

А.В. Озерская<sup>1,2</sup>, С.Ю. Липайкин<sup>2</sup>, К.В. Белугин<sup>2</sup>, Н.А. Токарев<sup>2</sup>,  
Н.Г. Чанчикова<sup>2</sup>, М.С. Ларькина<sup>3,4</sup>, Е.В. Подрезова<sup>3</sup>, М.В. Белоусов<sup>3,4</sup>, М.С. Юсубов<sup>1,3,4</sup>

## МЕТОДЫ РАДИОФТОРИРОВАНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>2</sup>Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

<sup>3</sup>Научно-исследовательский центр (НИЦ) «Онкотераностика»,  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>4</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Контактное лицо: Анастасия Витальевна Озерская, e-mail: eninaav@mail.ru

### СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Методы радиофторирования прекурсоров для получения <sup>18</sup>F-РФЛП
3. Электрофильное радиофторирование
4. Нуклеофильное радиофторирование
5. Альтернативные методы радиофторирования
6. Заключение
7. Список литературы

**Ключевые слова:** радиофармпрепараты, радиофторирование, фтор-18, электрофильные реакции, нуклеофильные реакции, хелатирование

**Для цитирования:** Озерская А.В., Белугин К.В., Липайкин С.Ю., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г., Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С. Методы радиофторирования: исторический очерк и современное состояние // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 59–66. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-59-66

A.V. Ozerskaya<sup>1,2</sup>, S.Y. Lipaikin<sup>2</sup>, K.V. Belugin<sup>2</sup>, N.A. Tokarev<sup>2</sup>,  
N.G. Chanchikova<sup>2</sup>, M.S. Larkina<sup>3,4</sup>, E.V. Podrezova<sup>3</sup>, M.V. Belousov<sup>3,4</sup>, M.S. Yusubov<sup>1,3,4</sup>

## Radiofluorination Methods: Historical Overview and Current State

<sup>1</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian Research Clinical center, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup>Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: A.V. Ozerskaya, e-mail: eninaav@mail.ru

### CONTENTS

1. Introduction
2. Radiofluorination methods for obtaining fluorine-18 radiopharmaceuticals
3. Electrophilic radiofluorination
4. Nucleophilic radiofluorination
5. Alternative radiofluorination methods
6. Conclusion
7. References

**Keywords:** radiopharmaceuticals, radiofluorination, fluorine-18, electrophilic reactions, nucleophilic reactions, chelation

**For citation:** Ozerskaya AV, Belugin KV, Lipaikin SY, Tokarev NA, Chanchikova NG, Larkina MS, Podrezova EV, Belousov MV, Yusubov MS. Radiofluorination Methods: Historical Overview and Current State. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):59–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-59-66

## Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это малоинвазивный метод визуализации в ядерной медицине, основанный на использовании препаратов, содержащих ультракороткоживущие радионуклиды, претерпевающие позитронный распад. ПЭТ является мощным инструментом благодаря возможности введения чрезвычайно низких концентраций (от  $10^{-11}$  до  $10^{-12}$  моль/л) радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а также благодаря ёмкой функциональной информации, получаемой по окончании исследования [1].

Наиболее распространенными радионуклидами для ПЭТ являются: углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), медь-64 ( $^{64}\text{Cu}$ ), галлий-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), рубидий-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ), цирконий-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) и иод-124 ( $^{124}\text{I}$ ) [2, 3].

Для использования радионуклида в качестве визуализирующего агента для ПЭТ, он должен удовлетворять ряду требований, одним из которых является низкая энергия позитронов (чем меньше энергия позитрона, тем меньшее расстояние он преодолевает до аннигиляции). Следующее требование: распад радионуклидов должен происходить в основном по  $\beta^+$ -типу. Кроме того, он также должен иметь период полураспада, достаточный для получения изображения более длинных метаболических путей, но не настолько длинный, чтобы вызывать проблемы с дозиметрией пациентов и затруднять обращение с радиоактивными отходами.

Учитывая указанное выше,  $^{18}\text{F}$  обладает наиболее удачными характеристиками как по периоду полураспада (1,83 ч), типу распада (бета-плюс распад), так и по максимальной энергии позитронов (635 кэВ), что, в свою очередь, обеспечивает наиболее высокую разрешающую способность ПЭТ-изображения [4].

Относительно большой период полураспада фтора-18 (110 мин) дает возможность проводить сложные многостадийные синтезы РФЛП и получать несколько клинических доз препаратов за один синтез. В случае фтора-18 возможна централизованная поставка РФЛП на сравнительно большие расстояния, что позволяет применять уникальный метод ПЭТ в центрах, не имеющих собственного циклотронно-радиохимического комплекса. Эта практика широко используется в европейских странах, в особенности входящих в Евросоюз, а также в России, где как частные, так и государственные центры ПЭТ используют для диагностики преимущественно радиотрейсеры на основе фтора-18. Тенденция последних лет состоит в том, что число установленных в клиниках ПЭТ-сканеров намного превышает число циклотронов, и именно поэтому отмечается повышенный интерес к препаратам, меченым фтором-18 [5, 6].

## Методы радиофторирования прекурсоров для получения $^{18}\text{F}$ -РФЛП

В радиофармацевтической практике на сегодняшний день введение фтора в органические молекулы с целью получения РФЛП, как правило, ограничивается нуклеофильным фторированием. Тем не менее, существуют и другие достаточно эффективные способы радиофторирования, среди которых стоит выделить электрофильные процессы, способы с использованием хелатных комплексов алюминия и других металлов, а также способы с применением борсодержащих и кремний-содержащих фторизирующих реагентов.

## Электрофильное радиофторирование

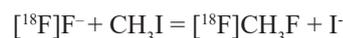
Исторически первый способ радиофторирования – электрофильное фторирование, при котором в качестве основного фторизирующего агента используется молекула

$^{18}\text{F}_2$ . Электрофильное радиофторирование представляет собой ряд способов введения радиоактивного фтора в электрононасыщенные молекулы прекурсоров по реакциям  $\text{Ad}_E$ ,  $\text{S}_E\text{Ar}$  и др.

Чаще всего в электрофильных реакциях для получения фторсодержащих РФЛП используются следующие реагенты:  $^{18}\text{F}_2$ ,  $^{18}\text{F}\text{CF}_3\text{OF}$ , трифлат  $\text{N}-[^{18}\text{F}]\text{фторпиридиния}$ ,  $^{18}\text{F}\text{N}$ -фторбензолсульфонимид ( $^{18}\text{F}\text{NFSi}$ ) и др [7].

