

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2017.3.1.3>

[¹⁸F]Aryl fluorides from hypervalent iodine compounds

Joong-Hyun Chun,^{1,*} Jeongmin Son,² Jun Young Park,² Mijin Yun^{1,2}

¹Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine Seoul 03722, Republic of Korea

²Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System Seoul 03722, Republic of Korea

ABSTRACT

Nucleophilic aromatic fluorination has been one of the most explored methods in fluorine-18 based radiochemistry. Unlike electrophilic [¹⁸F]fluorination methods, no-carrier-added nucleophilic radiofluorination with cyclotron-produced [¹⁸F]fluoride ion offers better specific radioactivity which is essential aspect to obtain good quality images from positron emission tomography. Contrary to amenable aliphatic radiofluorination, the development of reliable aromatic [¹⁸F]fluorination methods has been pursued by many research groups; however, no viable method has yet been established. Recently, hypervalent iodine compound draws increasing attention as versatile radiolabeling precursor for various [¹⁸F]fluoroarenes, since it bears the capacity to introduce fluorine-18 either on electron-deficient or electron-rich aryl ring with enhanced regioselectivity. Other classes of hypervalent iodine congeners often utilized in radiochemistry are iodylarenes, iodonium ylides, and spirocyclic iodonium ylides. Recently developed spirocyclic iodonium ylides have already been avidly employed to provide various [¹⁸F]aryl fluorides with high labeling efficiency. This metal-free protocol would afford efficient routes, replacing the traditional approaches to [¹⁸F]fluoroarenes, from prosthetic labeling synthons to complex PET radiotracers.

J Radiopharm Mol Probes 3(1):3-14, 2017

Key Word: fluorine-18, aromatic fluorination, hypervalent iodine, PET, radiotracer

Introduction

최근 들어 사이클로트론의 보급이 급속히 증가함에 따라, 양전자단층촬영(Positron emission tomography, PET) 기법을 이용하기 위한 진단 방사성시약의 개발과 이용에 많이 쓰이고 있다. 반감기가 20.4분 정도로 짧은 탄소-11(carbon-11) 핵종과는 달리, 불소-18 (fluorine-18)은 110분의 반감기를 가지고 있어 동위원소 표지를 위한 시간을 어느 정도 제공함으로 여러 화학적 방법들을 적용해 방사성추적자를 합성하기가 가능할 뿐만 아니라, 합성된 방사성약품의 상업화를 통해 가까운 지역에 판매도 가능해,

불소-18을 효율적으로 이용하기 위한 많은 연구가 진행되어 왔다 (1). 여러 분자에 자연적으로 존재하는 탄소 원자와는 달리, 불소를 유기분자에 도입할 경우 화학적으로 적은 입체장애를 가지는 특성이 있으며, 수소나 히드록시기(hydroxy-)를 치환했을 때 비슷한 입체효과를 가진다. 불소가 치환됨으로써 분자가 가지는 전자적 성격은 불소가 가지는 높은 전기음성도로 인해 친지질성(lipophilicity)과 소수성(hydrophobicity)에 변화를 주어 유기분자의 약동력학적(pharmacokinetic)특성이 많이 달라질 수 있다 (2). 방향족 유기불소화합물의 경우, 의약품만 아니라 다양한 산업 분야에서 많이 쓰이고 있고, 이러한 불소화합물을 효율적으로 합

Received: May 29, 2017 / Revised: June 20, 2017 / Accepted: June 23, 2017

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: +82-2-312-0578, E-mail: jchun@yuhs.ac

Copyright©2017 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

성하기 위한 많은 연구가 진행되고 있다. 최근 들어 수요가 증가하고 있는 PET용 진단방사성의약품에 사용하기 위해 분자들에 불소-18을 도입하려는 방법들이 개발되었는데, 기본적으로 불소-18을 분자에 도입하기 위한 방법으로 친핵성 불소화반응 (nucleophilic fluorination)과 친전자성 불소화반응(electrophilic fluorination)이 가장 많이 쓰이고 있다 (3, 4). 지방족(aliphatic) 화합물의 경우, 친핵성 불소화반응을 이용하여 표지된 방사성추적자를 합성하는 방법이 어느 정도 정립되어 있다. 하지만, 친전자성 불소화반응을 이용한 불소-18 표지의 경우, 비방사능(specific activity, SA)이 낮을 뿐 아니라, $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 를 효율적으로 생산하는 방법이 각 연구기관마다 조금씩 차이가 있어, PET에 쓰이는 방사성추적자를 합성하기 위해 널리 쓰이지 않는다. 친핵성 불소화반응에 쓰이는 불소-18 음이온($[^{18}\text{F}]\text{fluoride ion}$)경우, 사이클로트론(cyclotron)에서 수화(hydrated)된 상태로 생성되고, 수화된 불소-18을 사용하여 친핵성 불소화방법을 효율적으로 하기 위해서는 물분자를 없애는 일련의 과정이 필요하다. 지방족 화합물의 친핵성불소화 반응의 경우 어느 정도의 수화 상태에 관계 없이 표지 반응을 진행할 수 있으며, Chi 그룹에서는 *tert*-butanol 같은 입체적으로 큰 양성자성(protic) 알코올 용매를 사용하여, 효율적으로 지방족 불소-18 화합물을 합성하는 방법을 개발하여 보고하였다 (5, 6). 수화된 불소-18을 방향족 고리화합물의 표지에 적용할 경우, 친핵성의 저하로 인해 표지효율이 급격하게 떨어져서 불소화 반응이 잘 진행되지 않는 것으로 알려져 있고, 용매의 선택이나 반응 온도, 반응 시간 등 많은 제약이 따르기 때문에 이러한 어려움을 극복하고자 많은 연구가 진행되어 왔다. 1995년 Pike 박사가 디아릴요오드염(diaryliodonium salt)을 사용하여 전자가 풍부한 방향족 고리에 불소-18을 표지하는 방법이 처음 소개한 후(7), 간헐적으로 이 방법을 이용하여 방향족 고리에 불소-18을 표지하는 방법이 보고 되다가 최근 들어 다양한 종류의 초원자가 요오드 화합물(hypervalent iodine compounds)을 사용하여 불소-18을 표지하는 방법이 많이 소개되고 있다.

본 종설에서는 Pike 박사가 처음으로 디아릴요오드염을 방향족 불소-18을 합성하는데 사용한 시점을 기준으로 하여,

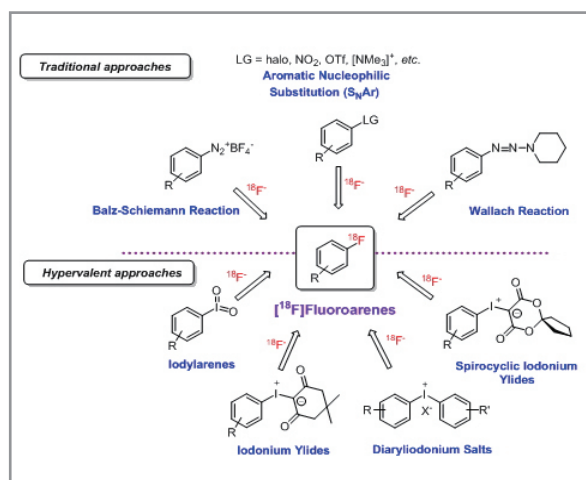


Figure 1. Various radiosynthetic pathways to $[^{18}\text{F}]\text{fluoroarenes}$

