· 综述 ·

^{18}F 标记芳环类 PET 显像剂方法的研究进展

古望军[1] 朱明乔[1] 李征[2] 任荣[1] 和庆钢[1] 张宏[3]
[1]浙江大学化学工程与生物工程学院,杭州 310027;[2]中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室 200032;[3]浙江大学医学院附属第二医院核医学科、浙江大学核医学与分子影像研究所、浙江省医学分子影像重点实验室,杭州 310009
通信作者:和庆钢, Email: qghe@zju.edu.cn;张宏, Email: hzhang21@gmail.com

【摘要】 PET 显像技术是先进的显像技术之一,其发展与正电子核素标记的 PET 显像剂密切相关。在众多正电子核素中,^{18}F 具有理想的物理性质,成为 PET 显像剂中最常用的核素。^{18}F 标记芳环类 PET 显像剂因其特殊的代谢稳定性而受到重视。然而,由于缺乏高选择性、高放射性产率和高纯度产物的^{18}F 标记方法,^{18}F 标记芳环类显像剂的发展和应用受到一定限制。该文从芳环的亲电以及亲核取代反应等方面,对^{18}F 标记芳环类显像剂新的标记方法进行综述。

【关键词】 烃类,芳香;同位素标记;氟放射性同位素;正电子发射断层显像术;发展趋势
基金项目:国家杰出青年科学基金(81425015);国家自然科学基金(81327004);国家科技支撑计划(2012BAI13B06)
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.012

Methodological progress of ^{18}F-labeled aromatic PET radiotracers

Gu Wangjun[1], Zhu Mingqiao[1], Li Zheng[2], Ren Rong[1], He Qinggang[1], Zhang Hong[3]
[1]College of Chemical and Biochemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; [2]State Key Laboratory of Bioorganic & Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China; [3]Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Institute of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of Zhejiang University, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Hangzhou 310009, China
Corresponding authors: He Qinggang, Email: qghe@zju.edu.cn; Zhang Hong, Email: hzhang21@gmail.com

【Abstract】 PET serves as one of the most advanced imaging modalities, and its development depends on the improvement of radiotracers. Among numerous positron isotopes, ^{18}F appears to be the best radionuclide candidate for PET radiotracers by virtue of its favorable physical characteristics. ^{18}F-labeled aromatic radiotracers have been widely investigated by researchers due to its special metabolic stability. However, the development and application of ^{18}F-labeled aromatic radiotracers have been limited due to lacking of radiochemical methods to obtain products with high selectivity, high radioactivity and high purity. This review focuses on the new labeling methods of ^{18}F-labeled aromatic radiotracers from the aspects of electrophilic and nucleophilic substitution reactions.

【Key words】 Hydrocarbons, aromatic; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission, tomography; Trends
Fund program: National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81425015); National Natural Science Foundation of China (81327004); National Key Technology Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology of China (2012BAI13B06)
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.012

PET 技术是核医学分子影像中最重要的组成部分。在临床前与临床研究中,PET 可以观察和评估基因表达[1]、细胞代谢[2]、细胞增殖[3]和细胞凋亡[4]等生命活动,显像剂是 PET 技术运用在医学研究中的基础。显像剂与 PET 的结合能快速获取显像剂的药代动力学摄取与分布图像,进而可以解释相关生物学过程[5]。PET 显像剂为正电子核素(如^{18}F、^{11}C、^{15}O 和^{13}N 等)标记的化合物。^{18}F 半衰期(109.8 min)时长合适,有利于进行较复杂和时间较长的放射合成、标记,适用于标记制备 PET 显像剂[6]。

^{18}F 可以标记芳环类、脂肪链类、杂环类、多肽和抗体等多种类型前体分子,制备多种类型显像剂。其中,^{18}F 标记芳环类显像剂在体内有很好的代谢稳定性且不易发生脱氟反应[7-9],不易影响后续对 PET 图像的分析,因此有很好的应用前景。但由于芳环的富电子性质,^{18}F 标记芳环类 PET 显像剂的合成有一定困难。笔者主要对^{18}F 标记芳环类显像剂的新合成方法和技术进行综述,并对有应用前景的标记方法进行展望。

