

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2019.5.2.145>

## Recent progress in aromatic radiofluorination

Young-Do Kwon and Joong-Hyun Chun\*

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

### ABSTRACT

Fluorine-18 is considered to be the radionuclide of choice for positron emission tomography (PET). Thus, the development of small molecule-based radiopharmaceuticals for use in diagnostic imaging relies heavily on efficient radiofluorination techniques. Until the early 2000s, diaryliodonium salts and arylodonium ylides were widely employed as labeling precursors to yield aromatic PET radiotracers with cyclotron-produced [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride ion. Rapid recent progress in the development of efficient borylation methods has led to a paradigm shift in  $^{18}\text{F}$ -labeling methods. In addition, deoxyfluorination has attracted a great deal of interest as an alternative approach to aryl ring activation with  $^{18}\text{F}$ . In this review, methods for radiolabel development are discussed with a specific focus on the progress made in the last 5 years. Other interesting  $^{18}\text{F}$ -based protocols are also briefly introduced. New methods for exploiting  $^{18}\text{F}$  are expected to increase the number of  $^{18}\text{F}$ -labeling methods, to allow applications in a range of chemical environments.

**Key Word:** Fluorine-18, Deoxyfluorination, Radiofluorination, Radiotracer, PET.

### Introduction

사이클로트론에서 생성된 불소-18은 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)에서 영상을 얻기 위해 사용되는 방사성의약품을 합성하는데 가장 널리 사용되고 있는 핵종이다. 불소-18은 사이클로트론에서 생성되는 반감기가 짧은 carbon-11, nitrogen-13, oxygen-15와는 달리 110분의 반감기를 가지고 있으며, 반감기 내에 여러 가지 화학반응을 이용해 다양한 방사성추적자를 합성하기에 편리해 진단용 PET 방사성의약품 개발에 널리 사용되어 왔다(1). 특히, 널리 이용되고 있는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG의 경우 central pharmacy에서 생산하여, 사이클로트론이 없는 의료기관에 보급하여 각종 질환을 진단하는데 널리 사용되는 방법으로 자리잡아 왔다. 또 다른 사이클로트론에

서 생성되는 핵종들보다 긴 반감기의 장점을 이용한 여러 가지 불소-18 표지법이 개발되어 왔다. 현재 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG 외에 상업화가 이루어져 있는 여러 방사성의약품들도 이러한 표지방법의 개선과 더불어 효율적인 자동합성장치의 보급으로 인해 그 사용빈도는 점점 더 증가하고 있는 추세이다. 예를 들어, 뇌 내의 아밀로이드 분포를 영상화할 수 있는  $^{11}\text{C}$ -PiB의 경우도, 짧은 반감기로 인해 사이클로트론을 가지고 있는 의료기관에서만 사용되어 왔고, 이로 인해 널리 사용되지 못하는 단점을 극복하고자 탄소-11이 아닌 불소-18를 표지한 방사성의약품을 개발하여 상업화와 상용화에 성공하여 널리 보급하고 있다. 또한, 전립선암을 진단하는 방사성의약품의 경우도 초기에는 갈륨-68 (gallium-68) 발생장치를 이용하여 생산이 가능한  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 형태로 개발되어 연구되다가, 표지전구체와 타겟팅을 개선

Received: December 4, 2019 / Revised: December 26, 2019 / Accepted: December 28, 2019

