

• 实验研究 •

芳基硼酸频哪醇酯的氟-19 标记方法的研究

朱 源¹, 赵雅芝², 田 晨¹, 陈乐园¹, 宁洪鑫¹, 侯文彬^{1*}, 李祎亮^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: **目的** 开发一种高效合成氟标记放射性药物的方法。**方法** 使用 4-硝基苯硼酸频哪醇酯为反应底物, 探索化合物氟标记的有效方法。考察反应配体、反应溶剂、反应温度和反应时间对 4-氟硝基苯收率的影响, 并通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR 方法对目标产物的结构进行表征, 采用 HPLC 法对反应条件进行定量评价。**结果** 确定了芳基硼酸频哪醇酯类化合物的氟-19 标记的最佳反应条件: 以 3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪为最优配体, 在 100 °C 反应 10 min 即可得到目标化合物。在自动合成仪上重现了最优条件, 并用此方法成功合成了 11β-羟化酶显像剂美托咪酯。**结论** 本方法为氟-18 标记芳基硼酸频哪醇酯类放射性药物前体提供重要合成依据。

关键词: 芳基硼酸频哪醇酯; 氟-19 标记; 芳香亲核取代反应; 合成; 美托咪酯

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1097-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.001

¹⁹F-Fluorination of arylboron estersZHU Yuan¹, ZHAO Ya-zhi², TIAN Chen¹, CHEN Le-yuan¹, NIN Hong-xin¹, HOU Wen-bin¹, LI Yi-liang¹

1. Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To develop an efficient method for synthesis of fluorine-labeled radiopharmaceuticals. **Methods** 4-Nitrophenylboronic acid pinacol ester was employed as the substrates to develop a convenient and efficient method for the synthesis of 4-fluoronitrobenzene. The effects of reaction ligands, solvents, temperature, and time on the yield of the product were systematically investigated. The structures of all compounds were confirmed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and ¹⁹F-NMR methods, and the yield of 4-fluoronitrobenzene was obtained by HPLC method. **Results** The optimum conditions for fluorine-19 labeling were determined. The target compound was obtained by reaction at 100 °C for 10 min with 3-bromine [1,2-b]pyridazine as the optimal ligand. Meanwhile, the method was reproduced on an automatic synthesizer, and the 11β-hydroxylase imaging agent medetomidate was successfully labeled with this method. **Conclusion** This method provided an important guidance for further fluorine-18 label aryl boronic acid pinacol ester radiopharmaceutical precursors.

Key words: arylboron esters; ¹⁹F-labeling; nucleophilic aromatic substitution reaction; synthesis, medetomidate

氟-18 核素是合成放射性药物最重要的核素之一, 具有易于获得、半衰期适宜等优点, 广泛应用于正电子发射计算机断层扫描 (PET) 分子显像技

术, 为疾病的早期诊断和靶向治疗提供了可能。如何高效地向活性有机小分子中引入氟-18 核素一直困扰着科学工作者。近年来报道了多种标记前体可

收稿日期: 2021-03-30

基金项目: 天津市科技计划项目 (18ZXXYSY00110); 天津市自然科学基金资助项目 (18JCQNJC09500); 北京协和医学院中央高校基本科研业务费资助 (3332020057)

作者简介: 朱 源 (1995—), 男, 在读硕士研究生, 从事药物化学研究。E-mail: zhuyuanwh@126.com

*通信作者: 侯文彬 (1969—), 研究员, 硕士生导师。E-mail: houwenbin@irm-cams.ac.cn

李祎亮 (1975—), 研究员, 博士生导师。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

用于氟-18 标记, 包括酚^[1]、芳基锡^[2]、芳基镍^[3]、芳基钯^[4]、芳基高价碘^[5]、芳基硫^[6]、芳基硼^[7-12]等多种底物, 其中芳基硼酸频哪醇酯类底物易于合成、性质稳定, 且标记反应操作简便、条件温和, 引发了广泛研究^[13-15]。Sanford 等^[16]在研究芳基三氟硼酸钾的氟-19 冷标记时发现芳基硼酸频哪醇酯能取得较好的氟取代效果; Gouverneur 课题组^[17]将上述方法应用到氟-18 热标记中; Gouverneur 等^[18]对上述方法进行了改进, 简化了操作方法。自动化合成是近年合成化学工艺研究领域的热点之一, 广泛用于氟标记研究工作中^[19-20]。自动化合成具有操作简便、重复性好、避免交叉污染等优点, 是临床上合成 PET 药物最常用的方法^[21-22]。因此探索高效的芳香亲核氟-18 标记反应对于新型 PET 显像剂的开发具有重要意义。

