

基于同位素交换的¹⁸F 标记方法研究进展

吕圣吉 李中婧 李子婧

厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 厦门 361102

通信作者: 李子婧, Email: zijing.li@xmu.edu.cn

【摘要】 采用同位素交换策略进行¹⁸F 标记具有以下特点: (1) 可以实现部分水相标记; (2) 反应条件相对温和; (3) 标记产物无需分离操作。其适用于敏感生物分子的一步标记, 具有临床应用潜力。该文系统综述了发生在碳原子和非碳原子(硅、硼、磷、硫、镓和铁)上的¹⁸F/¹⁹F 同位素交换方法, 探讨了不同反应类型、标记条件以及典型标记底物上的不同取代基团等因素对放射化学产率、摩尔比活度的影响, 浅析了各个标记方法的前沿应用。

【关键词】 同位素标记; 氟放射性同位素; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(81971674)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00410

Research progress on isotope-exchange-based ¹⁸F-labeling methods

Lyu Shengji, Li Zhongjing, Li Zijing

Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Li Zijing, Email: zijing.li@xmu.edu.cn

【Abstract】 The application of isotope exchange can realize radiolabeling in partially aqueous media, proceed under mild reaction conditions, and exclude complex purification procedure. It is suitable for one-step labeling of sensitive biomolecules with clinical application potential. This review systematically introduces the ¹⁸F/¹⁹F isotope exchange reactions based on carbon and those non-carbon-based reaction centers including silicon, boron, phosphorus, sulfur, gallium and iron. Discussions of the effects on isotope exchange radiochemical yields and molar activities by different reaction types, and labeling conditions and substitute groups on classic labeled substrate are held where possible, as well as recent applications in using these methodologies to develop PET probes.

【Key words】 Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971674)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00410

PET 是通过示踪正电子发射分子探针来进行疾病诊断、疗效评价、生命研究和新药开发等活动的一门分子显像技术^[1]。¹⁸F 具有相对适中的半衰期(109.8 min), 是临床上应用最为广泛的正电子核素。制备¹⁸F 分子探针过程中较为关键的一步是标记, 标记策略主要包括亲核氟化、亲电氟化、同位素交换(isotope exchange, IEX)、螯合等。

IEX 不是有机或无机化学的反应类型, 其是 1 种从反应结果上的归类。与有机氟化学的发展趋势类似, 基于 IEX 的¹⁸F 标记方法的研究也经历了从构建 C-¹⁸F 键到非碳元素上的¹⁸F/¹⁹F IEX 的研究过程。基于 IEX 的标记方法具有以下优点^[2]: 通常只需分离 [¹⁸/¹⁹F]F⁻ 后即可快速获得目标产物(省略无效的液相色谱分离); 无需提前对 [¹⁸F]F⁻ 进行共沸干燥等操作; 还有文献报道利用“化学计量杠杆”在多氟化物上 IEX 反应速率常数是亲核取代反应速率常数的 10ⁿ 倍(*n* 为标记前体中可发生 IEX 的氟原子数量)^[3]。当然, IEX 标记策略也存在同位素稀释效应导致的摩尔比活度(molar activity, A_m)较低、往往需要引入标记辅助基团等局限性。由于不同相邻原子、标记底物结构的差异性, 标记条件的温和程度、标记产物的放射化学产率(radiochemical yield, RCY)、A_m 也都存

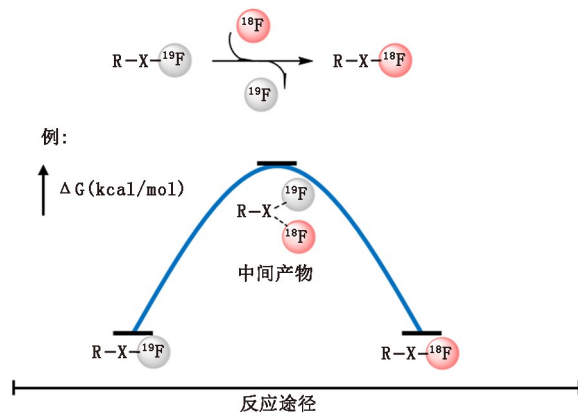
在显著区别, 影响着相应标记方法的应用潜力。本文就¹⁸F/¹⁹F IEX 标记方法的研究进展综述如下。