**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©2019 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

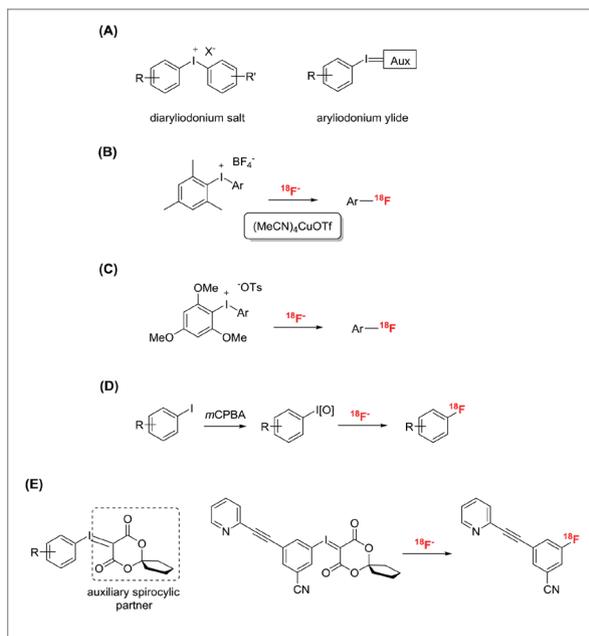
한  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 형태로 진화했고, 최근에는 유사한 화학적 구조를 가지고 있는 불소-18이 표지된 형태의 방사성의약품( $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007)을 개발하여 상업화를 앞두고 있다. 물론 이러한 개선과정에는 치료용으로 사용 가능한 핵종을 사용하여, 테라노스틱 방사성의약품으로 개발하려는 의도도 포함되어 있으나 불소-18의 유용성을 잘 보여주는 예라 할 수 있다. 하지만 방사성추적자나 방사성의약품의 구조가 점점 복잡해져 가고, 또한 새로운 화학적인 구조를 가지고 있는 선도물질들이 지속적으로 소개됨에 따라, 불소-18을 효율적이고 선택적으로 도입할 수 있는 방법의 개발이 요구되어 왔다. 다양한 화학적 구조를 가지는 방사성의약품의 진화와 함께, 그에 상응하는 개선된 불소-18의 표지법을 세계 많은 연구그룹에서 지속적으로 개발하고 있으며, 현재에도 다양한 화학적 환경에 적용할 수 있는 방법들이 속속 개발되고 있다(2-6). 지방족(aliphatic) 화합물의 경우, 효율적인 친핵성 치환 불소화반응 방법으로 표지하는 방법이 잘 정립되어 있으나, 불소-18으로 표지된 지방족 방사성화합물이 가지는 탈불소화(defluorination)라는 단점을 극복하기 위한 방법이 추구되고 있다(7). 특히 방향족화합물의 경우, 알릴요오드염(diaryliodonium salt)을 전구체로 사용하여 전자가 풍부한 방향족 고리에 불소-18을 표지 하는 방법이 보고된 후(8) 꾸준히 이 방법을 이용한 접근이 시도되다가, 알릴요오드염 일리드(aryliodonium ylide)를 이용한 불소-18 표지방법이 소개된 후 본격적으로 여러 가지 방사성의약품들에 적용되고 있다(9). 본 종설에서는 초원자가(hypervalent) 요오드 화합물 이외에도 최근 5년간 개발된 불소-18을 이용한 방향족 화합물의 새로운 표지 방법들을 소개하고자 한다.

## 초원자가(hypervalent) 요오드 화합물을 이용한 방향족 방사성의약품의 합성

위에 잠깐 언급한 대로, 초원자가 요오드 화합물의 경우 이미 나름대로 방법론이 정립되어 있고 알릴요오드염(diaryliodonium salt)이나 알릴요오드염 일리드(aryliodonium ylide) 같은 경우는 임상연구에 사용