本实验选择廉价易得的 4-硝基苯硼酸频哪醇酯为标记前体, 以氟化钾中的 ¹⁹F 代替放射性 ¹⁸F 作为氟源, 模拟标记合成 4-氟硝基苯。采用 HPLC 法进行反应监测, 从反应配体、反应温度、反应时间、反应溶剂方面探索最优的标记工艺参数。将最优方法转化应用到自动化合成仪上以探索其适应性和重复性。最后把该方法拓展到肾上腺皮质部 11 β -羟化酶 1 的特异性显像剂美托咪酯的合成标记上以探索方法的实用性。

1 仪器与试剂

Alliance 2695 高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); Bruker AV 400 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); Waters 3100 质谱仪 (美国 Waters 公司); SHZ-D (III) 循环水式多用真空泵 (巩义市英峪高科仪器厂); Rotarapor R-3 型旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); ZF-20D 暗箱式紫外分析仪 (巩义市予华仪器有限责任公司); DZF-6050 型真空干燥箱 (巩义市英峪高科仪器厂); DF-101s 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); DLSB-5740 型低温冷却液循环泵 (郑州长城科工贸有限公司); Allinone PET 示踪剂合成器 (比利时 Trasis 公司)。

4-硝基苯硼酸频哪醇酯 (分析纯, 萨恩化学技术有限公司); 氟化钾 (分析纯, 百灵威科技有限公司); 4,7,13,16,21,24-六氧-1,10-二氮双环[8.8.8]二十六烷 (分析纯, 萨恩化学技术有限公司); 三氟甲磺酸铜 (分析纯, 萨恩化学技术有限公司); 咪唑并[1,2-b]哒嗪 (分析纯, 天津希恩思生化科技有限公司); 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (分析纯, 百灵

威科技有限公司); 氘代二甲基亚砜 (99.9%, 天津希恩思生化科技有限公司); 薄层色谱硅胶制备板 (烟台江友硅胶开发有限公司); 其他试剂均为国产分析纯, 未经处理直接使用。

2 方法与结果

2.1 4-氟硝基苯的合成最佳反应条件

2.1.1 4-氟硝基苯的合成路线 将氟化钾 (3.7 mg, 64 μ mol) 溶于 100 μ L 超纯水后, 再加入 4,7,13,16,21,24-六氧-1,10-二氮双环[8.8.8]二十六烷 (25 mg, 66 μ mol), 加入 900 μ L 乙腈使其完全溶解, 减压蒸干; 所得固体再加入 1 mL 乙腈, 完全溶解后减压蒸干; 重复 2 次后得到干燥的 [K/K2.2.2.]⁺F⁻ 复合物。在氮气保护下, 向耐压瓶中加入 [K/K2.2.2.]⁺F⁻ 复合物、4-硝基苯硼酸频哪醇酯 (18 mg, 0.08 mol)、三氟甲磺酸铜 (43.4 mg, 0.12 mmol) 和咪唑并[1,2-b]哒嗪 (71.5 mg, 0.6 mmol), 然后加入 1.2 mL 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮, 120 $^{\circ}$ C 搅拌反应 20 min, 冷却至室温得到含 4-氟硝基苯的反应液。取反应液 1 mL, 室温下用薄层色谱硅胶制备板分离纯化, 用 40 mL 展开剂正己烷-醋酸乙酯 (5:1) 展开。含 4-氟硝基苯的硅胶用醋酸乙酯浸泡, 滤过后减压蒸馏除去溶剂, 得到白色固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.38~8.29 (m, 2H), 7.52 (t, *J*=8.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.15 (d, *J*=255.1 Hz), 126.88 (d, *J*=10.4 Hz), 117.10 (d, *J*=23.9 Hz)。¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -102.78。LC-MS (ESI), C₆H₄FNO₂, 实测值 (计算值) *m/z*: 140.18 (140.02) [M-H]⁻。谱图数据与文献报道一致^[16]。4-氟硝基苯的合成见图 1。