그 이후에 다양화된 초원자가 요오드 화합물의 사용에 대해 살펴보려고 한다. 최근 들어 개발된 방향족 불소-18 표지 방법 중, 유기금속촉매를 이용한 마지막 단계의 불소화 반응도 소개되고 있지만 (8), 이 종설에서는 초원자가 요오드 화합물을 표지 전구체로 이용한 불소-18 표지 방법만 소개하려고 한다. 초원자가 요오드 화합물은 원자가 껍질에 8개 이상의 전자를 가지고 있다. 디아릴요오드염은 요오드 원자가 생성하는 초원자가 화합물 중의 한 종류로, 흔히 아릴- λ^3 -아이오단 (aryl- λ^3 -iodane, ArI_3 , L=heteroatom ligand)으로 분류되며, 고체 상태에서 아릴 그룹과 비공유 전자쌍은 수평(equatorial) 방향에 위치하고, 두 헤테로원자를 포함하고 있는 리간드는 수직 꼭대기(apical) 방향에 위치해서 pseudotrigonal bipyramid 구조를 가진다. 이러한 구조를 가지는 분자에서 초원자가 요오드 결합(hypervalent iodine bond)은 요오드 원자를 중심으로 세 개의 중심에 네 개의 전자(three-center four-electron; 3c-4e bond)를 포함하고 있는 결합 구조를 가지고 있다. 초원자가 화합물을 표시하는 또 다른 표현법은 $[\text{N}-\text{X}-\text{L}]$ 을 사용하는 방법이 있는데, 다양한 헤테로원자의 초원자가 화합물을 나타내는데 많이 사용되고 있다. 디아릴요오드염의 경우 $[\text{R}-\text{I}-\text{R}']$ 로 나타내며, 중심원자 X와 상호작용을 하는 전자수 N, 중심원자 X, 그리고 중심원자에 결합된 리간드 수 L로 나타낸다 (9).

이러한 초원자가 요오드 화합물을 방향족 불소-18 표지에 사용되기 전에는 주로 니트로(NO_2 -) 기나 4차 알킬암모늄염

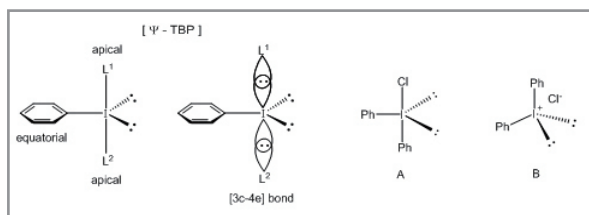
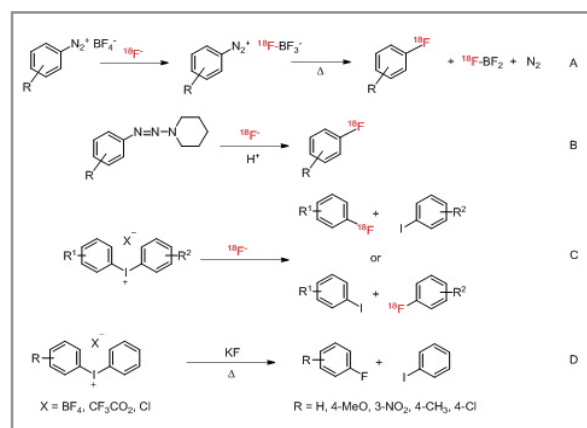


Figure 2. Pseudotrigonal bipyramidal structure and [3c-4e] hypervalent bond (A) [10-I-3], Chloro(diphenyl)- λ^3 -iodane (B) [8-I-2], Diphenyliodonium chloride

(quaternary ammonium salt, R_4N^{+-})을 치환기로 하여 불소-18을 방향족 고리에 도입하는 방법을 주로 사용하였다. 또한 전통적인 친핵성 불소화반응을 불소-18 표지 반응에 이용하고자 하는 경우, 방향족 시스템에 ortho- 또는 para- 위치에 NO_2 -, CN -, CHO -, COR -, CO_2R -, CF_3 - 같은 전자끄는기 (electron-withdrawing group, EWG)가 있어야 불소-18 표지반응을 할 수 있는 제한 사항 때문에, 여러 치환기가 도입되어 있는 방향족 화합물을 원하는 구조로 만들 수 없다는 어려움이 있다. 이를 극복하기 위한 방법으로 여러 가지 방법이 시도 되었는데, 잘 알려진 Balz-Schiemann 반응과 Wallach 반응이 있다. Balz-Schiemann 이 소개한 방법은 아릴 디아조염(aryl diazonium)을 불소-18 존재 하에 열분해 시키는 방법인데 BF_4^- 음이온의 사용으로 인한 동위원소의 교환 반응(isotopic exchange)으로 인해 이론적인 방사화학적 수율(radiochemical yield, RCY)이 25%에 머물고 (Scheme 1, A), 실질적인 불소-18의 표지수율이 낮다 (2~15% RCY)는 단점이 있다. Wallach 반응의 경우, 아릴 트리아젠(aryl triazene) 전구체를 불소-18 과 함께 산 존재 하에서 반응 시키는 반응이다(Scheme 1, B). 이 반응의 가장 큰 단점은 산과 반응하는 작용기가 화합물에 있는 경우, 그 작용기를 보호기로 치환해 불소-18 표지 후 보호기를 제거하는 한 단계 반응을 더 시켜야 하는 단점이 있으며, 무엇보다도 표지 전구체를 합성하기에 어려운 점을 들 수 있다. 이 방법 역시 화학적 구조가 복잡한 방사성추적자를 합성하는 한계가 있고, 불소-18을 표지하는데 응용하기에는 기존에 사용되는 친핵성 불소화 반응과 비교해 보아도 큰 장점은 없다고 하겠다 (10). 앞서서도 언급된 바와 같이 Pike 박사에 의해 소개된 초원자가 디아릴요오드염의 사용은 방향족 화합물 불소-18 표지 반응에 새로운 분야를 개척하였다고 할 수 있다

(Scheme 1, C). 유기반응에서 디아릴요오드염의 경우, 기존에 요오드 원자를 포함하는 고배위 화합물의 합성 타겟으로, 그리고 다양한 아릴화반응의 전구체(aryllating agent)로 사용되어 왔고, 또 고분자 화학에 있어 광촉매를 이용한 고분자의 합성에 두루 사용되었다 (9). Pike 박사에 보고에 앞서, 디아릴요오드염이 방향족 불소 화합물을 합성하는데 사용된 예로 van der Puy가 tetrafluoroborate 음이온을 가지는 디아릴요오드염을 높은 온도에서 열분해 시키는 반응을 소개하였으나 많은 주목을 받지 못하였다 (Scheme 1, D) (11). 이 사실에 착안하여 디아릴요오드염을 이용하여 불소-18을 전자가 부족 (electron-deficient)한 방향족 고리뿐만 아니라, 전자가 풍부 (electron-rich)한 방향족 고리에도 불소-18을 도입할 수 있는 길을 열어 놓았다. 처음 디아릴요오드염이 소개된 이후, 별다른 사용이 되지 않다가 합성기술이 발전하고 높은 순도의 디아릴요오드염 전구체의 합성 방법이 정립됨에 따라, 현재에는 디아릴요오드염이 초원자가 요오드 화합물 중 방사성추적자를 합성하는데 가장 많이 사용되고 있는 화합물이라 할 수 있다 (12).

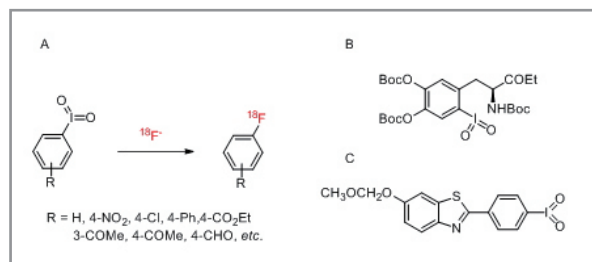


Scheme 1. (A) Balz-Schiemann reaction (B) Wallach reaction (C) Radiofluorination of diaryliodonium salts (D) Thermal decomposition of diaryliodonium salts

Iodyl 계열의 초원자가 요오드 화합물

또 다른 종류의 요오드 화합물로는 aryl- λ^5 -iodane 로 알려져 있는 아이오딜(iodyl) 계열의 화합물을 이용한 불소-18 표지방법이 있다 (Scheme 2, A). 이 방법은 Barrio 등에 의

해 개발되어 특허가 출원된 방법으로써 논문에는 따로 소개가 되고 있지 않다. 이 화합물의 경우, 중심에 있는 요오드가 산화되어 5배위를 하고 있으며, 아이오독시(iodoxy) 화합물로도 알려져 있다.



