

离子液体在放射性核素标记中的应用

王 帆, 褚泰伟*

北京大学 化学与分子工程学院, 放射化学与辐射化学重点学科实验室, 北京 100871

摘要: 离子液体是一类新的绿色化学溶剂, 在诸多领域有着广阔的应用前景。目前已经有学者将离子液体应用于放射性核素标记领域。本文综述了几种重要放射性核素或其稳定同位素在离子液体中的标记研究。在¹⁸F、¹²⁵I标记中, 使用离子液体可以促进标记反应的进行, 简化标记反应流程, 缩短反应时间, 并减少副产物的产生。此外, 由于离子液体对金属离子的溶解度高、有着较好缓冲能力等优势, 离子液体也被应用于⁹⁹Tc^m、⁶⁸Ga的标记研究。作为一个新的应用方向, 离子液体在放射性核素标记中的应用可能会为放射性药物的发展提供新的动力。

关键词: 离子液体; 放射性药物; 亲核取代; 放射性标记

中图分类号: O615.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2022)01-0028-14

doi: 10.7538/hhx.2022.YX.2021089

Application of Ionic Liquids in Radionuclide Labelling

WANG Fan, CHU Tai-wei*

Radiochemistry and Radiation Chemistry Key Laboratory of Fundamental Science,
College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: Ionic liquids are novel green chemical solvents with broad application prospects in many fields. At present, ionic liquids have been applied in the field of radionuclide labelling. In the article, the applications of ionic liquids in labeling of several important radionuclides or their stable isotopes are introduced. In ¹⁸F and ¹²⁵I labelling, the use of ionic liquids can promote the progress of the reaction, simplify the process of labelling, shorten the time, and reduce the amounts of by-products. In addition, the ionic liquids are also applied in the labelling of ⁹⁹Tc^m, and ⁶⁸Ga because of the high solubility of ionic liquids for metal ions and good buffering capacity. As a new application direction, the application of ionic liquids in radionuclide labelling may prompt the development of radiopharmaceuticals.

Key words: ionic liquid; radiopharmaceutical; nucleophilic substitution; radiolabelling

通常所讲的离子液体是一种由有机阳离子与无机或有机阴离子所组成的有机盐, 在室温或室温附近呈液态, 所以又叫室温离子液体^[1-2]。离

子液体具有良好的稳定性、可设计性, 几乎可以忽略的蒸汽压、较宽的电化学窗口、不可燃、无毒等特点, 被认为是新一代的绿色化学溶剂^[1,3-5]。由

收稿日期: 2021-10-14; 修订日期: 2021-11-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21976008, U1967216)

* 通信联系人: 褚泰伟

于其特殊的物理化学性质,离子液体已经在合成催化、分离纯化、电化学等诸多领域受到广泛的关注^[4,6-11]。近年来,关于离子液体在生命科学和医药等领域的研究逐渐增多,人们开始关注离子液体的生物活性以及其在医药等领域转化应用的潜力^[12-13]。一些关于离子液体应用的新领域逐渐拓展,例如,离子液体可以直接作为抗菌药、抗癌药,或在药物递送过程中作为佐剂成分等^[14-17]。

放射性药物是用于诊断、治疗或医学研究的放射性核素制剂或其标记药物或生物制剂。与普通的药物分子不同,由于放射性核素半衰期、稳定性等原因的限制,除一些简单的化合物(如^[131I] NaI口服溶液)外,放射性药物分子一般很难以成品的形式储存使用。大部分放射性药物均是现标记现使用,尤其是诊断用放射性药物。其中,标记前的化合物分子一般被称为标记前体。标记前体通常由两部分组成,即可以实现靶向功能的生物活性基团以及能够结合放射性核素的标记位点。如何实现标记前体以较高的放射化学产率和放射化学纯度的快速标记,对于推动放射性药物在临床上的使用至关重要。因此,发展快速、安全、高效的放射性标记方法是该领域学者一直追求的目标。按照放射性标记的核素种类来分,可以将放射性药物划分为非金属类核素标记药物和金属类核素标记药物。前者的标记主要通过涉及有共价键形成的有机反应来完成,特别是取代反应;而后者的标记则主要依赖于金属离子与合适配体间的配位作用来完成。因此,有机化学和配位化学等学科领域的突破对于推进发展新的放射性标记方法学具有重要意义。多年来,离子液体已广泛应用于有机化学以及配位化学领域,发展和积累了一系列新的研究工作。现有报道的离子液体体系中的放射性核素标记反应和所涉及到的核素种类比较有限,但这方面的研究无疑是一个具有较大研究潜力的新方向,也非常值得关注。本文主要介绍了几种医用放射性核素或与其相关的稳定同位素在离子液体体系中的标记方法,旨在拓宽放射性药物化学中离子液体应用的新思路。

1 离子液体在放射性非金属标记中的应用

常见的用于核医学领域的非金属核素主要有^{18F}、^{131I}、^{125I}、^{11C}等,关于这些核素在离子液体

中的放射性标记报道较少,仅在^{18F}、^{125I}的标记中有少量提及,该领域的工作有待进一步深入研究。

1.1 离子液体在^{18F}标记中的应用

1.1.1 ^{18F}标记常规方法 ^{18F}由于其合适的半衰期($T_{1/2}=109.8$ min),适宜的正电子能量,是目前用于核医学显像的最重要核素之一。大量重要的^{18F}标记化合物被用于临床诊断,如2-[^{18F}]氟-2-脱氧-D-葡萄糖([^{18F}]FDG)、(2R,3R,11bR)-9-(3-[^{18F}]氟丙氧基)-3-异丁基-10-甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇([^{18F}]AV-133)、1-H-1-(3-[^{18F}]氟-2-羟基丙基)-2-硝基咪唑([^{18F}]FMISO)、3'-脱氧-3'-[^{18F}]氟代胸腺嘧啶([^{18F}]FLT)等,其结构式示于图1。鉴于^{18F}的半衰期相对较短,标记反应需要在较短时间完成并获得可以满足临床转化需求的放射化学产率和放射化学纯度。目前已报道的用于合成^{18F}标记化合物的标记反应有很多,按其反应机理来分主要有亲电氟化反应、亲核氟化反应等^[18-22]。此外,用于^{18F}标记的电化学氟化反应也有所报道^[23]。亲电氟化反应是最早研究的一类氟化反应,目前广泛应用于临床的糖代谢显像剂[^{18F}]FDG最早就是在一氟三氯甲烷(CFCl₃)中通过与[^{18F}]F₂亲电加成反应生产的^[24-25],反应式示于图2。[^{18F}]F₂是最简单的亲电氟化试剂,但以[^{18F}]F₂作为氟化试剂进行亲电氟化反应只能利用一半的^{18F},放射性核素利用率低。在制备[^{18F}]F₂时往往需要引入大量稳定同位素[^{19F}]F₂气体,导致最终制

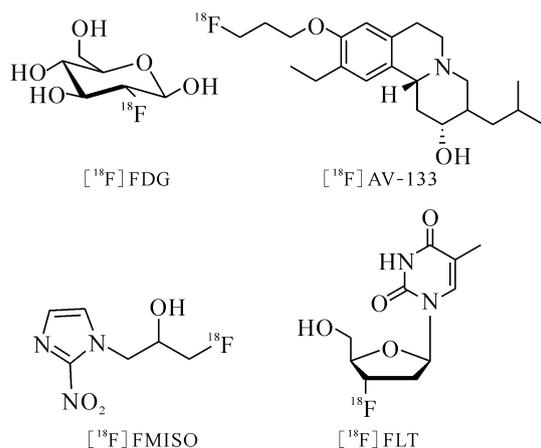


图1 [^{18F}]FDG、[^{18F}]AV-133、
[^{18F}]FMISO和[^{18F}]FLT的化学结构
Fig. 1 Structures of [^{18F}]FDG, [^{18F}]AV-133,
[^{18F}]FMISO and [^{18F}]FLT

