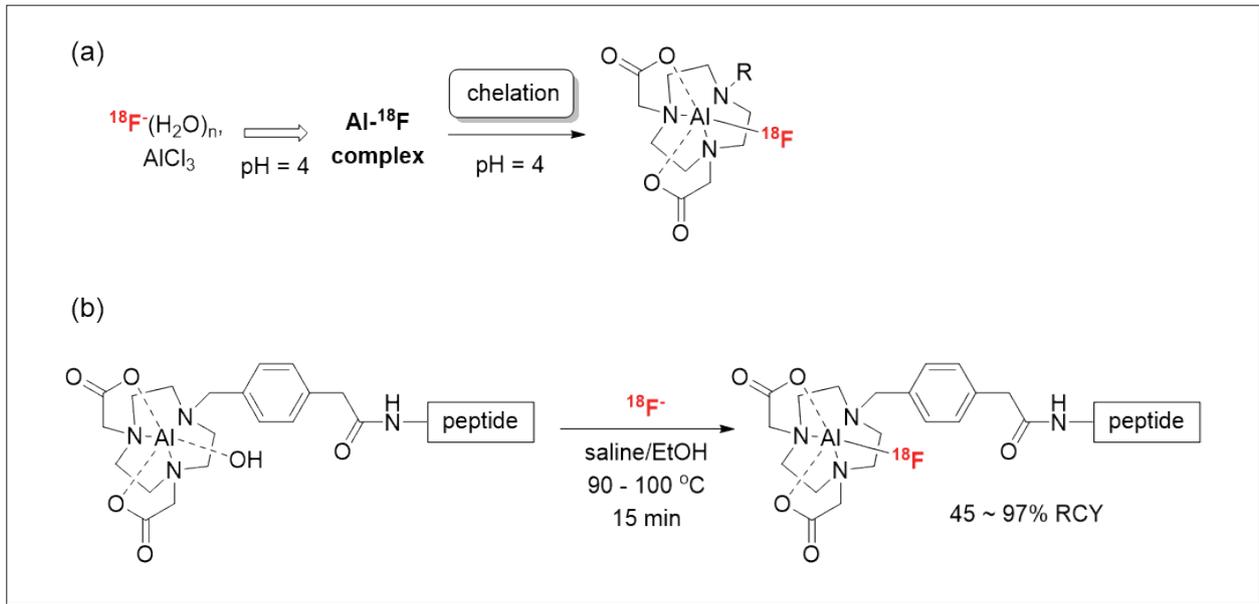


**Figure 5.** (a) Silicon- $^{18}\text{F}$  bond to construct radioactive organometallic bond, (b) Radiosynthesis of  $^{18}\text{F}$ SiFB via  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$  isotopic exchange (IEX), followed by concomitant bioconjugation with protein, (c)  $^{18}\text{F}$ Hetero-SiFA prosthetic group for application in  $^{18}\text{F}$ -radiochemistry.

를 먼저 형성하고,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$ 와 킬레이터 사이에 콘주게이션을 형성하여 다양한 생체분자에  $^{18}\text{F}$ -유기금속결합을 도입하는 방식이 주류를 이루고 있다(Figure 6, (a)) [25]. 이러한 킬레이션 방법이 수용상에서 행해질 수 있다는 점은, protein이나 peptide를 온화한 조건에서 표지하여 PET 영상을 얻는데 큰 장점이 된다.