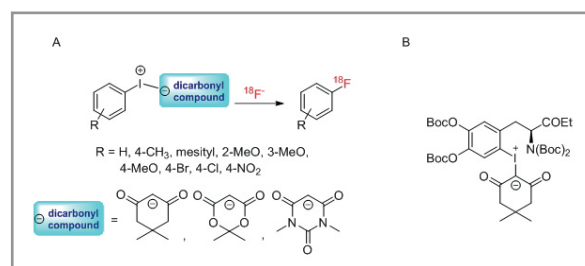
Scheme 2. (A) Radiofluorination of iodylarenes (B) Iodyl precursor for [¹⁸F]F-DOPA (C) Iodyl precursor for [¹⁸F]fluorobenzothiazole derivative

이 화합물은 방향족 요오드 화합물을 NaOCl이나, 디메틸디옥시란(dimethyldioxirane, DMDO)을 사용하여 요오드원자를 산화시키고, 생성된 아이오딜(iodyl-) 화합물을 불소-18과 반응시켜 방향족 불소 화합물을 합성하는데 적용되었다. 또한, 작은 분자량의 방향족 화합물뿐만 아니라, 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA (Scheme 2, B)와 [¹⁸F]fluorobenzothiazole 유도체 (Scheme 2, C)도 아이오딜 전구체를 사용하여 표지할 수 있음을 발표하였다(13). 하지만, 이 방법을 사용하였을 때, 방사화학적 수율이 디아릴요오드 염을 사용한 것보다 크게 개선되지는 않았고, 일반적으로 표지반응에 주로 사용되는 용매에 대한 아이오딜 전구체의 용해도가 좋지 않은 단점이 있다. 또한, 산화반응으로 생성된 표지전구체를 높은 순도로 얻기 위해서는 별도의 숙련된 합성 및 정제기술이 필요하다. 여기에 소개된 방법들은 특허에만 나타나 있을 뿐, 이 방법이 실질적으로 방사성추적자를 합성하는데 적용된 경우는 보고되지 않았다.

Iodonium ylide 계열의 초원자가 요오드 화합물

또 같은 그룹에서 요오드염 일리드 (iodonium ylide)를 사용하여, 방향족 불소 화합물을 만든 방법도 소개하였다 (Scheme 3, A). 이 방법은 Vasdev 그룹에서 최근에 보고한 나선형 요오드염 일리드(spirocyclic iodonium ylide)를 이

용한 불소표지방법과 유사한 계열의 요오드 화합물로서, 방향족 불소-18 화합물을 표지하는데 사용되었다. 이 반응에 사용되는 요오드염 일리드를 합성하기 위해서는 디아세톡시 요오드 화합물((diacetoxyiodo)arene)을 먼저 합성하고, 생성된 요오드 아세테이트 유도체를 염기하에서 α,β-디카르보닐 화합물(α,β-dicarbonyl compound)과 반응시켜 얻는다. 합성적인 측면에서 볼 때, 실리카겔(silica gel) 크로마토그래피 법으로 분리하는 방법이 소개되고 있어, 전구체의 순도를 높이기 위한 정제과정이 위에 소개된 iodyl 화합물 보다는 용이하다고 할 수 있다. 이 방법의 경우, 방사화학적 수율이 전반적으로 높을 뿐만 아니라, 자세한 방사화학적 수율은 알려져 있지 않지만 ¹⁸F-FDOPA 같은 방사성추적자를 합성하는데도 이용한 것으로 보고하고 있다 (Scheme 3, B) (14).

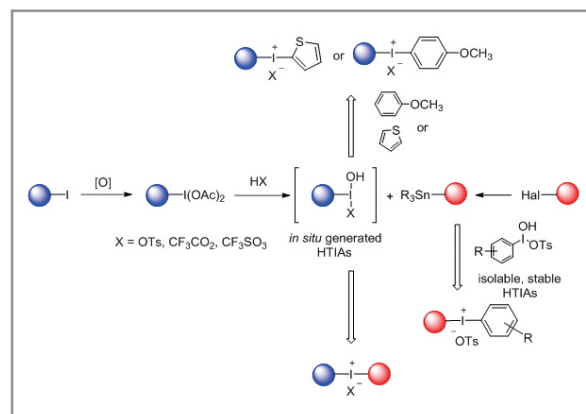


Scheme 3. (A) Radiofluorination of iodonium ylides (B) Iodonium ylide precursor for [¹⁸F]F-DOPA

Diaryliodonium salts 표지 전구체

여러 종류의 초원자가 요오드 화합물이 불소-18 표지 반응의 전구체로 소개되고 있지만, 현재까지 가장 많이 사용되는 초원자가 요오드 화합물은 디아릴요오드 염(diaryliodonium salts)일 것이다. 디아릴요오드염의 경우, 예전에는 단순히 방향족 요오드 화합물을 강한 산 조건하에서 중합(condensation)시켜 합성하였으나 (9), 새로운 합성방법이 개발됨에 따라 복잡한 구조를 가지고 있는 디아릴요오드염 전구체도 다양하게 소개되고 있다. 합성과정 상의 차이점은 있지만, 디아릴요오드염의 합성 방법을 크게 두 가지로 나누어 보면 1) Koser's reagent 유도체를 전자가 풍부한 아릴화합물과 반응시키는 방법 2) Koser's reagent 유도체와 유기

금속화합물을 반응시켜 디아릴요오드염을 합성하는 방법으로 나뉘어 진다. 세부적으로 볼 때 Koser's reagent 유도체가 안정하여 분리할 수 있는 경우는, [(hydroxy(tosyloxy)iod)]arene (HTIA)를 분리하여 반응에 이용하는 경우가 많고, HTIA가 불안정하여 분리하여 합성에 이용할 수 없을 경우는, 디아세톡시요오드 유도체((diacetoxyiodo)arene)를 합성하여, HTIA를 분리하지 않고 바로(*in situ*) 전자가 풍부한 아릴화합물과 반응시켜 디아릴요오드염을 얻는 방법이 있다 (15). 안정한 HTIA를 합성하는 방법과 디아세톡시요오드 유도체를 효과적으로 합성하는 방법은 많이 보고되어 있으며, 원하는 구조를 가진 화합물을 합성하는데 적절하게 사용할 수 있다. 이러한 HTIA와 디아세톡시 유도체 방법을 이용하여 복잡한 구조를 가진 표지전구체를 합성할 때, 방향족요오드 화합물을 산 조건하에서 반응시켜야만 하는 제한사항이 있다. 산 조건하에서 합성을 수행하여 λ^3 -iodane 요오드화합물을 얻기 위해서는 산 조건(acid-sensitive)에 민감한 작용기를 보호기로 보호한 후 합성을 진행해야 하고, 불소-18 표지 이후 최종적으로 이 보호기를 제거해야 하는 일련의 과정을 거쳐야 한다. 이를 극복하기 위해서 개발된 방법이 유기보란이나 유기주석 화합물을 이용하는 방법이 있다. 유기보란화합물의 경우, Koser's reagent (HTIB)와 유기보란 유도체를 dichloromethane 용매 하에서 합성하거나, 디아세톡시요오드 화합물과 산을 함께 유기보란과 반응하여 얻는 방법이 소개되었다 (16). 하지만, 아직까지는 이 방법을 사용하여 합성한 복잡한 구조를 가지는 표지 전구체는 알려진 바가 없다. 유기금속화합물 중, 디아릴요오드염을 합성하는데 일반적으로 많이 사용되는 방법으로는 유기주석을 이용하는 방법이 있다. 복잡한 구조를 지닌 유기주석화합물을 합성하는 여러 가지 방법은 알려져 있으며, 이 방법을 이용한 디아릴요오드염의 합성은 보편화 되어 있다 (17). 특별히 고려해야 될 사항은, 분리할 수 있는 안정한 HTIA 유도체를 사용하느냐 *in situ*로 HTIA를 생성하여 반응에 이용하느냐 하는 문제인데, *in situ*로 HTIA를 생성하여 디아릴요오드염을 생성하는 경우 HTIA가 정량적으로 생성되는지의 여부에 따라 디아릴요오드염의 수득율에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 또한 합성된 최종 전구체의 순도를 높이기 위한 정제과정(일반적으로