되는 방사성의약품에도 적용이 되어 자주 쓰이고 있다(Fig. 1) (10). 알릴요오드염의 경우, 금속 촉매를 사용하지 않는 방법이 주종을 이루다가 최근 들어서는 선택성을 높이기 위한 금속 촉매를 이용한 방법이 소개되고 있다. 특히 알릴요오드염의 경우, 두 알릴 고리에 대한 선택성의 문제가 있어 이를 극복하고자 많은 노력이 이루어져 왔는데, 대표적인 것이 Scott 등이 도입한 mesityl 그룹을 하나의 알릴 파트너로 하여 선택성을 높이는 방법이다(11). 금속 촉매를 사용하지 않는 방법으로는 Chun 그룹에서 trimethoxybenzene (TMB)을 이용하여  $^{18}\text{F}$ -의 방향성을 획기적으로 개선한 반응이 있다. 이 경우,  $^{18}\text{F}$ -을 전자적으로 부족한 방향족 고리에 도입할 수 있고(12), 표지 전구체의 합성이 예전에 DiMugno 등이 보고한 cyclophane에 비해 용이하여 실질적인 방사성추적자에 많이 적용할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, 칼럼으로 분리가 가능하다는 일리드화합물과는 달리, 요오드 염 같은 경우는 복잡한 구조를 가진 전구체를 합성하는데 어려움이 있어 널리 보급되고 있지는 않는 것 같다. 필자의 경험으로는 알릴요오드염의 경우, 대부분 재결정법(recrystallization)을 이용하여 순도를 높이는 방법이 가장 이상적이라서, 합성방법 자체의 어려움보다 순도를 높이는 정제 과정에서 어려움을 겪는 연구자들이 많은 것 같다는 생각이 든다. 최근에 Chun 그룹에서는 방향족 요오드 화합물을 mCPBA(meta-chloroperbenzoic acid)로 산화시키고, 그 산화중간체를 분리하여 불소-18 표지 전구체로 이용하는 방법을 보고하였다(13). 이 방법에서는 알릴요오드 염이나 일리드로 합성하는 과정에서 생성되는 중간체를 분리하여 불소-18 표지에 사용하였으며, 그 분리된 중간체는 여러 산화 상태에 있는 초원자가 요오드 화합물의 혼합물인 것을 밝혀냈다. 요오드염 일리드의 경우, 임상에 흔히 쓰이는 방사성추적자에 널리 적용되고 있다. Coenen등이 요오드 염 일리드를 이용한 방향족 불소화합물의 합성을 보고하였을 때, 초창기에 도입한 일리드의 경우 불소-18이 표지된 두 가지의 이성질체가 생기는 단점이 있었다(14). 이러한 단점을 극복하기 위해, spirocyclic 형태의 auxiliary를 도입하였으며, 몇 번의 개선을 통해, 표지이성질체가 생기지 않는 일리드를 개발하였다(15). 이 일리드의 경우, 대사성 글

루타메이트 영상제제로 알려져 있으며 기존의 불소-18 표지방법으로는 방사화학적 수율이 낮게 얻어졌던 [ $^{18}\text{F}$ ] FPEB의 합성에 적용되었으며, GMP 가이드라인에 기술되어 있는 정도관리 기준을 만족하는 방사성의약품으로 생산하는데 성공하였다(16).



**Figure 1.** [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroarenes from hypervalent arylidines: (a) Structure of diaryliodonium salt and iodonium ylide, (b) Cu-catalyzed radiofluorination of mesityliodonium salt, (c) Chemoselective radiosynthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroarene via trimethoxyphenyliodonium tosylate, (d) [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroarene from oxidized iodoarene, (e) Clinical PET radiotracer production via iodonium ylide precursor.

## 유기금속화합물을 전구체로 이용한 방향족 불소-18 표지 반응

2000년대 들어와서 기존의 친핵성치환반응, 초원자가 요오드 화합물을 전구체로 이용한 방향족 불소-18 표지법 외에도 전이금속을 촉매로 이용한 새로운 불소화반응이 많이 소개되었다 (Fig. 2) (10). 특히, C-H 활성화(C-H activation)이 유기화학분야에서 많이 연구가 되기 시작하고 다양한 유기붕소화합물(organoboron)이 소개됨에 따라 이를 불소-18의 표지 전구체로 사용하려는 시도가 활발하게 이루어졌다(17). 2019년에 중국 베이징에서 열린 국제방사성의약품학회에서도 새로 개발된 방사성의약품의 경우, 전임상 단계의 연구