一、芳环亲电氟化反应

在芳环亲电放射性氟化反应中,亲电性的^{18}F-F_2 主要的 2 种来源为核反应^{20}Ne(d,α)^{18}F 和^{18}O(p,n)^{18}F,这 2 种核反

应产生的^{18}F-F_2 最高放射性比活度(specific activity, SA)为 0.6 GBq/μmol[9]。氟源^{18}F-F_2 能够直接参与反应或转变成活度更低的、能在温和条件进行反应的二级氟源,如^{18}F-XeF_2、O-^{18}F 氟化试剂和 N-^{18}F 氟化试剂[10]。亲电氟化反应会生成多种副产物。如氟化试剂直接与左旋多巴(3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, L-DOPA)反应生成的^{18}F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸(6-^{18}F-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F-FDOPA)的放化产率(radiochemical yield, RCY)和选择性均很低[8]。

无论是一级氟源还是二级氟源,反应最大理论 RCY 只能达到 50%[8];此外,亲电氟源的 SA 很低,^{18}F-F_2 在操作过程中还存在管路腐蚀性、泄露危险性及生产^{18}F-F_2 的设备价格昂贵等问题,临床应用较为困难,因而更多的研究集中在芳环亲核取代反应上。

二、芳环亲核氟化反应

芳环亲核取代(nucleophilic aromatic substitution, S_NAr)反应是^{18}F 标记合成 PET 显像剂的最普遍方法。利用核反应$^{18}O(p,n)^{18}F$,回旋加速器能产生 SA 高达 5 500 GBq/μmol 的^{18}F 离子[8]。在无水、含相转移催化剂的惰性有机溶剂中,通过引入强吸电子基团(如—NO_2,—CF_3,—CN 和—CHO 等)构建缺电子的芳环化合物前体,修饰上离去基团(如—NO_2,$^+NMe_3$ 和卤素等),再在合适条件下进行亲核取代反应,最后将吸电子基团去掉或还原,可实现^{18}F 标记 PET 显像剂。有研究用此法成功合成^{18}F-FDOPA,并在自动合成模块上以较短时间(62 min)制备出较高 RCY 和 SA 的^{18}F-FDOPA[11-12]。另一种^{18}F 标记 PET 显像剂的方法是直接在前体修饰离去基团,然后进行亲核取代反应,一些^{18}F 取代的芳环类 PET 药物已被合成并用于临床或临床前研究中,如血清素受体的放射性配体显像剂^{18}F-阿坦色林[13]、5-羟色胺受体的配体显像剂 4-[^{18}F]氟-N-[2-[1-(2-甲氧基苯基)]-1-哌嗪基乙基]-N-2-吡啶基-苯甲酰胺{^{18}F-fluoro-N-[2-[1-(2-methoxyphenyl)]-1-piperazinyl]ethyl-N-2-pridinyl-benzamide, ^{18}F-MPPF}[14]、靶向中枢型苯二氮䓬受体的配体显像剂[^{18}F]氟马西尼[15]等。但 S_NAr 反应需要芳环是缺电子的结构,这限制了其应用范围[6]。因此,更多的研究集中在寻找更容易、更有效的方法来实现芳环类显像剂的亲核^{18}F 氟化。

1.二芳基碘盐^{18}F 氟化。二芳基碘盐的亲核取代是将^{18}F 引入芳环化合物的有效方法,因其特殊的电子和空间特征,二芳基碘盐的氟化反应有很高的空间位置选择性[16]。Chun 等[17]发现^{18}F 氟化的取代产物与芳基的邻位取代基类型有关,随后利用二芳基碘盐前体一步合成代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic glutamate subtype 5 receptor, mGluR5)的 PET 显像剂 3-[^{18}F]氟-5-{[2-(氟甲基)噻唑-4-基]乙炔基}苄腈{3-[^{18}F]fluoro-5-((2-(fluoromethyl)thiazol-4-yl)ethynyl)benzonitrile, ^{18}F-SP203B}[18]。SP203B 前体在氨基聚醚(穴醚)K2.2.2(K_{222})和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物存在的条件下,可得到较高 RCY 的^{18}F-SP203B(图 1),其在 mGluR5 相关的神经精神疾病(如自闭症、药物成瘾等)方面有潜在的应用价值。Jung 等[19]用叔丁氧羰基保护的二芳基碘盐前体合成可以定量分析区域性心脏交感神经密度的 PET 显像剂 3-[^{18}F]氟-对羟基苯乙基胍{3-[^{18}F]fluoro-p-hydroxyphenethylguanidine, 3-^{18}F-PHPG}及其异构体 4-[^{18}F]氟-间羟基苯乙基胍{4-[^{18}F]fluoro-m-hydroxyphenethylguanidine, 4-^{18}F-MHPG},两者 RCY 分别能达到(8.0±3.5)%与(7.0±3.5)%,其中 4-^{18}F-MHPG 的 RCY 明显高于 Jang 等[20]利用$^+NMe_3$ 作为离去基团得到的 RCY。随后的灵长类动物 PET 显像显示,3-^{18}F-PHPG 效果优于 4-^{18}F-MHPG[20]。

