

Synthetic approaches toward [¹⁸F]Fluoromisonidazole as a hypoxia imaging maker

Young-Do Kwon, Seok Tae Lim, Hwan-Jeong Jeong, Myung-Hee Sohn, and Hee-Kwon Kim*

Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging & Therapeutic Medicine Research Center, Cyclotron Research Center, Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Korea

ABSTRACT

Hypoxia has been shown in many tumors because of a reduced oxygen condition. A useful approach to detect hypoxia is to use molecular imaging. Positron emission tomography (PET), one of the biomedical molecular imaging tools, is the most common non-invasive technique for providing information about physiological and biological events such as diseases. In order to use the PET technique for healthcare, promising molecular probes such as PET tracers required. [¹⁸F]Fluoromisonidazole ([¹⁸F]FMISO) is the most widely used in PET tracers for hypoxia. In this review, major developments of the synthetic method of [¹⁸F]FMISO are discussed. *J Radiopharm Mol Probes 1(1):9-14, 2015*

Key Words: [¹⁸F]FMISO, Positron emission tomography, Hypoxia

서 론

세포에서의 저산소증이란 적절한 산소의 공급이 안 되는 것에서 기인하는 병리학적 상태이다(1). 또한 고체 종양의 미세 환경은 낮은 산소분압과 pH로 일반 세포와 차이를 나타낸다(2). 즉, 저산소증은 다양한 고체 종양의 특징이라 할 수 있으며, 종양의 성장, 증식, 확산, 전이에 큰 영향을 준다(3,4). 그리고 방사선 치료의 효과를 저해하는 요소가 되는데 이는 치료 과정에서의 산소의 역할 때문이다. 전리 방사선에 의해 DNA에 자유 라디칼 이온이 생성되면 그 DNA가 산소에 의해 산화되고, 결국 DNA가 절단되면서 세포가 죽게 된다. 하지만 저산소 상태에서는 DNA의 라디칼이 환원되어 위의 산화 반응이 일어나지 않는다(5,6). 이외에도 혈관으로부터 떨어져 있기 때문에 충분히 항암제에 노출되지 않거나, 약제 내성에 관한 유전자의 발현을 늘리는 것과 같은 다양한 원인들로 인해 항암제에 내성이 있다(6). 그렇기 때문에 저산소증 세포를 진단하는 것은 환자에 대해서 최적의 치료를 할 수 있

도록 하면서 그 치료의 효과를 예측하는데 도움이 될 것이다(2,7).

2-Nitroimidazole의 니트로기는 낮은 산소분압에 있는 세포에서 특정한 작용기전에 의해 환원되며 축적된다(8). 이러한 메커니즘의 첫 단계는 효소를 매개로 한 환원반응이며, 니트로기에서 자유 라디칼 이온이 생성된다(9). 하지만 세포 내의 산소는 자유 라디칼 이온이 있는 니트로기를 환원반응이 일어나기 전의 니트로기로 산화시킨다(10). 이 산화반응은 저산소증 세포에서는 일어나지 않는데 그 이유는 산소의 농도가 산화반응의 속도를 결정하기 때문이다(10). 즉, 2-nitroimidazole은 정상세포에서만 본래 형태로 되돌아오며, 저산소증 세포에서는 자유 라디칼 이온이 있는 상태에서 추가적으로 환원반응이 진행된다. 이때의 생성물은 세포의 구성요소들과 공유결합을 하게 된다(9). 일련의 과정들을 통해 생기는 2-nitroimidazole의 일반 세포와 저산소증 세포에서의 축적되는 차이로 저산소증 세포를 탐지할 수 있는 가능성을 확인할 수 있다(11). 1981년에 Chapman 그룹이 동위원소가 표지된 2-nitroimidazole 유

Received February 17, 2015 / Revised March 30, 2015 / Accepted March 31, 2015

Corresponding Author: Hee-Kwon Kim

Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School and Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-2768, Fax: +82-63-255-1172, E-mail address: hkkim717@jbnu.ac.kr

Copyright © 2015, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

도체를 통해 종양의 저산소증 영상을 얻을 수 있을 것이라고 발표된 이래 현재까지 다양한 그룹들이 2-nitroimidazole 유도체를 이용한 세포 저산소증을 측정하고자 노력해왔다(9,12-15).