를 추진하기 위해 유기붕소유도체의 전구체를 합성하고 표지를 한 경우가 많이 보고된 사실만 보더라도 이 방법이 앞선 초원자가 방법보다 많이 쓰이기 시작했음을 보여주는 좋은 예라고 할 수 있다. 이는 여러 작용기에 대한 체계적인 반응성에 대한 연구가 전통적인 유기합성분야에서 많이 진행되어 왔으며, 이러한 정보를 기반으로 다양한 화학적 환경에 적용이 가능하다는 것을 잘 보여주고 있다. 2014년에 Gouverneur 그룹에서 알릴보로닉 피나콜 에스테르(arylboronic pinacol ester, ArBPIn)를 사용한 불소-18 표지법을 소개하였다(18). 이전에 쓰였던 Ni이나 Pd 금속촉매와는 달리 Cu 촉매를 이용하여 불소-18을 방향족 고리에 도입하였다. 이 방법으로 어느 정도 다양한 작용기를 가진 방향족 불소 화합물에 합성하는데 성공했으며, 또한 전자가 풍부하거나 부족한 방향족 화합물에 고르게 적용된 것을 보고하였다. 특히 이 방법을 사용하여 합성한 [ $^{18}\text{F}$ ] F-DOPA의 경우, 잔류 구리 촉매의 양이 2.07 ppm 이하인 것을 측정하여, ICH Q3D 초안에서 제시하고 있는 독성이물질에 관한 가이드라인에 만족함을 입증하였다. 또한 Scott과 Sanford 그룹에서는 알릴보로닉산(arylboronic acid)을 이용한 불소 표지법을 연이어 소개하였는데(19), 이 그룹에서는  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  구리 촉매와 함께 피리딘을 같이 사용하여, 앞서 Gouverneur 그룹에서 사용된  $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$  구리 촉매와 본질적으로는 같은 촉매 작용을 하고 있음을 보여준다. 하지만 Scott과 Sanford 그룹에서는 QMA eluent로는 흔히 쓰이지 않는  $\text{KOTf}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 를 사용한 차이점이 있어 다른 화학적 환경에서 행해진 표지반응 결과를 직접적으로 비교하기는 어려운 점이 있다. 또한 2016년에 같은 그룹에서 유기주석 전구체(organotin)를 이용한 방향족 불소-18 표지법을 소개하였다(20). 이 경우에도 앞의 알릴보로닉산의 경우와 같은 Cu 금속 촉매 시스템을 사용하고 있으며, 다양한 작용기를 가진 방향족 화합물을 효율적으로 합성할 수 있음을 보여주었다. 유기주석 전구체를 사용하여 임상연구에 쓰이는 [ $^{18}\text{F}$ ] F-PEB, [ $^{18}\text{F}$ ] F-DOPA,  $^{18}\text{F}$ -phenylalanine과 더불어 [ $^{18}\text{F}$ ]MPPF 같은 방사성 추적자를 합성하는데 성공하였으며, 이 반응에 사용된 Cu촉매와 유기주석의 잔존량이 미국약전에서 제시하고 있는 기준 이하인 점을 들어서, 향후 개

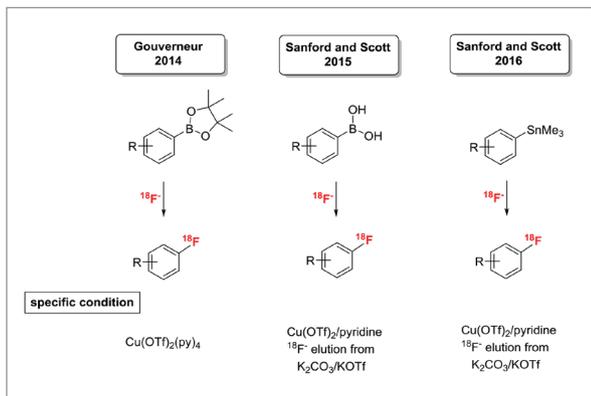


Figure 2. <sup>18</sup>F]Aryl fluoride from organometallic precursors

발되는 다른 방사성의약품도 이 방법을 이용하여 임상 시험에 쓰이는 방사성의약품을 불소-18으로 효과적으로 표지가 가능함을 입증하였다.