备的标记化合物比活度较低。由于 F_2 具有很高的反应活性,反应的区域选择性较差,放射化学产率较低,常伴随着较多的副产物,产物较难纯化。此外, F_2 还具有较强的腐蚀性,对于反应设备的要求较高,大多数的生产单位不具备这样的硬件设备,使得这类反应在临床上转化非常困难。尽管目前一些较为温和的亲电氟化反应试剂也有所报道,但它们通常对反应底物要求较高,且较难获得其相应的放射性氟源。相对于放射性亲电氟化反应,以 $^{18}F^-$ 作为氟源的亲核氟化反应则是目前广泛使用的 ^{18}F 标记策略。 $^{18}F^-$ 可通过回旋加速器轰击重水靶 ($H_2^{18}O$) 产生^[26],经过阴离子交换树脂完成 $^{18}F^-$ 的捕获富集后便可用于标记反应。传统的 $^{18}F^-$ 亲核标记通常选用干燥的非质子性溶剂作为反应溶剂^[27],如无水乙腈、二甲基亚砜(DMSO)等。在标记反应开始前,从阴离子交换柱上洗脱下来的 $^{18}F^-$ 会用无水乙腈进行共沸干燥 2~3 次,降低反应体系中水的含量,减弱 $^{18}F^-$ 与水之间强的氢键作用,提高 $^{18}F^-$ 的亲核性。此外, $^{18}F^-$ 在有机溶液中的溶解度较低,为增加 $^{18}F^-$ 在有机相中的溶解度,反应体系中常需要添加合适的相转移催化剂以增加亲核氟化反应的活性(如

$[^{18}F]FDG$ 的亲核氟化合成途径^[28],反应式示于图 3)。相对于亲电氟化反应来说, $^{18}F^-$ 的亲核氟化反应对设备需求较低,氟源获取相对简单、容易,反应类型可以满足大多数化合物的标记需求。这类反应更易于在临床上得到转化。但目前这类反应的反应条件一般较为剧烈,放射化学产率较低,操作繁琐,放射性合成周期较长。尤其是共沸干燥步骤会花费大量的时间。同时,无水溶剂中 ^{18}F 的“裸离子”在反应中除了作为亲核试剂以外,还具有一定的碱性,对于一些较为敏感的前体分子可能会有消去和羟基化等副产物的产生。从放射性 ^{18}F 的来源,实际应用过程中的安全性、操作性和设备需求等多角度出发考虑,相对于 ^{18}F 亲电氟化标记策略,将 ^{18}F 亲核氟化策略用于放射性药物的合成更加具有现实意义。发展新的放射性 ^{18}F 亲核氟化方法对于推动 ^{18}F 标记药物在临床上的转化工作至关重要。

1.1.2 离子液体体系中的亲核氟化反应 基于离子液体的特殊性质,一些在离子液体中的新型亲核氟化反应引起了关注^[29]。尽管这些亲核氟化反应并没有全部在放射性 ^{18}F 标记中得到应用,但这些工作对于发展新的 ^{18}F 亲核标记方法具有启示意义。

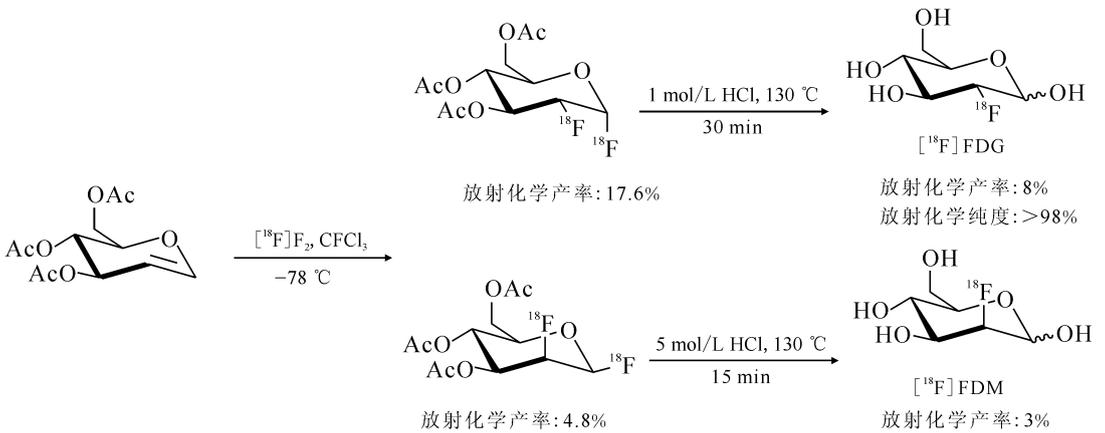


图 2 $[^{18}F]FDG$ 亲电氟化反应合成途径^[25]

Fig. 2 Synthesis of $[^{18}F]FDG$ by electrophilic fluorination^[25]

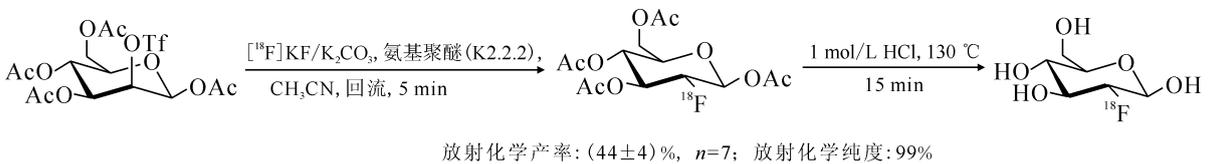


图 3 $[^{18}F]FDG$ 亲核氟化反应合成途径^[28]

Fig. 3 Synthesis of $[^{18}F]FDG$ by nucleophilic fluorination^[28]

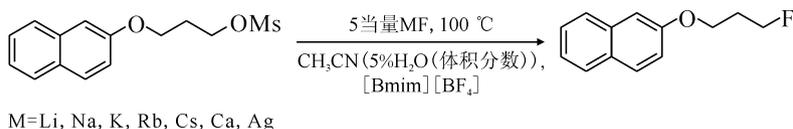
(1) 离子液体体系中氢键促进的亲核氟化反应
一般认为,在质子溶液体系中,由于氢键的作用, F^- 的亲核能力会受到很大的阻碍^[30]。因此,氟化反应中的溶剂大部分时候会选用非质子溶剂,以保证 F^- 的亲核能力。基于这种原因,通常在 ^{18}F 亲核标记前总是需要对体系进行干燥除水。然而,一些研究结果表明,溶液体系中存在的氢键不总是有碍氟化反应的进行^[31]。

2002年, Kim等^[32]首次报道了甲磺酸酯在离子液体和水存在下的亲核氟化反应,反应式示于图4。反应以KF为氟源,可在较为温和的条件下将反应物转化为相应的氟代化合物。有趣的是,此反应过程中少量水的存在对反应有促进作用。离子液体-水体系的使用不但提高了反应活性,更减少了副产物的形成。



图4 甲磺酸酯和KF在离子液体和水存在下的亲核氟化反应^[32]

Fig. 4 Nucleophilic fluorination of mesylate with KF in presence of ionic liquid and water^[32]



M=Li, Na, K, Rb, Cs, Ca, Ag

图5 碱金属氟化物、碱土金属氟化物以及过渡金属氟化物在离子液体和水存在下与甲磺酸酯的亲核氟化反应^[33]

Fig. 5 Fluorination of mesylate with alkali metal fluoride, alkaline earth metal fluoride and transition metal fluoride in presence of ionic liquid and water^[33]

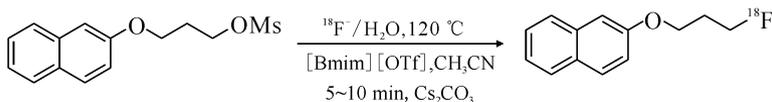


图6 甲磺酸酯在[Bmim][OTf]中的 ^{18}F 标记反应^[34]

Fig. 6 ^{18}F -labelling of mesylate in [Bmim][OTf]^[34]

在此基础上, Kim等^[35]成功将该方法应用于 ^{18}F FDG的放射性快速合成,反应式示于图7。在合成 ^{18}F FDG的过程中,作者使用含[Bmim]-[OTf]的乙腈作为反应溶剂,省略了标记前的共沸干燥过程,缩短了 ^{18}F FDG标记反应的时间,并获得了较好的放射化学产率。