一、IEX 机制

IEX 是发生在分子内部或分子间“动态”化学键上的不同同位素重新分配的过程, 随着体系熵增自发地发生。IEX 包含交换反应与分子扩散 2 个阶段, 最后体系可实现动态平衡(图 1)^[4]。

二、基于 C-F 键的¹⁸F/¹⁹F IEX

1. 饱和烷烃上的¹⁸F/¹⁹F IEX。对饱和碳链进行氟化可获得二氟甲基、三氟甲基等基团, 这些基团能改善药物分子的脂溶性、提高生物活性, 在农业化学和生物医药领域都受到关注。Satter 等^[5]曾将 IEX 标记方法应用在包括异氟烷在内的十余种吸入式麻醉剂的放射性标记中(图 2A)。这些化合物全部含有 CF₃ 基团, 放射性标记通过在二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)或者乙腈溶剂中加热相应的麻醉剂及 [¹⁸F]KF/氨基聚醚(Kryptofix 2.2.2, K₂₂₂)复合物实现。为了更方便地研究全氟烷基化合物(perfluorinated alkyl substances, PFAS)在生物体内的代谢过程, Bartels 等^[6]利用¹⁸F/¹⁹F IEX 法对全氟辛酸、全氟己酸和全氟丁酸进行标记。该标记

图 1 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ 同位素交换机制^[4]

步骤与以往报道的用 ^{35}S 、 ^{14}C 标记PFAS的复杂合成手段不同,放射化学标记到分离提纯结束用时不到1 h;小鼠生物分布结果可见不同类型的PFAS在生物体内的蓄积程度不尽相同。

2. 不饱和芳烃上的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX。相比于氟代烷烃,氟代芳烃具有更好的代谢稳定性,因此被广泛应用于 ^{18}F 正电子发射探针的开发^[7]。Cacace等^[2]率先对不同取代的多氟苯环进行了标记化学研究,发现苯环上的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX反应实际为 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 加成-消去的两步机制(图2B)。芳环上取代基团的吸电子诱导效应降低了苯环对位的电子云密度,使得 $^{18}\text{F}\text{F}^-$ 更容易发生亲核进攻。

为了将靶向能力更好的生物分子进行 ^{18}F 标记以用于PET显像,Herman等^[8]以醛基为辅助基团和四氟苯基活化酯为辅助基团分别设计了 ^{18}F 五氟苯甲醛和 ^{18}F 2,3,5,6-四氟苯基-五氟苯甲酸酯,用IEX标记方法在DMSO中微波加热对其进行标记,两者均能应用到人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)的标记中,总的RCY可以达到15%。但遗憾的是,因为标记依赖微波加热,该方案仍需采用两步法,操作耗时长,且文中并未能给出 A_{m} 数据。

由于形成C-F键的活化能普遍高于X(非C)-F键,在无定位基团的情况下实现 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX存在较多困难,目前文献报道的碳原子上的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX RCY较低, A_{m} 大多不够高^[9-10],且反应温度高、条件剧烈,不适合用一步法标记敏感生物分子。

三、基于Si-F键的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX

Si-F键键能通常>570 kJ/mol,比C-F键键能(>480 kJ/mol)高。早在1985年,Rosenthal等^[11]就在乙腈-水溶液中将 $^{18}\text{F}\text{F}^-$ 与三甲基氯硅烷(trimethylchlorosilane, Me_3ClSi)反应得到 ^{18}F -三甲基氟硅烷(trimethylfluorosilane, Me_3FSi),RCY可以达到65%。