### 탈산소 불소화 반응(deoxyfluorination)을 이용한 방향족 불소-18 표지 반응

방향족 페놀은 자연에 존재하는 여러 화학구조에서 흔히 관찰되는 화합물이다. 이러한 페놀류를 이용하여 불소-18을 표지하는 방법이 개발되었으며, 새로운 방법으로 많은 각광을 받고 있다 (Fig. 3). Ritter 등이 개발한 탈산소 불소화 반응의 경우(21), 방향족고리 치환 협동반응(concerted nucleophilic aromatic substitution,  $CS_{N}Ar$ )으로 진행되며, 예전에 제시되었던 방향족 친핵성 치환반응(nucleophilic aromatic substitution,  $S_{N}Ar$ )에서의 Meisenheimer complex 중간체를 거처가는 반응이 아닌, PhenoFlor가 페놀과 반응하여 우로늄(uronium) 중간체를 거쳐 방향족 화합물의 불소화가 일어남을 보여주었다. 이 방법의 장점으로는 대부분의 페놀류 전구체들이 화학적으로 안정하며, 합성 및 분리하는 방법이 대체적으로 잘 정립되어 있다는 점이다. 또한 방법론적으로도 수분이나 산소에 민감한 전이금속촉매를 사용하는 방법과는 달리 이 반응의 경우 그러한 제약을 받지 않고 표지 반응을 진행할 수 있는 장점이 있다. Ritter가 제시한 이 방법의 경우, 전자적으로 중성이거나 전자가 부족한 방향족 페놀 시스템에 잘 적용됨을 보여주었으며, 복잡한 구조

를 가지고 있는 다양한 방사성추적자의 합성에 성공적으로 적용되었다. 그리고 카르복시산을 제외한 다양한 작용기를 가진 시스템에 전반적으로 잘 적용되는데, 카르복시산의 경우 이 반응을 진행하는데 필수적인 우로늄(uronium) 중간체가 생성되지 않아 반응이 진행되지 않는다. 페놀 고리에 있는 전자적인 제약을 극복하기 위해, 같은 그룹에서 Ru 금속 착물을 이용한 불소-18 표지법을 연이어 개발하였다(22). 이 방법 역시 여러 작용기를 가진 페놀 화합물에 적용하여 유용성을 증명하였으며, 특히 전자가 풍부한 방향족 페놀에도 적용될 수 있음을 잘 보여준다. 주목할 만한 사항으로는 새로운 탈산소 불소화 반응을 이용한 히스톤 디아세틸라제 6(histone deacetylase 6, HDAC6)의 기능을 영상화하는 PET 방사성의약품의 개발이다. 이 방법으로 표지된 <sup>18</sup>F-Bavarostat의 경우, 설치류와 원숭이를 대상으로 한 PET 영상실험에서 높은 뇌 섭취율을 보여주었다(23). 또한 2018년에는 같은 그룹에서 Ru 금속 착물을 이용한 탈산소 불소화 반응을 이용하여 펩타이드에 4-[<sup>18</sup>F]fluorophenylalanine 잔기(residue)를 도입할 수 있음을 보여주었다(24). 이 방법의 경우, 기존에 방사성보결분자단(radioprosthetic group)을 이용한 펩타이드를 표지하는 방법에 더하여 불소-18 표지를 통

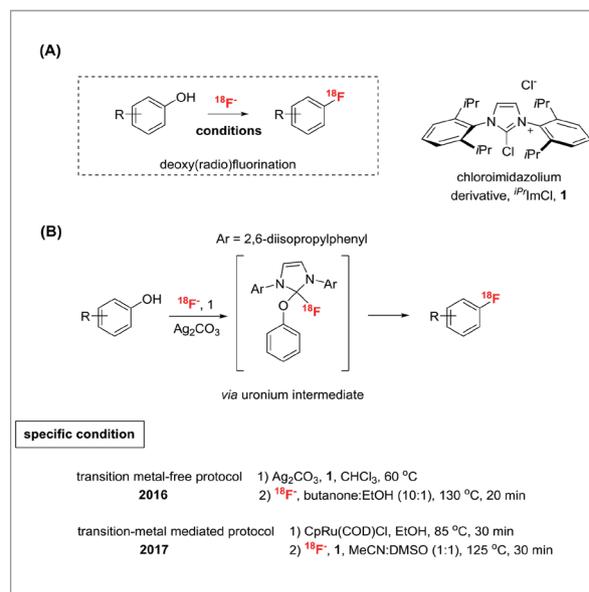


Figure 3. (a) Deoxy(radio)fluorination to produce <sup>18</sup>F]fluoroarene from phenolic substrate, (b) Formation of uronium intermediate during radiofluorination of phenol in the presence of 1.