외과적인 기법들로 저산소증을 진단할 수 있지만 복잡한 기술, 반복적인 진단 등의 한계점을 가지고 있다(11). 그렇기 때문에 다양한 비 외과적인 분자 영상 기법들이 각광 받고 있다. 자기공명영상장치(Magnetic Resonance Imaging), X선, 초음파(Ultrasound) 등의 분자영상기법들은 해부학적 구조에 대해서는 유용하나, 분자수준의 정보에서는 한계가 있다(16). 반면에 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)과 단일광자 단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomography) 기법은 위의 기법들에서 제한적이었던 분자수준의 정보나 대사과정을 측정 가능하다(16). 이 중 단일광자 단층촬영은 양전자방출 단층촬영보다 유효한 방사성의약품의 합성이 까다롭고 민감도가 낮기 때문에 양전자방출 단층촬영이 대체로 이용된다(17). 이러한 양전자방출 단층촬영은 인체에 양전자를 방출하는 방사성 물질을 투여하면 뒤 방사성 물질의 작용을 통하여 몸 속의 상태에 대한 영상을 얻는 기술이라 할 수 있다. 현재 학문적으로는 암세포의 전이 관찰이나, 인체에 여러 질병을 유도하는 원인들의 생화학적인 메커니즘을 연구하는 데 사용되고 있으며, 특히나 병원에서는 암 및 다양한 종양 등을 조기에 확인하여 효과적인 치료를 가능하게 하는 진단기기로 널리 사용되고 있다.

양전자방출 단층촬영의 메커니즘은 다음과 같다. 환자나 실험동물에 투여된 방사성의약품의 동위원소가 붕괴되면서 양전자를 방출한다. 이 양전자는 일정 거리를 이동한 후에 주위 세포의 전자와 충돌하여 전자의 정지질량의 에너지와 같은 511 KeV를 가지면서 180° 서로 다른 방향으로 이동하는 감마선을 방출한다. 2개의 감마선은 원형으로 구성된 양전자방출 단층촬영기의 감마선 검출기에서 측정되어 동위원소의 위치 정보를 제공한다(16).

양전자방출 동위원소는 주위보다 진단하고자 하는 곳의 비율이 높으면서 불필요한 방사선 조사를 하지 않기 위해서 반감기와 같은 물리학적 특성뿐만 아니라 생물학적 반감기와 같은 특성, 표지 조건, 동위원소 생산 조건 등을 고려해야 한다(18). ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 등 다양한 양전자방출 동위원소 중 ^{18}F 은 110분의 반감기와 640 KeV의 양전자방출 에너지의 물리적 특성을 가지고 있다(19). ^{18}F 의 반감기는 여러 단계의 표지 반응이 가능하며, 또한 동위원소를 생산 후 사용될 지역까지 이동할 수 있을 정도로

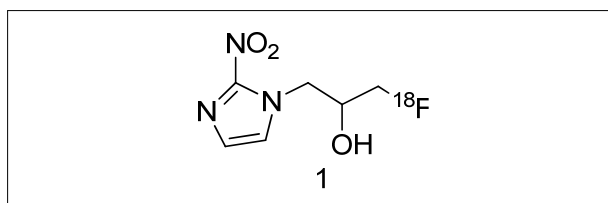


Figure 1. The structure of [^{18}F]FMISO.