Радиоактивный газообразный фтор  $^{18}\text{F}_2$  получают на циклотроне посредством бомбардировки пучком дейтронов газа-неона, содержащего 1 % газообразного  $\text{F}_2$ , в никелевой камере-мишени по ядерной реакции  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  [8]. Другим способом получения  $^{18}\text{F}_2$  на циклотроне является бомбардировка протонами  $^{18}\text{O}$  в алюминийевой камере-мишени по реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Последняя реакция более эффективна, так как энергия протонного пучка вдвое выше дейтронного, однако исходный сверхчистый обогащенный кислород намного дороже неона. В обоих случаях фтор-18 адсорбируется на стенках мишени и требует добавления элементарного газообразного фтора, чтобы вызвать изотопный обмен, который облегчает удаление  $^{18}\text{F}_2$ . Здесь стоит отметить, что эта процедура ограничивает максимальную активность любых препаратов, синтезированных с использованием  $^{18}\text{F}_2$ , так как в ходе указанного процесса уменьшается молярная активность реагента [9].

Альтернативным вариантом получения молекулы активного фтора, который может быть использован в качестве источника  $^{18}\text{F}$  как в электрофильных, так и в нуклеофильных процессах, является внемишенный способ. Для получения  $^{18}\text{F}_2$  данным способом используется не газовая мишень, а жидкая, представляющая собой обогащенную кислородом-18 воду. Ядерная реакция происходит по той же схеме, что указано выше:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . После бомбардировки протонами вода из мишени, содержащая сольватированные ионы  $^{18}\text{F}^-$ , подвергается азеотропной перегонке с ацетонитрилом с целью получения ионов  $^{18}\text{F}^-$ , свободных от молекул воды. В систему затем вводится метилиодид для получения  $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$  по реакции:



После этапа очистки  $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$  смешивается с небольшим объемом  $\text{F}_2$  в неоне, и через полученную газовую смесь затем пропускают электрический ток для начала изотопного обмена  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ . В результате электрического разряда формируются молекулы газообразного фтора, содержащие изотоп фтор-18, и множество фрагментов C-F, меченных  $^{18}\text{F}$ . Выход  $^{18}\text{F}_2$  в этом процессе варьирует от 23 до 45 % [10].

Впервые для получения фторсодержащего РФЛП по реакции электрофильного фторирования был использован  $^{18}\text{F}_2$  в 1978 г. Ido et al. Полученная таким способом (рис. 1) смесь содержала различные фторсодержащие углеводы, среди которых 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-D-глюкоза ( $^{18}\text{F}\text{FDG}$ ) и 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-D-манноза ( $^{18}\text{F}\text{FDM}$ ) [11].

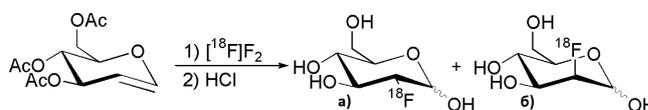


Рис. 1. Электрофильный радиосинтез а)  $^{18}\text{F}\text{FDG}$  и б) 2- $^{18}\text{F}\text{FDM}$   
Fig. 1. Electrophilic radiosynthesis of а)  $^{18}\text{F}\text{FDG}$  and б) 2- $^{18}\text{F}\text{FDM}$

Самым широко используемым в мире и России РФЛП является  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза. Полезность ФДГ невозможно переоценить, так как молекула, являясь аналогом глюкозы, проходит через клеточную мембрану аналогичным путем, однако на стадии фосфорилирования ФДГ неактивен и задерживается внутри клетки. Это позволяет фиксировать излучение фтора-18. Так как злокачественные клетки и ткани потребляют глюкозу в качестве основного источника энергии, то накопление ФДГ в таких тканях и органах происходит наиболее интенсивно. Появляется возможность визуализировать новообразование.

Для увеличения селективности действия фторирующих агентов в реакциях электрофильного ароматического замещения все чаще используют металлоорганические субстраты [12]. Так,  $^{18}\text{F}$ , полученный внешним способом, использовался для ароматического электрофильного фторирования с целью получения 6- $^{18}\text{F}$  фтор-L-DOPA ( $^{18}\text{F}$ FDOPA) (рис. 2).  $^{18}\text{F}_2$  в данном методе пропускался через раствор станилированного прекурсора в дейтерированном дихлорметане при комнатной температуре. Удаление растворителя от целевого продукта проводилось потоком неона с дальнейшим снятием защиты раствором бромоводорода. Радиохимическая чистота конечного продукта составила более 98 % ( $n = 27$ ) [12].

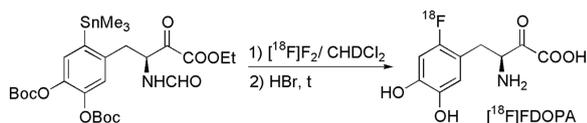


Рис. 2. Схема синтеза  $^{18}\text{F}$ FDOPA  
Fig. 2. Radiosynthesis of  $^{18}\text{F}$ FDOPA

Основной метаболит  $^{18}\text{F}$ FDOPA, 3-О-метил-6- $^{18}\text{F}$  фтор-L-DOPA ( $^{18}\text{F}$ OMFD), в свободном виде применяется в ПЭТ-диагностике при исследовании опухолей мозга [13]. В работе [14]  $^{18}\text{F}$ OMFD получали при обработке этилового эфира N-формил-3-О-метил-4-О-Вос-6-триметилстанил-L-DOPA газовой смесью  $^{18}\text{F}_2$ /фреон-11 с последующим кислотным гидролизом в 12M HCl (рис. 3). Радиохимический выход составил 20–25 %, а радиохимическая чистота – более 98 %.

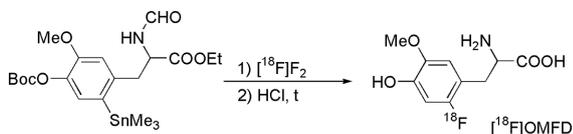


Рис. 3. Схема синтеза  $^{18}\text{F}$ OMFD  
Fig. 3. Radiosynthesis of  $^{18}\text{F}$ OMFD

Электрофильное дестанилирование с использованием  $^{18}\text{F}_2$  применяется также для синтеза 2β-карбометокси-3β-(4- $^{18}\text{F}$ фтор)тропана,  $^{18}\text{F}$ CFT (рис. 4), вещества, обладающего высокой аффинностью к транспортерам моноаминов, в частности, дофамина.  $^{18}\text{F}$ CFT используется при диагностике болезни Паркинсона [15]. Авторы [12] отмечают, что среднестатистический радиохимический выход ( $n = 24$ ) составляет  $3,2 \pm 1,0$  % (порядка 290–400 нмоль препарата). Такой низкий радиохимический выход делает весьма затруднительным масштабное использование данного РФЛП, однако для небольших ПЭТ-центров такого количества  $^{18}\text{F}$ CFT может быть достаточно для успешного проведения диагностики нескольких пациентов.