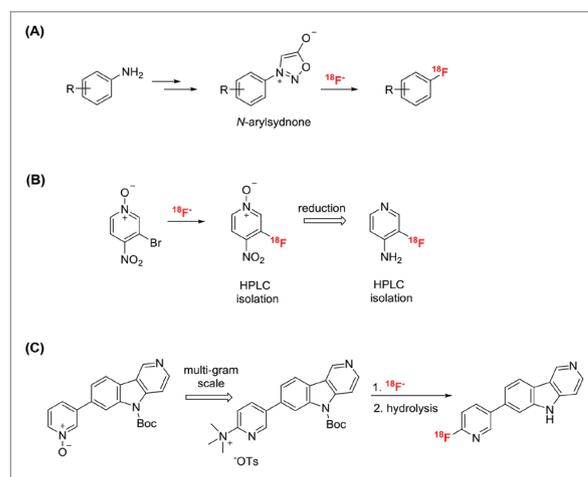
한 펩타이드를 활성화시켜 영상을 얻고자 할 때 선택할 수 있는 또 다른 방법이라고 할 수 있겠다. 하지만 이 반응을 수행하기 위한 조건이 너무 복잡하여, 화학적으로 쉽게 접근을 할 수 있는 의료기관에서는 적용하는데 어려움이 있을 것으로 예상된다.

## 새로운 계열의 표지전구체를 이용한 방향족 불소-18 표지 반응

최근 들어 발표된 불소-18의 표지법 중에 특히 눈에 띄는 것으로는 pyridine-*N*-oxide와 알릴시드논(arylsydnone)을 표지 전구체로 사용해 방향족 불소-18 화합물을 합성한 것이 있다 (Fig. 4). 특히 방향족 불소-18을 표지 하기 위해 개발된 여러 가지 방법론 중, 촉매, 용매, 고체상 불소-18 용출 표지법 등 다양한 방법들이 소개되고 있으나, 효율적인 표지반응을 위한 새로운 표지 전구체 개발 또한 지속적으로 이루어지고 있다. 2017년 Murphy 등은 *N*-알릴시드논(*N*-arylsydnone)을 이용한 친핵성불소화 반응을 소개하였다(25). 앞서 소개한 폐놀을 출발 물질로 하는 탈산소 불소화 반응과는 달리, 다양한 아닐린(aniline) 화합물을 이용하여 *N*-알릴시드논을 합성하고, 분리된 *N*-알릴시드논을 친핵성 불소-18 표지반응에 이용하였다. 특히, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> 등 간단한 치환기를 포함한 *N*-알릴시드논 및 sulfone, sulfonamide, pyrrolidinyl, morpholinyl 같은 작용기와 헤테로사이클에도 다양하게 적용될 수 있음을 보여주었다(26). 최근에 Taran과 Specklin 그룹에서 *N*-알릴시드논과 시클로알킨(cycloalkyne)을 이용한 클릭반응을 수행한 예를 보고하였다. SPSAC(strain-promoted sydnone-alkyne cycloaddition)으로 명명된 이 반응으로 표지된 세톡시맵(cetuximab) 콘주게이트를 프리타겟팅 방법으로 PET 영상을 얻는데 성공하였다(27).

전구체로 분리하여 얻은 pyridine-*N*-oxide의 경우, 다양한 불소-18 피리딘 화합물을 얻는데 사용되었다. 2015년 Xiong과 Hoyer 등에 의해서 *N*-oxide로 활성화되어 있는 피리딘 질소의 ortho- 위치를 알킬암모늄염으로 만든 뒤, 생성된 암모늄염을 이용하여 ortho-

위치에 불소-18를 도입하는 반응을 보여주었다(28). 이 경우는 pyridine-*N*-oxide가 직접적으로 표지 전구체로 사용된 것은 아니고, *N*-oxide로 만든 알킬암모늄염이 표지 전구체로 사용되었다는 점을 주시해야 한다. pyridine-*N*-oxide를 이용한 반응은 타우 PET 이미지를 위한 전구체의 합성에 사용되었고, 또 그 전구체를 불소-18으로 표지하여 <sup>18</sup>F-AV-1451(<sup>18</sup>F-T807)을 높은 방사화학적 수율로 합성할 수 있음을 보여주었다. 2016년 DeJesus 등은 *N*-oxide를 이용하여, meta-위치가 표지된 아미노피리딘(aminopyridine)을 합성하는데 성공하였다(29). 특히 피리딘의 meta-위치는 활성화되어 있지 않아, 반응성이 낮은 것으로 알려져 있다. 그런 제약 사항을 pyridine-*N*-oxide 사용하여 극복하고 meta-위치에 불소-18을 도입하였으며, 표지된 pyridine-*N*-oxide를 환원하여 불소-18이 표지된 아미노피리딘을 얻을 수 있었다.