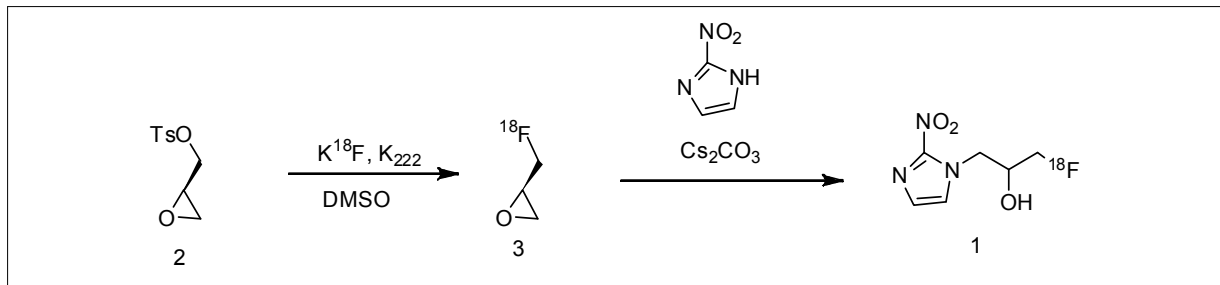
길다. 그리고 양전자방출 에너지는 높은 해상도의 양전자방출 단층촬영 영상과 관련이 있다. 이러한 장점들로 인해서 ^{18}F 는 여러 양전자방출 동위원소 중에서 가장 널리 쓰이는 동위원소이다(16). ^{18}F 를 표지하는 방법은 크게 친전자성 불소화 반응과 친핵성 불소화 반응으로 나누어질 수 있다. 친전자성 불소화 반응에서는 불소기체가 사용되는데 이는 반응성이 좋지만 ^{19}F 에 대한 ^{18}F 의 비율이 낮아서 친핵성 불소화반응이 더욱 널리 쓰이고 있다(16).

^{18}F 를 표지한 2-nitroimidazole 유도체와 양전자방출 단층촬영 기기를 이용하여 저산소증을 진단할 수 있으며 여러 그룹들에 의해서 다양하게 연구되어 왔다. 최초의 저산소증 진단 시약으로 [^{18}F]Fluoromisonidazole ([^{18}F]FMISO) (Figure 1)가 제안된 이후(20), [^{18}F]Fluoroerythronitroimidazole ([^{18}F]FETNIM) (21), [^{18}F]Fluoroazomycin arabinoside ([^{18}F]FAZA) (22), [^{18}F]fluoroetanidazole ([^{18}F]FETA) (23), [^{18}F]-2-(2-Nitroimidazole-1H-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide ([^{18}F]EF-5) (24) 등 많은 유도체들이 발표되었다. 또한 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)와 같은 리간드를 통해 Al- ^{18}F 복합체를 가진 2-nitroimidazole 유도체뿐만 아니라(20) 기존의 C- ^{18}F 결합이 아닌 Si- ^{18}F 결합을 이용한 [^{18}F]TFMISO (25)도 발표되었다. 하지만 이러한 활발한 연구 중에서도 [^{18}F]FMISO가 가장 널리 쓰이는 저산소증 진단시약이다. 본 리뷰논문에서는 PET를 이용한 저산소증(hypoxia)과 관련하여 널리 쓰이는 방사성의약품인 [^{18}F]Fluoromisonidazole ([^{18}F]FMISO)의 합성경로들을 소개하고자 한다.