$^{18}\text{F}$ 와  $\text{AlCl}_3$ 의 반응에 의해 얻어진  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  complex를 효율적으로 킬레이션 시키기 위해 다양한 chelator들이 소개되었는데, 대표적으로 DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid), NOTA (2,2',2''-(1,4,7-triazanone-1,4,7-triyl)triacetate), NODA (1,4,7-triazacyclononane-1,4-diacetate), NETA (2,2'-(2-(4,7-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazanone-1-yl)ethyl)azanediyl)diacetic acid) 등 carboxyl side

chain을 이용하는 킬레이터와 cyclic backbone을 가지는 TACN (1,4,7-triazacyclononane)같은 것들이 주로 사용되고 있다. PET 영상을 얻기 위해서는 온화한 조건에서 표지할 수 있는 것은 물론 생체 내 안정성이 보장되어야 하는 관계로 이러한  $\text{Al-}^{18}\text{F}$ 에 효과적으로 사용될 수 있는 chelator들의 개발도 지속적으로 이루어지고 있다. 킬레이션을 이용한 표지법의 첫번째 단계는,  $\text{AlCl}_3$  hexahydrate와 QMA를 통과한 물에 있는  $^{18}\text{F}$ 를 sodium acetate buffer (pH 4)에서 반응시켜,  $\text{Al-}^{18}\text{F}$ 를 얻는 것이다. 이렇게 해서 얻어진  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  complex를 DTPA나 NOTA chelator에 표지시켜 PET 영상을 얻는다[25,26]. 표지 조건에 안정한  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  complex를 이용해 손쉽게  $^{18}\text{F}$ 를 도입하기 위한 키트 (lyophilized kit)도 개발되어 peptide를 표지하는데 사용되었는데



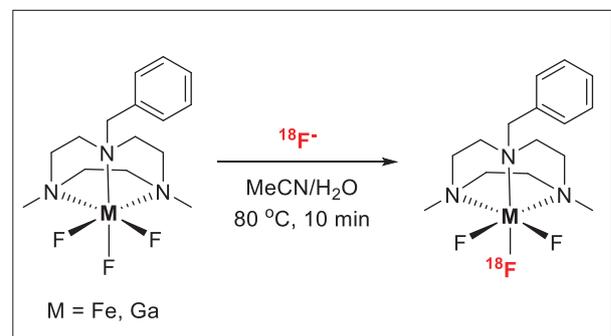
**Figure 6.** (a) Preparation of aluminum- $^{18}\text{F}$  complex under aqueous acidic condition for chelation, (b)  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  bond in fluorine-18 labeled peptide.

[27], PRGD2 peptide를 표지하여 lung cancer 환자에서 integrin  $\alpha v\beta 3$  expression 을  $^{18}\text{F}$ -AlF-NOTA-PRGD2 ( $^{18}\text{F}$ -alfatide) 로 PET 영상을 얻은 것은  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  complex를 이용한 PET 영상을 얻는 좋은 예라고 할 수 있겠다(Figure 6, (b)) [28]. 이러한 표지 용이성과 함께, 적절한 chelator의 사용으로 얻을 수 있는 유기금속  $\text{Al-}^{18}\text{F}$  complex 또한 복잡한 생체 분자를 표지하는데 많이 이용될 것으로 기대된다.

#### 4. 그 외 Metal- $^{18}\text{F}$ (metal = Ga, Fe) 결합의 형성

갈륨-68 (gallium-68)은 발생기에서 생성되어 여러 가지 PET 방사성의약품을 만들 수 있는 동위원소 핵종이다. 갈륨-68은 반감기가 68분으로 불소-18 ( $t_{1/2}=110$  min)보다 짧으며 발생기에서 용출하여 바로 방사성의약품을 합성해서 사용한다. 이러한 반감기의 제약 때문에, 의료기관용 사이클로트론에서 생성된 불소-18 기반 방사성의약품에 비해 상업화를 이루기 어려운 단점이 있다. 임상 현장에서 널리 쓰이고 있는  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC 이나, 최근 들어 각광을 받고 있는  $^{68}\text{Ga}$ -PMSA-11 같이 갈륨-68의 유용성은 널리 알려져 있으며, 새로운 chelator의 개발을 통해 꾸준히 적용 분야를 넓혀 가고 있다. 13