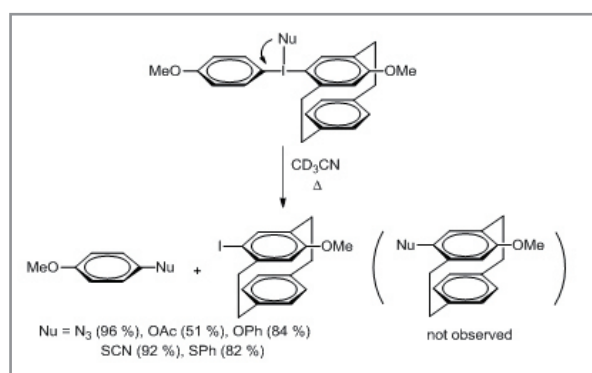
Scheme 4. General synthetic routes to diaryliodonium salts

로 결정법, recrystallization)을 거쳐야 하므로 연구자의 숙련도가 요구되는 제한 사항이 있다. 간단한 방향족 화합물의 디아릴요오드염을 만들기 위한 일반적인 방법들은 Scheme 4에 요약되어 있다.

디아릴요오드염을 불소-18 표지반응에 사용할 때 한가지 고려해야 할 사항이 두 방향족 고리 사이에서 일어나는 선택성 문제이다 (18). 디아릴요오드염을 불소-18과 반응시켰을 때, 비록 한 쪽의 아릴 그룹에 대한 선택성이 높다 하더라도 함께 존재하는 다른 아릴 그룹에 불소-18이 표지되는 경우를 피할 수 없기 때문에 분자내 두 아릴 그룹 사이에 상대적인 전자분포를 고려하여 충분한 선택성을 가지도록 전구체를 합성할 필요가 있고, 불소-18 표지 후 생성되는 두 아릴 불소-18 화합물의 분리가 용이해야 하는 조건이 있다. 일반적으로 많이 사용되는 아릴 화합물은 phenyl, 4-methoxyphenyl-, thienyl- 같은 화합물이다. Phenyl-그룹의 경우, Koser's reagent (상업적으로 구입가능)를 전자가 풍부한 방향족 화합물과 직접 반응시켜 디아릴요오드염을 바로 얻을 수 있다는 장점이 있는 반면, 불소-18 표지반응 시, 원하지 않는 ^{18}F fluorobenzene이 생기는 경우가 많아 최종 표지 화합물에서 분리를 해야 되는 점을 고려해야 한다. 다른 아릴 그룹에 사용되는 thienyl-같은 경우, 생성되는 2- ^{18}F thiophene 이 높은 온도에서 분해(decomposition) 되고 안정성이 없는 것으로 알려져 있어, Coenen 등이 사용하기는 하였으나, 생성되는 2- ^{18}F thiophene 을 정량화하는 방법은 보고하지 않았다 (19). 그 이후 thienyl- 아릴 그룹을 가지는

디아릴요오드염을 이용하여 생성되는 2-¹⁸F]thiophene 을 정량화 하려는 연구가 진행되었으나, 2-¹⁸F]thiophene 을 검출하는데 어려움이 있다는 결과를 얻었다 (20). 화학적 메커니즘이 정확하게 규명되지는 않았지만, 디아릴요오드염을 전구체로 한 표지반응에서 생성되는 것으로 추정되는 라디칼 반응을 억제하는 라디칼 스캐빈저(radical scavenger)를 사용하여 표지수율을 높이는 방법이 보고 되었는데, 여러 가지 라디칼 스캐빈저 중, TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy)가 가장 효율이 좋은 것으로 알려져 있다 (21). 라디칼 스캐빈저의 사용은 디아릴요오드염을 이용한 불소-18 표지 수율을 높힐 뿐만 아니라, 재연성이 있어 다른 방사성추적자를 합성하는 데에도 자주 이용되고 있다.

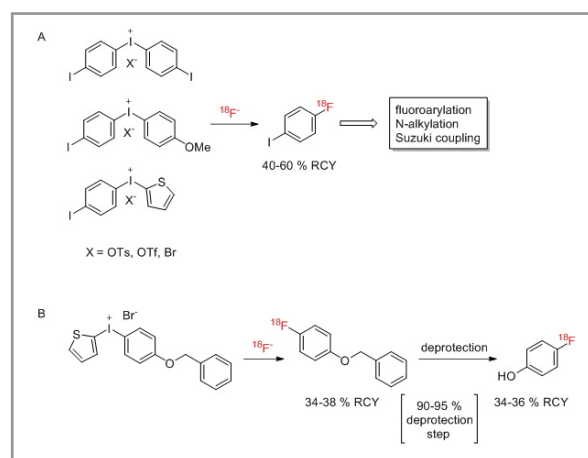
한가지 재미있는 점은 이러한 선택성에 대한 어려움을 개선하고자 DiMugno 등은 한쪽의 아릴 그룹을 cyclophane 으로 치환한 디아릴요오드염을 만들어, 친핵성 반응시 선택성을 높이려 했다는 것이다. 2010년에 보고된 이 방법에서 4-methoxyphenyl 그룹과 cyclophane을 가지고 있는 화합물이 친핵성 치환반응을 했을 때, 선택적으로 4-methoxyphenyl 그룹이 있는 쪽으로 친핵체의 치환이 일어난다는 점을 보고하였는데, 아직까지도 이러한 반응이 불소-18 동위원소를 이용한 표지반응에 직접 적용된 예는 알려지지 않고 있다 (22).



Scheme 5. SECURE (stereoelectronic control of unidirectional reductive elimination) nucleophilic substitution from 4-methylphenyl(4-cyclophanyl)iodonium salts

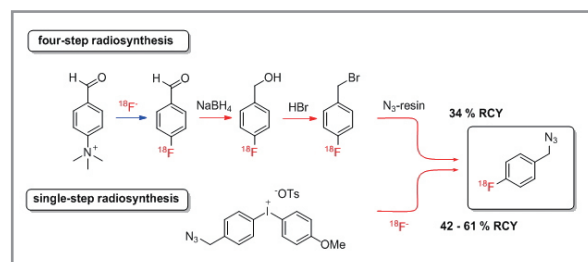
이러한 사실들을 종합해 볼 때 디아릴요오드염을 이용한 불소-18 표지 반응은 기존에 염두에 두었던 전통적인 방향족 친핵성 치환반응을 충분히 대체할 수 있고 그 응용이 날로 증

가하고 있는 추세이다. 특히 분자량이 적은 방향족 불소-18 화합물을 만드는 것부터 거대 분자를 형성하는 표지합성 단위체(labeling building block)를 효율적으로 합성하는 데까지 응용 범위가 매우 넓다(23). Suzuki-coupling 사용되는 4-¹⁸F]fluoriodobenzene 이나 (Scheme 6, A), (24), 알킬화 반응에 사용되는 4-¹⁸F]fluorophenol (Scheme 6, B)도 디아릴요오드염으로부터 편리하게 합성되었다 (25).