基于相同的方法, Moon等^[36]报道了在[Bmim][OTf]中 ^{18}F FLT的放射性合成,反应式示于图8。该合成过程省略了乙腈的共沸干燥

作为该工作的补充, Kim等^[33]进一步研究了甲磺酸酯在1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([Bmim][BF₄])体系中与多种金属氟化物的氟化反应,反应式示于图5。结果表明, CsF在碱金属氟化物中的反应活性最强,而碱土金属和过渡金属氟化物在相同条件下则很难发生氟化反应。

随后, Kim等^[34]将该方法应用于 ^{18}F 标记化合物的合成,成功高效地实现了前体化合物的放射性标记,反应式示于图6。反应在1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐([Bmim][OTf])和Cs₂CO₃存在下放射化学产率最高,且少量水的存在并不影响产物的高效合成。该方法的应用可省略传统 ^{18}F 亲核标记中耗时的共沸干燥过程,为后续的纯化过程节约了大量的时间,更加具有临床转化价值。

步骤,减少了前体分子的用量,缩短了标记反应的时间并减少了副产物的产生。从放射性合成开始到高效液相色谱(HPLC)纯化结束,总时长约为70 min,产物的放射化学产率和放射化学纯度良好,该合成方法下的放射化学产率可满足日常自动化合成的需要。

(2) 离子液体体系与叔醇在亲核氟化反应中的协同效应

在 Kim等^[32-34]最初发展的离子液体体系氟化

方法中,一些含有杂原子的高极性氟化产物在离子液体中的溶解度较大,很难从离子液体中有效分离。为了克服这个缺点, Kim 等^[37]进一步制备了一类基于咪唑盐离子液体负载的聚合物(PSIL),并研究了其催化氟化反应的活性,聚合物结构式与氟化反应式示于图 9。实验结果表明,这类离子液体

负载的聚合物是亲核氟化反应的优良催化剂,可将卤代烃和磺酸酯类化合物转化为氟代化合物。PSIL 体系比游离的离子液体有着更高的催化活性,可多次重复使用,易于纯化。其中,与其它抗衡阴离子的 PSIL 体系相比,以四氟硼酸盐(BF_4^-)为抗衡阴离子的 PSIL 体系的催化活性最好。

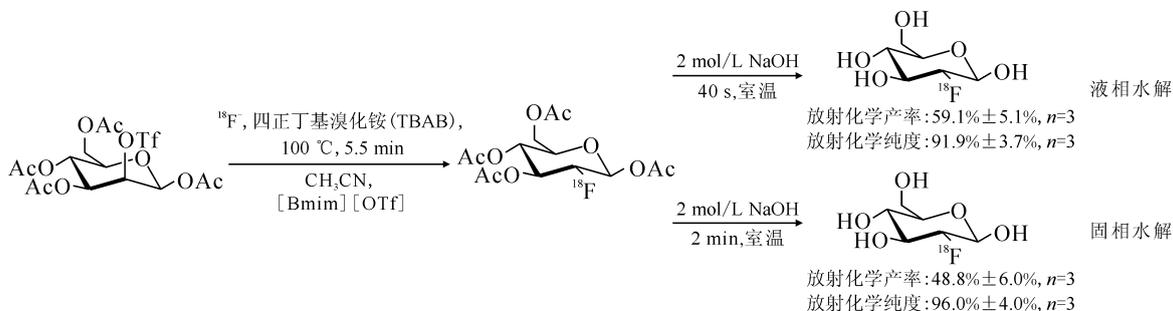


图 7 $[^{18}\text{F}]$ FDG 在 $[\text{Bmim}][\text{OTf}]$ 中的快速合成^[35]

Fig. 7 Rapid synthesis of $[^{18}\text{F}]$ FDG in $[\text{Bmim}][\text{OTf}]$ ^[35]

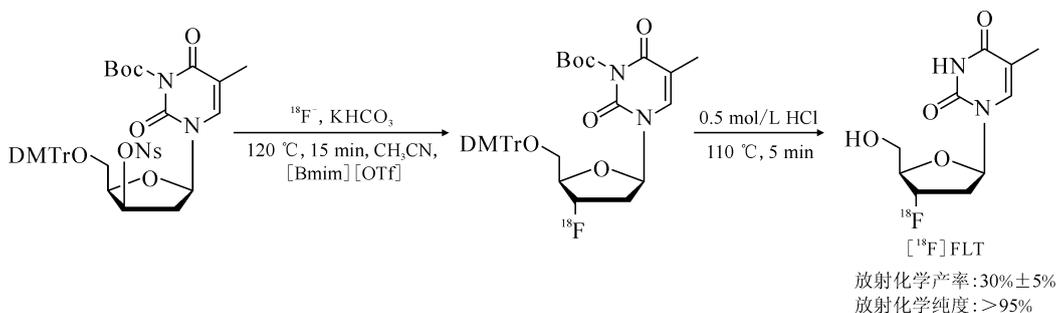


图 8 $[^{18}\text{F}]$ FLT 在 $[\text{Bmim}][\text{OTf}]$ 中的快速合成^[36]

Fig. 8 Rapid synthesis of $[^{18}\text{F}]$ FLT in $[\text{Bmim}][\text{OTf}]$ ^[36]

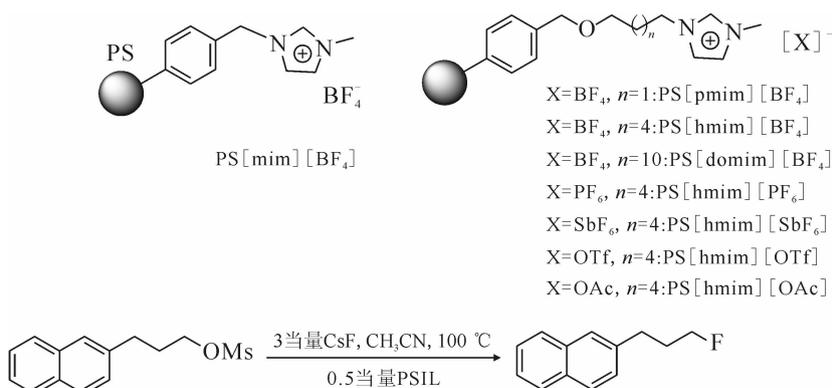


图 9 PSIL 的结构式及甲磺酸酯在 PSIL 催化下的氟化反应^[37]

Fig. 9 Structures of PSIL and fluorination of mesylate catalyzed by PSIL^[37]

作为此工作的延续, Kim 等^[38]还报道了 PSIL 与叔醇在亲核氟化反应之中的协同作用,反应式示于图 10。反应以碱金属氟化物作为氟源,

可以高效地将磺酸酯和卤代烃类化合物转化为相应的氟代产物。这主要是因为体系在保持氟离子亲核性的同时,溶液中氟与叔醇羟基氢之间弱的

氢键作用降低了氟离子的碱性,从而减少了副产物的产生。PS[hmim]BF₄/叔醇体系的使用提高了氟离子的亲核活性并抑制了副反应的发生。

基于以上结果,Shinde 等^[39]报道合成了一种叔醇功能化的离子液体并将其用于亲核氟化反应的催化剂,离子液体结构式与反应式示于图 11。实验结果表明,这种功能化离子液体不仅增加了 F⁻ 的亲核反应活性,还显著抑制了副反应的发生。该研究证明了叔醇功能化的离子液体对于催化亲核氟化反应具有协同作用。

随后,Shinde 等^[40]进一步深入研究了该类功

能化离子液体对于其它亲核取代反应的催化活性,扩大了该类离子液体的应用范围,反应式示于图 12。其中,在[mim'-OH][OMs]体系中,即使在室温条件下,卤化、叠氮化、乙酰氧基化和氰化等常见的亲核取代反应均有着较高的反应活性。这一类功能化离子液体的协同催化效应在制备¹⁸F 标记化合物的应用中可能有着潜在应用价值。在此基础上,Oh 等^[41]深入研究了离子液体中 SN₂ 亲核氟化反应,提出了离子液体中 SN₂ 反应的机理,并通过理论计算解释了[mim'-OH][OMs]功能化离子液体中协同效应的原因。