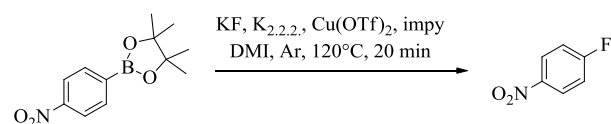


图 1 4-氟硝基苯的合成路线

Fig. 1 Synthesis of 4-fluoronitrobenzene

2.1.2 4-氟硝基苯的 HPLC 法测定 色谱条件: Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-水 (70:30); 柱温: 35 $^{\circ}$ C; Waters 2998 Photodiode Array Detector; 检测波长为 260 nm; 体积流量: 1 mL/min; 进样量: 10 μ L。取 500 μ L 反应液于 5 mL 量瓶中, 用乙腈定容制备待测储备液。进样测定, 结果 4-氟硝基苯在 21.2 min

处出峰,其质量分数以 KF 为基准采用外标法计算。

2.1.3 反应配体考察 以 4-氟硝基苯的合成路线为模型反应,把咪唑并[1,2-b]哒嗪依次用相同物质的量的配体 L1~L22 代替,考察不同配体对 4-氟硝基苯产率的影响,结果见表 1。

表 1 反应配体对 4-硝基苯硼酸频哪醇酯的氟-19 标记反应的影响

Table 1 Ligands screen for ^{19}F -labeling of 4-nitrophenylboronic acid pinacol ester

序号	反应溶剂	4-氟硝基苯产率/%
L1	咪唑并[1,2-b]哒嗪	21.72
L2	吡啶并[1,5-a]四氮唑	未检出
L3	N-甲基咪唑	未检出
L4	3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪	31.99
L5	吡啶并[2,3-b]吡嗪	25.77
L6	1,10-菲罗啉	未检出
L7	7,8-苯并喹啉	未检出
L8	吡啶	10.58
L9	2-甲氧基吡啶	10.52
L10	4-甲氧基吡啶	9.57
L11	2-三氟甲基吡啶	0.66
L12	4-三氟甲基吡啶	7.34
L13	2,4'-二吡啶	15.60
L14	4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶	未检出
L15	2,2':6',2''-三吡啶	未检出
L16	哒嗪	未检出
L17	嘧啶	18.18
L18	吡嗪	8.95
L19	三乙胺	未检出
L20	三苯胺	未检出
L21	三(N,N-四亚甲基)磷酰胺	2.50
L22	三(邻甲基苯基)膦	未检出

(1) 首先是对咪唑并[1,2-b]哒嗪类似的六元环并五元环结构进行考察。将咪唑并[1,2-b]哒嗪中的氮原子替换为碳原子后,去除 5-位的氮原子时(L2)标记反应不能发生,同时去除 4,5 位的两个氮原子的咪唑类化合物也没有得到标记产物(L3),表明咪唑并[1,2-b]哒嗪这类 1,4,5-三氮杂的咪唑类结构与活性密切相关。(2) 在咪唑并[1,2-b]哒嗪上引入取代基(L4),催化活性升高,环上取代基对反应也有一定的影响。将咪唑并[1,2-b]哒嗪环扩大。萘环衍生物(L5)的催化活性也提高,但菲环衍生物

(L6、L7)无活性,表明二环体积恰好,三环由于体积太大不利于配体与铜离子的络合。(3) 吡啶是铜催化反应中常用的配体,因此对吡啶类进行考察。吡啶上存在取代基时对反应无有利影响,甚至使得产率下降(L9~L12)。L13~L14 引入联吡啶结构尝试固定吡啶环间的空间位置以增加配体与铜离子的结合能力,结果证明这种改变不利于反应进行,单键相连不是增加配位能力的方式。其中 L13 相对的活性可能来自 4 位 2'-吡啶取代的取代基作用。二嗪类结构(L16~L18)活性:1,3-二嗪>1,4-二嗪>1,2-二嗪。其中仅嘧啶环活性高于吡啶,表明两个氮原子在空间中的相对位置对反应具有一定的影响,适当的空间距离有利于反应,这一点在具有类似结构的 L5 中得到了验证。(4) 考察常用的非环配体。脂肪族含氮配体不具有刚性结构、磷配体由于体积太大,都不能与金属催化剂紧密结合(L19~L22)。