Scheme 6. Radiosynthesis of (A) 4-¹⁸F]Fluoriodobenzene and (B) 4-¹⁸F]Fluorophenol

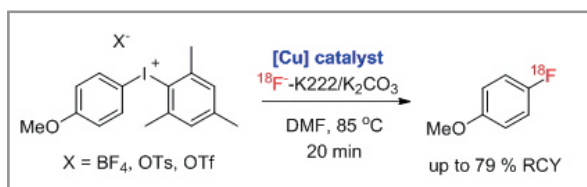
디아릴요오드염을 이용하여 적은 합성 단계를 거쳐 보결 그룹 (prosthetic group)을 합성한 예로써 ‘클릭반응(click reaction)’에 쓰이는 아지드(azide-, N₃-)가 치환된 방향족 불소-18 화합물의 예를 들 수 있다. Chun 과 Pike 에 의해 개발된 이 방법은, 기존의 4 단계를 거쳐 합성할 수 있었던 클릭 반응 단위체를 한 단계 만에 합성함으로써 디아릴요오드염의 효율성을 보여주는 좋은 예라고 할 수 있다 (26, 27).



Scheme 7. Single-step radiosynthesis of “¹⁸F-click synthons” from diaryliodonium salt

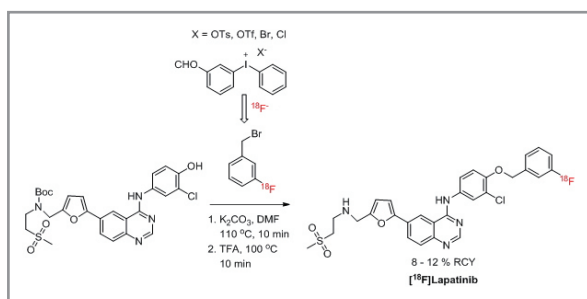
또한, 구리촉매를 사용하여 디아릴요오드염을 표지시키는 방법도 소개되었다. 메시틸(mesitylene) 방향족구리를 가지

는 디아릴요오드염에서 구리촉매를 사용하여 불소-18을 표지 하였을 때, 예전에 행해졌던 표지 반응보다 낮은 온도에서 높은 방사화학적 수율을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 또 전자가 풍부한 4-methoxyphenyl ring을 선택적으로 표지할 수 있다는 것을 보여 주었다 (28).



Scheme 8. Cu-catalyzed radiofluorination of 4-anisyl(mesityl)iodonium salts

그 외에도 디아릴요오드염으로부터 합성한 불소-18 방향족 합성단위체를 사용하여 복잡한 분자 구조를 가지는 방사성추적자를 빠르고 쉽게 합성할 수 있는 예가 소개 되었다. 디아릴요오드 염을 보결그룹을 합성하는 전구체로 사용한 예로는 Griffiths 그룹에 의해 진행된 $[^{18}\text{F}]$ lapatinib의 합성이 좋은 예이다. 이 합성에 쓰이는 가장 중요한 보결그룹인 3- $[^{18}\text{F}]$ fluorobenzaldehyde가 디아릴요오드 염으로부터 만들어져 사용되었는데, 특히 기존의 친핵성 치환반응으로는 3- $[^{18}\text{F}]$ fluorobenzaldehyde 자체를 만들기가 어렵기 때문에 (29), 표지 반응성이 높은 디아릴요오드염을 효율적으로 표지반응에 사용한 좋은 예라고 할 수 있다 (30).



Scheme 9. Radioalkylation using ^{18}F -labeling building block to build $[^{18}\text{F}]$ lapatinib

최근 들어 디아릴요오드염을 하나의 모티브로 사용한 방사성의약품의 합성이 지속적으로 증가하고 있다. Lee (31)와 Zhang (32) 등이 복잡한 구조를 가진 방사성추적자의 표지에 디아릴요오드염을 적용한 선도적인 보고가 있는 후, 일정 기간 디아릴요오드염의 직접적인 추적자에 대한 적용 사례가 많이 보고되지 않았다. 하지만, 합성 기술의 발전과 편

리한 합성 방법론의 개발에 힘입어 다시 디아릴요오드염 전구체를 표지하는 방법이 많이 도입되고 있다 (33). 디아릴요오드염을 이용하여 합성된 여러 방사성추적자는 그림 3에 나타나 있다.

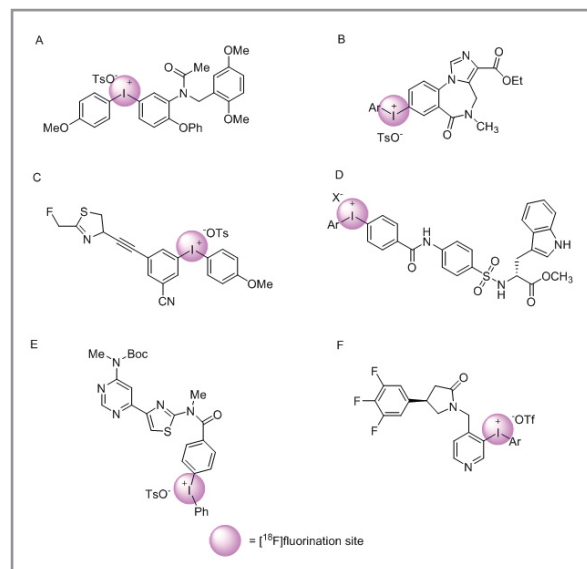
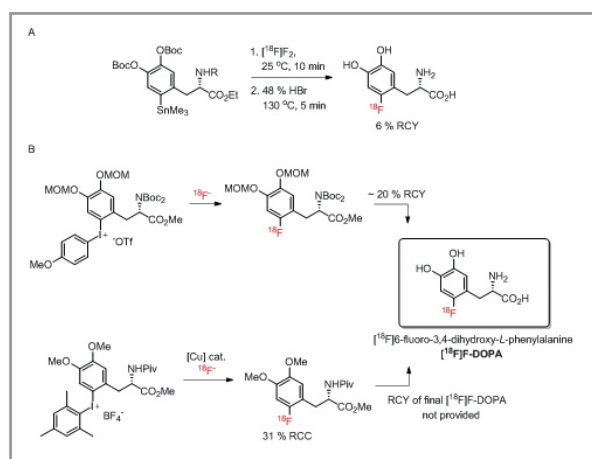


Figure 3. ^{18}F -radiotracers from diaryliodonium salt precursors (A) $[^{18}\text{F}]$ DAA1106 (32) (B) $[^{18}\text{F}]$ flumazenil (34) (C) $[^{18}\text{F}]$ SP203B (35) (D) Matrix metalloproteinases PET imaging agent (36) (E) $[^{18}\text{F}]$ FIMX (37) (F) PET tracer for Synaptic Vesicle Glycoprotein (SV2A) imaging agent, $[^{18}\text{F}]$ UCB-H (38)

많은 연구 그룹에 의해 서로 다른 접근 방법으로 디아릴요오드염을 이용한 가장 대표적인 사례가 $[^{18}\text{F}]$ F-DOPA의 합성이다 (39). $[^{18}\text{F}]$ F-DOPA의 경우, 새로운 불소-18 표지 방법이 개발될 때마다 그 방법의 효율성을 판단하는데 쓰일 만큼, 방사성의약품으로써의 가치도 크고 불소-18의 표지가 어려운 것으로 알려져 있다. 기존에 개발된 $[^{18}\text{F}]$ F-DOPA의 경우, 친전자성 불소화 반응을 이용하여 유기주석 전구체와 반응시키는 불소화탈금속 (fluorodemetalation) 방법을 사용하였는데, 이 방법의 경우 연구기관자체에서 정립된 $[^{18}\text{F}]$ F₂ 생산 프로토콜이 없이는, 불소-18의 표지도 어려웠고, 방사화학적 수율도 높지 않았다 (40). 특히 친전자성 불소-18 치환반응의 경우 담체(carrier-added)가 포함된 $[^{18}\text{F}]$ F₂를 이용하기 때문에, 비방사능이 낮은 것이 큰 단점으로 알려져 있다 (Scheme 10, A). 친핵성 불소-18 치환반응의 경우, 이러한 단점이 없이 높은 비방사능으로 $[^{18}\text{F}]$ F-DOPA의 생산이 가능하나 반응 수율이 매우 낮은 어려운 반응이기 때문에 디

아릴요오드염을 이용하여 이러한 제한사항을 극복하기 위한 연구가 진행되었다 (41). 하지만 아직까지 DOPA 에 있는 아민 그룹과 방향족 고리에 치환되어 있는 히드록시기를 보호하지 않은 형태의 디아릴요오드염 전구체는 소개되고 있지 않으며, 이러한 사실은 디아릴요오드염을 사용한다고 해도 불소-18 표지 단계와 보호기를 제거하는 최소한 두 단계 반응이 필요하다는 것을 나타낸다 (Scheme 10, B).