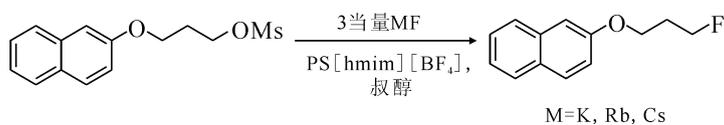


图 10 甲磺酸酯在 PS[hmim]BF₄/叔醇体系下的氟化反应^[38]

Fig. 10 Fluorination of mesylate in PS[hmim]BF₄/tertiary alcohol^[38]

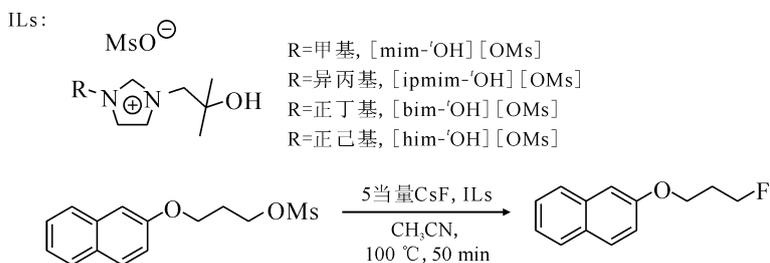


图 11 叔醇功能化离子液体的结构及甲磺酸酯在叔醇功能化离子液体中的氟化反应^[39]

Fig. 11 Structures of tertiary alcohol functionalized ionic liquids and fluorination of mesylate in tertiary alcohol functionalized ionic liquids^[39]

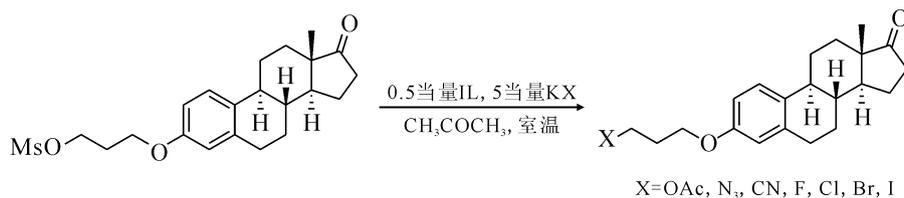


图 12 叔醇功能化离子液体中的亲核取代反应^[40]

Fig. 12 Nucleophilic substitution reactions in tertiary alcohol functionalized ionic liquids^[40]

Shinde 等^[42]还将这种功能化的离子液体负载到了聚合物上,并研究了其在亲核氟化反应中的催化活性,叔醇功能化离子液体负载聚合物结构式及催化氟化反应式示于图 13。实验结果表明,与未功能化离子液体负载的聚合物相比,含叔醇功能化离子液体负载的聚合物表现出更加优异的催化活性和选择性,这主要是由于咪唑盐与叔

醇之间的协同作用的结果。由于这种叔醇功能化离子液体中协同效应的存在,它们对于亲核取代反应有着高的催化反应活性。

(3) 其它离子液体体系中的亲核氟化反应

Murray 等^[43]报道了 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([Bmim][PF₆])中,以 CsF 作为氟源的卤素交换反应,反应式示于图 14。结果表明,反

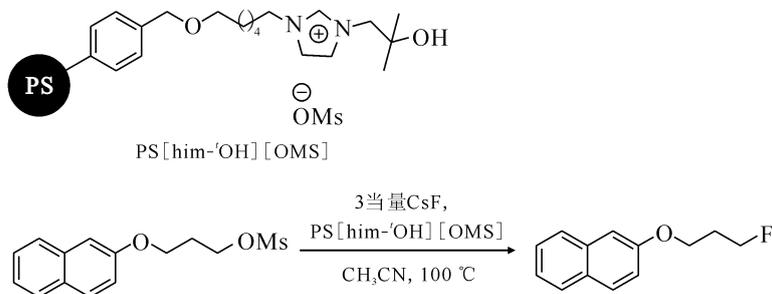


图 13 叔醇功能化离子液体负载的聚合物结构及甲磺酸酯在该体系下的亲核氟化反应^[42]

Fig. 13 Structures of polymer-supported tertiary alcohol functionalized ionic liquid and nucleophilic fluorination of mesylate in system^[42]

应性较强的底物如苯甲酰氯或苄溴的氟化反应可以在室温下进行,而对于反应活性较低的溴代烷烃,会因消除反应作为竞争反应的存在而降低氟化产物的产率。

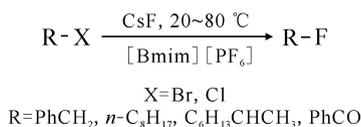


图 14 卤代烃在[Bmim][PF₆]₂中的亲核氟化反应^[43]

Fig. 14 Nucleophilic fluorination of halogenated hydrocarbons in [Bmim][PF₆]₂^[43]

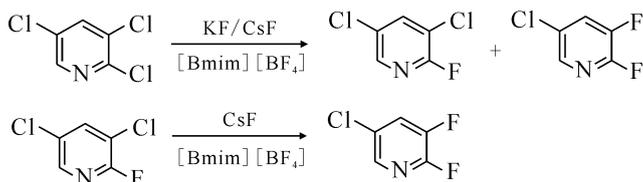


图 15 2,3,5-三氯吡啶在[Bmim][BF₄]₂中的亲核氟化反应^[44]

Fig. 15 Nucleophilic fluorination of 2,3,5-trichloropyridine in [Bmim][BF₄]₂^[44]

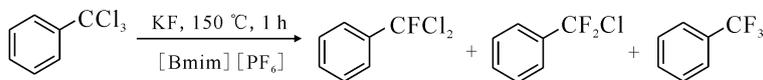


图 16 三氯甲苯在[Bmim][PF₆]₂中的亲核氟化反应^[45]

Fig. 16 Nucleophilic fluorination of trichlorotoluene in [Bmim][PF₆]₂^[45]

与芳基重氮盐相关的反应是向芳环中引入杂原子的重要反应。其中芳基重氮四氟硼酸盐或六氟磷酸盐的分解反应是合成氟代芳烃的重要反应。Laali 等^[46]报道了在以 BF₄⁻、PF₆⁻ 作为阴离子的咪唑盐离子液体为反应溶剂的条件下,由芳基重氮盐合成氟代芳烃的反应,反应式示于图 17,反应可以在离子液体中进行原位氟代,以几乎定量的产率产生氟代芳烃。

Zhong 等^[44]报道了第一例芳杂环化合物在离子液体中的亲核氟代反应,反应式示于图 15。反应在[Bmim][BF₄]₂中发生,以 2,3,5-三氯吡啶为原料、碱金属氟化物为氟源制备了 5-氯-2,3-二氟吡啶。

Anguille 等^[45]报道了在离子液体体系中, KF 与三氯甲苯的氟化反应,反应式示于图 16。研究表明,该反应比一般在有机溶剂中进行的反应速率更快,反应速率与离子液体中的阴离子有关。此外,作者还发现,离子液体体系中存在少量溴盐,会强烈激活[Bmim][PF₆]₂体系中的亲核氟化。

Chu 等^[47]报道了在[Bmim][BF₄]₂体系下,通过 Wallach 反应可以将氟引入带有吸电子取代基的芳烃之中,反应式示于图 18。在这类反应之中,离子液体既充当反应溶剂,又是氟化反应中的氟源。反应结束后,离子液体可通过 HF 处理再重复使用。

Paramanik 等^[48]设计合成了一种新的三烷基氧化膦功能化的咪唑离子液体,并将其应用到以

CsF为氟源的甲磺酸伯烷基酯的亲核氟化反应中,离子液体结构式及氟化反应式示于图19。结果表明,与单独的[Bmim][OMs]或三烷基氧化膦相比,该离子液体可以加速亲核氟化反应的发生。氟化反应速率的提升可能是由于咪唑盐和氧化膦官能团对氟化反应过程中的累积电荷综合作

