



HAL
open science

Développement de nouvelles molécules plateformes pour le marquage par du monoxyde de carbone : applications en imagerie par Tomographie d'Emission de Positions (TEP) et imagerie bimodale TEP/optique

Thomas Cornilleau

► **To cite this version:**

Thomas Cornilleau. Développement de nouvelles molécules plateformes pour le marquage par du monoxyde de carbone : applications en imagerie par Tomographie d'Emission de Positions (TEP) et imagerie bimodale TEP/optique. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0146 . tel-01467113

HAL Id: tel-01467113

<https://theses.hal.science/tel-01467113v1>

Submitted on 14 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Thomas Cornilleau**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Développement de nouvelles molécules plateformes pour le marquage par du monoxyde de carbone.
Applications en imagerie par Tomographie d'Emission de Positrons (TEP) et imagerie bimodale TEP/optique.**

Soutenue le : 07 décembre 2016

Selon avis de :

M.	F. DENAT	Professeur, Université de Bourgogne	Rapporteur
M.	D. BOURISSOU	Docteur, Université de Toulouse	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M.	P. BARTHELEMY	Professeur, Université de Bordeaux	Président
M.	F. DENAT	Professeur, Université de Bourgogne	Rapporteur
M.	D. BOURISSOU	Docteur, Université de Toulouse	Rapporteur
M.	T. SKRYDSTRUP	Professeur, Aarhus University (Danemark)	Examineur
Mme.	H. AUDRAIN	Docteur, Aarhus University Hospital (Danemark)	Examineur
M.	E. FOUQUET	Professeur, Université Bordeaux	Directeur de thèse
M.	P. HERMANGE	Maitre de Conférences, Université Bordeaux	Co-encadrant de thèse

*« Pour apprendre à relativiser,
suivez votre Einstein... »*

Auguste Derrière

Remerciements

Je tenais tout d'abord à adresser mes sincères remerciements à Monsieur Franck Denat, Professeur à l'Université de Bourgogne, à Monsieur Didier Bourissou, Directeur de Recherche à l'Université de Toulouse, à Monsieur Troels Skrydstrup, Professeur à l'Université d'Aarhus (Danemark), à Madame Hélène Audrain, Docteur en radiochimie au PET Center de l'Hôpital de l'Université d'Aarhus (Danemark) et à Monsieur Philippe Barthélémy, Professeur à l'Université de Bordeaux pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse. Je les remercie pour leurs remarques qui ont permis d'améliorer la qualité et la compréhension de ce manuscrit de thèse.

Je tenais également à remercier l'Université de Bordeaux, le Ministère de l'Enseignement et de la Recherche ainsi que l'Institut des Sciences Moléculaires pour leurs contributions financières à ces travaux de recherche.

Je ne pourrais continuer ces remerciements sans les adresser à mes deux directeurs de thèse Éric Fouquet et Philippe Hermange.

Éric, tout a commencé lorsque je suis venu frapper à la porte de ton bureau un matin de février... Mon projet de stage de master 2 au Canada était « tomber à l'eau », compromettant mes chances de valider mon master. Tu m'as alors proposé un « stage sur mesure », tout en me rassurant et en me réconfortant. Mon master 2 en poche, c'est tout naturellement que j'ai choisi de venir faire ma thèse chez toi ! Ce que je retiendrai de ces trois années de thèse, c'est que malgré ton emploi du temps très chargé, tu es resté toujours disponible pour me soutenir et m'encourager dans mes recherches.

Philippe, ton ingéniosité, ta curiosité et ton enthousiasme m'ont donné envie de collaborer avec toi sur tes projets de recherche innovants ! Tu m'as appris à prendre du recul sur mes travaux et à relativiser lorsque l'on se trouve dans une impasse. Ta confiance et ta pédagogie m'ont guidé durant ces trois années, me permettant de m'épanouir pleinement en tant que chercheur à part entière.

J'aimerais remercier également les valeureux chercheurs Vikings du grand nord Danois.

Hélène, tu m'as fait découvrir la radiochimie !! La vraie !!! Après m'avoir formé sur les risques et les exigences de cette chimie, tu m'as laissé m'approprier le PET center. Durant les 40 minutes de bombardement et entres différentes radiosynthèses et autres contrôles qualités, nous avons eu pleins d'occasions d'avoir des discussions extrêmement intéressantes sur quantité de sujets différents (photos, surf, administration Française VS administration Danoise, voyage ...). Je garderai un super souvenir de ces mois passés au PET Center, en particulier grâce à ces supers Hots Dogs fait au barbecue dans la cour du PET Center !