为了减少Si-F键在体内的水解,Schirmacher等^[12]研究发现叔丁基取代能够提供疏水性屏障,随之利用IEX对二叔丁基苯基氟硅烷进行标记(图2C)。在室温条件下反应15 min后RCY即可达到80%~95%, A_{m} 在194~230 GBq/ μmol 。当该硅氟核心结构以脞键与D-苯丙氨酸1-酪氨酸3-苏氨酸8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)相连时,可以在乙腈溶液中实现室温下一步法标记(图2D),总合成产率在55%~65%,标记时间仅需25 min;若要在水相介质中进行标

记,则反应温度需要提高到95℃。研究者用该方法对N-末端氨基氧基(N-terminal amino-oxy, N-AO)衍生的含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)序列的环[苯丙氨酸-赖氨酸(AO-N)RGD][cyclo(Phe-Lys(AO-N)RGD), cyclo(fK(AO-N)RGD)]与AO-BZH3(1种蛙皮素衍生物)进行两步法标记,均取得了较高RCY;密度泛函理论(density functional theory, DFT)计算显示该IEX过程通过五配位的硅中间体实现,之后 ^{18}F 或化合物原本的 ^{19}F 从配位中心释放完成反应(图2C)^[13]。

硅氟受体(silicon-fluoride-acceptor, SiFA)的大位阻策略会导致脂溶性过高的风险。实验结果表明,在SiFA与多肽间再引入两分子天冬氨酸、乙酰氨基- β -葡萄糖和聚乙二醇链的代谢效果最佳。在人体进行的第1例 ^{18}F -SiFAlin-TATE的PET/CT显像也得出了一致的结论^[14-18]。

相比于IEX标记C-F键的苛刻条件,SiFA显示出,温和水相 ^{18}F 标记的可能性,但并没有解决脂溶性和 A_{m} 的难题。

四、基于B-F键的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX

B-F键键能>730 kJ/mol,比C-F键、Si-F键稳定。Ting等^[19]在2005年报道了1种亲核氟化标记 ^{18}F 三氟硼酸盐的方法,该方法可以在含水的介质中实现一步快速标记,在pH值为4.5和7.5的条件下,RCY分别为58%和41%;B-F键的标记省去了繁琐且耗时的干燥步骤,展现出优异的代谢稳定性,这引发了对芳基取代和烷基取代的三氟硼酸盐的大量研究。早期的探索主要集中在抑制B-F键的水解上^[20-22]。芳基取代的三氟硼酸盐会随着芳基取代基的吸电子能力增强而更不易被水解;芳环邻位取代吸电子基团兼有电子效应和位阻效应,更能延长B-F键的半衰期;若将苯环以缺电子的芳杂环替代也能达到相应地增加B-F键稳定性的效果。

一些非芳环取代的三氟硼酸盐基团也展现了优秀的抗水解能力。研究发现,B-F键的解离速率常数($pK_{\text{B-F}}$)似乎与对应的烷基酸的 pK_{a} 存在负相关关系;基于该关系,Liu等^[23-24]以N,N,N-三甲基甘氨酸($pK_{\text{a}}=1.83$,对应的氟硼酸抗解能力更强)为模板合成了N-烷基胺甲基三氟硼酸盐(ammoniomethyltrifluoroborate, AMBF_3)。将75 nmol的 AMBF_3 -TATE与约37 GBq无载体添加的 $^{18}\text{F}\text{F}^-$ 反应即可获得RCY在15%~30%、 A_{m} 高达111 GBq/ μmol 的放射性探针(图2E);与目前神经内分泌瘤显像的“金标准” ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-TATE(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-TATE, DOTATATE)相比,该探针的亲力和靶与非靶比值更高。

近5年来,由于 AMBF_3 假肢基团在IEX法中表现优秀,相关的应用研究增长迅速,三氟硼衍生的酪氨酸甚至率先实现了人体上 ^{18}F 硼氨酸的PET/CT显像^[25-30]。以硼为核心的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX反应实现了室温条件的水相标记,同时因为假肢基团多为带电荷结构,极大增加了探针的水溶性,有利于快速清除以提供高对比度的显像;但是绝大多数的标记反应需要在pH值为2~3的酸性条件下进行,相对于蛋白质等生物分子标记反应不够温和,且在某些情况下亲水性的增加反而导致代谢过快而无法持续显像。