用的结果,从而加速了反应。该反应同样可以以卤代烃作为反应底物,但以卤代烃为底物会伴随消去反应的发生,碘代烷尤为明显。当底物具有对碱敏感的差向异构中心时,反应过程中应避免使用过量的氟盐以防止底物手性的改变。该方法有望应用于以甲磺酸酯为前体的 ^{18}F 药物的制备之中。

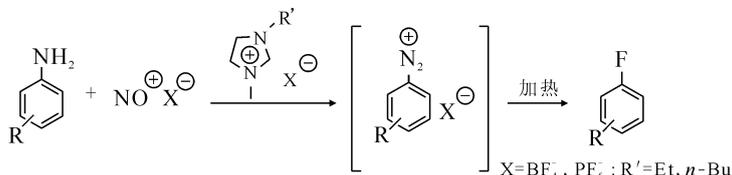


图17 芳基重氮盐在离子液体中的原位氟化反应^[46]

Fig. 17 In-situ fluorination of aryl diazonium salt in ionic liquids^[46]

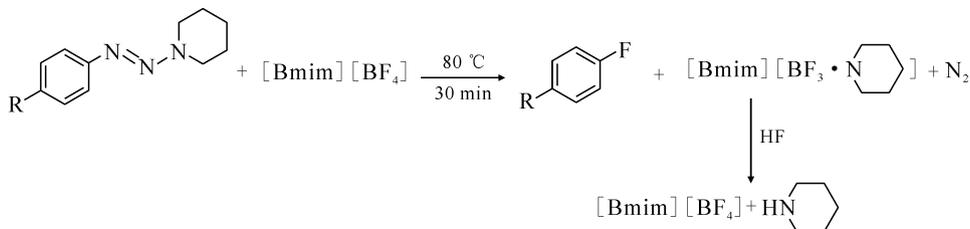


图18 在[Bmim][BF₄]中通过三氮烯的氟化合成氟代芳烃^[47]

Fig. 18 Synthesis of fluoroaromatic hydrocarbons by fluorination of triazene in [Bmim][BF₄]^[47]

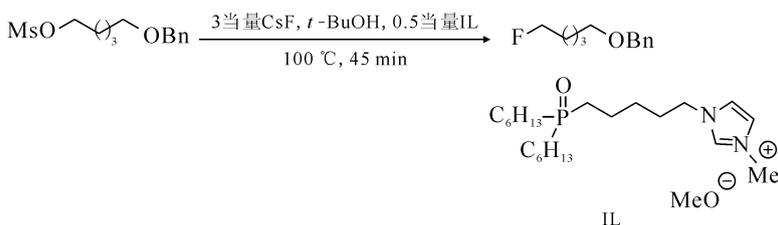


图19 三烷基氧化膦功能化离子液体的结构及甲磺酸酯在该离子液体中的氟化反应^[48]

Fig. 19 Structure of trialkylphosphine oxide functionalized ionic liquid and fluorination of mesylate in ionic liquid^[48]

最近,Sánchez-Badillo等^[49]通过理论计算模拟了甲磺酸丙酯和KF在五种离子液体中的SN₂亲核氟化反应,离子液体结构式示于图20。结果表明:离子液体中阴离子以及阳离子的种类与催化氟化反应活性密切相关,设计合适的构成离子液体的阴、阳离子对于催化氟化反应的活性有重

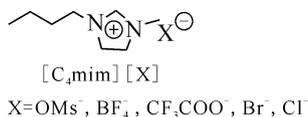


图20 离子液体结构^[49]

Fig. 20 Structures of ionic liquids^[49]

要意义。在离子液体-SN₂亲核氟化反应中,氢键和弱的相互作用是所有离子液体体系中的主要作用,所有的离子液体阴离子与钾离子之间均表现出弱的相互作用,离子液体阳离子和磺酸基之间存在氢键作用。通过对反应的平均力势(PMF)计算,发现在这五种离子液体的催化氟化体系中,在[C₄mim][OMs]和[C₄mim][Cl]体系中表现出最低的SN₂反应自由能活化能垒,而在[C₄mim][Br]中表现出最高的反应自由能活化能垒。该工作有助于设计合成用于催化SN₂氟化反应的离子液体。

相比于传统有机溶剂体系,离子液体作为氟

化反应的溶剂具有很大的优势。得益于有机氟化学的发展,在离子液体体系中的氟化研究工作已有一些进展。尽管目前该体系下的亲核氟化反应在放射性 ^{18}F 标记化合物合成中的应用还十分有限,但其无疑为发展新的 ^{18}F 亲核标记方法提供了思路。

1.2 离子液体在碘化反应中的应用

放射性碘是临床上使用较多的示踪核素之一,它有着多种同位素,常见的核素有 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 等。关于离子液体体系中放射性碘或稳定碘的碘代反应的报道相对较少。

Racys 等^[50]报道了在离子液体体系中通过 Fe(III)催化活化 *N*-碘代琥珀酰亚胺(NIS)实现了在温和条件下芳烃快速碘化,反应式示于图 21。该碘化反应可在较低的反应温度下进行,无需使用昂贵的贵金属催化剂,具有较高的反应速率和区域选择性,而作为反应溶剂和 Fe(III)活化试剂的离子液体易于回收使用。该碘化反应有望在重要的药物分子合成中有所应用。

由于碳-金属键的高反应活性,有机金属衍生

物可以在温和的条件下实现各种底物的快速转化。这类反应具有较好的区域选择性,对底物中存在的敏感官能团,如酯基等具有良好的耐受性。但是这类反应所使用的金属通常为一些重金属元素,反应结束后的重金属残留等缺点限制了这类试剂使用。Rajerison 等^[51]报道了一种离子液体修饰的有机锡试剂用于放射性卤素的标记,反应式示于图 22。该标记反应条件温和,反应迅速。在标记反应结束后,无需使用 HPLC 纯化,通过简单的分离纯化步骤便可获得高放射化学产率的放射性 At 或放射性碘标记的化合物。该标记方法降低了锡的残留量,并节约了分离纯化所需的时间,更有利于在临床上转化与应用。

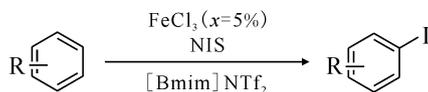


图 21 芳烃在[Bmim]NTf₂中的碘化反应^[50]

Fig. 21 Iodination of aromatic hydrocarbons in [Bmim]NTf₂^[50]

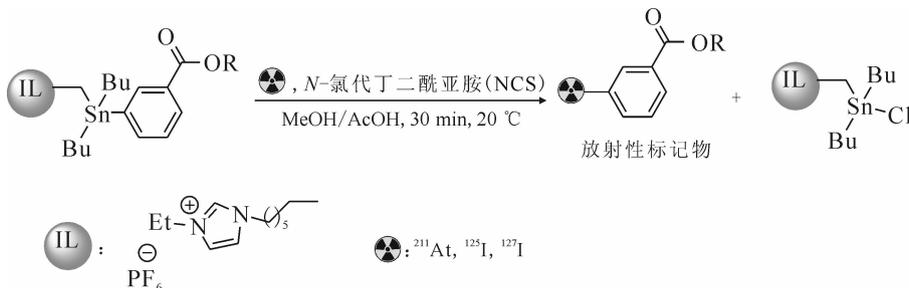


图 22 离子液体修饰的有机锡化合物用于放射性卤素的标记^[51]

Fig. 22 Organotin compounds modified by ionic liquids used for labelling of radioactive halogens^[51]

2 离子液体在放射性金属核素标记中的应用

目前关于离子液体在放射性金属核素标记中的应用报道不多,仅仅在 $^{99}\text{Tc}^m$ 和 ^{68}Ga 的放射性标记中有少量文献报道。

2.1 离子液体在 ^{68}Ga 标记中的应用

^{68}Ga 具有优秀的核性质,半衰期为 68 min,是用于正电子发射型计算机断层显像(PET)的重要核素,它被广泛应用于蛋白和多肽化合物的放射性标记。 ^{68}Ga 的标记前体分子常以具有多个配位原子的螯合配体进行修饰,常见的配体如 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)、