족에 속하는 갈륨 또한 불소와 결합을 이룰 수 있고, 이러한 특성이  $\text{Ga-}^{18}\text{F}$  결합을 형성하여 불소-18을 도입하는데 이용되었다. Reid 그룹에 의해 보고된, 수용상에 안정한  $[\text{GaF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  ( $\text{BnMe}_2\text{-tacn}$  = 1-benzyl-4,7-dimethyl-1,4,7-triazacyclononane)을 이용하여  $^{18}\text{F}$ 을 표지하는데 사용하였다. 이 방법 또한 수용성 acetonitrile에서 적은 양의 전구체를 사용하여 높은 방사화학적 수율의  $[\text{Ga}^{18}\text{F}^{19}\text{F}_2(\text{BnMe}_2\text{tacn})]$ 을 표지할 수 있음을 보여 주었다[29]. 일반적으로  $\text{Ga-Cl}$ 이 있는 표지전구체의 경우,  $\text{Ga-Cl}$  결합의 불안정성으로 인해  $[\text{GaCl}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ 를 이용한  $\text{Cl}/^{18}\text{F}$  교환반응 보



**Figure 7.** Radiofluorination to produce metal- $^{18}\text{F}$  complex (M = Fe, Ga).

다는, 보란이나 실리콘과 마찬가지로  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$  교환반응을 이용해 표지가 가능하다. 같은 그룹에서 여러 가지 metal- $^{18}\text{F}$  결합에 대한 연구를 하였는데,  $[\text{MF}_3(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$  ( $\text{M} = \text{Cr(III)}, \text{Mn(III)}, \text{Fe(III)}, \text{Co(III)}$ ) 계열에서,  $[\text{Fe}^{18}\text{F}^{19}\text{F}_2(\text{BnMe}_2\text{-tacn})]$ 가 가장 안정적으로 표지가 가능함을 보고하였다(Figure 7) [30].

## Conclusion

PET 영상에 사용되는 다양한 방사성의약품이 개발되고, 새로운 화학 구조들을 포함하는 의약품들이 개발됨에 따라, 새로운 불소-18 표지방법이 지속적으로 요구되고 있다. 본 종설에서는 전통적으로 주목을 받았던 친핵성 불소화 반응 외에도 유기금속-불소-18을 결합을 형성하는 불소-18 표지법에 대해 간단히 소개하였다.  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$  동위원소 교환반응의 경우, 표지 전구체에 포함된 불소-19가 전체적인 비방사능을 낮출 수 있는 우려와 단점이 있지만, 수용상에서 표지반응이 가능하고 친핵성 반응에 비해 비교적 온화한 조건에서 불소-18를 도입할 수 있어, protein이나 peptide 같은 생체분자에 적용이 용이한 점이 큰 장점이라 하겠다. 또한 C- $^{18}\text{F}$ 의 결합형성보다 더 온화한 조건에서 metal- $^{18}\text{F}$  결합을 형성하여 킬레이션 시키는 방법은, 다양하고 복잡해진 분자에 불소-18을 도입하는 효율적인 방법으로 그 유용성이 기대된다. 기존에 사용되던 불소-18 표지법과 함께, 이러한 방법들을 선별적으로 사용함으로써 새로 개발된 복잡한 화학적인 구조를 가진 신약 후보물질의 유효성을 PET영상으로 효율적으로 평가함으로써 다양한 진단용 방사성의약품의 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

## Acknowledgments

이 논문은 한국연구재단의 재원으로 마련한 개인연구사업(NRF-2019R1F1A1058774)의 지원을 받아 수행되었으며, 이권에 대한 문제를 일으킬 수 있는 상업적인 관련성은 없음을 밝힙니다.