五、基于P-F键的 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ IEX

磷作为1种生命元素大量地存在于人体生命活动中。P-F

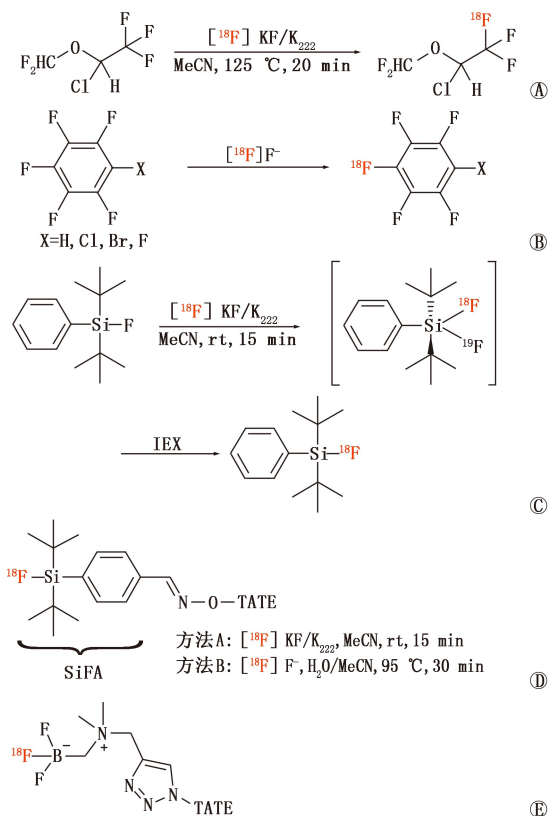


图 2 同位素交换 (IEX) 法标记碳氟、硅氟和硼氟化合物^[2,5,12-13,23-24]。K₂₂₂为氨基聚醚, MeCN为乙腈, rt为室温, SiFA为硅氟受体, TATE为D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽

键能为 490 kJ/mol, 与 C-F 键键能相当, 近年来也陆续出现磷原子上的¹⁸F/¹⁹F IEX 的报道。

受氮杂卡宾三氟化硼加合物在路易斯酸 SnCl₄ 催化下成功实现 IEX 法氟化标记的启发^[31], Vabre 等^[32] 设计了 1 种新型氮杂环卡宾五氟化磷 (N-heterocyclic carbene phosphorus (V) fluoride, NHC-PF₅) 加合物用于 IEX 法标记磷氟化合物的研究。由于咪唑鎓盐与磷鎓盐间存在较强的库伦作用, 该类化合物表现出了优异的水解稳定性, 但这也阻碍了¹⁸F/¹⁹F IEX 速率, 致使衰校正后的 RCY 只有 4%~6% (图 3A)。Hong 等^[33] 也在 2019 年研究了有机磷化合物的位阻效应对 IEX 产率的影响 (图 3B), 发现双叔丁基磷酰氟 (di-tert-butylphosphinic fluoride, DBPOF) 结构能在室温水相条件下 5~15 min 内完成¹⁸F 标记。值得注意的是, 即使在 95% 水相条件下 (加入体积分数 5% DMSO 以帮助前体溶解), RCY 也可以达到 50%。双叔丁基的大位阻效应也提高了假肢基团的代谢稳定性。将其与 HSA 偶联后再进行标记, RCY 为 5%, 而 A_m 只有 1.1 GBq/μmol。Zhuang 等^[34] 使用位阻更大的金刚烷来取代叔丁基以探索其对有机磷氟化合物标记的影响 (图 3C), RCY 为 94% 以上, 标记后的环 (RGD-D-苯丙氨酸-半胱氨酸) [cyclo (RGD-D-Phe-Cys), c (RGDFc)] 在体内外均表现出了优异的稳定性。目前磷原子上¹⁸F/¹⁹F IEX 的 A_m 普遍较低, 应用尚少, 但是其标记条件进一步省去了对 pH 值的控制, 也能耐受更高含水量的标记, 对后续的研究具有重要参考价值。