二芳基碘盐的亲核氟化能在较为温和的条件下得到高选择性的产物,易用半制备高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)纯化分离,RCY、SA 均达科研和临床要求,在合成^{18}F 芳环化合物方面得到一定应用。此法难点在于芳环药物前体的设计、合成及纯化,整个前体分子需以碘为中心来建立,还需在合适的位置引入对^{18}F 取代有利的基团。

图 1 3-[^{18}F]氟-5-{[2-(氟甲基)噻唑-4-基]乙炔基}苄腈(^{18}F-SP203B)合成示意图[18]。DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺,K_{222} 为氨基聚醚(穴醚)K2.2.2,RCY 为放化产率,TEMPO 为 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物

2.碘叶立德^{18}F 氟化。碘叶立德是碘鎓离子(除碳原子外,带有正电荷的非金属离子)的一类,其中碳以碳负离子的状态存在。大部分碘叶立德在室温下易分解,但通过丙二酸环(亚)异丙酯形成的碘叶立德相对稳定。通常将碘叶立德视作中性结构[21]。碘叶立德比二芳基碘盐有更好的化学选择性[22]。芳环碘叶立德可通过对应的碘芳环化合物与各种丙二酸环(亚)异丙酯在碱性条件下进行制备。近年来,碘叶立德用于芳环类 PET 显像剂的合成研究有较大进展。Satyamurthy 和 Barrio[23]用碘叶立德前体合成了^{18}F-FDOPA(图 2)。

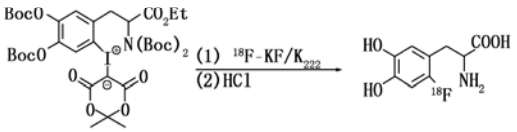

图 2 ^{18}F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸(^{18}F-FDOPA)合成示意图[23]

有研究报道利用环状的碘叶立德前体可合成与 mGluR5 受体相关的 PET 显像剂 3-[^{18}F]氟-5-[(吡啶-3-基)乙炔基]苄腈{3-[^{18}F]fluoro-5-[(pyridin-3-yl)ethynyl]benzonitrile, ^{18}F-FPEB}[24-25]。在手动合成装置下操作,从 37~111 MBq 的放射性活度开始,最后 RCY 可达 49%。在自动合成装置下,多次实验未校正的 RCY 可达 20%,SA 为 666 GBq/μmol[26]。近期,该课题组又合成了 N,N-二乙基-2-(2-(4-[^{18}F]氟苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-乙酰胺{N,N-diethyl-2-(2-(4-[^{18}F]fluorophenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-yl)-acetamide, ^{18}F-FDPA}[27],其对于可视化和定量化判断神经炎性反应有重要意义。研究者设计的 2 种类型的碘叶立德前体(金刚烷型和五元环型)均能合成^{18}F-FDPA,且金刚烷型比五元环型的合成产率更高,经半制备