## References

- (a) Gillis EP, Eastman KJ, Hill MD, Donnelly DJ, Meanwell NA. Applications of fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2015; 58: 8315–8359. (b) Purser S, Moore PR, Swallowb S, Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev*, 2008; 37: 320–330. (c) Hagmannm WK. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2008; 51: 4359–4369. (d) Liang T, Neumann CN, Ritter T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups. *Angew Chem Int Ed* 2013; 52: 8214–8264.
- Kwon Y-D, Chun J-H. Recent progress in aromatic radiofluorination. *J Radiopharm Mol Probes.* 2019;5:145–151.
- (a) Jacobson O, Kiesewetter DO, Chen X. Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes. *Bioconjugate Chem* 2015; 26: 1–18. (b) Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , and  $^{13}\text{N}$  radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed* 2008; 47: 8998–9033. (c) Cai L, Lu S, Pike VW. Chemistry with [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride ion. *Eur J Org Chem* 2008; 2853–2873. (d) Tredwell M, Gouverneur V.  $^{18}\text{F}$  Labeling of arenes. *Angew Chem Int Ed* 2012; 51: 11426–11437.
- (a) Schirmmayer R, Wängler B, Bailey J, Bernard-Gauthier V, Schirmmayer E, Wängler C. Small prosthetic groups in  $^{18}\text{F}$ -radiochemistry: Useful auxiliaries for the design of  $^{18}\text{F}$ -PET tracers. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 474–492. (b) van der Born D, Pees A, Poot AJ, Orru RVA, Windhorst AD, Vugts DJ. Fluorine-18 labelled building blocks for PET tracer synthesis. *Chem Soc Rev* 2017; 46: 4709–4773.
- (a) Brooks AF, Topczewski JJ, Ichiishi N, Sanford MS, Scott PJH. Late-stage [ $^{18}\text{F}$ ]fluorination: new solutions to old problems. *Chem Sci* 2014; 5: 4545–4553. (b) Krüll J, Heinrich MR. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorine-labeled pharmaceuticals: Direct aromatic fluorination compared to multi-step strategies. *Asian J Org Chem* 2019; 8: 576–590. (c) Deng X, Rong J, Wang L, Vasdev N, Zhang L, Josephson L, Liang SH. Chemistry for positron emission tomography: Recent advances in  $^{11}\text{C}$ -,  $^{18}\text{F}$ -,  $^{13}\text{N}$ -, and  $^{15}\text{O}$ -labeling reactions. *Angew Chem Int Ed* 2019; 58: 2580–2605. (d) Szpera R, Moseley DFJ, Smith LB, Sterling AJ, Gouverneur V. The fluorination of C-H bonds: Developments and perspectives. *Angew Chem Int Ed* 2019; 58: 14824–14848.
- Hamacher K, H. H. Coenen HH, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-