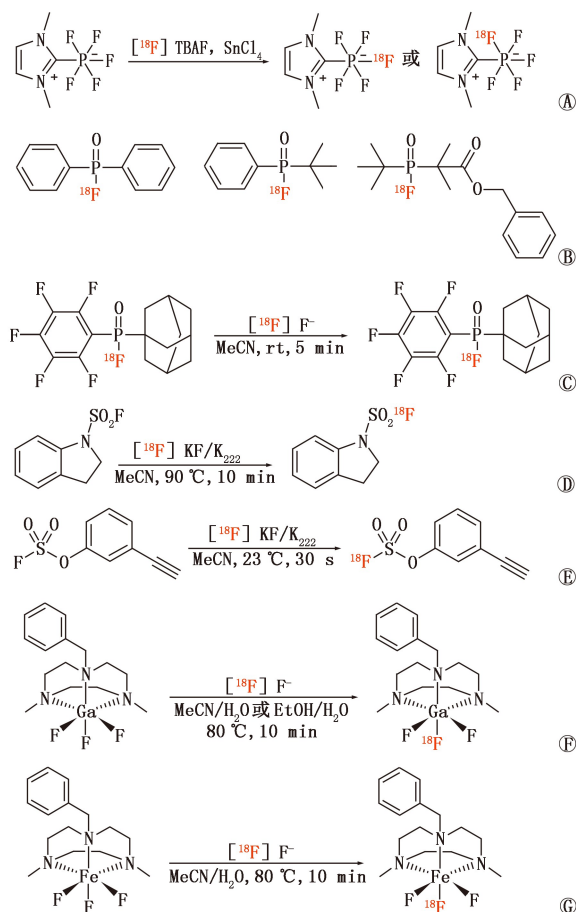


图 3 IEX 法标记磷氟、硫氟和金属氟化物螯合体系^[32-38]。EtOH 为乙醇, TBAF 为四丁基氟化铵

六、基于 S-F 键的¹⁸F/¹⁹F IEX

S-F 键键能仅有 360 kJ/mol, 存在一定程度的水解问题, 而以 B-F 键、Si-F 键提高稳定性的方式对磺酰氟类化合物进行结构优化也收效甚微。

在此背景下, Jeon 等^[35] 在 2021 年首次报道了采用 IEX 策略标记 [¹⁸F] 氨基磺酰氟的例子 (图 3D), 在 30 种尝试的底物里均获得了 97% 以上的 RCY, 对含胺磺酰基结构的药物分子的¹⁸F 标记有重要意义; 但标记的 A_m 不高, 仅有 (42.2±13.8) GBq/μmol, 且未给出稳定性实验数据。Zheng 等^[36] 则开发了 1 种氟磺酸酯的超快速 IEX 标记的方法 (图 3E), 利用共沸干燥的 [¹⁸F] KF/K₂₂₂ 即可在乙腈溶液室温条件下实现 30 s 的超快速标记, 对 25 种结构都实现了优秀的 RCY (83%~100%, 中位数为 98%), 并获得了高 A_m (280 GBq/μmol) 的标记探针。PET 显像也验证了该类 [¹⁸F] 氟磺酸酯结构优异的代谢稳定性。尽管 RCY 和 A_m 均较高, 但基于硫原子上的¹⁸F/¹⁹F IEX 还达不到水相标记的程度, 还需预先对靶水进行纯化干燥等步骤。

七、金属原子上的¹⁸F/¹⁹F IEX

一些金属氟化物如 [¹⁸F] AlF₂⁺ 能与螯合基团通过配位作用对化合物进行标记, 因此也出现了对金属原子上的¹⁸F/¹⁹F IEX 的研究。比如 Monzittu 等^[37] 报道了一种基于金属螯合体系的¹⁸F/¹⁹F IEX 的方法, 其以 1,4,7-三氮杂环壬烷 (1,4,7-triazacyclononane, tacn) 作为大环配体合成了三氟化镓 (1-