**Figure 4.** Recently developed precursors for aromatic radiofluorination: (a) *N*-arylsydnone as a new precursor for aromatic radiofluorination, (b) Pyridine-*N*-oxide approach to meta-[<sup>18</sup>F]aminopyridine, (c) Improved radiosynthesis of <sup>18</sup>F-AV-1451(<sup>18</sup>F-T807)

## Conclusion

최근 5년간, PET 영상을 이용한 많은 연구가 활성화됨에 따라 그에 수반하는 새로운 방향족 불소-18 표지법이 많이 개발되었다. 이 중설에서는 대표적으로 방향족 화합물에 대해서만 다루고 있지만, 새로운 상전이 촉

때, 불소-18을 용출하는 효율적인 방법 및 용매, 지방족 화합물의 효율적인 표지 등 다양한 분야에서 지속적인 연구가 이루어져 오고 있다. 물론, 개발된 방법이 모든 화학적인 환경에 다 적용될 수는 없더라도, 더 복잡해지고 다양한 화합물을 PET 영상에 이용하기 위해 많은 연구 그룹들이 새로운 방법을 개발하고 있다. 특히 예전부터 쉽게 수행할 수 없었던 방향족 불소-18 화합물의 합성도 발전을 거듭해 여러 분야에서 불소-18 표지를 시도해 볼 수 있는 길을 열어 놓았다. 이러한 방법들을 선별적으로 사용하여 새로 개발된 복잡한 화학적인 구조를 신약 후보물질을 표지함으로써, PET 영상분석에 기반한 신약의 유효성 평가는 전체적인 신약 개발 과정을 단축시켜주고, 나아가서는 여러 질환 모델에 대처하는 다양한 진단용 방사성의약품의 개발에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

## Acknowledgments

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

## References

1. Varlow C, Szames D, Dahl K, Bernard-Gauthier V, Vasdev N. Fluorine-18: an untapped resource in inorganic chemistry. *Chem Commun* 2018;54:11835-11842.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kuchar M, Mamat C. Methods to Increase the Metabolic Stability of  $^{18}\text{F}$ -Radiotracers. *Molecules* 2015;20:16186-16220.
8. Pike VW, Aigbirhio FI. Reactions of Cyclotron-produced [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride with Diaryliodonium Salts—a Novel Single-step Route to No-carrier-added [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroarenes. *J Chem Soc Chem Commun* 1995:2215-2216.
9. Pike VW. Hypervalent aryliodonium compounds as precursors for radiofluorination. *J Labelled Compd Radiopharm* 2018;61:196-227.
10. Preshlock S, Tredwell M, Gouverneur V.  $^{18}\text{F}$ -Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography. *Chem Rev* 2016;116:719-766.
11. Ichiishi N, Brooks AF, Topczewski JJ, Rodnick ME, Sanford MS, Scott PJH. Copper-Catalyzed [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorination of (Mesityl)(aryl)iodonium Salts. *Org Lett* 2014;16:3224-3227.
12. Kwon Y-D, Son J, Chun J-H. Chemoselective Radiosyntheses of Electron-Rich [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroarenes from Aryl(2, 4, 6-trimethoxyphenyl)iodonium Tosylates. *J Org Chem* 2019;84:3678-3686.
13. Kwon Y-D, Son J, Chun J-H. Catalyst-Free Aromatic Radiofluorination via Oxidized Iodoarene Precursors. *Org Lett* 2018;20:7902-7906.
14. Cardinale J, Ermert J, Humpert S, Coenen HH. Iodonium ylides for one-step, no-carrier-added radiofluorination of electron rich arenes, exemplified with 4-(( $^{18}\text{F}$ )