1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)等。一般来说, ^{68}Ga 的标记反应通常需要在较高的反应温度(70~100 °C)以及合适的 pH 缓冲范围内进行。在醋酸盐或 4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐(HEPES)的缓冲体系中的 ^{68}Ga 的放射性标记已经被广泛报道,但欧洲药典却将 HEPES 定义为有毒杂质。最近,有学者合成了一些具有自我缓冲能力的离子液体,并将其作为一种缓冲溶液应用在 ^{68}Ga 标记反应之中。

Antuganov 等^[52]报道了一系列三乙醇胺(TEA)、三(羟甲基)甲基铵(TRIS)与具有生物活性的羧酸所形成的质子性离子液体,并将其作为一种缓冲溶液应用于 ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC

(PSMA-11) 标记反应中, 离子液体结构式示于图 23。实验结果表明, 与常用的 HEPES 缓冲液相比, 在 TEA 和 TRIS 缓冲体系下, 标记反应可以使用相对较少的前体 (5 μg), 具备进一步研究的价值。TEA 和 TRIS 的缓冲体系可能是有毒的 HEPES 缓冲液的潜在替代品。

在此基础上, Antuganov 等^[53] 进一步研究发展了一系列 *N*-苯基-二(2-羟乙基)胺(PDA)的羧酸盐离子液体缓冲体系, 离子液体结构式示于图 24。接着, 作者系统性地研究了 TEA、TRIS 和 PDA 类离子液体在 ⁶⁸Ga 放射性标记中的潜力。结果表明, 在 DOTA-NOC、DOTA-TATE、

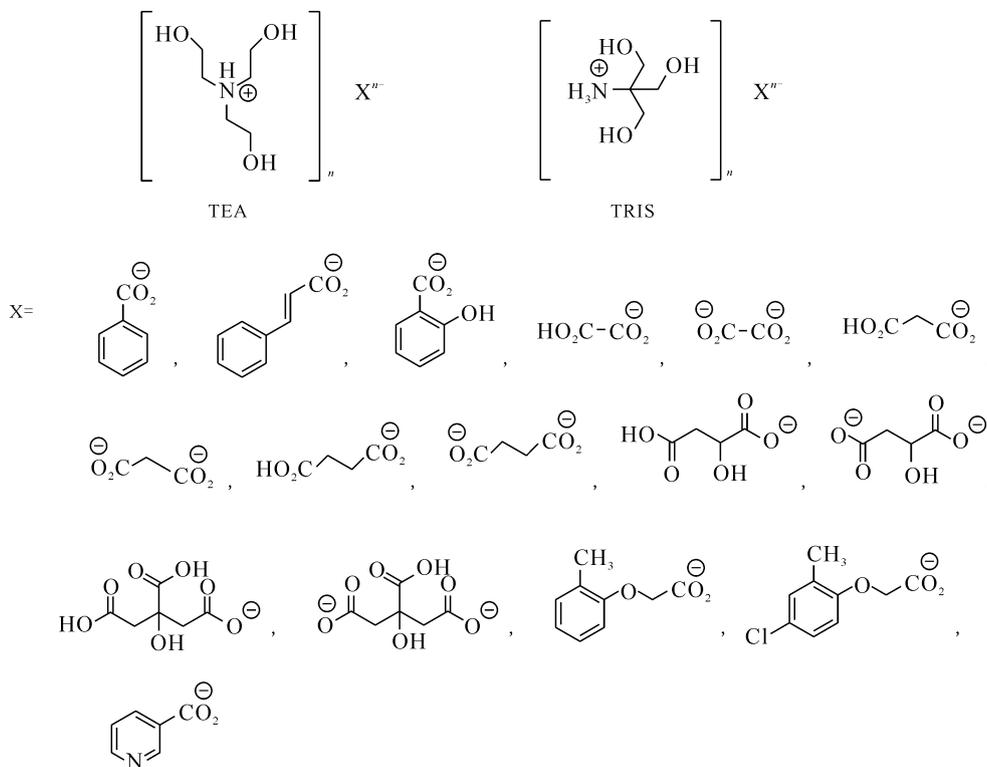


图 23 TEA、TRIS 类离子液体的结构式^[52]

Fig. 23 Structures of TEA and TRIS ionic liquids^[52]

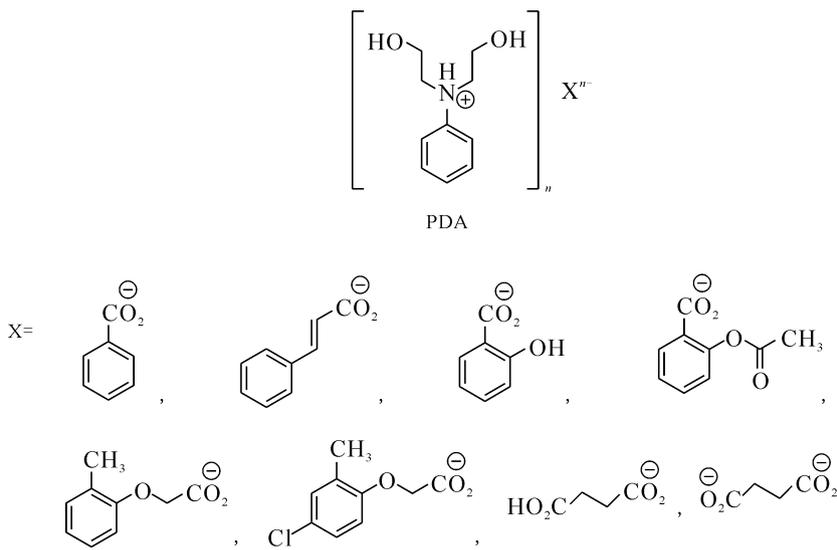


图 24 PDA 类离子液体的结构式^[53]

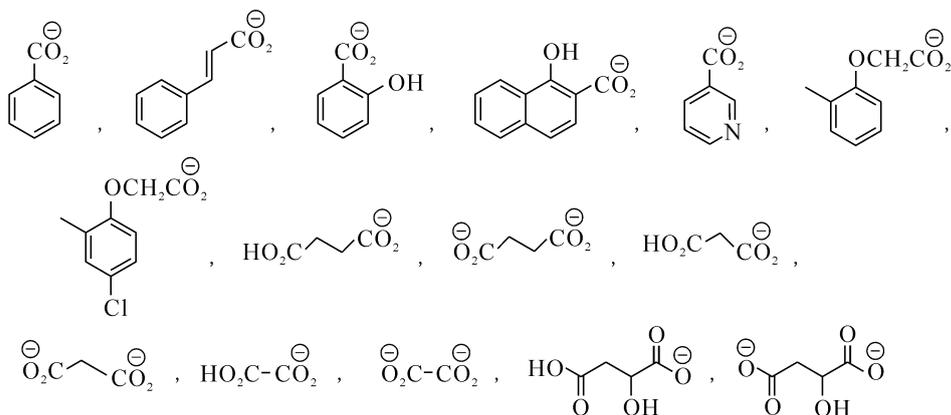
Fig. 24 Structures of PDA ionic liquids^[53]

PSMA-617 以及 PSMA-11 的 ^{68}Ga 放射性标记中,使用合适的离子液体作为缓冲体系可以在低温($t = 37\text{ }^\circ\text{C}$)下完成放射性标记。其中,三乙醇胺的苯甲酸盐([TEA] Benz)和三乙醇胺的 2-甲基苯氧乙酸盐([TEA] Crez)是这一类缓冲溶剂中最好的,标记效率高于 HEPES 缓冲体系在相同实验条件下的标记结果。同时,在该体系中添加有机溶剂对低温放射性标记有着较大的影响,其中,丙酮是较好的共溶剂。