Troels, vous m'avez accueilli au sein de votre laboratoire dans un bâtiment ultra-moderne afin que je puisse développer mes connaissances et mes compétences dans la synthèse de complexes organométalliques. Vous avez partagé avec moi votre vision de la recherche basée sur l'épanouissement personnel de chaque chercheur ainsi que sur l'échange permanent entre tous chercheurs de votre laboratoire, ceci permettant de conduire à des résultats époustouflants !!

Thomas, Stig, Dennis, Xavier, Camille, Karolina, Hongfey... Thank you for your great welcome!!! I will keep great memories of the « Friday bar », the « canoé-trip » and the jagermeister at 10 am !!

Je remercie l'ensemble du service d'analyses du CESAMO et plus particulièrement Jean Mi-Mi, Noël, Cybille et Yannick pour leur disponibilité et leur aide en RMN, Patricia Castel et Claire Mouche pour la masse.

Mes remerciements vont également à mes collègues thésards, aux stagiaires et au technicien qui ont supporté mes coups de gueule (justifiés !!), avec qui j'ai partagé des saucissonnades et avec qui j'ai fait péter des pains de sodium !! Merci Benjamin, Clément, Cybille, Marie, Amalia, Christophe, Jessica, **Jeunathan**, Alex, Paul, Alexis, Jonathan, Marine, Charlotte, Marion, Steffy et Vincent.

Merci à mon petit poisson Monoxyde pour ces petites bulles de réconfort !

Merci à toute ma famille pour leur soutien inconditionnel.

Je ne pourrais pas terminer ces remerciements sans les adresser à ma chère et tendre Morgane, qui m'a supporté, encouragé rassuré et soutenue pendant ces trois années de thèse...

Table des matières

Introduction générale.....	10
Partie A : Développement de nouvelles méthodes pour le marquage au monoxyde de carbone-[¹¹ C]	14
La TEP, le carbone-11 et le système double-chambre	16
I) La tomographie par émission de positons	16
II) L'utilisation du carbone-11 en imagerie TEP.....	21
III) Développement et application de précurseurs de monoxyde de carbone et leur utilisation en système double-chambre.....	48
IV) Conclusion	54
Marquage au [¹³ C]- et [¹¹ C]-CO de substrats bioconjugués pour la synthèse rapide de traceurs biologiques spécifiques.	56
I) Stratégie de recherche	56
II) Synthèse des plateformes	58
III) Optimisation des conditions de carbonylation	60
IV) Synthèse et marquage au [¹² C]- et [¹³ C]-monoxyde de carbone des substrats.....	63
V) Radiomarquage au [¹¹ C]-monoxyde de carbone.....	68
Radiosynthèse, purification et étude <i>in vivo</i> d'un potentiel nouveau radiotracteur des récepteurs œstrogènes.....	73
Conclusion	78
Partie B : Vers une fonctionnalisation de la plateforme par la catalyse à l'or.	80
I) L'utilisation de sels d'aryldiazonium en catalyse tandem Au(I)-photorédox.....	86
1) Principe de la catalyse photorédox.	86
2) Couplage catalysé à l'or avec des sels d'aryldiazonium sous conditions photorédox.	90
3) Synthèse de complexes d'or (III) à partir de sels d'aryldiazoniums.	105
4) Conclusion	109
II) Couplage catalysé à l'or entre un sel d'aryldiazonium et un acide arylboronique.	112
1) Stratégie de recherche	112

2) Optimisation des conditions de couplage	114
3) Etudes mécanistiques.....	119
4) Champ d'application et limitation de ce couplage.....	122
5) Conclusion	125
Partie C : Vers une version bimodale et supportée de la plateforme ABOI.....	128
I) Synthèse d'une plateforme ABOI fluorescente pour une utilisation en imagerie bimodale (TEP-IO)	130
1) L'imagerie optique (IO).....	130
2) L'imagerie bimodale (nucléaire-IO).....	131
3) Fonctionnalisation du squelette BODIPY.....	137
4) Etude de la synthèse de la plateforme ABOI fluorescente.	138
5) Conclusion et perspectives.....	143
II) Réaction de carbonylation supportée pour la synthèse rapide et efficace de biotraceur.....	144
1) L'utilisation de complexes organométalliques pour la synthèse de radiotraceurs.....	144
2) Réactions de radiomarquage supportées.	147
3) Synthèse des premiers complexes et résultats préliminaires.....	151
4) Conclusion et perspectives.....	155
Conclusion générale	156
Partie Expérimentale	160