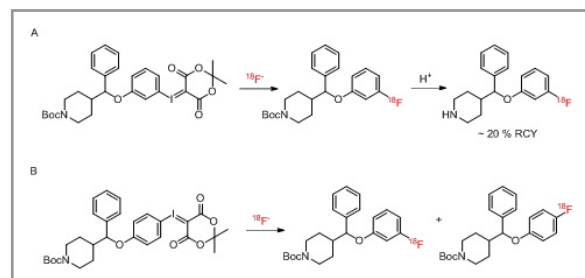


Scheme 10. (A) Electrophilic and (B) Nucleophilic radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$

표지 전구체로서의 나선형 요오드염 일리드 (spirocyclic iodonium ylides)

다른 초원자가 요오드 화합물의 예로써 앞에서 언급된 요오드염 일리드를 사용한 방향족 불소-18의 표지방법은 2010년 Satyamurthy와 Barrio에 특허로 보고된 바가 있다. 아릴요오드염 일리드의 경우도 초원자가 요오드화합물의 일종으로써 디아릴요오드염이 요오드 원자에 양이온의 전하를 띠고 음이온이 전기적 균형을 맞추는 구조와는 달리, 요오드에 연결되어 있는 탄소의 경우 탄소음이온의 성격을 띠며 그 탄소가 전자끌기 그룹에 연결되어 전체적으로 전자분포에 의해 안정한 형태를 가지는 화합물이다. 화합물의 전자분포상, 친핵체가 요오드와 연결된 방향족 탄소와 반응하므로, 이러한 성질로 인해 친핵성 방향족 불소-18 치환 반응이 용이할 뿐만 아니라, 일반적으로 좋은 위치 선택성을 가지는 것으로 알려져 있다. 요오드염 일리드가 불소-18표지에 좋은 전구체로

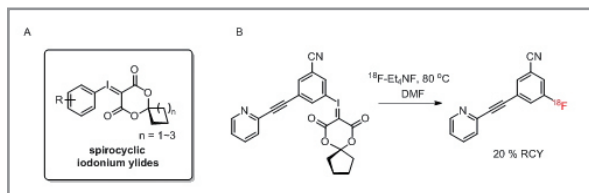
알려진 이후, Coenen 그룹에 의해 NET(norepinephrine)와 SERT(serotonin transporter) 리간드를 합성하는데 적용되었다 (Scheme 11, A). 하지만 dimedone이 디카르보닐(dicarbonyl) 화합물로 쓰인 요오드염 일리드의 경우, 표지 후 비방사성 불순물이 많이 생성되어 방사성추적자를 분리하는데 어려운 점이 있고, 또한 표지 반응시 위치선택성(regiospecificity)이 좋지 않은 것으로 보고하였다 (Scheme 11, B) (42).



Scheme 11. (A) Radiofluorination of iodonium ylide precursor (B) Undesirable $[^{18}\text{F}]\text{fluorination}$ regiospecificity from iodonium ylide precursor

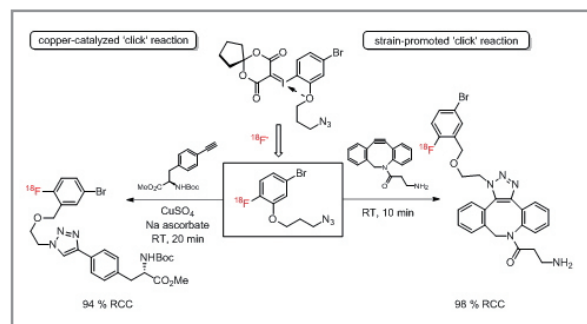
기존에 보고된 Meldrum's acid 또는 barbituric acid 유도체로 만들어진 요오드염 일리드와는 달리, Vasdev 그룹은 나선형 디카르보닐 그룹으로 만들어진 요오드염 일리드 (spiro-cyclic iodonium ylide)를 방향족 불소-18 화합물을 만드는 전구체로 사용하여 불소-18 표지하는 방법을 소개하였다. 소개한 나선형 요오드염 일리드의 경우 (Scheme 12, A), 역시 디아세톡시요오드 화합물과 나선형 디카르보닐과 염기하에서 반응시켜 합성하였다 (43). 이 화합물의 장점은 합성된 화합물의 안정성이 좋을 뿐만 아니라, 고체결정으로 정제되어 얻어지기 때문에 다루기 쉽다는 점이 있다. 이 그룹에서 기존의 dimedone, barbituric acid 유도체와 함께 여러 가지의 나선형 크기를 조절하여 불소-18과 반응시에 얻어지는 불소화합물의 수율을 비교 하였을 때 디카르보닐 부분에 붙어 있는 보조기가 cyclopentyl일 때, 가장 표지수율이 좋은 것을 발견하였다 (43). 또한 앞서 문제로 제시되었던 표지시 위치선택성이 기존에 알려진 요오드염 일리드나 아릴요오드염 보다 좋다고 보고 하였다. 이러한 사실을 적용하여, 나선형 요오드 일리드염을 여러 가지 방사성 추적자의 합성에 적용 시켰는데, 인상적인 예로써 mGlu₅용 방사

성의약품인 [^{18}F]F-PEB의 경우, 기존에 보고되었던 표지수율보다 월등히 개선된 수율로 합성할 수 있음을 보여 주었다 (Scheme 12, B) (44).



Scheme 12. (A) Structure of spirocyclic iodonium ylides (B) Radiosynthesis of [^{18}F]F-PEB through spirocyclic iodonium ylide precursor

다른 예로써, 보호기가 붙은 상태의 4-[^{18}F]fluorophenylalanine 을 55%의 수율로 합성할 수 있음을 보여 주었는데, 불소-18 표지 후 보호기를 제거하고 나서도 좋은 표지수율의 4-[^{18}F]fluorophenylalanine 을 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 같은 그룹에서 지속적인 연구를 통해, 디카르보닐 탄소의 ortho-위치에 있는 두 개의 산소원자가 요오드원자와 상호작용을 통해 요오드염 일리드를 안정화 시킨다는 사실을 보고하였다. 특히, ortho-안정화된 요오드염 일리드 전구체를 사용하여 알킬아지드가 치환되어 있는 방향족 화합물을 불소-18으로 표지시킨 후, '클릭반응'을 통해 aptamer(aptamer)를 효율적으로 표지할 수 있음을 보고하였다. 이 연구에서 알킬아지드 체인 길이와 위치에 따른 표지수율을 조사한 결과, azidomethyl group이 meta- 혹은 para- 위치에 있을 때, 그리고 알킬그룹에 포함되어 있는 산소 원자가 방향족 고리에 있는 요오드원자의 ortho- 위치에 있을 때, 가장 높은 표지수율로 보결그룹을 합성할 수 있음을 나타낸다. 주목할 만한 사항은, 이 불소-18 표지된 보결 그룹의 *in vitro* 안정성도 평가되었는데, 쥐의 혈청 안에서 37°C에서 2시간동안 안정하여, 불소-18 표지된 방향족 고리 보결 그룹이 생체거대분자인 aptamer를 생물학적 조건 내의 합성에 사용될 수 있음을 확인하였다. 니트로 그룹이 요오드원자의 ortho-위치에 있는 전구체를 이용한 표지반응과의 비교 실험에서 기존의 친핵성 불소화 반응으로는 불소-18의 표지가 쉽게 일어 나지 않음을 보여 주었다(45).