作为该工作的延续,Kondratenko 等^[54]进一步合成了一系列二乙醇胺(DEA)的羧酸盐离子

液体,离子液体结构式示于图 25,并对其在 ^{68}Ga 放射性标记过程中的缓冲作用进行了评估。结果表明,在苯甲酸二乙醇胺离子液体体系中,p-SCN-Bn-DOTA可以在高温与低温条件下均以高的放射化学产率与 ^{68}Ga 形成标记物。与 HEPES 作为缓冲体系的 ^{68}Ga 标记效率相比,苯甲酸二乙醇胺与多种标记前体的标记效率高于在相同条件下的 HEPES 缓冲体系下的标记效率。因此,苯甲酸二乙醇胺是一种极具潜力的放射性 ^{68}Ga 标记反应缓冲溶液,有着较大的临床转化价值。

阴离子:



阳离子:

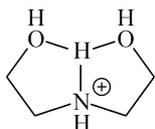


图 25 DEA 类离子液体的结构式^[54]

Fig. 25 Structures of DEA ionic liquids^[54]

2.2 离子液体在 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记中的应用

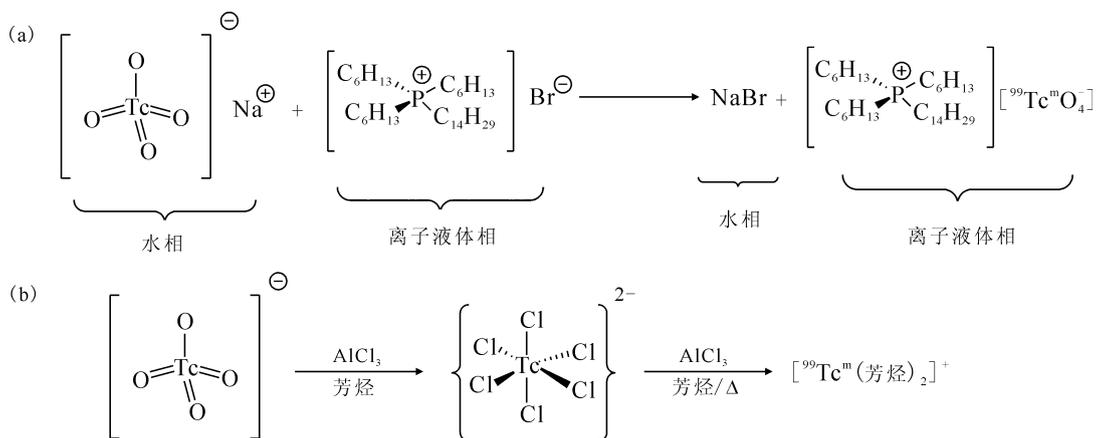
$^{99}\text{Tc}^m$ 是广泛应用于核医学显像研究的放射性核素,价格低廉,可由 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器淋洗得到。在众多的 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的配合物分子中, $^{99}\text{Tc}^m$ 的双芳烃配合物($[\text{}^{99}\text{Tc}^m(\text{arene})_2]^+$)中有着容易修饰的苯环结构,具有发展成为新一代放射性药物的潜力。

在 $[\text{}^{99}\text{Tc}^m(\text{arene})_2]^+$ 配合物的最初制备过程中^[55],将 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 从发生器生理盐水洗脱液转移到有机溶剂中需要多个困难、耗时的反应步骤,因此限制了该类配合物的转化应用。Benz 等^[56]在 $[\text{}^{99}\text{Tc}^m(\text{arene})_2]^+$ 及其衍生物的合成中通过使用离子液体,成功实现了双芳烃配合物的快速合成。离子液体萃取 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 机理及

双芳烃配合物合成反应式示于图 26, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 可以快速地从生理盐水中反萃到离子液体相。在除去体系中含有的水之后,将相应的芳烃溶解在离子液体中获得了容易反应的均相反应体系,从而实现了双芳烃配合物的快速、直接合成。

3 总结与展望

尽管目前离子液体在放射性药物化学中的研究还不是很多,但现有的研究成果无不展示出其在放射性药物化学中的应用潜力与价值。相信随着离子液体在有机化学和配位化学等相关学科领域应用研究的继续推进,会有越来越多的学者注意到离子液体在放射性药物化学中的潜在应用,为放射性药物化学学科的发展注入新的动力。

图 26 离子液体萃取 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 机理(a)及双芳烃锝配合物合成反应方程式(b)Fig. 26 Mechanism(a) of extraction of $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ by ionic liquid and synthesis(b) of bis-arene technetium complexes

参考文献:

- [1] Welton T. Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis[J]. Chem Rev, 1999, 99(8): 2071-2084.
- [2] Chiappe C, Pieraccini D. Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity[J]. J Phys Org Chem, 2005, 18(4): 275-297.
- [3] Chowdhury S, Mohan R S, Scott J L. Reactivity of ionic liquids[J]. Tetrahedron, 2007, 63(11): 2363-2389.
- [4] Mohapatra P K. Actinide ion extraction using room temperature ionic liquids: opportunities and challenges for nuclear fuel cycle applications[J]. Dalton Trans, 2017, 46(6): 1730-1747.
- [5] Iwasaki K, Yoshii K, Tsuda T, et al. Physico-chemical properties of phenyltrifluoroborate-based room temperature ionic liquids[J]. J Mol Liq, 2017, 246: 236-243.
- [6] Miao W, Chan T H. Ionic-liquid-supported synthesis: a novel liquid-phase strategy for organic synthesis[J]. Accounts Chem Res, 2006, 39(12): 897-908.
- [7] Olivier-Bourbigou H, Magna L, Morvan D. Ionic liquids and catalysis: recent progress from knowledge to applications[J]. Appl Catal A: Gen, 2010, 373(1-2): 1-56.
- [8] MacFarlane D R, Forsyth M, Howlett P C, et al. Ionic liquids in electrochemical devices and processes: managing interfacial electrochemistry[J]. Accounts Chem Res, 2007, 40(11): 1165-1173.
- [9] Haumann M, Riisager A. Hydroformylation in room temperature ionic liquids(RTILs): catalyst and process developments[J]. Chem Rev, 2008, 108(4): 1474-1497.
- [10] Plechkova N V, Seddon K R. Applications of ionic liquids in the chemical industry[J]. Chem Soc Rev, 2008, 37(1): 123-150.
- [11] Sun X, Luo H, Dai S. Ionic liquids-based extraction: a promising strategy for the advanced nuclear fuel cycle[J]. Chem Rev, 2012, 112(4): 2100-2128.
- [12] Egorova K S, Gordeev E G, Ananikov V P. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine[J]. Chem Rev, 2017, 117(10): 7132-7189.
- [13] 刘宝友, 薛雅, 魏福祥. 离子液体在医药中间体合成中的应用[J]. 化学试剂, 2011, 33(5): 428-432.
- [14] Dipeolu O, Green E, Stephens G. Effects of water-miscible ionic liquids on cell growth and nitro reduction using Clostridium sporogenes[J]. Green Chem, 2009, 11(3): 397-401.
- [15] Pretti C, Renzi M, Focardi S E, et al. Acute toxicity and biodegradability of *N*-alkyl-*N*-methylmorpholinium and *N*-alkyl-DABCO based ionic liquids[J]. Ecotox Environ Safe, 2011, 74(4): 748-753.
- [16] Swatloski R P, Spear S K, Holbrey J D, et al. Dissolution of cellulose with ionic liquids[J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(18): 4974-4975.
- [17] Jin W, Yang Q, Zhang Z, et al. Self-assembly induced solubilization of drug-like molecules in nanostructured ionic liquids[J]. Chem Commun, 2015, 51(67): 13170-13173.
- [18] Deng X, Rong J, Wang L, et al. Chemistry for positron emission tomography: recent advances in ^{11}C -, ^{18}F -, ^{13}N -, and ^{15}O -labeling reactions[J]. Angew Chem Int Edit, 2019, 58(9): 2580-2605.
- [19] Brichard L, Aigbirhio F I. An efficient method for