综合反应结果,配体对 4-氟硝基苯产率有着至关重要的作用,数个含氮杂环类配体能取得较好的收率,3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪作为配体时能得到最佳产率。

2.1.4 反应溶剂考察 以 4-氟硝基苯的合成路线为模型反应,把 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)用相同体积的溶剂 S1~S10 代替,考察不同溶剂对 4-氟硝基苯产率的影响,结果见表 2。

表 2 反应溶剂对 4-硝基苯硼酸频哪醇酯的氟-19 标记反应的影响

Table 2 Solvent screen for ^{19}F -labeling of 4-nitrophenylboronic acid pinacol ester

序号	反应溶剂	4-氟硝基苯产率/%
S1	1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	21.72
S2	N,N-二甲基丙烯基脲	14.59
S3	N,N-二甲基甲酰胺	6.25
S4	N,N-二甲基乙酰胺	12.19
S5	N,N-二甲基丙酰胺	16.37
S6	二甲基亚砷	4.94
S7	乙腈	未检出
S8	二氧六环	未检出
S9	正丁醇	7.76
S10	甲苯	未检出

首先考察酰胺类溶剂。DMI 的五元环脲结构破坏后,反应活性下降(S1~S5)。六元环脲结构活

性降低,直链酰胺(S3~S5)随着羰基吸电子能力降低活性提升,表明溶剂的极性对反应有影响。其他类型极性溶剂(S6~S9)活性显著低于酰胺类溶剂。酰胺氮似乎也参与了稳定铜离子-配体络合物。对反应物具有很好溶解性的腈和醚未表现出活性。具有活泼氢的醇类活性极低,氟离子与活泼氢结合,使得标记可用氟减少。非极性溶剂(S10)反应物溶解极差,未能使标记反应发生。综合考虑选择 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮为最佳反应溶剂。

2.1.5 反应温度考察 以 4-氟硝基苯的合成路线为模型反应,考察不同反应温度下的 4-氟硝基苯产率,结果见表 3。可知反应温度对反应具有一定的影响,在 100 °C 左右时,反应产量较高。太高或太低的反应温度均不利于氟-19 标记反应。温度较低时,反应进展缓慢,较高的反应温度则导致反应选择性差,副产物增加。反应温度在 100 °C 时该反应获得最高的产率,因此 100 °C 是筛选得到的最佳反应温度。

表 3 反应温度对 4-硝基苯硼酸频哪醇酯的氟-19 标记反应的影响

Table 3 Temperature screen for ¹⁹F-labeling of 4-nitrophenylboronic acid pinacol ester

反应温度/°C	4-氟硝基苯产率/%
20	未检出
40	8.60
60	11.00
80	19.66
100	28.39
120	21.72
140	18.51
160	15.73
180	13.78
200	12.94

2.1.6 反应时间筛选 以 4-氟硝基苯的合成路线为模型反应,考察反应时间 1、5、10、20、30、40、50 min 时 4-氟硝基苯产率,结果见表 4。可知 5~50 min 反应时间对标记反应影响不大,反应在数分钟内即达到反应平衡。延长反应时间将导致副产物的发生,同时考虑到后继热标记反应中的应用前景,为了降低氟-18 核素的衰减,选择以 10 min 为最佳时间。

表 4 反应温度对 4-硝基苯硼酸频哪醇酯的氟-19 标记反应的影响

Table 4 Time screen for ¹⁹F-labeling of 4-nitrophenylboronic acid pinacol ester

反应时间/min	4-氟硝基苯产率/%
1	16.38
5	19.47
10	25.63
20	21.72
30	20.30
40	19.72
50	18.80

2.1.7 最优反应条件 综合以上单因素实验结果,获得了合成 4-氟硝基苯的最佳反应条件,即配体为 3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪,反应溶剂为 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮,反应温度为 100 °C,反应时间为 10 min。在此最佳反应条件下,所得 4-氟硝基苯的产率为 49.89%±3.4% (n=5)。