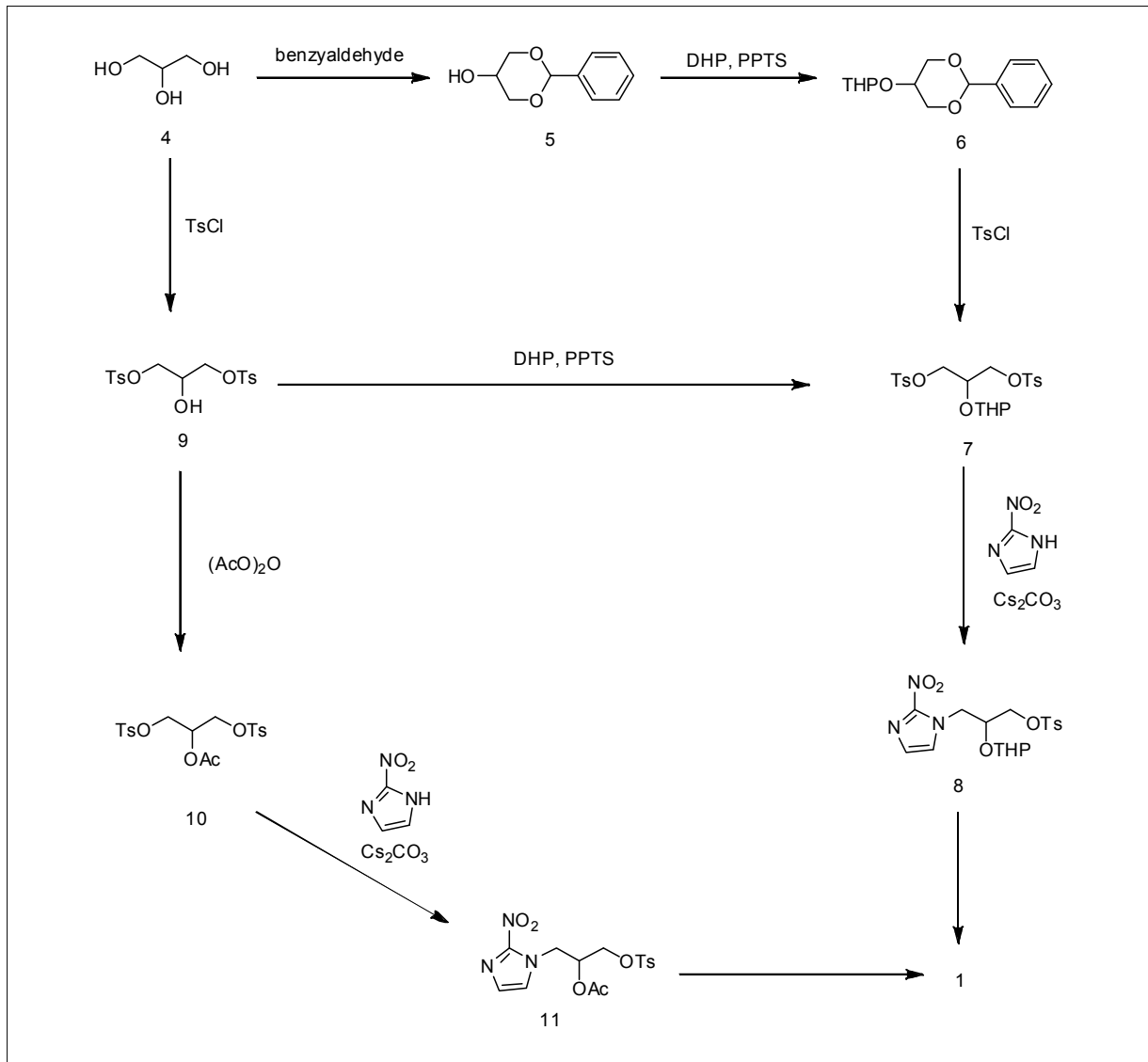
본 론

종양세포의 저산소증 상태를 영상을 통해 알 수 있는 [^{18}F]FMISO의 제조를 위해서 여러 가지 합성경로가 개발되었다.

첫 번째 합성은 (2R)-(-)glycidyl tosylate (GOTS)를 시작 물질로 시작하는 방법이다(Scheme 1) (26). Grierson은 GOTS를 DMSO 용매하에서 K[^{18}F]/Kryptofix 222 complex와 반응시켜 [^{18}F]epifluorohydrin ([^{18}F]EPI-F)를 얻었다. 이 후 2-ni-



Scheme 1. Synthesis of [^{18}F]FMISO from (2R)-(-)-glycidyl tosylate .