- enhancing the reactivity and flexibility of [^{18}F] fluoride towards nucleophilic substitution using tetraethylammonium bicarbonate[J]. *Eur J Org Chem*, 2014, 2014(28): 6145-6149.
- [20] Kim D W, Jeong H J, Lim S T, et al. Recent trends in the nucleophilic [^{18}F]-radiolabeling method with no-carrier-added [^{18}F] fluoride[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 44(1): 25-32.
- [21] Coenen H H, Ermert J. ^{18}F -labelling innovations and their potential for clinical application[J]. *Clin Transl Imaging*, 2018, 6(3): 169-193.
- [22] 韩升, 曾纪珺, 张伟, 等. 离子液体在有机氟化反应中的应用[J]. *化学试剂*, 2012, 34(1): 35-40.
- [23] Balandeh M, Waldmann C, Shirazi D, et al. Electrochemical fluorination and radiofluorination of methyl(phenylthio) acetate using tetrabutylammonium fluoride(TBAF)[J]. *J Electrochem Soc*, 2017, 164(9): G99.
- [24] Fowler J S, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ^{18}F FDG[J]. *Seminars Nucl Med*, 2002, 32(1): 6-12.
- [25] Ido T, Wan C N, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs; ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. *J Labelled Compd Rad*, 1978, 14(2): 175-183.
- [26] Bolton R. Radiohalogen incorporation into organic systems[J]. *J Labelled Compd Rad*, 2002, 45(6): 485-528.
- [27] Abraham M H, Grellier P L, Abboud J L M, et al. Solvent effects in organic chemistry: recent developments[J]. *Can J Chem*, 1988, 66(11): 2673-2686.
- [28] Hamacher K, Coenen H H, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution[J]. *J Nucl Med*, 1986, 27(2): 235-238.
- [29] Pavlinac J, Zupan M, Laali K K, et al. Halogenation of organic compounds in ionic liquids[J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 29-30.
- [30] Harper D B, O'Hagan D. The fluorinated natural products[J]. *Nat Prod Rep*, 1994, 11: 123-133.
- [31] Lee J W, Oliveira M T, Jang H B, et al. Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: concept, mechanism and applications in positron emission tomography[J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(17): 4638-4650.
- [32] Kim D W, Song C E, Chi D Y. New method of fluorination using potassium fluoride in ionic liquid: significantly enhanced reactivity of fluoride and improved selectivity[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(35): 10278-10279.
- [33] Kim D W, Song C E, Chi D Y. Significantly enhanced reactivities of the nucleophilic substitution reactions in ionic liquid[J]. *J Org Chem*, 2003, 68: 4281-4285.
- [34] Kim D W, Choe Y S, Chi D Y. A new nucleophilic fluorine-18 labeling method for aliphatic mesylates: reaction in ionic liquids shows tolerance for water[J]. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(4): 345-350.
- [35] Kim H W, Jeong J M, Lee Y S, et al. Rapid synthesis of [^{18}F] FDG without an evaporation step using an ionic liquid[J]. *Appl Radiat Isotopes*, 2004, 61(6): 1241-1246.
- [36] Moon B S, Lee K C, An G I, et al. Preparation of 3'-deoxy-3'-[^{18}F] fluorothymidine ([^{18}F] FLT) in ionic liquid, [bmim][OTf][J]. *J Labelled Compd Rad*, 2006, 49(3): 287-293.
- [37] Kim D W, Hong D J, Jang K S, et al. Structural modification of polymer-supported ionic liquids as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorination[J]. *Adv Synth Catal*, 2006, 348(12-13): 1719-1727.
- [38] Kim D W, Jeong H J, Lim S T, et al. Facile nucleophilic fluorination by synergistic effect between polymer-supported ionic liquid catalyst and tert-alcohol reaction media system[J]. *Tetrahedron*, 2008, 64(19): 4209-4214.
- [39] Shinde S S, Lee B S, Chi D Y. Synergistic effect of two solvents, tert-alcohol and ionic liquid, in one molecule in nucleophilic fluorination[J]. *Org Lett*, 2008, 10(5): 733-735.
- [40] Shinde S S, Chi H M, Lee B S, et al. Tert-alcohol-functionalized imidazolium ionic liquid: catalyst for mild nucleophilic substitution reactions at room temperature[J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50(48): 6654-6657.
- [41] Oh Y H, Jang H B, Im S, et al. SN_2 fluorination reactions in ionic liquids: a mechanistic study towards solvent engineering[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(2): 418-422.
- [42] Shinde S S, Lee B S, Chi D Y. Polymer-supported protic functionalized ionic liquids for nucleophilic substitution reactions: superior catalytic activity compared to other ionic resins[J]. *Tetrahedron*

- Lett, 2008, 49(27): 4245-4248.
- [43] Murray C B, Sandford G, Korn S R. Ionic liquids as media for nucleophilic fluorination[J]. *J Fluorine Chem*, 2003, 123(1): 81-84.
- [44] Zhong P, Hu H, Guo S. Direct formation of 2, 3, 5-trichloropyridine and its nucleophilic displacement reactions in ionic liquid[J]. *Synthetic Commun*, 2004, 34(23): 4301-4311.
- [45] Anguille S, Garayt M, Schanen V, et al. Activation of nucleophilic fluorination by salts in ionic liquids and in sulfolane[J]. *Adv Synth Catal*, 2006, 348(10-11): 1149-1153.
- [46] Laali K K, Gettewert V J. Fluorodediazotiation in ionic liquid solvents; new life for the Balz-Schiemann reaction[J]. *J Fluorine Chem*, 2001, 107(1): 31-34.
- [47] Chu C K, Kim J H, Kim D W, et al. Aromatic fluorination by decomposition of triazenes in ionic liquids[J]. *B Korean Chem Soc*, 2005, 26(4): 599-602.
- [48] Paramanik M, Singh R, Mukhopadhyay S, et al. Catalytic nucleophilic fluorination by an imidazolium ionic liquid possessing trialkylphosphine oxide functionality[J]. *J Fluorine Chem*, 2015, 178: 47-55.
- [49] Sánchez-Badillo J, Gallo M, Guirado-López R A, et al. Potential of mean force calculations for an SN_2 fluorination reaction in five different imidazolium ionic liquid solvents using quantum mechanics/molecular mechanics molecular dynamics simulations[J]. *J Phys Chem B*, 2020, 124(21): 4338-4357.
- [50] Racys D T, Warrilow C E, Pimlott S L, et al. Highly regioselective iodination of arenes via iron(III)-catalyzed activation of *N*-iodosuccinimide[J]. *Org Lett*, 2015, 17(19): 4782-4785.
- [51] Rajerison H, Faye D, Roumesy A, et al. Ionic liquid supported organotin reagents to prepare molecular imaging and therapy agents[J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(6): 2121-2126.
- [52] Antuganov D, Timofeev V, Timofeeva K, et al. Evaluation of protic ionic liquids based on triethanolammonium and tris (hydroxymethyl) methylammonium salts as buffers for ^{68}Ga -radiolabelling of PSMA-HBED-CC[J]. *Chemistry Select*, 2019, 4(43): 12524-12527.
- [53] Antuganov D, Nadporojkii M, Sysoev D, et al. Alkanolammonium protic ionic liquids for low temperature ^{68}Ga -radiolabeling of DOTA-functionalized compounds[J]. *Chemistry Select*, 2020, 5(35): 10953-10957.
- [54] Kondratenko Y A, Antuganov D O, Zolotarev A A, et al. Diethanolammoniumprotic ionic liquids-promising buffers for the synthesis of ^{68}Ga -labelled radiopharmaceutical[J]. *J Mol Liq*, 2021: 117029.
- [55] Wester D W, Coveney J R, Nosco D L, et al. Synthesis, characterization and myocardial uptake of cationic bis(arene) technetium(I) complexes[J]. *J Med Chem*, 1991, 34(11): 3284-3290.
- [56] Benz M, Braband H, Schmutz P, et al. From Tc(VI) to Tc(I) ; facile syntheses of bis-arene complexes $[\text{}^{99(\text{m})}\text{Tc(arene)}_2]^+$ from pertechnetate[J]. *Chem Sci*, 2015, 6(1): 165-169.