Introduction générale

Le cancer est un problème de santé publique majeur qui affecte tous les pays. Depuis quelques décennies, la communauté scientifique investit d'énormes moyens humains et financiers dans la recherche contre le cancer. La médecine personnalisée est l'une des voies les plus prometteuses de la recherche médicale. Elle consiste à traiter chaque patient de façon individualisée en fonction de ces spécificités génétiques et biologiques. Cette médecine, construite sur une caractérisation fine du patient, est basée sur l'analyse moléculaire. Cette discipline scientifique est au croisement de la médecine, de la génétique, de la biologie, de la chimie et de la physique. Afin d'accélérer le transfert et l'application des avancées de la recherche fondamentale au bénéfice des malades, il est crucial d'établir un réseau de recherche translationnel. Ce maillon indispensable permet de baisser les barrières entre les chercheurs des différentes disciplines.

Le début du siècle a été témoin de l'extraordinaire développement de l'imagerie moléculaire porté par cette envie de proposer un diagnostic précoce et personnalisé à chaque patient. Actuellement, les cliniciens possèdent de nombreux outils permettant de visualiser les processus biologiques *in vivo*, comme l'imagerie par résonance magnétique, l'imagerie optique ou la médecine nucléaire. Parmi les différentes techniques d'imagerie nucléaire, la tomographie par émission de positron (TEP) possède des modalités extrêmement pertinentes pour une utilisation clinique. Son principe est basé sur l'utilisation de biotraceurs incorporant un radionucléide, permettant ainsi sa détection quantitative avec une excellente sensibilité et une importante pénétration tissulaire. La principale limitation de cette technique reste la conception de nouvelles molécules radiomarquées.

Actuellement, les molécules les plus utilisées en médecine nucléaire, tels que le [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG), manquent de spécificité pour visualiser les différents types de cancers. Afin de contourner ce problème, une nouvelle stratégie de radiosynthèse générale a vu le jour : elle consiste en l'incorporation spécifique en dernière étape du radionucléide sur une biomolécule ciblant spécifiquement un processus biologique. Il incombe au chimiste organicien de développer de nouvelles méthodes de radiomarquage afin d'élargir la gamme de radiotraceurs accessibles aux biologistes et cliniciens, leur permettant ainsi d'adapter la prise en charge de chaque patient de façon personnalisée.

Dans un premier temps, le principe de la TEP et les dispositions particulières liées à cette technique d'imagerie médicale seront présentés. La conception de biomolécules radiomarquées au carbone-11 ainsi que leur utilisation seront également abordées. Puis les résultats obtenus dans le cadre du développement d'une méthodologie visant le radiomarquage en dernière étape de biomolécules au monoxyde de carbone-11 seront discutés.

Dans un second temps, les récentes stratégies de couplage utilisant le tandem catalytique or-photorédox seront présentées, suivies de la description des résultats obtenus dans le but d'appliquer ces stratégies pour la fonctionnalisation de motifs marquables au monoxyde de carbone.

Enfin le champ d'application de cette stratégie de marquage au monoxyde de carbone sera étendu à deux nouveaux axes de recherches, le premier visant l'imagerie bimodale TEP-imagerie optique (IO) et le second reposant sur le développement d'une réaction de carbonylation supportée.

La conclusion sur ces travaux de recherche s'ouvrira sur les perspectives possibles à donner à ces différentes études.

Partie A : Développement de nouvelles
méthodes pour le marquage au
monoxyde de carbone-[¹¹C]

La TEP, le carbone-11 et le système double-chambre

l) La tomographie par émission de positons

1) Principe

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle non invasive reposant sur l'injection au patient d'un radiotracer, molécule incorporant un radioisotope émetteur de positons (β^+). Elle permet de mettre en évidence des phénomènes biologiques au niveau moléculaire, apportant par exemple des données concernant la pharmacocinétique et le mode d'action d'un principe actif. Ceci lui confère un intérêt majeur pour l'exploration *in vivo* de processus biologiques et plus particulièrement dans les domaines de l'oncologie, de la cardiologie et de la neurologie.