- 2-Deoxy-D-Glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1986; 27:235-238.
- (a) Jadhva VH, Choi W, Lee SS, Lee S, Kim DW. Bis-*tert*-alcohol-functionalized crown-6-calix[4]arene: An organic promoter for nucleophilic fluorination *Chem Eur J* 2016; 22: 4515-4520. (b) 2016 Lee JW, Oliveira MT, Jang HB, Lee S, Chi DY, Kim DW, Song CE. Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: concept, mechanism and applications in positron emission tomography *Chem Soc Rev* 2016; 45: 4683-4650. (c) Kim DW. Bioorthogonal click chemistry for fluorine-18 labeling protocols under physiologically friendly reaction condition *J Fluorin Chem* 2015; 174: 142-417.
  - Kuchar M, Mamat C. Methods to Increase the metabolic stability of  $^{18}\text{F}$ -radiotracers. *Molecules* 2015; 20: 16186-16220.
  - Lennox AJJ, Lloyd-Jones GC. Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling. *Chem Soc Rev* 2014; 43: 412-443.
  - (a) Burke BP, Clemente GS, Archibald SJ. Boron- $^{18}\text{F}$  containing positron emission tomography radiotracers: advances and opportunities. *Contrast Media Mol. Imaging* 2015; 10: 96-110. (b) Wilson TC, Cailly T, Gouverneur V. Boron reagents for divergent radiochemistry. *Chem Soc Rev* 2018; 47: 6990-7005.
  - (a) Molander GA. Organotrifluoroborates: Another branch of the mighty oak. *J Org Chem* 2015; 80: 7837-7848. (b) Perrin DM. [ $^{18}\text{F}$ ]-Organotrifluoroborates as radioprosthetic groups for PET imaging: From design principles to preclinical applications. *Acc Chem Res* 2016; 49: 1333-1343.
  - Ting R, Adam MJ, Ruth TR, Perrin DM. Arylfluoroborates and alkylfluorosilicates as potential PET imaging agents: High-yielding aqueous biomolecular  $^{18}\text{F}$ -labeling. *J Am. Chem Soc* 2005; 127: 13094-13095.
  - Ting R, Harwig C, Auf dem Keller U, McCormick S, Austin P, Overall CM, Adam MJ, Ruth TJ, Perrin DM. Toward [ $^{18}\text{F}$ ]-labeled aryltrifluoroborate radiotracers: In vivo positron emission tomography imaging of stable aryltrifluoroborate clearance in mice. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 12045-12055.
  - Li Y, Liu Z, Harwig CW, Pourghasian M, Lau J, Lin K-S, Schaffer P, Benard F, Perrin DM.  $^{18}\text{F}$ -click labeling of a bombesin antagonist with an alkyne- $^{18}\text{F}$ -ArBF $_3$ : in vivo PET imaging of tumors expressing the GRP-receptor. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 3: 57-70.
  - Li Z, Chansaenpak K, Liu S, Wade CR, Peter S, Conti PS, Gabbai FP. Harvesting  $^{18}\text{F}$ -fluoride ions in water via direct  $^{18}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  isotopic exchange: radiofluorination of zwitterionic aryltrifluoroborates and in vivo stability studies. *Med Chem Commun* 2012; 3: 1305-1308.
  - (a) Loudet A, Burgess K. BODIPY Dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties. *Chem Rev* 2007; 107: 4891-4932. (b) Boens N, Verbelen B, Ortiz MJ, Jiao L, Dehaen W. Synthesis of BODIPY dyes through postfunctionalization of the boron dipyrromethene core. *Coord Chem Rev* 2019; 399: 213024. (c) Kwon Y-D, Byun Y, Kim H-K.  $^{18}\text{F}$ -labelled BODIPY dye as a dual imaging agent: Radiofluorination and applications in PET and optical imaging *Nucl Med Biol* 2021; 93: 22-36.
  - (a) Li Z, Lin T-P, Liu S, Huang C-W, Hudnall TW, Gabbai FP, Conti PS. Rapid aqueous [ $^{18}\text{F}$ ]-labeling of a bodipy dye for positron emission tomography/fluorescence dual modality imaging. *Chem Commun* 2011; 47: 9324-9326. (b) Hendricks JA, Keliher EJ, Wan D, Hilderbrand SA, Weissleder R, Mazitschek R. Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]BODIPY: bifunctional reporter for hybrid optical/positron emission tomography imaging. *Angew Chem Int Ed* 2012; 51: 4603-4606.
  - (a) Keliher EJ, Klubnick JA, Reiner T, Mazitschek R, Weissleder R. Efficient acid-catalyzed  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$  fluoride exchange of BODIPY dyes. *ChemMedChem* 2014; 9: 1368-1373. (b) Liu S, Lin TP, Li D, Leamer L, Shan H, Li Z, Gabbai FP, Conti PS. Lewis acid-assisted isotopic  $^{18}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  exchange in BODIPY dyes: facile generation of positron emission tomography/fluorescence dual modality agents for tumor imaging. *Theranostics* 2013; 3: 181-189.
  - Kim H, Kim K, Son S-H, Choi JY, Lee K-H, Kim B-T, Byun Y, Choe YS.  $^{18}\text{F}$ -Labeled BODIPY dye: A potential prosthetic group for brain hybrid PET/optical imaging agents *ACS Chem Neurosci* 2019; 10: 1445-1451.
  - Rosenthal MS, Bosch AL, Nickles RJ, Gatley SJ. Synthesis and some characteristics of No-carrier added [ $^{18}\text{F}$ ]fluorotrimethylsilane *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36: 318-319.
  - Schirmmayer R, Bradtmöller G, Schirmmayer E, Thews O, Tillmanns J, Siessmeier T, Buchholz HG, Bartenstein P, Wängler B, Niemeyer CM, Jurkschat K.  $^{18}\text{F}$ -labeling of peptides by means of an organosilicon-based fluoride acceptor *Angew Chem Int Ed* 2006; 45: 6047-6050.
  - (a) Schirmmayer E, Wängler B, Cypryk M, Bradtmöller G, Schafer M, Eisenhut M, Jurkschat K, Schirmmayer R. Synthesis of *p*-(di-*tert*-butyl- $^{18}\text{F}$ fluorosilyl) benzaldehyde ([ $^{18}\text{F}$ ]SiFA-A) with high specific activity by isotopic exchange: A convenient labeling synthon for the  $^{18}\text{F}$ -labeling of N-aminoxy derivatized peptides *Bioconjugate Chem* 2007; 18: 2085-2089. (b) Tietze LF, Schmuck K. SiFA azide: A new building block for PET