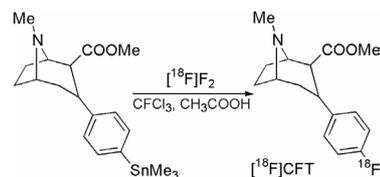


Рис. 4. Схема синтеза  $^{18}\text{F}$ CFT  
Fig. 4. Radiosynthesis of  $^{18}\text{F}$ CFT

В качестве еще одного эффективного реагента для радиофторирования был предложен ацетилгипофторит,  $^{18}\text{F}$ CH<sub>3</sub>COOF, получающийся по реакциям:



Bida et al [18] синтезировали  $^{18}\text{F}$ FDG с использованием  $\text{CH}_3\text{COOF}$ , полученного при пропускании  $^{18}\text{F}_2$  через картридж, заполненный трехводным ацетатом натрия. Ацетилгипофторит пропускали через раствор 3,4,6-три-О-ацетил-D-глюкозали в  $\text{CFC}_3$  при комнатной температуре. После стадий очистки установлено, что радиохимический выход  $^{18}\text{F}$ FDG составил порядка 95 %, а доля  $^{18}\text{F}$ FDM не превысила 5 %.

К следующим радиофторированным агентам, которые можно объединить в одну группу, относятся молекулы со связью  $^{18}\text{F}$ N-F. К таким соединениям относят трифлат  $^{18}\text{F}$ -N-фторпиридиния [19],  $^{18}\text{F}$ -N-фторбензолсульфонимид ( $^{18}\text{F}$ NFSi) [20, 21], производные  $^{18}\text{F}$ -N-фтор-1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана [22], дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-диазониабисцикло[2.2.2]октана (F-TEDA или Selectfluor) [23] и др.

С использованием  $^{18}\text{F}$ NFSi оказывается возможным радиофторирование не только металлоорганических соединений, но и слабо активированных ароматических систем [24]. Применяя  $^{18}\text{F}$ NFSi, Teare et al. [20] удалось успешно ввести фтор-18 в аллильное положение одного из колец витамина D<sub>3</sub> (рис. 5).

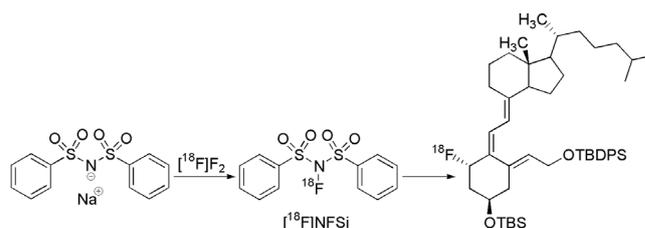


Рис. 5. Получение  $^{18}\text{F}$ NFSi и его применение  
Fig. 5. Synthesis of  $^{18}\text{F}$ NFSi and its application

Другое азотсодержащее соединение, Selectfluor, успешно использовано [25] для получения N,N-диэтил-2-(2-(4- $^{18}\text{F}$ фтор)фенил)-5,7-диметилпиролозо[1,5-α]пиримидин-3-ил) ацетамида,  $^{18}\text{F}$ F-DPA, (нового многообещающего радиолиганда, специфичного к транслокаторному белку (TSPO) с целью обнаружения микроглии) из станилированного прекурсора по реакции ароматического электрофильного замещения (рис. 6). Радиохимический выход  $^{18}\text{F}$ F-DPA составил  $15 \pm 3$  %, а радиохимическая чистота – 99 %.

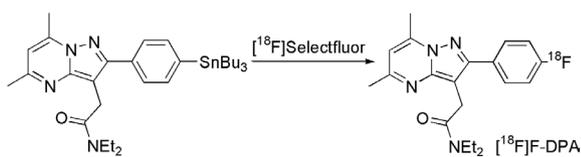


Рис. 6. Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{F-DPA}$   
Fig. 6. Radiosynthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{F-DPA}$

Таким образом, введение в практику радиофторирования широкого спектра азотсодержащих соединений, позволяет получать не только РФЛП из малореакционноспособных субстратов, но и также разрабатывать принципиально новые препараты посредством реакций, не протекающих в классических условиях электрофильного радиофторирования.

В общем смысле методы классического электрофильного радиофторирования на сегодняшний день оказываются малоактуальными ввиду не только низких исходных молярных активностей фтора-18, но и низких выходов целевых молекул из-за вклада побочных процессов, вызванных неселективностью действия  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ . Однако изменяя условия синтеза (варьирование способов получения электрофильных частиц, изменение состава и структуры реагентов) получается возможным достичь радиохимических выходов, превышающих 20 %.

### Нуклеофильное радиофторирование

На сегодняшний день большинство РФЛП для ПЭТ-диагностики синтезируются именно посредством нуклеофильных реакций ввиду доступности иона  $^{18}\text{F}^-$  с высокими значениями молярной активности.

Наиболее важным способом получения  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  является процесс  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  с использованием обогащенной кислородом-18 воды. Основным недостатком использования полученного таким способом  $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$  – это его низкая реакционная способность, обусловленная образованием водородных связей с молекулами воды, а также гидратации с последующим образованием фтороводорода. Для увеличения реакционной способности  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$  элюируется раствором Кругтоfix®2.2.2 в сочетании с противоионами  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Et}_4\text{N}^+$  и др. Использование криптанда для связывания ионов калия позволяет избежать образования ионных пар между свободными ионами калия и  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , делая  $[^{18}\text{F}]\text{фторид-анион}$  более реакционноспособным. Затем, как правило, применяется азетропная перегонка с ацетонитрилом для полного удаления из системы воды [26]. Отсутствие воды также необходимо для исключения конкурирующих процессов, в которых в качестве нуклеофила выступает гидроксид-ион [27].

Ключевой стадией нуклеофильного  $^{18}\text{F}$ -фторирования является алифатическое или ароматическое замещение. Обязательное условие для проведения подобной реакции – наличие хорошей уходящей группы. В соответствии с этим чаще всего в реакциях радиофторирования используются галогениды или различные типы сульфонов: тозилат, нозилат, мезилат и трифлат.

В качестве субстратов для синтеза РФЛП по реакциям нуклеофильного фторирования в последнее время широко используются соли арилиодония [28], триарилсульфония [29], а также спироциклические иодониевые илиды [30], эфиры арилборных кислот [31] и арилстаннаны [32].