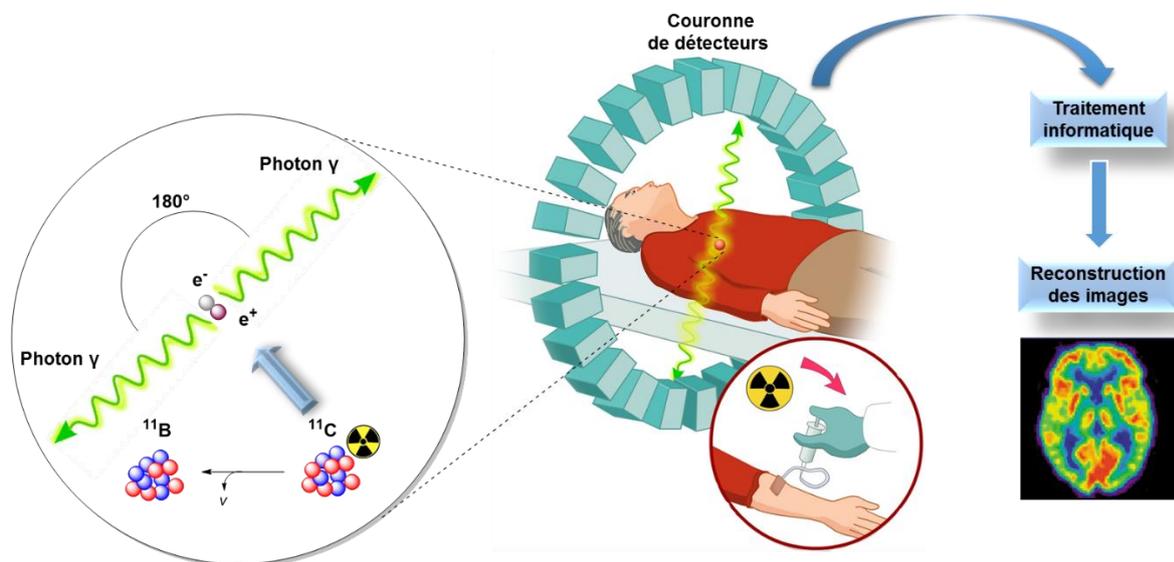


Figure 1 : Principe général de la TEP.

Cette exploration *in vivo* repose sur la détection par des γ -caméras de paires de photons γ de 511 KeV émis en coïncidence (à 180° l'un de l'autre). Ces photons sont produits lors du phénomène d'annihilation résultant de la rencontre entre une particule β^+ , issu de la désintégration du radioélément, et d'un électron de la matière. La coïncidence de chaque rayonnement capté par la couronne de détecteur permet, après un traitement informatique, de visualiser la position exacte de l'isotope dans l'organisme grâce à l'image TEP tridimensionnelle obtenue. La TEP doit être associée avec une technique d'imagerie morphologique pour restituer la source du processus biologique ciblé (Figure 1).

Dans le cas de la chimie covalente, les principaux isotopes des constituants majeurs de la matière organique peuvent être utilisés, tels que carbone-11, l'oxygène-15 ou l'azote-13. Ceci confère

aux radiotraceurs incorporant ces radioéléments une totale compatibilité *in vivo*. De plus, la courte demi-vie qui les caractérise leur procure également l'avantage de limiter l'exposition au rayon ionisant pour le patient lors d'un examen clinique. De ce fait, il est nécessaire que la synthèse du radiotraceur, son injection au patient ainsi que la TEP soient réalisées dans un temps très court. Pour cela le cyclotron, les laboratoires de radiosynthèse et les scanners TEP sont généralement installés sur le même site.

Récemment, Les principaux constructeurs d'équipement ont développé de nouveaux types d'appareils combinant l'examen IRM et la TEP. L'avenir de la TEP passe par le développement de nouvelles associations bimodales, plus sensibles et avec une meilleure résolution. Mais aussi grâce au travail des chimistes, biologistes et médecins qui mettent au point de nouvelles radiosynthèses, qui confectionnent de nouveaux radiotraceurs et qui élaborent de nouveaux protocoles cliniques.

2) Les radioisotopes émetteurs β^+

Près de 40% des atomes possèdent des isotopes émetteurs β^+ . Ils sont produits par réaction nucléaire soit à partir d'un générateur, soit d'un cyclotron.¹ Les plus couramment utilisés sont le fluor-18, le carbone-11, le gallium-68 et le cuivre-64.