Scheme 13. Radio-'click' chemistry from ortho-stabilized spirocyclic iodonium ylides to build biomacromolecules

Conclusion

방향족 불소-18 화합물을 만들기 위해 많은 노력이 기울어져 왔고 새로운 방법들이 많이 보고되고 있지만, 그 중에서도 초원자가 요오드 화합물을 이용한 방향족 불소-18 표지 방법은 PET 방사성추적자를 합성하는 효율적인 방법으로 자리 잡고 있다. 초원자가 요오드 화합물을 사용하여 방향족 불소-18 화합물을 합성하는 방법은 기존의 친핵성 치환반응으로 불소-18을 표지하는 방법을 충분히 대신할 수 있을 것이다. 합성 방법의 발전에 따라, 높은 순도의 초원자가 요오드 화합물을 얻을 수 있어, 최근 들어 이러한 화합물을 표지 전구체로 사용하여 방사성의약품을 합성하는 사례가 점차 증가하고 있다. 이러한 화학 모델을 사용함으로써 복잡한 분자 구조를 가진 방사성추적자를 짧은 시간에 효과적으로 합성할 수 있는 새로운 모티브를 제공할 것으로 기대된다.

Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단의 재원으로 마련한 한국형 SGER 사업(과제번호: NRF-2015R1D1A1A02061420)의 지원을 받아 수행된 것임을 밝힙니다.

Reference

- (a) Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501–1516; (b) Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew Chem Int Ed* 2008; 47: 8998-9033; (c) Cai L, Lu S, Pike VW. Chemistry with [^{18}F]fluoride ion. *Eur J Org Chem* 2008; 2853-2873; (d) Preshlock S, Tredwell M, Gouverneur V. ^{18}F -Labeling of arenes and heteroarenes for applications in Positron Emission Tomography. *Chem Rev* 2016;116:719–766; (e) Tredwell M, Gouverneur V. ^{18}F Labeling of arenes *Angew Chem Int Ed* 2012; 51: 11426-11437.
- (a) Paans AMJ, Vaalburg W. Positron Emission Tomography in drug development and drug evaluation. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 1538–1591; (b) O'Hagan D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem Soc Rev* 2008; 37: 308-319.
- (a) Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev* 2008; 37: 320-330; (b) Coenen HH. Fluorine-18 labelling methods: features and possibilities of basic reactions in PET chemistry, The driving force in molecular imaging. Schubiger L, Lehmann L, Friebe M, Eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p.15-50.
- (a) Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Phelps M, Barrio JR. Identification and quantification of gaseous compounds of fluorine generated in [^{18}F]F $_2$ target systems. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 391-405; (b) Bergman J, Solin O. Fluorine-18 labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules. *Nucl Med Biol* 1997; 24: 677-683; (c) Chirakal R, Finau G, Schrobilgen GJ, McKay J, Garnett ES The synthesis of [^{18}F]xenon difluoride from [^{18}F]fluorine gas. *Int J Appl Radit Isot* 1984; 35: 401-404.
- Kim DW, Ahn D-S, Oh Y-H, Lee S, Kil HS, Oh SJ, Lee SJ, Kim JS, Ryu JS, Moon DH, Chi DY. A new class of $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules *J Am Chem Soc* 2006; 128: 16394-16397.
- Lee S-S, Kim H-S, Hwang T-K, Oh Y-H, Park S-W, Lee S, Lee BS, Chi DY. *Efficiency of bulky protic solvent for $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction* *Org Lett* 2008; 10: 61-64.
- Pike VW, Aigbirhio FI. Reaction of cyclotron-produced [^{18}F]fluoride with diaryliodonium salts-A novel single-step route to no-carrier-added [^{18}F]fluoroarenes *J Chem Soc Chem Commun* 1995: 2215-2216.
- (a) Lee E, Kamlet AS, Powers DC, Neumann CN, Boursalian GB, Furuya T, Choi DC, Hooker JM, Ritter T. A fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging *Science* 2011; 334: 639-642; (b) Lee E, Hooker JM, Ritter T. Nickel-mediated oxidative fluorination for PET with aqueous [^{18}F]fluoride *J Am Chem Soc* 2012; 134: 17456-17458.
- (a) Stang PJ, Zhdankin VV. Organic polyvalent iodine compounds. *Chem Rev* 1996; 96: 1123-1178; (b) Zhdankin VV, Stang PJ. Recent developments in the chemistry of polyvalent iodine compounds. *Chem Rev* 2002; 102: 2523-2584; (c) Zhdankin VV, Stang PJ. Chemistry of polyvalent iodine. *Chem Rev* 2008; 108: 5299-5358; (d) Yoshimura A, Zhdankin VV. Advances in synthetic applications of hypervalent iodine compounds. *Chem Rev* 2016; 116: 3328-3435.
- (a) Pages T, Langlois BR. Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium: 1. A model for ^{18}F labelling. *J Fluorine Chem* 2001; 107: 321-327; (b) Pages T, Langlois BR, Le Bars D, Landais P. Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium: 2. A Synthesis of (S)-[^{18}F]-3-fluoro- α -methylphenylalanine. *J Fluorine Chem* 2001; 107: 329-335.
- van der Puy M. Conversion of diaryliodonium salts to aryl fluoride. *J Fluorine Chem* 1982; 21: 385-392.
- (a) Yasubov MS, Maskaev AV, Zhdankin VV. Iodonium salts in organic synthesis. *ARKIVOC* 2011; i: 370-409; (b) Kovač M, Mavel S, Anderluh M. ^{18}F -Labeled aryl-tracers through direct introduction of [^{18}F]fluoride into electron-rich arenes. *Curr Org Chem* 2013; 17: 2921-2935.
- Satyamurthy N, Barrio JR. 2010; *WO* 2010008522 A2.
- Satyamurthy N, Barrio JR. 2010; *WO* 2010117435 A2.
- (a) Hossain MD, Kitamura T, Reaction of iodoarenes with potassium peroxodisulfate/trifluoroacetic acid in the presence of aromatics. Direct preparation of diaryliodonium triflates from iodoarenes. *Tetrahedron* 2006; 62: 6955-6960; (b) Bielawski M, Olofsson B. High-yielding one-pot synthesis of diaryliodonium triflates from arenes and iodine or aryl iodides. *Chem Commun* 2007: 2521-2523; (c) Dohi T, Yamaoka N, Kita Y. Fluoroalcohols: versatile solvents in hypervalent iodine chemistry and syntheses of diaryliodonium (III) salts. *Tetrahedron* 2010; 66: 5775-5785.
- Carroll MA, Pike VW, Widdowson DA. New synthesis of diaryliodonium sulfonates from arylboronic acids. *Tetrahedron Lett* 2000; 41: 5393-5396.
- Chun J-H, Pike VW. Regiospecific syntheses of functionalized diaryliodonium tosylates via [hydroxy(tosyloxy)iodo]arenes generated in situ from (diacetoxyiodo)arenes. *J Org Chem* 2012; 77: 1931-1938.
- (a) Shah A, Pike VW, Widdowson DA. The syntheses of [^{18}F]fluoroarenes from the reaction of cyclotron-produced [^{18}F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* 1998: 2043-2046; (b) Yamada Y, Okawara M. Steric effect in the nucleophilic attack of bromide anion on diaryl- and aryl-2-thienyliodonium ions. *Bull*