HPLC 简单的纯化分离,金刚烷类碘叶立德前体合成^{18}F-FDPA 的 RCY 高达 49%,SA 为 96 GBq/μmol[27]。

3.芳环类辅基(合成子)^{18}F 氟化。通常标记生物大分子采用辅基标记方法[6]。常见的芳环类^{18}F 辅基有 *N*-琥珀酰亚胺 4-[^{18}F]氟苯甲酸酯{*N*-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate,^{18}F-SFB}[28]、4-[^{18}F]氟苯甲酸{4-[^{18}F]fluorobenzoic acid,^{18}F-FBA}[29]、4-[^{18}F]氟苯甲醛{4-[^{18}F]fluorobenzaldehyde,^{18}F-FB-CHO}[30]、*N*-[2-(4-[^{18}F]氟苯甲酰氨基)乙基]马来酰亚胺{*N*-[2-(4-[^{18}F]fluorobenzamido)ethyl]maleimide,^{18}F-FBEM}[31]等。其中,辅基^{18}F-SFB 含有稳定高活性酯,能与多肽中的氨基进行反应。Tang 等[28]从 4-(三甲基三氟乙酸铵)苯甲酸乙酯出发,经氟化、水解、衍生化,三步一锅法合成^{18}F-SFB,再标记蛋白质,总用时 90 min,得到的标记物校正后 RCY 为 18%。随后,该课题组用同样方法完成了^{18}F-SFB 的自动化合成并标记了多肽(图 3)[32]。

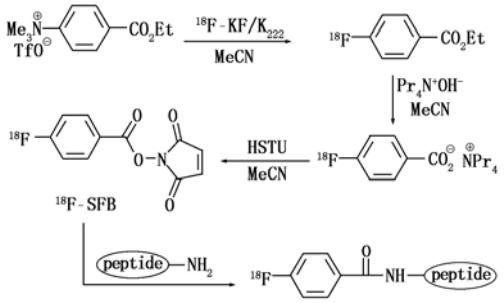

图 3　利用辅基 *N*-琥珀酰亚胺 4-[^{18}F]氟苯甲酸酯(^{18}F-SFB)合成^{18}F-多肽示意图[28]。HSTU 为 *N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲-*O*-(*N*-琥珀酸亚胺基)六氟磷酸盐,K_{222}为氨基聚醚(穴醚)K2.2.2,MeCN 为乙腈,peptide 为肽,$PrN_4^+OH^-$为四丙基氢氧化铵

4.芳香叠氮^{18}F 氟化。叠氮类化合物在放射性化学领域有很大的应用,其主要是利用点击化学反应的方法进行^{18}F 标记,其中 Cu(Ⅰ)催化的叠氮与炔的 1,3-偶极环加成反应,在标记连接生物大分子、药物、纳米材料等方面有较大进展[33]。主要有 2 种标记途径:(1)带炔基的^{18}F 标记化合物与带叠氮基团的物质反应;(2)带叠氮基团的^{18}F 标记化合物和带炔端的物质反应[33]。

有研究运用环状叶立德前体的方法成功合成了^{18}F 标记芳环类叠氮化合物[34],研究人员设计了一种稳定的叠氮化物环状碘叶立德前体,其表现出很高的热稳定性,^{18}F 标记产物的未校正 RCY 为 50%,SA 大于 74 GBq/μmol。随后,研究者将^{18}F 标记产物与修饰过的单链 DNA 适体进行点击反应(图 4)。Zhu 等[35]同法合成了^{18}F 标记芳环类叠氮化合物^{18}F-氟代苄基叠氮化物,将其与 DNA 进行点击反应后用于癌症的临床前 PET 研究中。

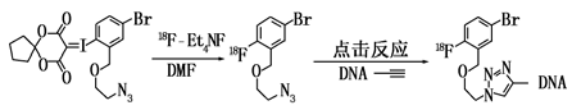

图 4　^{18}F-氟代苄基叠氮化物与 DNA 进行点击反应示意图[34]。DMF 为 *N*,*N*-二甲基甲酰胺,Et_4NF 为四乙基氟化铵

5.芳基硼酸酯^{18}F 氟化。芳基硼酸酯类化合物被广泛用于过渡金属催化下生成 C—N、C—O、C—S 和 C—F 键的形成反应中,且稳定性高[36]。Tredwell 等[37]利用芳基硼酸酯前体,通过亲核取代和水解两步得到^{18}F-FDOPA。芳基硼酸酯前体从频哪醇制得,方便易得,对空气和水稳定。前体中的羟基和氨基须进行全保护,以免因 C—O 或 C—N 的竞争反应使 RCY 极大降低。在自动合成设备中,该反应最终得到^{18}F-FDOPA 的 RCY 为 12%,放化纯、光学纯度、剂量均满足临床需求。