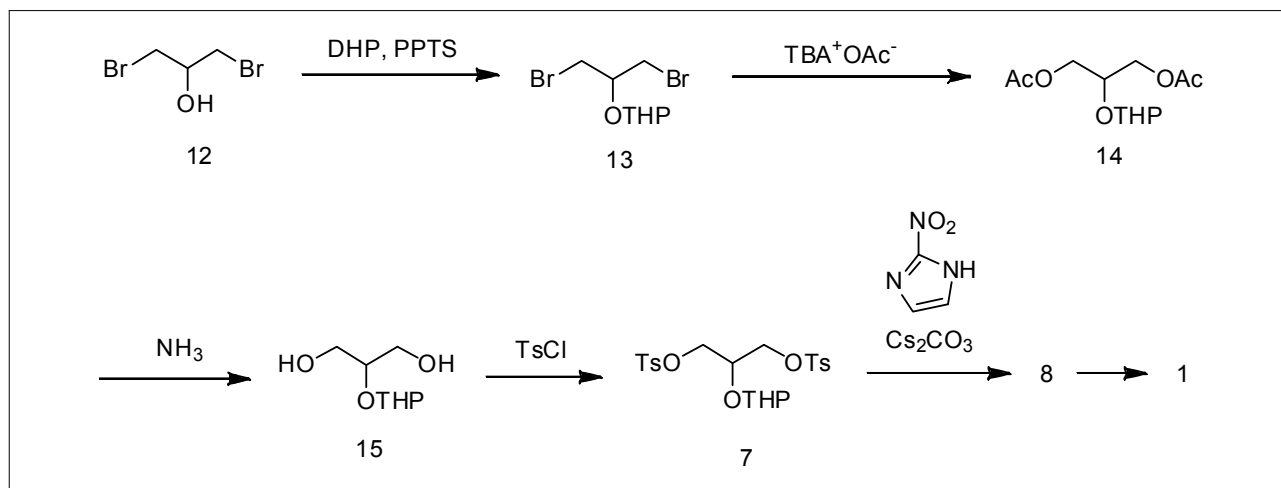


Scheme 2. Synthesis of [^{18}F]FMISO from glycerol.

troimidazole (2-NIM)를 *N,N*-diisopropylethylamine염기와 같이 반응해서 [^{18}F]FMISO을 얻었다. McCarthy 등은 이 합성 경로에서 microwave heating방법을 발표했고(27), Tada

등은 원포트반응을 통해서 [^{18}F]FMISO을 합성했다(28).

두 번째 합성 경로는 glycerol (글리세롤)을 시작물질로 이용하는 방법이다(Scheme 2). Lim과 Berridge는 글리세롤



Scheme 3. Synthesis of [^{18}F]FMISO from 1,3-dibromopropan-2-ol.

을 벤질알데하이드와 반응시켜 benzylidene 을 얻고, 일차 알코올을 pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS)하에서 3,4-dihydro-2H-pyran (DHP)과 반응하여 compound 6을 얻었다(29). 이를 Na를 이용하여 deprotection시켜 diol을 만들고, tosyl이나 mesyl기를 도입했다. 여기에 Cs_2CO_3 염기하에서 2-NIM을 도입하여 THP를 가진 FMISO 전구체 ((1-(2-nitro-1-imidazolyl)-2-O-tetra-hydropyranyl-3-O-toluenesulfonyl propanediol, NITTP)를 만들었다. 이 전구체에 $\text{K}[^{18}\text{F}]/\text{Kryptofix 222 complex}$ 를 이용하여 표지한 후 가수분해하여 [^{18}F]FMISO을 얻었다. 이 합성 경로를 통하여 2차 알코올에 benzyl 기를 도입하였으나, 가수분해효율이 20% 밖에 되지 않아서 좋은 FMISO 전구체가 되지 못하였다.