苯甲基-4,7-二甲基-tacn) [trifluorogallium (1-benzyl-4,7-dimethyl-tacn), GaF₃(BnMe₂-tacn)], 在乙醇-水混合体系和乙醇-水混合体系中均实现了 IEX 法的一步标记, 反应条件需要加热至 80 °C (图 3F)。相似的结果也出现在 Blower 等^[38]的研究中(图 3G)。但是该类尝试目前还缺乏对药物分子标记的应用, 由于金属元素的引入以及潜在的转金属化反应, 相关研究并不常见。

八、结论与展望

IEX 标记方法从传统的 C-F 键的形成到突破常规对杂原子-氟键的尝试, 乃至金属氟化物的放射性标记, 都体现着放射化学家们对于¹⁸F 标记反应的期许, 比如: (1) RCY 高, 速度快, 避免复杂的分离纯化操作; (2) 标记条件温和, 无需加热或有机溶剂的参与; (3) 产物的 A_m 高, 能进一步提高靶向探针显像的对比度; (4) 引入的标记辅助基团不应该影响到原有探针的构效关系、对原有生物体内的代谢过程影响不大等。未来 IEX 标记方法的优化还需要化学、医学、药物化学、生物学、放射化学、环境化学、材料科学等多学科的共同发展才能实现。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吕圣吉: 研究实施、论文撰写; 李中婧: 论文撰写; 李子婧: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 李红岩, 夏晓天, 兰晓莉, 等. PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
Li HY, Xia XT, Lan XL, et al. Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- [2] Cacace F, Speranza M, Wolf AP, et al. Nucleophilic aromatic substitution; kinetics of fluorine-18 substitution reactions in polyfluorobenzenes. Isotopic exchange between ¹⁸F⁻ and polyfluorobenzenes in dimethylsulfoxide. A kinetic study[J]. J Fluorine Chem, 1982, 21(2): 145-158. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)81238-5.
- [3] Liu Z, Li Y, Lozada J, et al. Stoichiometric leverage: rapid ¹⁸F-aryltrifluoroborate radiosynthesis at high specific activity for click conjugation[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(8): 2303-2307. DOI: 10.1002/anie.201208551.
- [4] Chakraborty P, Nag A, Natarajan G, et al. Rapid isotopic exchange in nanoparticles[J]. Sci Adv, 2019, 5(1): eaau7555. DOI: 10.1126/sciadv.aau7555.
- [5] Satter MR, Martin CC, Oakes TR, et al. Synthesis of the fluorine-18 labeled inhalation anesthetics[J]. Appl Radiat Isot, 1994, 45(11): 1093-1100. DOI: 10.1016/0969-8043(94)90189-9.
- [6] Bartels JL, Aweda TA, Rosenberg AJ, et al. Radiosynthesis and biological distribution of ¹⁸F-labeled perfluorinated alkyl substances[J]. Environ Sci Tech Lett, 2017, 4(6): 211-215. DOI: 10.1021/acs.estlett.7b00042.
- [7] 古望军, 宋明乔, 李征, 等. ¹⁸F 标记芳环类 PET 显像剂方法的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 499-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.012.
Gu WJ, Zhu MQ, Li Z, et al. Methodological progress of ¹⁸F-labeled aromatic PET radiotracers[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 499-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.012.
- [8] Herman LW, Fischman AJ, Tompkins RG, et al. The use of pentafluorophenyl derivatives for the ¹⁸F labelling of proteins[J]. Nucl Med Biol, 1994, 21(7): 1005-1010. DOI: 10.1016/0969-8051(94)90091-4.
- [9] Weiss PS, Ermert J, Castillo Meleán J, et al. Radiosynthesis of 4-[¹⁸F]fluoro-L-tryptophan by isotopic exchange on carbonyl-activated precursors[J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23(17): 5856-5869. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.06.073.