6.协同亲核^{18}F 氟化。通常在芳环的亲核取代反应中,亲核试剂在进攻带有离去基团的碳原子时,会产生 1 个带有负电荷的中间体,称为 Meisenheimer 中间体。由于只有带吸电子基的芳烃才可有效稳定负电荷集聚的 Meisenheimer 中间体,这限制了 S_NAr 反应的范围[38-39]。Neumann 等[40]报道了在化合物中引入^{19}F/^{18}F 的新方法——协同的芳香亲核取代(concerted S_NAr, CS_NAr)反应。CS_NAr 反应中亲核成分(Nu)与芳环上的离去基团(LG)只形成一种 Nu 和 LG 同时存在的过渡态。过渡态能量比 S_NAr 过程的能量更低,且减少了过渡态中电荷的集聚,不经历 Meisenheimer 中间体,因此底物不局限于缺电子芳环,富电子芳环也可以发生 CS_NAr 反应。Neumann 等[40]将 PhenoFluor 氟化试剂用于酚类化合物的脱氧氟化反应,通过 CS_NAr 反应得到了^{19}F 的氟代产物和^{18}F 的氟代产物。通过此法合成的^{18}F-FPEB 的 RCY 可达 75%,高于用碘叶立德合成的^{18}F-FPEB。

7.电化学^{18}F 氟化。电化学放射性氟化是通过电化学阳极氧化将^{18}F 原子引入化合物的方法。其优点有:(1)不需要提前引入激活芳环的离去基团如(—NO_2),也不需要对此类基团进行后处理;(2)所需的芳环前体化合物合成相对较为容易;(3)氧化电压的精确控制能使氟化反应有很好的选择性[41-42]。Reischl 等[43]首次运用电化学氟化的方式将^{18}F 引入芳环化合物。在三乙胺三氟化氢($Et_3N\cdot 3HF$)等存在的电解液中,^{18}F 离子与苯反应可以生成^{18}F-氟苯,RCY 达 17%,SA 为 27 GBq/mmol。He 等[41,44]为合成^{18}F-FDOPA,先用电化学放射性氟化的方式合成了二叔丁基-(4-[^{18}F]氟-1,2-亚苯基)-碳酸酯,优化合成条件后,校正的 RCY 达(8.9±1.6)%,SA 达 43 GBq/mmol,高于采用^{18}F-F_2 得到的 SA。

三、小结与展望

^{18}F 标记芳环类显像剂在体内的代谢稳定性很高,不易发生脱氟反应,在近 10 年里有了很大发展。芳环的亲电取代反应在近年也有一定进展,但由于氟化试剂来源于^{18}F-F_2,临床应用受限。目前研究多集中在使用无负载的^{18}F 离子作为氟源进行亲核取代放射性标记。二芳基碘盐^{18}F 氟化是^{18}F 引入芳环分子的有效方法,已用于合成多种 PET 显像剂,但其前体制备复杂。碘叶立德^{18}F 氟化反应是近年迅速发展起来的新型氟化方法,为^{18}F 的亲核取代反应提供了很好的解决方法,通过构建相应的碘叶立德前体,能实现较高 RCY 和 SA 的标记,且较易分离纯化,未来应用会更广泛。芳环类辅基^{18}F 氟化是标记生物大分子的经典方法,化学选择性好,易自动化合成,但从构建^{18}F 辅基到最后与生物大分子反应步骤较多,需时较长,总 RCY 有待提高。^{18}F 标记芳环类叠氮化合物与带炔端的物质发生点击反应,反应条件温和且对溶剂

和 pH 值不敏感,有较好的区域选择性和化学选择性,在生物分子、药物等方面的标记应用会越来越广泛。芳基硼酸酯^{18}F 氟化合成显像剂 RCY 较高,但合成中用到的铜催化剂对细胞有一定毒性。电化学放射性氟化反应所需条件温和,能被精确控制,但该法体系成分复杂,标记^{18}F 的 RCY 并不高,分离纯化较为困难。协同芳香亲核取代反应的应用使酚类等物质的^{18}F 氟化产率很高,易于分离纯化,是氟化学领域的又一重大突破,也将继续在药物的临床应用中发挥重要作用。