- fluorophenoxy)-phenylmethyl)piperidine NET and SERT ligands. *RSC Adv* 2014;4:17293-17299.
15. 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.
16. Stephenson NA, Holland JP, Kassenbrock A, Yokell DL, Livni E, Liang SH, Vasdev N. Iodonium Ylide-Mediated Radiofluorination of  $^{18}\text{F}$ -FPEB and Validation for Human Use. *J Nucl Med* 2015;56:489-492.
17. Lim S, Song D, Jeon S, Kim Y, Kim H, Lee S, Cho H, Lee BC, Kim SE, Kim K, Lee E. Cobalt-Catalyzed C-F Bond Borylation of Aryl Fluorides. *Org Lett* 2018;20:7249-7252.
18. Tredwell M, Preshlock SM, Taylor NJ, Gruber S, Huiban M, Passchier J, Mercier J, Génicot C, Gouverneur V. A General Copper-Mediated Nucleophilic  $^{18}\text{F}$  Fluorination of Arenes. *Angew Chem Int Ed* 2014;53:7751-7755.
19. Mossine AV, Brooks AF, Makaravage KJ, Miller JM, Ichiishi N, Sanford MS, Scott PJH. Synthesis of  $^{18}\text{F}$  Arenes via the Copper-Mediated  $^{18}\text{F}$  Fluorination of Boronic Acids. *Org Lett* 2015;17:5780-5783.
20. Makaravage KJ, Brooks AF, Mossine AV, Sanford MS, Scott PJH. Copper-Mediated Radiofluorination of Arylstannanes with  $^{18}\text{F}$ KF. *Org Lett* 2016;18:5440-5443.
21. Neumann CN, Hooker JM, Ritter T. Concerted nucleophilic aromatic substitution with  $^{19}\text{F}^-$  and  $^{18}\text{F}^-$ . *Nature* 2016;534:369-373.
22. Beyzavi MH, Mandal D, Strebl MG, Neumann CN, D'Amato EM, Chen J, Hooker JM, Ritter T.  $^{18}\text{F}$ -Deoxyfluorination of Phenols via Ru  $\pi$ -Complexes. *ACS Cent Sci* 2017;3:944-948.
23. Strebl MG, Campbell AJ, Zhao W-N, Schroeder FA, Riley MM, Chindavong PS, Morin TM, Haggarty SJ, Wagner FF, Ritter T, Hooker JM. HDAC<sub>6</sub> Brain Mapping with  $^{18}\text{F}$ Bavarostat Enabled by a Ru-Mediated Deoxyfluorination. *ACS Cent Sci* 2017;3:1006-1014.
24. Rickmeier J, Ritter T. Site-Specific Deoxyfluorination of Small Peptides with  $^{18}\text{F}$ Fluoride. *Angew Chem Int Ed* 2018;57:14207-14211.
25. Narayanam MK, Ma G, Champagne PA, Houk KN, Murphy JM. Synthesis of  $^{18}\text{F}$ Fluoroarenes by Nucleophilic Radiofluorination of N-Arylsydrones. *Angew Chem Int Ed* 2017;56:13006-13010.
26. Narayanam MK, Ma G, Champagne PA, Houk KN, Murphy JM. Nucleophilic  $^{18}\text{F}$ -Fluorination of Anilines via N-Arylsydnone Intermediates. *Synlett* 2018;29:1131-1135.
27. Richard M, Truillet C, Tran VL, Liu H, Porte K, Audisio D, Roche M, Jégo B, Cholet S, Fenaille F, Kuhnast B, Taran F, Specklin S. New fluorine-18 pretargeting PET imaging by bioorthogonal chlorosydnone-cycloalkyne click reaction. *Chem Commun* 2019;55:10400-10403.
28. Xiong H, Hoye AT, Fan K-H, Li X, Clemens J, Horchler CL, Lim NC, Attardo G. Facile Route to 2-Fluoropyridines via 2-Pyridyltrialkylammonium Salts Prepared from Pyridine N-Oxides and Application to  $^{18}\text{F}$ -Labeling. *Org Lett* 2015;17:3726-3729.
29. Brugarolas P, Freifelder R, Cheng S-H, DeJesus O. Synthesis of meta-substituted  $^{18}\text{F}$ 3-fluoro-4-aminopyridine via direct radiofluorination of pyridine N-oxides. *Chem Commun* 2016;52:7150-7152.