글리세롤을 이용하는 또 다른 합성경로는 Oh 등에 의해 보고되었다(30). 이 합성경로에서는 먼저 글리세롤의 일차 알코올에 tosyl기를 도입하였고, 이후 THP를 도입하였다. 여기에 2-NIM를 치환 반응하여 NITTP를 합성하였다.

Cherif 등도 글리세롤을 이용하여 [^{18}F]FMISO을 합성했는데, 그는 THP 기 대신에 acetyl기를 도입하였다(31). 반응 경로는 Oh와 같이 글리세롤의 일차 알코올에 tosyl기를 도입한 후 acetyl anhydride를 이용하여 acetyl기를 붙인 후 2-NIM을 이용하여 FMISO 전구체를 만들었다. 그리고, 이를 [^{18}F] 불소화 반응한 후 가수분해 하여 [^{18}F]FMISO을 얻었다. 이후에 Chang 등은 이 합성경로를 통해서 만들어진 FMISO 전구체를 이용하여 자동화 장치를 이용하여 [^{18}F]FMISO을 얻었다(32).

세 번째 합성 경로는 1,3-dibromopropan-2-ol을 시작물질로 이용하는 방법이다(Scheme 3). Adamsen 등은 DHP를 PPTS와 반응하여 THP 기를 가진 dibromo compound를 만

들고, 여기에 tetrabutylammonium acetate를 이용하여 acetyl기를 도입하였다(33). 이후 NH_3 를 이용하여 diol을 만들고, tosyl기를 도입하였다. 그리고 2-NIM를 도입하여 NITTP을 합성하였다.

위에 언급한 것같이 여러 가지 합성 경로를 통해서 [^{18}F]FMISO을 만들었으나, 합성과정 중에 한 가지 중요한 구조는 FMISO 전구체이다. 우선은 Lim과 Berridge는 여러 종류의 전구체를 합성해서 [^{18}F]FMISO를 제조하려고 시도하였다(29). 일차 알코올의 이탈기(leaving group)로 각각 tosyl 기와 mesyl기를 도입하고, 2차 알코올의 이탈기로 benzyl기를 도입하기도 했다(29). 또한 Cherif 등에 의해 2차 알코올의 이탈기로 acetyl기가 도입되기도 했다(31). 그러나 여러 종류의 FMISO 전구체중에서 좋은 효율의 [^{18}F] 불소화 반응을 보인 THP기가 현재 널리 쓰이고 있다.

또한, [^{18}F]FMISO 합성 단계에서 중요한 단계가 마지막 단계의 [^{18}F] 불소화 반응인데, 주로 K_2CO_3 와 Kryptofix를 이용해서 $\text{K}[^{18}\text{F}]/\text{Kryptofix 222 complex}$ 를 만들어 불소화 반응하는 것이 이용되었다. 그 이외에 [^{18}F] 불소화 반응과정에서 개발된 방법이 3차 알코올 용매하에서 Tetrabutylammonium hydrogen carbonate (TBAHCO_3)를 사용하는 것으로 Kim 등에 의해서 보고되었다(34).

결론

[^{18}F]FMISO는 중양의 저산소 상태를 영상화하는 방사성의약품으로 가장 널리 쓰이는 방사성의약품이다. 현재 여러 다양한 저산소증용 방사성의약품들이 개발되고 있지만, 아직까지 [^{18}F]FMISO를 대체할 만한 영상용 방사

성의약품은 나오지 못하고 있다. 본 리뷰에서 소개했던 몇 가지 합성 경로는 그동안 [¹⁸F]FMISO를 만들기 위한 노력이었다. 그러나 그것을 바탕으로 지금보다 다양한 PET용 저산소 영상화용 방사성의약품이 개발 된다면 여러 종양들을 쉽게 진단하고, 그 질병을 치료하는 과정에 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