综上,^{18}F 离子作为氟源标记合成芳环类显像剂将成为今后一段时期内主要的研究方向,但现有的^{18}F 标记芳环类显像剂的方法尚需深入研究:(1)新型前体分子。在前体分子上引入新型稳定的离去基团,减少^{18}F 取代过程中的副反应。(2)新型催化剂。针对以氟离子为氟源,开发更高效的催化剂,降低亲核氟化反应的活化能,使反应更容易进行。(3)新型标记方法。从改变反应机制入手,开发更好的标记方法,避免高能量中间体的产生,提高反应效率。在此基础上,根据各种方法的特点继续优化反应条件,提高放射性产率,合成新型具有临床应用价值的芳环类 PET 显像剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 浙江大学医学院附属第二医院核医学科田梅教授在此论文写作过程中给予指导和帮助

参 考 文 献

[1] 李小凤,徐文贵. PET 报告基因显像监测肿瘤细胞免疫治疗的进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(7): 426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.011.
Li XF, Xu WG. PET reporter gene imaging in cellular immunotherapy for cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(7): 426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.011.

[2] 蒋承峰,葛璟洁,史新冲,等.帕金森病患者脑内葡萄糖代谢特点的^{18}F-FDG PET 研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(4): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.001.
Jiang CF, Ge JJ, Shi XC, et al. Characteristics of cerebral glucose metabolism on ^{18}F-FDG PET imaging in patients with Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 193-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.001.

[3] Barwick T, Bencherif B, Mountz JM, et al. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-*L*-thymidine: a comprehensive evaluation[J]. Nucl Med Commun, 2009, 30(12): 908-917. DOI:10.1097/MNM.0b013e32832ee93b.

[4] 李剑明,李亚明,张志勇,等.幼龄兔缺氧缺血性脑损伤的细胞凋亡显像研究[J].中华核医学杂志, 2007, 27(3): 177-179. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.03.014.
Li JM, Li YM, Zhang ZY, et al. Apoptotic imaging of experimental hypoxic ischemic brain injury in neonatal rabbits[J]. Chin J Nucl Med, 2007, 27(3): 177-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.03.014.

[5] Hargreaves RJ, Rabiner EA. Translational PET imaging research [J]. Neurobiol Dis, 2014, 61: 32-38. DOI:10.1016/j.nbd.2013.08.017.

[6] Jacobson O, Kiesewetter DO, Chen X. Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(1): 1-18. DOI:10.1021/bc500475e.

[7] Tredwell M, Gouverneur V. ^{18}F labeling of arenes[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51(46): 11426-11437. DOI:10.1002/anie.201204687.

[8] Preshlock S, Tredwell M, Gouverneur V. ^{18}F-Labeling of arenes and heteroarenes for applications in positron emission tomography [J]. Chem Rev, 2016, 116(2): 719-766. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00493.

[9] Coenen HH. Fluorine-18 labeling methods: features and possibilities of basic reactions[J]. Ernst Schering Res Founf Workshop, 2007(62): 15-50.

[10] Lu S, Pike VW. Synthesis of [^{18}F]xenon difluoride as a radiolabeling reagent from [^{18}F]fluoride ion in a micro-reactor and at production scale[J]. J Fluorine Chem, 2010, 131(10): 1032-1038. DOI:10.1016/j.jfluchem.2010.07.009.

[11] Libert LC, Franci X, Plenevaux AR, et al. Production at the Curie level of no-carrier-added 6-^{18}F-fluoro-*L*-dopa[J]. J Nucl Med, 2013, 54(7): 1154-1161. DOI:10.2967/jnumed.112.112284.

[12] Lemaire C, Libert L, Franci X, et al. Automated production at the curie level of no-carrier-added 6-[^{18}F] fluoro-*L*-dopa and 2-[^{18}F] fluoro-*L*-tyrosine on a FASTlab synthesizer[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2015, 58(7): 281-290. DOI:10.1002/jlcr.3291.

[13] Hansen HD, Ettrup A, Herth MM, et al. Direct comparison of [^{18}F] MH.MZ and [^{18}F] altanserin for 5-HT2A receptor imaging with PET[J]. Synapse, 2013, 67(6): 328-337. DOI: 10.1002/syn.21643.