- [10] Rokka J, Federico C, Jurttila J, et al. ¹⁹F/¹⁸F exchange synthesis for a novel [¹⁸F]S1P3-radiopharmaceutical[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2013, 56(8): 385-391. DOI: 10.1002/jlcr.3055.
- [11] Rosenthal MS, Bosch AL, Nickles RJ, et al. Synthesis and some characteristics of no-carrier added [¹⁸F]fluorotrimethylsilane[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1985, 36(4): 318-319. DOI: 10.1016/0020-708x(85)90094-8.
- [12] Schirmmayer R, Bradtmöller G, Schirmmayer E, et al. ¹⁸F-labeling of peptides by means of an organosilicon-based fluoride acceptor[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2006, 45(36): 6047-6050. DOI: 10.1002/anie.200600795.
- [13] Schirmmayer E, Wängler B, Cypriak M, et al. Synthesis of p-(di-tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzaldehyde ([¹⁸F]SiFA-A) with high specific activity by isotopic exchange: a convenient labeling synthon for the ¹⁸F-labeling of N-amino-oxy derivatized peptides[J]. Bioconjug Chem, 2007, 18(6): 2085-2089. DOI: 10.1021/bc700195y.
- [14] Lindner S, Michler C, Leidner S, et al. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of SiFA-tagged bombesin and RGD peptides as tumor imaging probes for positron emission tomography[J]. Bioconjug Chem, 2014, 25(4): 738-749. DOI: 10.1021/bc400588e.
- [15] Lindner S, Wängler C, Bailey JJ, et al. Radiosynthesis of [¹⁸F]SiFAlin-TATE for clinical neuroendocrine tumor positron emission tomography[J]. Nat Protoc, 2020, 15(12): 3827-3843. DOI: 10.1038/s41596-020-00407-y.
- [16] Wängler C, Niedermoser S, Chin J, et al. One-step ¹⁸F-labeling of peptides for positron emission tomography imaging using the SiFA methodology[J]. Nat Protoc, 2012, 7(11): 1946-1955. DOI: 10.1038/nprot.2012.109.
- [17] Niedermoser S, Chin J, Wängler C, et al. *In vivo* evaluation of ¹⁸F-SiFAlin-modified TATE: a potential challenge for ⁶⁸Ga-DOTATATE, the clinical gold standard for somatostatin receptor imaging with PET[J]. J Nucl Med, 2015, 56(7): 1100-1105. DOI: 10.2967/jnumed.114.149583.
- [18] Ilhan H, Todica A, Lindner S, et al. First-in-human ¹⁸F-SiFAlin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(11): 2400-2401. DOI: 10.1007/s00259-019-04448-8.
- [19] Ting R, Adam MJ, Ruth TJ, et al. Arylfluoroborates and alkylfluorosilicates as potential PET imaging agents: high-yielding aqueous biomolecular ¹⁸F-labeling[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(38): 13094-13095. DOI: 10.1021/ja053293a.
- [20] Ting R, Harwig C, auf dem Keller U, et al. Toward [¹⁸F]-labeled aryltrifluoroborate radiotracers; *in vivo* positron emission tomography imaging of stable aryltrifluoroborate clearance in mice[J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(36): 12045-12055. DOI: 10.1021/ja802734t.
- [21] Ting R, Harwig CW, Lo J, et al. Substituent effects on aryltrifluoroborate solvolysis in water; implications for Suzuki-Miyaura coupling and the design of stable ¹⁸F-labeled aryltrifluoroborates for use