2.2 4-氟硝基苯的自动化合成

将氟化钾(3.7 mg, 64 μmol)溶于 100 μL 超纯水后,再加入 4,7,13,16,21,24-六氧-1,10-二氮双环[8.8.8]二十六烷(25 mg, 66 μmol),加入 900 μL 乙腈使完全溶解,装入药盒中后封口,记为药盒 A;药盒 B 中加入 4-硝基苯硼酸频哪醇酯(18 mg, 0.08 mol)、三氟甲磺酸铜(43.4 mg, 0.12 mmol)和 3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪(119.5 mg, 0.6 mmol),再加入 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 1.2 mL,封口;药盒 C 中放入乙腈 2.5 mL,封口。设定体系排气、共沸干燥、底物标记、产物传输程序。共沸干燥每次加入乙腈 1 mL,重复 2 次;底物标记条件为 100 °C,10 min。反应结束后传输反应液冷却至室温,采用 HPLC 法测定 4-氟硝基苯收率,结果产率为 44.59%±1.8% (n=5)。自动化合成收率略低,但重复性较好。同时,对于自动化合成所需试剂和溶剂均进行了模块化处理,可以提前批量准备反应盒,简化了实验操作和流程。

2.3 标记合成目标化合物

1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(MTO)合成路线见图 2,其中 1-(1-(4-溴苯基)乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(MTO-3)^[23]、1-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(MTO-4)^[24]参照文

献报道的合成方法, **MTO** 则采用本实验筛选的最优方法进行, 以此探索标记方法的实用性。

2.3.1 化合物 MTO-3 的合成 在氩气保护下, 0 °C 冰水浴中, 向反应瓶中加入咪唑-4-甲酸甲酯 (6.3 g, 50 mmol)、三苯基膦 (17 g, 66 mmol), 加入 50 mL 四氢呋喃, 然后将 1-(4-溴苯基)-1-乙醇 (11.6 g, 55 mmol) 溶于 50 mL 四氢呋喃后加入到反应液中, 最后将偶氮二甲酸二叔丁酯 (15.2 g, 66 mmol) 溶于 50 mL 四氢呋喃加入到反应液中, 搅拌, 缓慢升至室温后继续反应 6.5 h, 薄层色谱监测反应, 至原料咪唑-4-甲酸甲酯完全消耗。反应液减压蒸馏除去溶剂, 得到黄色油状液体。黄色油状液体中加入正己烷 200 mL, 室温下搅拌 30 min 至出现大量白色

固体。滤过, 滤液收集后减压蒸馏除去溶剂, 得到黄色液体。将黄色油状液体通过柱色谱分离纯化[正己烷-醋酸乙酯 (3:1) 洗脱], 得到无色液体 **MTO-3** (7.1 g, 45.9%), 放置后渐固化为白色固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.19 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.82 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.39, 142.20, 141.47, 138.15, 131.98, 128.60, 122.09, 121.12, 54.97, 51.86, 22.13。LC-MS (ESI) C₁₃H₁₃BrN₂O₂, 实测值 (计算值) *m/z*: 309.44 (309.16) [M+H]⁺。谱图数据与文献报道一致^[25]。

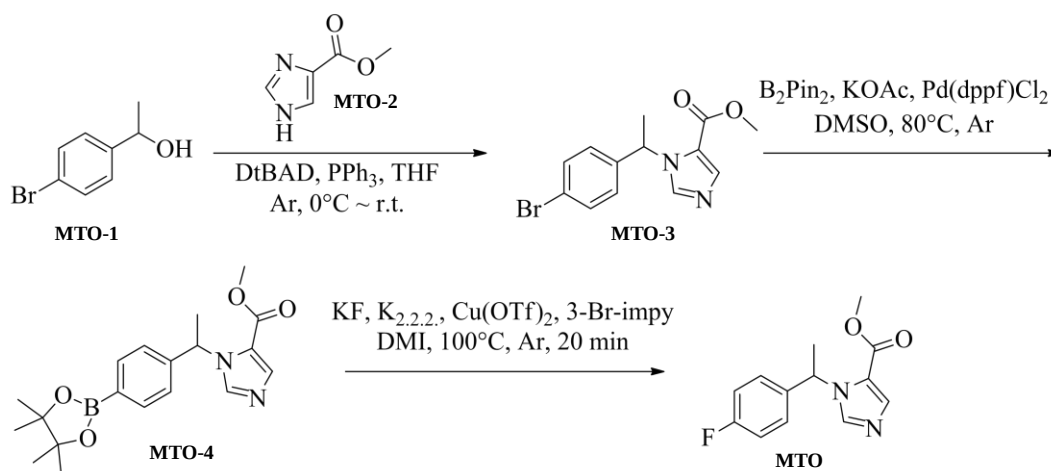


图 2 化合物 **MTO** 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of compound **MTO**