[14] 吴春英,林祥通,陆春雄,等. 5-HT1A 受体显像剂^{18}F-MPPF 的制备及其生物学特性评价[J].中华核医学杂志, 2004, 24(2): 121-123. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.02.016.
Wu CY, Lin XT, Lu CX, et al. Preparation and biological evaluation of ^{18}F-MPPF as a 5-HT1A imaging agent[J]. Chin J Nucl Med, 2004, 24(2): 121-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.02.016.

[15] Nasirzadeh M, Vaulina DD, Kuznetsova OF, et al. A novel approach to the synthesis of [^{18}F]flumazenil, a radioligand for PET imaging of central benzodiazepine receptors[J]. Russ Chem Bull, 2016, 65(3): 794-800. DOI:10.1007/s11172-016-1376-1.

[16] Kügler F, Ermert J, Kaufholz P, et al. 4-[^{18}F]fluorophenylpiperazines by improved Hartwig-Buchwald *N*-arylation of 4-[^{18}F] fluoroiodobenzene, formed via hypervalent λ^3-iodane precursors: application to build-up of the dopamine D_4 ligand [^{18}F]FAUC 316[J]. Molecules, 2014, 20(1): 470-486. DOI:10.3390/molecules20010470.

[17] Chun JH, Lu S, Lee YS, et al. Fast and high-yield microreactor syntheses of ortho-substituted [^{18}F] fluoroarenes from reactions of [^{18}F] fluoride ion with diaryliodonium salts[J]. J Org Chem, 2010, 75(10): 3332-3338. DOI:10.1021/jo100361d.

[18] Telu S, Chun JH, Siméon FG, et al. Syntheses of mGluR5 PET radioligands through the radiofluorination of diaryliodonium tosylates [J]. Org Biomol Chem, 2011, 9(19): 6629-6638. DOI:10.1039/c1ob05555k.

[19] Jung YW, Jang KS, Gu G, et al. [^{18}F]Fluoro-hydroxyphenethylguanidines: efficient synthesis and comparison of two structural isomers as radiotracers of cardiac sympathetic innervation[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(7): 1530-1542. DOI:10.1021/acschemneuro.7b00051.

[20] Jang KS, Jung YW, Sherman PS, et al. Synthesis and bioevaluation of [^{18}F]4-fluoro-*m*-hydroxyphenethylguanidine ([^{18}F]4F-MHPG): a novel radiotracer for quantitative PET studies of cardiac sympathetic innervation[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(6): 1612-1616. DOI:10.1016/j.bmcl.2013.01.106.

[21] Cardinale J, Ermert J. Simplified synthesis of aryliodonium ylides by a one-pot procedure[J]. Tetrahedron Lett, 2013, 54(16): 2067-2069. DOI:10.1016/j.tetlet.2013.02.018.

[22] Hill DE, Holland JP. Computational studies on hypervalent iodonium (Ⅲ) compounds as activated precursors for ^{18}F radiofluorination of electron-rich arenes[J]. Comput Theor Chem, 2015, 1066: 34-46. DOI:10.1016/j.comptc.2015.05.012.

[23] Satyamurthy N, Barrio JR. No-carrier-added nucleophilic [F-18] fluorination of aromatic compounds: US, 8742139B2[P]. 2014-06-03.

[24] Rotstein BH, Stephenson NA, Vasdev N, et al. Spirocyclic hypervalent iodine(Ⅲ)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4365. DOI: 10.1038/ncomms5365.

[25] Rotstein BH, Wang L, Liu RY, et al. Mechanistic studies and radiofluorination of structurally diverse pharmaceuticals with spirocyclic iodonium(Ⅲ) ylides[J]. Chem Sci, 2016, 7(7): 4407-4417. DOI:10.1039/C6SC00197A.

[26] Stephenson NA, Holland JP, Kassenbrock A, et al. Iodonium ylide-mediated radiofluorination of ^{18}F-FPEB and validation for human use[J]. J Nucl Med, 2015, 56(3): 489-492. DOI: 10.2967/jnumed.114.151332.

[27] Wang L, Cheng R, Fujinaga M, et al. A facile radiolabeling of [^{18}F]FDPA via spirocyclic iodonium ylides: preliminary PET imaging studies in preclinical models of neuroinflammation[J]. J Med Chem, 2017, 60(12): 5222-5227. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00432.