Классическим примером использования нуклеофильного фторирования для получения РФЛП является синтез  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ . Прекурсором для  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  служит 1,3,4,6-тетраацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-

маннопираноза. Нуклеофильная атака  $[^{18}\text{F}]\text{фторидом}$  происходит в положение 2, что приводит к обращению конфигурации молекулы. После гидролиза ацетильных групп образуется  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  с радиохимической чистотой близкой к 100 %, подтверждая факт того, что реакция происходит практически исключительно по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$  (рис. 7) [33].

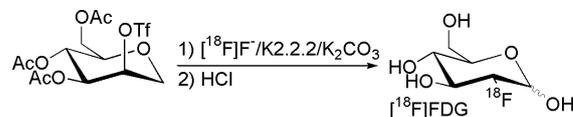


Рис. 7. Нуклеофильный синтез  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$   
Fig. 7. Nucleophilic synthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Другим примером, который подчеркивает сложное взаимодействие уходящих и защитных групп, является синтез 3'-дезоксидеокси-3'- $[^{18}\text{F}]\text{фтортимидина}$  ( $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ ) (рис. 8) – препарата для количественной оценки клеточной пролиферации [34].  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  подходит для оценки ответа опухоли на цитостатическую терапию.

В качестве уходящей группы использована нозильная (*n*-нитробензолсульфонат) группировка, а в качестве защитных – третбутоксикарбонильная и 4,4'-диметокситимильная. Авторами рассмотрено влияние соотношения прекурсор-основание на выход целевого продукта. Установлено, что при соотношении 1,2–1,5 радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  достигает 40 % [35].

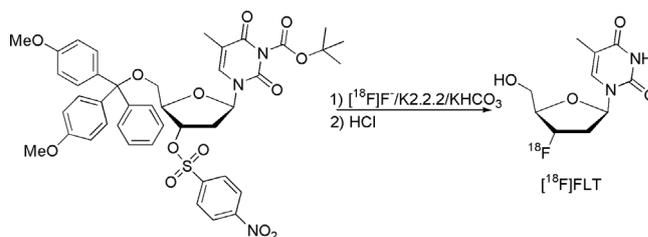


Рис. 8. Нуклеофильный синтез  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$   
Fig. 8. Nucleophilic synthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$

Алифатическое нуклеофильное радиофторирование обычно проводят в среде полярных апротонных растворителей (ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид и др.), однако известны исследования, в которых в качестве растворителя использовалась смесь апротонный растворитель-третичный спирт, в частности, трет-бутиловый спирт [36]. Успешное применение смеси ацетонитрил-трет-бутанол отмечено в работе [37] для синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{N}$ -(3-фторпропил)-2β-карбоксиметокси-3β-(4-иодфенил)нортропана ( $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$ ) (рис. 9) для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. Так, радиохимический выход продукта составил порядка 36 %, что более чем на 30 % превышает выход в классических условиях (использование только ацетонитрила) [38].

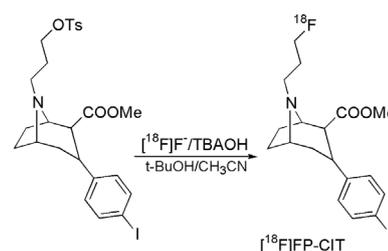


Рис. 9. Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$   
Fig. 9. Radiosynthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$

Для получения РФЛП несколько реже применяются реакции нуклеофильного замещения в ароматических системах. Для достижения высокого выхода фторсодержащего продукта бензольное кольцо должно быть электронодефицитным. К примеру, в качестве прекурсора для синтеза  $[^{18}\text{F}]3\text{-}[2\text{-}[4\text{-}(4\text{-фторанилбензоил})\text{пиперидин-1-ил}]\text{этил}]\text{-}2\text{-сульфанилиден-1Н-хиназолин-4-она}$  ( $[^{18}\text{F}]\text{ALT}$ ), вещества, позволяющего визуализировать распределение рецепторов 5-НТ<sub>2А</sub> в головном мозге [39], Lemaire с соавт. [40] использовали субстрат, содержащий сильную электроноакцепторную нитрогруппу (рис. 10). Тем не менее, радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]\text{ALT}$  составил всего 10 %.

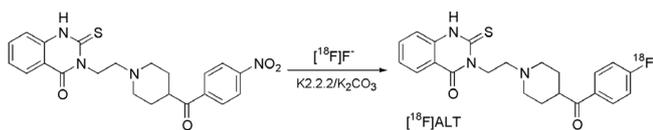


Рис. 10. Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{ALT}$   
Fig. 10. Radiosynthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{ALT}$

Нуклеофильное замещение возможно проводить и в гетероциклических ароматических соединениях. Так, в статье [41] представлен синтез (экзо-2-(6- $[^{18}\text{F}]\text{фтор-3-пиридил}$ )-7-азабицикло-[2.2.1]гептана ( $[^{18}\text{F}]\text{NFEP}$ ), лиганда селективного никотинового рецептора ACh, по реакции нуклеофильного ароматического замещения (рис. 11). Защита аминогрупп увеличивает радиохимический выход целевого РФЛП с 10 % до более чем 55 %.

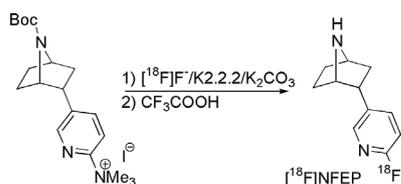


Рис. 11. Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{NFEP}$   
Fig. 11. Radiosynthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{NFEP}$

Наличие в структуре субстрата защитных групп, как можно отметить по представленным выше синтезам, существенно повышает выход целевого РФЛП, что позволяет не только масштабировать ПЭТ-диагностику подобными препаратами, но и значительно удешевить синтез, получая больше продукта в абсолютном выражении.

Одним из перспективных направлений в технологии получения  $^{18}\text{F}$ -содержащих радиофармпрепаратов также является использование соединений поливалентного иода. Общая схема процесса радиофторирования с использованием иодониевых солей представлена на рис. 12. Основным преимуществом указанного подхода является его экспрессность: время реакции, как правило, не превышает 30 мин, что очень важно для короткоживущего радионуклида  $^{18}\text{F}$  [42].

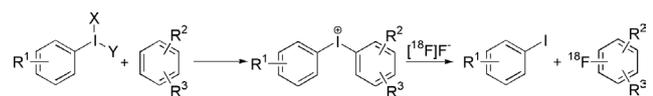


Рис. 12. Общая схема процесса радиофторирования с использованием иодониевых солей  
Fig. 12. Principal scheme of radioiodination using iodonium salts

В работе [43] представлен простой метод получения РФЛП для ПЭТ диагностики,  $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$  (радиолиганда для визуализации диазепинового рецептора в мозге человека), с использованием диарилиодониевых

солей (рис. 13) [42]. Радиохимический выход составил 65 %, причем соотношение целевой продукт / побочный продукт составило 71 : 29.