- imaging using click chemistry *Synlett* 2011; 1697–1700.
23. Kostikov AP, Chin J, Orchowski K, Schirmacher E, Niedermoser S, Jurkschat K, Iovkova-Berends L, Wängler C, Wängler B, Schirmacher R. Synthesis of [<sup>18</sup>F]SiFB: a prosthetic group for direct protein radiolabeling for application in positron emission tomography *Nat Protocol* 2012; 7: 1956–1963.
  24. Narayanam MK, Toutov AA, Murphy JM. Rapid one-step <sup>18</sup>F-labeling of peptides *via* heteroaromatic silicon-fluoride acceptors *Org Lett* 2020; 22: 804–808.
  25. McBride WJ, Sharkey RM, Goldenberg DM. Radiofluorination using aluminum-fluoride (Al<sup>18</sup>F) *EJNMMI Res* 2013; 3: 36.
  26. McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, D'Souza CA, Rossi EA, Laverman P, Chang C-H, Boerman OC, Goldenberg DM. A novel method of <sup>18</sup>F radiolabeling for PET *J Nucl Med* 2009; 50: 991–998.
  27. Wan W, Guo N, Pan D, Yu C, Weng Y, Luo S, Ding H, Xu Y, Wang L, Lang L, Xie Q, Yang M, Xiaoyuan Chen X. First experience of <sup>18</sup>F-alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination *J Nucl Med* 2013; 54: 691–698.
  28. (a) Yu C, Pan D, Mi B, Xu Y, Lang L, Niu G, Yang M, Wan W, Chen X. <sup>18</sup>F-Alfatide II PET/CT in healthy human volunteers and patients with brain metastases *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 2021–2028. (b) Zhang H, Liu N, Gao S, Hu X, Zhao W, Tao R, Chen Z, Zheng J, Sun X, Xu L, Li W, Yu J, Yuan S. Can an <sup>18</sup>F-ALF-NOTA-PRGD2 PET/CT scan predict treatment sensitivity to concurrent chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma? *J Nucl Med* 2016; 57: 524–529.
  29. Monzittu FM, Khan I, Levason W, Luthra SK, McRobbie G, Reid G. Rapid aqueous late-stage radiolabelling of [GaF<sub>3</sub>(BnMe<sub>2</sub>-tacn)] by <sup>18</sup>F/<sup>19</sup>F isotopic exchange: Towards new PET imaging probes *Angew Chem Int Ed* 2018; 57: 6658–6661.
  30. Blower PJ, Levason W, Luthra SK, McRobbie G, Monzittu FM, Mules TO, Reid G, Subhan MN. Exploring transition metal fluoride chelates—synthesis, properties and prospects towards potential PET probes *Dalton Trans* 2019; 48: 6767–6776.