2.3.2 化合物 MTO-4 的合成 在氩气保护下, 向反应瓶中加入联硼酸频哪醇酯 (5.08 g, 20 mmol)、乙酸钾 (2.9 g, 30 mmol) 和 **MTO1** (3.1 g, 10 mmol) 溶于 100 mL 二甲基亚砜后加入反应液中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (366 mg, 0.5 mmol), 80 °C 下搅拌反应 2 h, 薄层色谱监测反应, 至原料 **MTO1** 完全消耗。停止加热, 反应液冷却至室温后加入 40 mL 醋酸乙酯和 40 mL 蒸馏水分液, 水相用 20 mL 醋酸乙酯洗涤 2 次后, 合并有机相, 用 30 mL 蒸馏水洗涤 1 次, 取有机相再用 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤 1 次, 有机相用无水硫酸钠干燥 2 h。滤过, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 得到棕色液体。将棕色液体通过柱色谱分离纯化[正己烷-醋酸乙酯 (2:1) 洗脱], 得白色固体 **MTO-4** (2.1 g, 59.0%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.35

(s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.22 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.26 (s, 12H)。¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.37, 146.07, 141.53, 138.11, 135.23, 125.75, 122.15, 84.13, 73.97, 55.54, 51.81, 25.42, 22.24。LC-MS (ESI) C₁₉H₂₅BN₂O₄, 实测值 (计算值) *m/z*: 356.56 (356.23) [M+H]⁺。谱图数据与文献报道一致^[24]。

2.3.3 化合物 MTO 的合成 取反应液 1 mL, 室温下用薄层色谱硅胶制备板分离纯化, 用 40 mL 展开剂正己烷-醋酸乙酯 (1:1) 展开。含 4-氟硝基苯的硅胶用醋酸乙酯浸泡, 滤过后减压蒸馏除去溶剂, 得到无色液体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.35 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (m, *J*=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (m, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.24 (d,

$J=7.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, methanol- d_4) δ : 163.08 (d, $J=245.1$ Hz), 157.57, 139.49 (d, $J=7.0$ Hz), 130.30 (d, $J=8.2$ Hz), 122.58 (d, $J=2.9$ Hz), 114.16 (d, $J=21.6$ Hz), 113.57 (d, $J=22.3$ Hz), 43.79. ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -114.95. LC-MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$, 实测值 (计算值) m/z : 249.09 (249.26) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。谱图数据与文献报道一致^[24]。