References

- Thambi T, Deepagan VG, Yoon HY, Han HS, Kim SH, Son S, Jo DG, Ahn CH, Suh YD, Kim K, Kwon IC, Lee DS, Park JH. Hypoxia-responsive polymeric nanoparticles for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials* 2014;35:1735-1743.
- Okuda K, Okabe Y, Kadonosono T, Ueno T, Youssif BGM, Kizaka-Kondoh S, Nagasawa H. 2-Nitroimidazole-tricarbo-cyanine conjugate as a near-infrared fluorescent probe for *in vivo* imaging of tumor hypoxia. *Bioconjug Chem* 2012;23:324-329.
- Liu Y, Xu Y, Qian X, Liu J, Shen L, Li J, Zhang Y. Novel fluorescent markers for hypoxic cells of naphthalimides with two heterocyclic side chains for bioreductive binding. *Bioorg Med Chem* 2006;14:2935-2941.
- Li N, Zhu H, Chu TW, Yang Z. Preparation and biological evaluation of ^{99m}Tc-N4IPA for single photon emission computerized tomography imaging of hypoxia in mouse tumor. *Eur J Med Chem* 2013;69:223-231.
- Joyard Y, Joncour VL, Castel H, Diouf CB, Bischoff L, Papamicael C, Levacher V, Vera P, Bohn P. Synthesis and biological evaluation of a novel ^{99m}Tc labeled 2-nitroimidazole derivative as a potential agent for imaging tumor hypoxia. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:3704-3708.
- Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004;4:437-447.
- Zhu W, Dai M, Xu Y, Qian X. Novel nitroheterocyclic hypoxic markers for solid tumor: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem* 2008;16:3255-3260.
- Rojas-Quijano FA, Tircsó G, Tircsóné Benyó E, Baranyai Z, Tran Hoang H, Kálmán FK, Gulaka PK, Kodibagkar VD, Aime S, Kovács Z, Sherry AD. Synthesis and characterization of a hypoxia-sensitive MRI probe. *Chemistry* 2012;18:9669-9676.
- Zha Z, Zhu L, Liu Y, Du F, Gan H, Qiao J, Kung HF. Synthesis and evaluation of two novel 2-nitroimidazole derivatives as potential PET radioligands for tumor imaging. *Nucl Med Biol* 2011;38:501-508.
- Takasawa M, Moustafa RR, Baron JC. Applications of nitroimidazole *in vivo* hypoxia imaging in ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:1629-1637.
- Mallia MB, Subramanian S, Mathur A, Sarma HD, Venkatesh M, Banerjee S. Synthesis and evaluation of 2-, 4-, 5-substituted nitroimidazole-iminodiacetic acid-^{99m}Tc(CO)₃ complexes to target hypoxic tumors. *J Label Compd Radiopharm* 2010;53:535-542.
- Chapman JD, Franko AJ, Sharpin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinical applicability. *Br J Cancer* 1981;43:546-550.
- Bonnet M, Hong CR, Gu Y, Anderson RF, Wilson WR, Pruijn FB, Wang J, Hicks KO, Hay MP. Novel nitroimidazole alkylsulfonamides as hypoxic cell radiosensitisers. *Bioorg Med Chem* 2014;22:2123-2132.
- Zhang Y, Chu T, Gao X, Liu X, Yang Z, Guo Z, Wang X. Synthesis and preliminary biological evaluation of the ^{99m}Tc labeled nitrobenzoimidazole and nitrotriazole as tumor hypoxia markers. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:1831-1833.
- Kumar P, Shustov G, Liang H, Khlebnikov V, Zheng W, Yang XH, Cheeseman C, Wiebe LI. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of 6-O-glucose-azomycin adducts for diagnosis and therapy of hypoxic tumors. *J Med Chem* 2012;55:6033-6046.
- Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:8998-9033.
- Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nucl Med Commun* 2008;29:193-207.
- Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1031-1051.
- Joyard Y, Azzouz R, Bischoff L, Papamicael C, Labar D, Bol A, Bol V, Vera P, Gregoire V, Levacher V, Bohn P. Synthesis of new ¹⁸F-radiolabeled silicon-based nitroimidazole compounds. *Bioorg Med Chem* 2013;21:3680-3688.
- Hoigebazar L, Jeong JM, Lee JY, Shetty D, Yang BY, Lee YS, Lee DS, Chung JK, Lee MC. Syntheses of 2-nitroimidazole derivatives conjugated with 1,4,7-triazacyclononane-*N,N'*-diacetic acid labeled with F-18 using an aluminum complex method for hypoxia imaging. *J Med Chem* 2012;55:3155-3162.
- Dubois L, Landuyt W, Haustermans K, Dupont P, Bormans G, Vermaelen P, Flamen P, Verbeken E, Mortelmans L. Evaluation of hypoxia in an experimental rat tumour model by [¹⁸F]Fluoromisonidazole PET and immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2004;91:1947-1954.
- Beck R, Roper B, Carlsen JM, Huisman MC, Lebschi JA, Andratschke N, Picchio M, Souvatzoglou M, Machulla HJ, Piert M. Pretreatment ¹⁸F-FAZA PET predicts success of hypoxia-directed radiochemotherapy using tirapazamine. *J Nucl Med* 2007;48:973-980.
- Rasey JS, Hofstrand PD, Chin LK, Tewson TJ. Characterization of [¹⁸F]fluoroetanidazole, a new radiopharmaceutical for detecting tumor hypoxia. *J Nucl Med* 1999;40:1072-1079.
- Komar G, Seppanen M, Eskola O, Lindholm P, Gronroos TJ, Forsback S, Sipila H, Evans SM, Solin O, Minn H. ¹⁸F-EF5: A new PET tracer for imaging hypoxia in head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1944-1951.
- Suehiro M, Yang G, Torchon G, Ackerstaff E, Humm J, Koutcher J, Ouerfelli O. Radiosynthesis of the tumor hypoxia