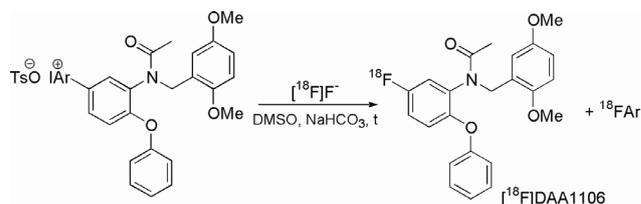


Рис. 13. Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$   
Fig. 13. Radiosynthesis of  $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$

Для синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{flumazenil}$  ( $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$ ), препарата, позволяющего визуализировать бензодиазепиновые рецепторы [44], авторами [45] в качестве прекурсора использован тозилат арил(тиенил)иодония (рис. 14).

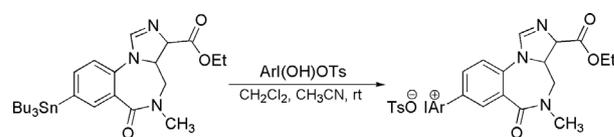


Рис. 14. Схема получения прекурсора для синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$   
Fig. 14. Scheme of obtaining precursor for  $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$  synthesis

Радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$  составил  $39,2 \pm 9,1$  % (при 150 °C в среде DMF с использованием в качестве основания K2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и  $74,1 \pm 5,8$  % (в аналогичных условиях) для Ar = фенил- и Ar = п-метилфенил- соответственно.

Применение методов нуклеофильного радиофторирования позволяет получать РФЛП не только с радиохимическими выходами, в разы превосходящими таковые для электрофильных методов за счет варьирования защитных и уходящих групп и условий протекания процесса, но и значительно сократить время синтеза, используя в качестве субстратов, к примеру, соединения поливалентного иода. Так, наиболее часто используемые в ПЭТ-диагностике соединения –  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{Choline}$  и др. – синтезируются именно посредством нуклеофильных процессов.

### Альтернативные методы фторирования

Существуют также другие методы введения фтора-18 в органические молекулы. Как правило, в таких способах синтезируются хелатные комплексы, содержащие связанные с металлом-комплексобразователем  $[^{18}\text{F}]\text{фторид-ионы}$  [46].

Так, ввиду того, что фторид-анион образует прочный комплекс с катионом  $\text{Al}^{3+}$  ( $E_{\text{связи}} = 675$  кДж/моль), первым и наиболее изученным комплексобразователем является алюминий. Одним из первых хелатирующих агентов, использованных для связывания  $[\text{Al}^{18}\text{F}]\text{F}^{2+}$ , была диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТРА). ДТРА представляет собой ациклический комплексобразователь, который широко используется для хелатирования ряда радиометаллов, в том числе индия-111, лютеция-177 и галлия-68.  $[\text{Al}^{18}\text{F}]\text{F}^{2+}$  легко образует комплекс с ДТРА с высоким (> 90 %) радиохимическим выходом, однако ввиду отсутствия гидролитической стабильности получаемого комплекса, его радиофармацевтическое применение ограничено. Также исследованы другие ациклические и циклические комплексобразователи, способные связываться с  $[\text{Al}^{18}\text{F}]\text{F}^{2+}$ , включая десферриокса-

мин (DFOA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA) [47, 48]. Схема комплексообразования  $[Al^{18F}F]^{2+}$  с NOTA-содержащим лигандом приведена на рис. 15.

Основное преимущество применения РФЛП на основе хелатных соединений алюминия – это их гидрофильность, что делает возможным проведение синтеза в водной среде (в частности, для наиболее изученных хелатных реагентов NOTA и DOTA). К недостаткам следует отнести потенциальные побочные процессы, зависящие от pH реакционной среды: в кислой среде возможно образование побочного  $[^{18F}]HF$ , а в щелочной – связывание  $Al^{3+}$  с гидроксид-ионами [49].

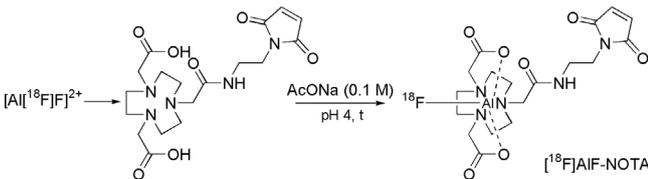


Рис. 15. Схема связывания  $[Al^{18F}F]^{2+}$  с NOTA-содержащим лигандом  
Fig. 15. Scheme of  $[Al^{18F}F]^{2+}$  binding with NOTA-containing ligand

Для ПЭТ-визуализации опухолей, экспрессирующих интегрин  $\alpha v\beta 3$ , используется препарат, содержащий NOTA-производное аргининглициласпарагиловой кислоты (RGD),  $[^{18F}]AlF-NOTA-PRGD2$  ( $^{18F}$ -alfatide). Авторами [50] синтезирован  $^{18F}$ -alfatide с радиохимическим выходом более 40 % и с радиохимической чистотой, превышающей 95 %.

В работе [49] описан способ получения  $[^{18F}]AlF-DfH17$  (DfH17 – лиганд, содержащий NOTA-фрагмент) для оценки легочной микроциркуляции. Радиохимический выход при низких исходных активностях (~37 МБк) составил 92 %, а при высоких (1,1 – 2,4 ГБк) – до 38 % ( $n = 6$ ).

Эффективное связывание  $[^{18F}]$ фторид-ионов различными металлами нашло применение не только в синтезе РФЛП на основе хелатных комплексов, но также и в электрофильных синтезах, в которых используются комплексные интермедиаты.

Так, в работе [51] в качестве радиофторизирующего агента выступает палладиевый комплекс, координированный с  $[^{18F}]$ фторид-ионом (рис. 16).

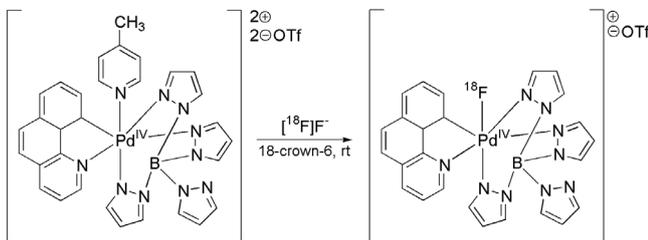


Рис. 16. Фтор-палладиевый комплекс  
Fig. 16. Fluorine-palladium complex

РФЛП на основе комплексных соединений на сегодняшний день весьма разнообразны и представляют собой не только молекулы на основе металл-фтор-18, но и принципиально другие системы, содержащие, к примеру, медь-64 или галлий-68 [52]. Это разнообразие обусловлено простой с точки зрения проведения синтеза

процедуры комплексообразования, сопровождающейся, как правило, хорошими выходами продукта. Тем не менее, обойтись в диагностике только лишь комплексными РФЛП невозможно ввиду ограниченности на сегодняшний день их области применения.