使用最佳标记条件实现 **MTO** 的合成。测得 **MTO** 产率为 8%+1.8% ($n=2$)。自动化合成收率略低, 但重复性较好。

3 讨论

本实验针对芳香族化合物氟标记反应收率低、时间长等缺点进行优化, 发现了多个活性优于文献报道的新型配体和溶剂。同时确定模型底物 4-硝基苯硼酸频哪醇酯的最优氟标记条件: 反应配体为 3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪、反应溶剂为 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、反应温度为 100 $^{\circ}\text{C}$ 、反应时间为 10 min。此外, 最优反应条件与文献报道相比降低了反应温度, 缩短了反应时间, 最终收率也更高, 最优条件移植到自动合成仪上也得到了相近的结果。用最优氟标记反应条件完成了肾上腺皮质部 11 β -羟化酶 1 特异性显像剂氟美托咪酯的标记, 收率中等, 这一方法可用于合成临床上一系列含氟-18 核素的放射性药物, 并且为改进已报道的各类氟标记方法提供了解决方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tang P, Wang W, Ritter T. Deoxyfluorination of phenols [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(30): 11482-11484.
- [2] Gamache R F, Waldmann C, Murphy J M. Copper-mediated oxidative fluorination of aryl stannanes with fluoride [J]. *Org Lett*, 2016, 18(18): 4522-4525.
- [3] Lee H, Borgel J, Ritter T. Carbon-fluorine reductive elimination from nickel (III) complexes [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(24): 6966-6969.
- [4] Lee E, Kamlet A S, Powers D C, et al. A fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging [J]. *Science*, 2011, 334(6056): 639-642.
- [5] Rotstein B H, Stephenson N A, Vasdev N, et al. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4365.
- [6] Sander K, Gendron T, Yiannaki E, et al. Sulfonium salts as leaving groups for aromatic labelling of drug-like small molecules with fluorine-18 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9941.
- [7] Zischler J, Kolks N, Modemann D, et al. Alcohol-enhanced Cu-mediated radiofluorination [J]. *Chemistry*, 2017, 23(14): 3251-3256.
- [8] Guibbal F, Meneyrol V, Ait-Arsa I, et al. Synthesis and automated labeling of [(18)F]darapladib, a Lp-PLA2 ligand, as potential PET imaging tool of atherosclerosis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(5): 743-748.
- [9] Blevins D W, Kabalka G W, Osborne D R, et al. Effect of added Cu(OTf)₂ on the Cu(OTf)₂(Py)₄-mediated radiofluorination of benzoyl and phthaloylglycinates [J]. *Nat Sci*, 2018, 10(3): 125-133.
- [10] Mossine A V, Tanzey S S, Brooks A F, et al. One-pot synthesis of high molar activity 6-[(18)F]fluoro-L-DOPA by Cu-mediated fluorination of a BP in precursor [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(38): 8701-8705.
- [11] Zhang B, Fraser B H, Klenner M A, et al. [(18)F] Ethenesulfonyl fluoride as a practical radiofluoride relay reagent [J]. *Chemistry*, 2019, 25(32): 7613-7617.
- [12] Zhang X, Basuli F, Swenson R E. An azeotropic drying-free approach for copper-mediated radiofluorination without addition of base [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2019, 62(3): 139-145.
- [13] Preshlock S, Calderwood S, Verhoog S, et al. Enhanced copper-mediated (18)F-fluorination of aryl boronic esters provides eight radiotracers for PET applications [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2016, 52(54): 8361-8364.
- [14] G S C, Zarganes-Tzitzikas T, Domling A, et al. Late-stage copper-catalyzed radiofluorination of an arylboronic ester derivative of atorvastatin [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4210.
- [15] Guibbal F, Isenegger P G, Wilson T C, et al. Manual and automated Cu-mediated radiosynthesis of the PARP inhibitor [(18)F]olaparib [J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(4): 1525-1541.
- [16] Ye Y, Schimler S D, Hanley P S, et al. Cu(OTf)₂-mediated fluorination of aryltrifluoroborates with potassium fluoride [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(44): 16292-16295.
- [17] Tredwell M, Preshlock S M, Taylor N J, et al. A general copper-mediated nucleophilic 18F fluorination of arenes [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(30): 7751-7755.
- [18] Wilson T C, Xavier M A, Knight J, et al. PET Imaging of PARP expression using (18)F-olaparib [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(4): 504-510.
- [19] Way J D, Wuest F. Automated radiosynthesis of no-

- carrier-added 4-[^{18}F]fluoriodobenzene: a versatile building block in ^{18}F radiochemistry [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(2): 104-109.
- [20] Mossine A V, Brooks A F, Bernard-Gauthier V, *et al.* Automated synthesis of PET radiotracers by copper-mediated (18) F-fluorination of organoborons: Importance of the order of addition and competing protodeborylation [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(3): 228-236.
- [21] Chatterjee S, Guidi M, Seeberger P H, *et al.* Automated radial synthesis of organic molecules [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 379-384.
- [22] Trobe M, Burke M D. The Molecular industrial revolution: Automated synthesis of small molecules [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(16): 4192-4214.
- [23] Zolle I M, Berger M L, Hammerschmidt F, *et al.* New selective inhibitors of steroid 11 β -hydroxylation in the adrenal cortex. Synthesis and structure-activity relationship of potent etomidate analogues [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(7): 2244-2253.
- [24] Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, *et al.* Development of [(18)F]FAMTO: A novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 68-69: 14-21.
- [25] Hammerschmidt F, Peric Simov B, Schmidt S, *et al.* Chemoenzymatic synthesis of stannylated metomidate as a precursor for electrophilic radiohalogenations - regioselective alkylation of methyl ^1H -imidazole-5-carboxylate [J]. *Monatshefte für Chemie*, 2004, 136(2): 229-239.

[责任编辑 解学星]