- Chem Soc Jpn 1972; 45: 1860-1863; (c) Grushin VV, Demkina II, Tolstaya TP. Unified mechanistic analysis of polar reactions of diaryliodonium salts. *J Chem Soc, Perkin Trans 2* 1992: 505-511; (d) Chun J-H, Lu S, Lee Y-S, Pike VW. Fast and high-yield microreactor syntheses of ortho-substituted [¹⁸F]fluoroarenes from reactions of [¹⁸F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J Org Chem* 2010; 75: 3332-3338; (e) Chun J-H, Lu S, Pike VW. Rapid and efficient radiosyntheses of meta-substituted [¹⁸F]fluoroarenes from [¹⁸F]fluoride ion and diaryliodonium tosylates within a microreactor. *Eur J Org Chem* 2011: 4439-4447.
19. Ross TL, Ermert J, Hocke C, Coenen HH. Nucleophilic ¹⁸F-fluorination of heteroaromatic iodonium salts with no-carrier-added [¹⁸F]fluoride. *J Am Chem Soc* 2007; 129: 8018-8025.
 20. Carroll MA, Jones C, Tang S-L. Fluorination of 2-thienyliodonium salts. *J Labelled Compd Radiopharm* 2007; 50: 450-451.
 21. Carroll MA, Nairne J, Smith G, Widdowson DA. Radical scavengers: A practical solution to the reproducibility issue in the fluorination of diaryliodonium salts. *J Fluorine Chem* 2007; 128: 127-132.
 22. Wang B, Graskemper JW, Qin L, DiMaggio SG. Regiospecific reductive elimination from diaryliodonium salts. *Angew Chem Int Ed* 2010; 49: 4079-4083.
 23. Chun J-H, Pike VW. Single-step syntheses of no-carrier-added functionalized [¹⁸F]fluoroarenes as labeling synthons from diaryliodonium salts. *Org Biomol Chem* 2013; 11: 127-132.
 24. Kügler F, Ermert J, Kaufholz P, Coenen HH. 4-[¹⁸F]Fluorophenylpiperazines by improved Hartwig-Buchwald N-arylation of 4-[¹⁸F]fluoroiodobenzene, formed via hypervalent λ³-iodane precursors: application to build-up of the dopamine D4 ligand [¹⁸F]FAUC 316. *Molecules* 2015; 20: 470-486.
 25. Ross TL, Ermert J, Coenen HH. Synthesis of no-carrier-added 4-[¹⁸F]fluorophenol from 4-benzyloxyphenyl-(2-thienyl)iodonium bromide. *Molecules* 2011; 16: 7621-7626.
 26. Thonon D, Kech C, Paris J, Lemaire C, Luxen A. New strategy for the preparation of clickable peptides and labeling with 1-(azidomethyl)-4-[¹⁸F]-fluorobenzene for PET. *Bioconjugate Chem* 2009; 20: 817-823.
 27. Chun J-H, Pike VW. Single-step radiosynthesis of “¹⁸F-labeled click synthons” from azide-functionalized diaryliodonium salts. *Eur J Org Chem* 2012: 4541-4547.
 28. Ichiishi N, Brooks AF, Topczewski JJ, Rodnick ME, Sanford MS, Scott PJH. Copper-catalyzed [¹⁸F]fluorination of (mesityl)(aryl)iodonium salts. *Org Lett* 2014; 16: 3224-3227.
 29. (a) Hwang D-R, Dence CS, McKinnon ZA, Mathias CJ, Welch MJ. Positron labeled muscarinic acetylcholine receptor antagonist: 2- and 4-[¹⁸F]fluorodexetimide. Syntheses and biodistribution. *Nucl Med Biol* 1991; 18: 247-252; (b) Lemaire C, Damhaut P, Plenevaux A, Cantineau R, Christiaens L, Guillaume M. Synthesis of fluorine-18 substituted aromatic aldehyde and benzyl bromide, new intermediates for n.c.a. [¹⁸F]fluorination. *Appl Radiat Isot* 1992; 43: 485-494.
 30. Basuli F, Wu H, Li C, Shi Z-D, Sulima A, Griffiths GL. A first synthesis of ¹⁸F-radiolabeled lapatinib: a potential tracer for positron emission tomographic imaging of ErbB1/ErbB2 tyrosine kinase activity. *J Labelled Compd Radiopharm* 2011; 54: 633-636.
 31. Lee BC, Lee KC, Lee H, Mach RH, Katzenellenbogen JA. Strategies for the labeling of halogen-substituted peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands: potential positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging agents. *Bioconjugate Chem* 2007; 18: 514-523.
 32. Zhang M-R, Kumata K, Suzuki K. A practical route for synthesizing a PET ligand containing [¹⁸F]fluorobenzene using reaction of diphenyliodonium salt with [¹⁸F]F⁻. *Tetrahedron Lett* 2007; 48: 8632-8635.
 33. Yasubov MS, Svitich DY, Larkina MS, Zhdankin VV. Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission Tomography. *ARKIVOC* 2013; i: 179-190.
 34. Moon BS, Kil HS, Park JH, Kim JS, Park J, Chi DY, Lee BC. Facile aromatic radiofluorination of [¹⁸F]flumazenil from diaryliodonium salts with evaluation of their stability and selectivity. *Org Biomol Chem* 2011; 9: 8346-8355.
 35. Telu S, Chun J-H, Simèon FG, Lu S, Pike VW. Synthesis of mGluR5 PET radioligands through the radiofluorination of diaryliodonium tosylates. *Org Biomol Chem* 2011; 9: 6629-6638.
 36. Selivanova SV, Stellfeld T, Heinrich TK, Müller A, Krämer SD, Schubiger PA, Schibli R, Ametamey SM, Vos B, Meding J, Bauser M, Hütter J, Dinkelborg LM. Design, synthesis, and initial evaluation of a high affinity positron emission tomography probe for imaging matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Med Chem* 2013; 56: 4912-4920.
 37. Xu R, Zanotti-Fregonara Z, Zoghbi SS, Gladding RL, Wock AE, Innis RB, Pike VW. Synthesis and evaluation in monkey of [¹⁸F]4-fluoro-N-methyl-N-(4-(6-(methylamino)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)benzamide ([¹⁸F]FIMX): a promising radioligand for PET imaging of brain metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1). *J Med Chem* 2013; 56: 9146-9155.
 38. Warnier C, Lemaire C, Becker G, Zaragoza G, Giacomelli F, Aerts J, Otabashi M, Bahri MA, Mercier J, Plenevaux A, Luxen A. Enabling efficient positron emission tomography (PET) imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) with a robust and one-step radiosynthesis of a highly potent ¹⁸F-labeled ligand ([¹⁸F]UCB-H). *J Med*

- Chem* 2016; 59: 8955-8966.
39. Edwards R, Wirth T. [¹⁸F]6-Fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine-recent modern syntheses for an elusive radiotracer. *J Labelled Compd Radiopharm* 2015; 58: 183-187.
 40. Forsback S, Eskola O, Bergmann J, Haaparanta M, Solin O. Alternative solvents for electrophilic synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA. *J Labelled Compd Radiopharm* 2009; 52: 286-288.
 41. Neumann KD, Qin L, Vávere AL, Shen B, Miao Z, Chin FT, Shulkin BL, Snyder SE, DiMaggio SG. Efficient automated syntheses of high specific activity 6-[¹⁸F] fluorodopamine using a diaryliodonium salt precursor. *J Labelled Compd Radiopharm* 2016; 59: 30-34.
 42. Cardinale J, Ermert J, Humpert S, Coenen HH. Iodonium ylides for one-step, no-carrier-added radiofluorination of electron rich arenes, exemplified with 4-([¹⁸F] fluorophenoxy)-phenylmethyl)piperidine NET and SERT ligands. *RSC Adv* 2014; 4: 17293-17299.
 43. Rotstein BH, Stephenson NA, Vasdev N, Liang SH. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics. *Nat Commun* 2014; 5, 4365.
 44. Stephenson NA, Holland JP, Kassenbrock A, Yokell DL, Livni E, Liang SH, Vasdev N. Iodonium ylide-mediated radiofluorination of ¹⁸F-FPEB and validation for human use. *J Nucl Med* 2015; 56: 489-492.
 45. Wang L, Jacobson O, Avdic D, Rotstein BH, Weiss ID, Collier, Chen X, Vasdev N, Liang SH. Ortho-stabilized ¹⁸F-azido click agents and their application in PET imaging with single-stranded DNA Aptamers. *Angew Chem Int Ed* 2015; 54: 12777-12781.