- marker [^{18}F]TFMISO via O- ^{18}F -trifluoroethylation reveals a striking difference between trifluoroethyl tosylate and iodine in regiochemical reactivity toward oxygen nucleophiles. *Bioorg Med Chem* 2011;19:2287-2297.
26. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 1989;30:343-350.
 27. McCarthy TJ, Dence CS, Welch MJ. Application of microwave heating to the synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1129-1132.
 28. Tada M, Iwata R, Sugitama H, Sato K, Kubota K, Kubota R, Takahashi H, Fukuda H, Ido T. A concise one-pot synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole from (2R)-(-)-glycidyl tosylate. *J Label Compd Radiopharm* 1996;38:771-774.
 29. Lim JL, Berridge MS. An efficient radiosynthesis [^{18}F]fluoromisonidazole. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1085-1091.
 30. Oh SJ, Chi DY, Mosdzianowski C, Kim JY, Gil HS, Kang SH, Ryu JS, Moon DH. Fully automated synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole using a conventional [^{18}F]FDG module. *Nucl Med Biol* 2005;32:899-905.
 31. Cherif A, Yang DJ, Tansey W, Kim EE, Wallace S. Rapid synthesis of 3- ^{18}F -fluoro-1-(2'-nitro-1'-imidazolyl)-2-propanol ([^{18}F]fluoromisonidazole). *Pharm Res* 1994;11:466-469.
 32. Chang CW, Chou TK, Liu RS, Wang SJ, Lin WJ, Chen CH, Wang HE. A robotic synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole ([^{18}F]FMISO). *Appl Radiat Isot* 2007;65:682-686.
 33. Adamsen TCH, Grierson JR, Krohn KA. A new synthesis of the labeling precursor for [^{18}F]-fluoromisonidazole. *J Label Compd Radiopharm* 2005;48:923-927.
 34. Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Kil HS, Oh SJ, Lee SJ, Kim JS, Ryu JS, Moon DH, Chi DY. A new class of $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions catalyzed by protic solvents: facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-16397.