- in PET imaging [J]. *J Org Chem*, 2008, 73(12): 4662-4670. DOI:10.1021/jo800681d.
- [22] Li Z, Chansaenpak K, Liu S, et al. Harvesting ^{18}F -fluoride ions in water via direct ^{18}F - ^{19}F isotopic exchange: radiofluorination of zwitterionic aryltrifluoroborates and *in vivo* stability studies [J]. *MedChemComm*, 2012, 3(10): 1305-1308. DOI:10.1039/c2md20105d.
- [23] Liu Z, Pourghasian M, Bénard F, et al. Preclinical evaluation of a high-affinity ^{18}F -trifluoroborate octreotate derivative for somatostatin receptor imaging [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1499-1505. DOI:10.2967/jnumed.114.137836.
- [24] Liu Z, Lin KS, Bénard F, et al. One-step ^{18}F labeling of biomolecules using organotrifluoroborates [J]. *Nat Protoc*, 2015, 10(9): 1423-1432. DOI:10.1038/nprot.2015.090.
- [25] Kuo HT, Pan J, Lau J, et al. Radiolabeled R954 derivatives for imaging bradykinin B1 receptor expression with positron emission tomography [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(3): 821-829. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01055.
- [26] Kommidu H, Guo H, Nurili F, et al. ^{18}F -positron emitting/trime-thine cyanine-fluorescent contrast for image-guided prostate cancer management [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4256-4262. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00240.
- [27] Nunes PSG, Zhang Z, Kuo HT, et al. Synthesis and evaluation of an ^{18}F -labeled trifluoroborate derivative of 2-nitroimidazole for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(4): 370-379. DOI:10.1002/jlcr.3594.
- [28] Zhang C, Zhang Z, Merckens H, et al. ^{18}F -labeled cyclized α -melanocyte-stimulating hormone derivatives for imaging human melanoma xenograft with positron emission tomography [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13575. DOI:10.1038/s41598-019-50014-5.
- [29] Sahyil Ortega Pijjeira M, Sérgio Gonçalves Nunes P, Nascimento Dos Santos S, et al. Synthesis and evaluation of [^{18}F]FEtLos and [^{18}F]AMBF₃Los as novel ^{18}F -labelled losartan derivatives for molecular imaging of angiotensin II type 1 receptors [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1872. DOI:10.3390/molecules25081872.
- [30] Li Z, Kong Z, Chen J, et al. ^{18}F -Boramino acid PET/CT in healthy volunteers and glioma patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3113-3121. DOI:10.1007/s00259-021-05212-7.
- [31] Chansaenpak K, Wang M, Wu Z, et al. [^{18}F]-NHC-BF₃ adducts as water stable radio-prosthetic groups for PET imaging [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(62): 12439-12442. DOI:10.1039/c5cc04545b.
- [32] Vabre B, Chansaenpak K, Wang M, et al. Radiofluorination of a NHC-PF₅ adduct: toward new probes for ^{18}F PET imaging [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53(62): 8657-8659. DOI:10.1039/c7cc04402j.
- [33] Hong H, Zhang L, Xie F, et al. Rapid one-step ^{18}F -radiolabeling of biomolecules in aqueous media by organophosphine fluoride acceptors [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 989. DOI:10.1038/s41467-019-08953-0.
- [34] Zhuang H, Guo Z, Zhuang R, et al. Synthesis of ^{18}F -radiolabeled organophosphine fluorides for thiol-chemoselective peptide conjugation [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2020, 63(14): 597-607. DOI:10.1002/jlcr.3882.
- [35] Jeon MH, Kwon YD, Kim MP, et al. Late-stage $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ isotopic exchange for the synthesis of ^{18}F -labeled sulfamoyl fluorides [J]. *Org Lett*, 2021, 23(7): 2766-2771. DOI:10.1021/acs.orglett.1c00671.
- [36] Zheng Q, Xu H, Wang H, et al. Sulfur [^{18}F] fluoride exchange click chemistry enabled ultrafast late-stage radiosynthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(10): 3753-3763. DOI:10.1021/jacs.0c09306.
- [37] Monzittu FM, Khan I, Levason W, et al. Rapid aqueous late-stage radiolabelling of [^{67}Ga] (BnMe₂-tacn) by $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ isotopic exchange: towards new PET imaging probes [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(22): 6658-6661. DOI:10.1002/anie.201802446.
- [38] Blower PJ, Levason W, Luthra SK, et al. Exploring transition metal fluoride chelates—synthesis, properties and prospects towards potential PET probes [J]. *Dalton Trans*, 2019, 48(20): 6767-6776. DOI:10.1039/c8dt03696a.

(收稿日期:2021-11-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部