[28] Tang G, Zeng W, Yu M, et al. Facile synthesis of *N*-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate ([^{18}F] SFB) for protein labeling[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2008, 51(1): 68-71. DOI:10.1002/jlcr.1481.

[29] Sutcliffe-Goulden JL, O'Doherty MJ, Marsden PK, et al. Rapid solid phase synthesis and biodistribution of ^{18}F-labelled linear peptides[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(6): 754-759. DOI:10.1007/s00259-001-0756-3.

[30] Poethko T, Schottelius M, Thumshirn G, et al. Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F-labeled RGD and octreotide analogs[J]. J Nucl Med, 2004, 45(5): 892-902.

[31] Kiesewetter DO, Jacobson O, Lang L, et al. Automated radiochemical synthesis of [^{18}F]FBEM: a thiol reactive synthon for radiofluorination of peptides and proteins[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(2): 410-414. DOI:10.1016/j.apradiso.2010.09.023.

[32] Tang G, Tang X, Wang X. A facile automated synthesis of *N*-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate ([^{18}F]SFB) for ^{18}F-labeled cell-penetrating peptide as PET tracer[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2010, 53(8): 543-547. DOI:10.1002/jlcr.1758.

[33] Meyer JP, Adumeau P, Lewis JS, et al. Click chemistry and radiochemistry: the first 10 years[J]. Bioconjugate Chem, 2016, 27(12): 2791-2807. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.6b00561.

[34] Wang L, Jacobson O, Avdic D, et al. Ortho-stabilized ^{18}F-azido click agents and their application in PET imaging with single-stranded DNA aptamers[J]. Angew Chem Int Ed, 2015, 54(43): 12777-12781. DOI:10.1002/anie.201505927.

[35] Zhu G, Zhang H, Jacobson O, et al. Combinatorial screening of DNA aptamers for molecular imaging of HER2 in cancer[J]. Bioconjugate Chem, 2017, 28(4): 1068-1075. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00746.

[36] Qiao JX, Lam PYS. Copper-promoted carbon-heteroatom bond cross-coupling with boronic acids and derivatives[J]. Synthesis, 2011, 2011(6): 829-856. DOI:10.1055/s-0030-1258379.

[37] Tredwell M, Preshlock SM, Taylor NJ, et al. A general copper-mediated nucleophilic ^{18}F fluorination of arenes[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(30): 7751-7755. DOI: 10.1002/anie.201404436.

[38] Chéron N, El Kaïm L, Grimaud L, et al. Evidences for the key role of hydrogen bonds in nucleophilic aromatic substitution reactions[J]. Chemistry, 2011, 17(52): 14929-14934. DOI: 10.1002/chem.201102463.

[39] Picazo E, Houk KN, Garg NK. Computational predictions of substituted benzyne and indolyne regioselectivities[J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56(23): 3511-3514. DOI:10.1016/j.tetlet.2015.01.022.

[40] Neumann CN, Hooker JM, Ritter T. Concerted nucleophilic aromatic substitution with $^{19}F^-$ and $^{18}F^-$[J]. Nature, 2016, 534(7607): 369-373. DOI:10.1038/nature17667.

[41] He Q, Wang Y, Alfeazi I, et al. Electrochemical nucleophilic synthesis of di-tert-butyl-(4-[^{18}F]fluoro-1,2-phenylene)-dicarbonate[J]. Appl Radiat Isot, 2014, 92: 52-57. DOI:10.1016/j.apradiso.2014.06.013.

[42] Fuchigami T, Inagi S. Selective electrochemical fluorination of organic molecules and macromolecules in ionic liquids[J]. Chem Commun (Camb), 2011, 47(37): 10211-10223. DOI:10.1039/c1cc12414e.

[43] Reischl G, Kienzle GJ, Machulla HJ. Electrochemical radiofluorination: labeling of benzene with [^{18}F]fluoride by nucleophilic substitution[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2002, 254(2): 409-411. DOI:10.1023/A:1021669126378.

[44] He Q, Alfeazi I, Sadeghi S. No-carrier-added electrochemical nucleophilic radiofluorination of aromatics[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2015, 303(1): 1037-1040. DOI: 10.1007/s10967-014-3604-1.

(收稿日期:2019-03-07)