Следующим альтернативным способом получения фторсодержащих РФЛП является использование борсодержащих соединений [53]. Связь бор-фтор является одной из самых сильных из известных – энергия связи 732 кДж/моль. Известно, что арилбороновые кислоты могут быть фторированы с помощью  $KHF_2$  в кислой среде с получением арилтрифторборатных солей с высоким выходом. Эта особенность позволяет проводить реакции водного  $^{18F}$ -фторирования борорганических кислот и их сложных эфиров [54].

Благодаря высокой энергии связи В-Ф при получении  $[^{18F}]$ фторсодержащих РФЛП эффективным оказывается обычный изотопный обмен. В целом, синтез радиотрэйсеров на основе метилтрифторборатов  $[^{18F}]$ алкиламмония ( $[^{18F}]AMBF_3$ ), среди которых  $[^{18F}]AMBF_3-MJ9$  [55],  $[^{18F}]AMBF_3-TATE$  [56] и другие, происходит по схеме (рис. 17):

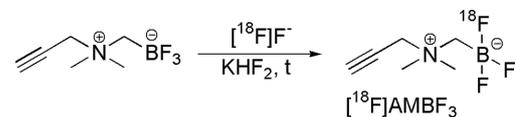


Рис. 17. Общая схема получения препаратов на основе  $[^{18F}]AMBF_3$   
Fig. 17. Principal scheme of  $[^{18F}]AMBF_3$ -based radiopharmaceuticals synthesis

Несмотря на высокую энергию диссоциации связи В-Ф,  $[^{18F}]$ органотрифторборатные соли демонстрируют плохую гидролитическую стабильность при  $pH > 7$ , если они не стабилизированы подходящими заместителями. Известно, что при нейтральном pH и при достаточном разбавлении соли  $[^{18F}]$ арилтрифторборатов подвергаются необратимому сольволизу. В ходе этого процесса соли  $[^{18F}]$ арилтрифторборатов гидролизуются до арилбороновой кислоты и  $[^{18F}]$ фторид-аниона (однако боратные соли, стабилизированные третбутильными заместителями, гидролитически стабильны). Высвобождение свободного  $[^{18F}]$ фторида особенно вредно для ПЭТ-визуализации, поскольку  $[^{18F}]$ фторид накапливается в костях и мешает количественной оценке изображений [57].

К методам радиофторирования можно также добавить метод фторирования кремний-содержащих прекурсоров. Ввиду высокой энергии связи кремний-фтор (567 кДж/моль против 514 кДж/моль для связи углерод-фтор) и результатов Whitmore с соавторами [58], уверенно стала формироваться концепция использования фторидного замещения в кремнии для введения в биомолекулы фтора-18. Общая схема процесса введения фтора-18 представлена на рисунке 18. В качестве линкеров в таких молекулах выступают алкильные или арильные фрагменты полипептидов или других биологических активных веществ [59].

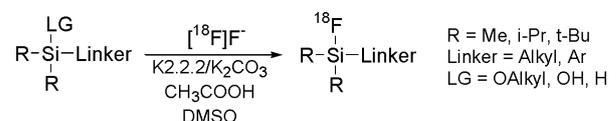


Рис. 18. Общая схема радиофторирования для получения кремнийсодержащих строительных блоков  
Fig. 18. Principal scheme of radiofluorination for silicon-containing building blocks

**Заключение**

В работе рассмотрены основные методы получения радиофармацевтических лекарственных препаратов различного действия, содержащих фтор-18. Среди этих методов особое место занимают электрофильные и нуклеофильные реакции, а также реакции комплексообразования.

На сегодняшний день электрофильный способ фторирования для получения РФЛП в большинстве своем является неактуальным ввиду низких радиохимических выходов, неселективности действия реагентов, большого числа побочных продуктов и необходимости работать с газообразным фтором. Тем не менее, используя внешнемишенный способ генерации  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ , а также используя металлоорганические прекурсоры, оказывается возможным достичь удовлетворительных выходов целевого продукта.

Нуклеофильные же процессы, в свою очередь, являются более эффективными и часто применяемыми в синтезе. В качестве субстратов в этих реакциях в последнее время широко исследуются не только молекулы, содержащих типичные хорошие уходящие группы ( $\text{TsO}^-$ ,  $\text{TfO}^-$  и другие), но и ониевые соединения, в частности, соединения поливалентного иода. Очень часто радиохимические выходы в нуклеофильных процессах превышают 90 %.

Отдельно стоит выделить реакции хелатирования, применяемые для получения РФЛП, а также процессы, основанные на использовании бор- и кремнийсодержащих реагентов. В основе указанных процессов лежит более прочная связь элемент-фтор по сравнению со связью углерод-фтор, что позволяет использовать это свойство для получения РФЛП из различных прекурсоров.

## REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Theodoropoulos A.S., Gkiozos I., Kontopyrgias G., Charpidou A., Kotteas E., Kyrgias G., et al. Modern Radiopharmaceuticals for Lung Cancer Imaging with Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan: A Systematic Review. *SAGE Open Med.* 2020;8.
- Mattos D.M., Gomes M.L., Freitas R.S., Moreno S., Lima-Filho G.L., Paula E.F., et al. Which Are the most Used Radionuclides in the Pet and in the Spect Techniques in the World? *J. Label Compd Radiopharm.* 2012;44;S1:S841-843.
- Giammarile F., Castellucci P., Dierckx R., Lobato E.E., Farsad M., Hustinx R., et al. Non-FDG PET/CT in Diagnostic Oncology: a Pictorial Review. *European J. Hybrid Imaging.* 2019;3;20.
- Vallabhajosula S. (18)F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: an Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization. *Semin Nucl Med.* 2007;37;6:400-419.
- Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zeltchan R.V., Bragina O.D. Development of Radiopharmaceuticals for Radionuclide Diagnostics in Oncology. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2016;2:63-66. (In Russ.). [Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // Медицинская визуализация. 2016. № 2. С. 63-66].
- Coenen H.H. Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2007;62:15-50.
- Krzyszczmonik A., Keller T., Kirjavainen A.K., Lahdenpohja S. Use of SF<sub>6</sub> for the Production of Electrophilic 18f-Fluorination Reagents. *J. Fluor Chem.* 2017;204:90-97.
- Blessing G., Coenen H.H., Franken K., Qaim S.M. Production of  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ , H18F and  $18\text{Faq}^-$  Using the  $20\text{Ne}(d, \alpha)18\text{F}$  Process. *Int. J. Radiat Appl Instrum Appl Radiat Isot.* 1986;37;11:1135-1139.
- Forsback S., Solin O. Post-Target Produced  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  in the Production of PET Radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta.* 2014;103;3:219-226.
- Bergman J., Solin O. Fluorine-18-Labeled Fluorine Gas for Synthesis of Tracer Molecules. *Nucl Med. Biol.* 1997;24;7:677-683.
- Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M., et al. Labeled 2-Deoxy-D-Glucose Analogs. 18F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose, 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Mannose and 14C-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J. Label Compd Radiopharm.* 1978;14:175-183.
- Luxen A., Perlmutter M., Bida G.T., Van Moffaert G., Cook J.S., Satyamurthy N., et al. Remote, Semiautomated Production of 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-Dopa}$  for Human Studies with PET. *Int. J. Rad. Appl. Instrum A.* 1990;41;3:275-281.
- Beuthien-Baumann B., Bredow J., Burchert W., Fuchtnner F., Bergmann R., Alheit H.D., et al. 3-O-Methyl-6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$  and Its Evaluation in Brain Tumour Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003;30;7:1004-1008.
- Füchtner F., Steinbach J. Efficient Synthesis of the 18F-labeled 3-O-methyl-6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$ . *Appl Radiat Isot.* 2003;58;5:575-578.
- Nurmi E., Ruottinen H.M., Kaasinen V., Bergman J., Haaparanta M., Solin O., et al. Progression in Parkinson's Disease: a Positron Emission Tomography Study with a Dopamine Transporter Ligand  $[^{18}\text{F}]\text{CFT}$ . *Ann. Neurol.* 2000;47;6:804-806.
- Laakso A., Bergman J., Haaparanta M., Vilkmann H., Solin O., Syvälahti E., et al. Decreased Striatal Dopamine Transporter Binding in Vivo in Chronic Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;52;1-2:115-120.
- Lerman O., Tor Y., Rozen S. Acetyl Hypofluorite as a Taming Carrier of Elemental Fluorine for Novel Electrophilic Fluorination of Activated Aromatic Rings. *J. Org. Chem.* 1981;46;22:4629-4631.
- Shiue C.Y., Salvadori P.A., Wolf A.P., Fowler J.S., MacGregor R.R. A New Improved Synthesis of 2-Deoxy-2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-d-Glucose}$  from 18F-Labeled Acetyl Hypofluorite. *J. Nucl. Med.* 1982;23;10:899-903.
- Jewett D.M., Potoki J.F., Ehrenkauf R.E. A Gassolid-Phase Microchemical Method for the Synthesis of Acetyl Hypofluorite. *J. Fluorine Chem.* 1984;24:477-484.
- Bida G.T., Satyamurthy N., Barrio J.R. The Synthesis of 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose}$  Using Glycols: a Reexamination. *J. Nucl. Med.* 1984;25;12:1327-1334.
- Oberdorfer F., Hofmann E., Maier-Borst W. Preparation of 18 F-Labelled N-Fluoropyridinium Triflate. *J. Label Compd Radiopharm.* 1988;25;9:999-1005.
- Teare H., Robins E.G., Arstad E., Luthra S.K., Gouverneur V. Synthesis and Reactivity of  $[^{18}\text{F}]\text{-N-Fluorobenzene-sulfonimide}$ . *Chem Commun (Camb).* 2007;23:2330-2332.
- Teare H., Robins E.G., Kirjavainen A.K., Forsback S., Sandford G., Solin O., et al. Radiosynthesis and Evaluation of  $[^{18}\text{F}]\text{Selectfluor Bis(Triflate)}$ . *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2010;49;38:6821-6824.
- Satyamurthy N., Bida G.T., Phelps M.E., Barrio J.R. N- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-N-Alkylsulfonamides}$ : Novel Reagents for Mild and Regioselective Radiofluorination. *Int. J. Rad. Appl. Instrum A.* 1990;41;8:733-738.
- Keller T., Krzyczmonik A., Forsback S., Picon F.R.L., Kirjavainen A.K., Takkinen J., et al. Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of  $[(^{18}\text{F})\text{F-DPA}]$ , A Novel Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidine Acetamide TSPO Radioligand, in Healthy Sprague Dawley Rats. *Mol. Imaging Biol.* 2017;19;5:736-745.
- Liang T., Neumann C.N., Ritter T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2013;52;32:8214-8264.
- Keller T., Lopez-Picon F.R., Krzyczmonik A., Forsback S., Kirjavainen A.K., Takkinen J.S., et al.  $[(^{18}\text{F})\text{F-DPA}]$  for the Detection of Activated Microglia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Nucl Med. Biol.* 2018;67:1-9.
- Orlovskaya V., Fedorova O., Nadporojskii M., Krasikova R. A Fully Automated Azeotropic Drying Free Synthesis of O-(2-

- [18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine ([18F]FET) Using Tetrabutylammonium Tosylate. *Appl. Radiat. Isot.* 2019;152:135-139.
29. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J.* 2006;2;4:e57.
  30. Yusubov M.S., Larkina M.S., Drygunova L.A. The Use of Polyvalent Iodine Compounds in the Production of [18F]Fluorine-Containing Tracers for Positron Emission Tomography. *Vestnik Nauki Sibiri = Siberian Journal of Science.* 2011;1;1:648-655 (In Russ.). [Юсубов М.С., Ларькина М.С., Дрыгунова Л.А. Использование соединений поливалентного иода в получении [18F]фторсодержащих трейсеров для позитронной эмиссионной томографии // Вестник науки Сибири. 2011. Т.1, № 1. С. 648-655].
  31. Mu L., Fischer C., Holland J., Becaud J., Schubiger P.A., Schibli R., et al. 18F-Radiolabeling of Aromatic Compounds Using Triarylsulfonium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* 2012;2012;5:889-892.
  32. Rotstein B.H., Stephenson N.A., Vasdev N., Liang S.H. Spirocyclic Hypervalent Iodine(III)-Mediated Radiofluorination Of Non-Activated and Hindered Aromatics. *Nat. Commun.* 2014;5:4365.
  33. Preshlock S., Calderwood S., Verhoog S., Tredwell M., Huiban M., Hienzsch A., et al. Enhanced Copper-Mediated (18F)-Fluorination of Aryl Boronic Esters Provides Eight Radiotracers for PET Applications. *Chem Commun (Camb).* 2016;52;54:8361-8364.
  34. Gamache R.F., Waldmann C., Murphy J.M. Copper-Mediated Oxidative Fluorination of Aryl Stannanes with Fluoride. *Org. Lett.* 2016;18;18:4522-4525.
  35. Fowler J.S., Ido T. Initial and Subsequent Approach for the Synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 2002;32;1:6-12.
  36. Peck M., Pollack H.A., Friesen A., Muzi M., Shoner S.C., Shankland E.G., et al. Applications of PET Imaging with the Proliferation Marker [18F]-FLT. *Q J Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015;59;1:95-104.
  37. Suehiro M., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Ballon D.J. Investigation of the Role of the Base in the Synthesis of [18F]FLT. *Appl. Radiat. Isot.* 2007;65;12:1350-1358.
  38. Kim D.W., Ahn D.S., Oh Y.H., Lee S., Kil H.S., Oh S.J., et al. A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 2006;128;50:16394-16397.
  39. Chaly T., Dhawan V., Kazumata K., Antonini A., Margoulef C., Dahl J.R., et al. Radiosynthesis of [18F] N-3-Fluoropropyl-2-Beta-Carbomethoxy-3-Beta-(4-Iodophenyl) Nortropine and the First Human Study with Positron Emission Tomography. *Nucl. Med. Biol.* 1996;23;8:999-1004.
  40. Krasikova R.N. Robotic Synthesis of Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Radiokhimiya = Radiochemistry.* 1998;40;1:352-360 (In Russ.). [Красикова Р.Н. Роботизированный синтез радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии // Радиохимия. 1998. Т.40, № 1. С. 352-360].
  41. Pauwelyn G., Vlerick L., Dockx R., Verhoeven J., Dobbeleir A., Bosmans T., et al. Kinetic Analysis of [(18)F] Altanserin Bolus Injection in the Canine Brain Using PET Imaging. *BMC Vet. Res.* 2019;15;1:415.
  42. Lemaire C., Cantineau R., Guillaume M., Plenevaux A., Christiaens L. Fluorine-18-Altanserin: a Radioligand for the Study of Serotonin Receptors with PET: Radiolabeling and in Vivo Biological Behavior in Rats. *J. Nucl. Med.* 1991;32;12:2266-2272.
  43. Ding Y.S., Liang F., Fowler J.S., Kuhar M.J., Carroll F.I. Synthesis of [18F]Norchlorofluoroepibatidine and its N-Methyl Derivative: New PET Ligands for Mapping Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J. Label Compd Radiopharm.* 1997;39;10:827-832.
  44. Yusubov M.S., Yoshimura A., Zhdankin V.V. Iodonium Ylides in Organic Synthesis. *Arkivoc.* 2016;342-374.
  45. 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;49:8632-8635.
  46. Hodolic M., Topakian R., Pichler R. (18)F-Fluorodeoxyglucose and (18)F-Flumazenil Positron Emission Tomography in Patients with Refractory Epilepsy. *Radiol Oncol.* 2016;50;3:247-253.
  47. Moon B.S., Kil H.S., Park J.H., Kim J.S., Park J., Chi D.Y., et al. Facile Aromatic Radiofluorination of [18F]Flumazenil from Diaryliodonium Salts with Evaluation of their Stability and Selectivity. *Org. Biomol Chem.* 2011;9;24:8346-8355.
  48. McBride W.J., Sharkey R.M., Karacay H., D'Souza C.A., Rossi E.A., Laverman P., et al. A Novel Method of 18F Radiolabeling for PET. *J. Nucl. Med.* 2009;50;6:991-998.
  49. McBride W.J., D'Souza C.A., Sharkey R.M., Karacay H., Rossi E.A., Chang C.H., et al. Improved 18F Labeling of Peptides with a Fluoride-Aluminum-Chelate Complex. *Bioconjug Chem.* 2010;21;7:1331-1340.
  50. Fersing C., Bouhlel A., Cantelli C., Garrigue P., Lisowski V., Guillet B. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [(18)F]Fluoride: Will [(18)F]AlF Replace (68)Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules.* 2019;24;16.
  51. Alonso Martinez L.M., Harel F., Nguyen Q.T., Letourneau M., D'Oliviera-Sousa C., Meloche B., et al. Al[(18)F]F-Complexation of DFH17, a NOTA-Conjugated Adrenomedullin Analog, for PET Imaging of Pulmonary Circulation. *Nucl. Med. Biol.* 2018;67:36-42.
  52. Wan W., Guo N., Pan D., Yu C., Weng Y., Luo S., et al. First Experience of 18F-Alfatide in Lung Cancer Patients Using a New Lyophilized Kit for Rapid Radiofluorination. *J. Nucl. Med.* 2013;54;5:691-698.
  53. Lee E., Kamlet A.S., Powers D.C., Neumann C.N., Boursalian G.B., Furuya T., et al. A Fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging. *Science.* 2011;334(6056):639-42.
  54. Scroggie K.R., Perkins M.V., Chalker J.M. Reaction of [18F] Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography. *Front Chem.* 2021;9:472.
  55. Vedejs E., Chapman R.W., Fields S.C., Lin S., Schrimpf M.R. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *J. Org. Chem.* 1995;60;10:3020-3027.
  56. Pourghasian M., Liu Z., Pan J., Zhang Z., Colpo N., Lin K.S., et al. (18)F-AmBF3-MJ9: a Novel Radiofluorinated Bombesin Derivative for Prostate Cancer Imaging. *Bioorg Med. Chem.* 2015;23;7:1500-1506.
  57. Lau J., Pan J., Rousseau E., Uribe C.F., Seelam S.R., Sutherland B.W., et al. Pharmacokinetics, Radiation Dosimetry, Acute Toxicity and Automated Synthesis of [(18)F]AmBF3-TATE. *EJNMMI Res.* 2020;10.1:25.
  58. Ting R., Harwig C.W., Lo J., Li Y., Adam M.J., Ruth T.J., et al. Substituent Effects on Aryltrifluoroborate Solvolysis in Water: Implications for Suzuki-Miyaura Coupling and the Design of Stable (18)F-Labeled Aryltrifluoroborates for Use in PET Imaging. *J. Org. Chem.* 2008;73;12:4662-4670.
  59. Marans N.S., Sommer F.C., Whitmore J. Preparation of Organofluorosilanes Using Aqueous Hydrofluoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1951;73:5127-5130.
  60. Mu L., Hohne A., Schubiger P.A., Ametamey S.M., Graham K., Cyr J.E., et al. Silicon-Based Building Blocks for One-Step 18F-Radiolabeling of Peptides for PET Imaging. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2008;47;26:4922-4925.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование финансировалось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (075-15-2019-1925).

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (075-15-2019-1925).

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.