Comme tout radioélément, les émetteurs β^+ se caractérisent par :

- ☛ Un temps de demi-vie : c'est le temps nécessaire à la désintégration de la moitié des atomes radioactifs. Cette donnée est inversement proportionnelle à la constante de désintégration λ , caractéristique du noyau radioactif ($t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$).
- ☛ Un mode de décroissance. Le radioélément β^+ se désintègre en émettant un positon (β^+), un neutrino (ν) et un élément stable. (Schéma 1)

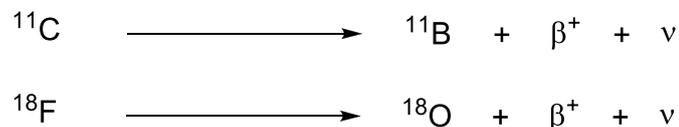


Schéma 1 : désintégration du ${}^{11}\text{C}$ et du ${}^{18}\text{F}$

- ☛ Une radioactivité spécifique (RAS), qui correspond au rapport de quantité de radioactivité par unité molaire ($\text{RAS} = \lambda N_A$, N_A = nombre d'avogadro, RAS s'exprime en Ci/mol ou GBq/mol).

¹ Mr Ion is Born. IBA molecular cyclotron. <http://www.youtube.com/watch?v=zD1fnNAAPk&feature=related>.

Tableau 1 : Principaux émetteur β^+ utilisés pour la TEP

Radioélément	Période (min)	RAS théorique (GBq/mol)	Parcours maximal eau (mm)	Mode de décroissance (%)	Produit de désintégration
^{18}F	109.8	$6,33 \cdot 10^{10}$	2,4	$\beta^+(96.9)$	^{18}O
^{11}C	20.4	$3,41 \cdot 10^{11}$	4,1	$\beta^+(99.8)$	^{11}B
^{13}N	9.96	$6,98 \cdot 10^{11}$	5,4	$\beta^+(100)$	^{13}C
^{15}O	2.08	$3,36 \cdot 10^{12}$	8,2	$\beta^+(99.9)$	^{15}N
^{68}Ga	68.1	$1,02 \cdot 10^{11}$	3,1	$\beta^+(89)$	^{68}Ge
^{64}Cu	762	$9,13 \cdot 10^9$	1,4	$\beta^+(59)$	^{64}Ni

Du fait de sa bonne résolution spatiale (1-2 mm) et de sa grande sensibilité, un examen TEP ne requiert l'injection au patient que d'une faible dose de radiotracer (quelque nmoles). Les doses de radioactivités habituellement recommandées pour la réalisation d'un examen TEP sont de 0,1 à 1 GBq pour l'Homme et de 20 à 200 MBq pour le petit animal, ces valeurs sont indicatives et varient en fonction de la nature du radiotracer ainsi que du phénomène à visualiser. Pour ces raisons un examen TEP ne nécessite qu'une faible production de ces radioéléments (jusqu'à quelques μmoles) avec néanmoins une radioactivité spécifique élevée.²

Généralement, on estime en première approximation que le processus global de production du radiotracer ne doit pas dépasser trois demi-vies, donc en raison de leur décroissance très rapide, la chimie de l'oxygène-15 et de l'azote-13 restent anecdotiques.

Concernant le fluor, il existe peu de molécule organo-fluorés biologiquement actives. Cependant la substitution d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor est communément acceptée comme étant bioisostérique. De par sa durée de demi-vie intéressante et ses propriétés nucléaires, le fluor-18 est l'un des radioisotopes les plus utilisés pour l'imagerie TEP.³

Pour le carbone-11, l'abondance d'atomes de carbone dans les molécules naturelles et pharmaceutiques en font un radioélément très attractif. La substitution d'un atome de carbone-12 par un atome de carbone-11 n'altère ni la biodistribution, ni la reconnaissance biologique. De plus la chimie du carbone offre un large éventail de réactions possibles pour introduire ce radioisotope. Du fait de sa courte durée de demi-vie, le radiomarquage au carbone-11 doit être bien souvent réalisé en

² Hutchins, G. D. ; Miller, M. A. ; Soon, V. C. ; Receveur, T. *ILAR Journal*. **2008**, *1*, 54.

³ Pimlott, S. L. ; Sutherland. A. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 149-162.

dernière étape de synthèse. Récemment le développement de micro-cyclotrons⁴ tend à démocratiser l'utilisation du carbone-11. Commercialisés^{5,6} et déjà utilisés⁷ dans certains hôpitaux, ces cyclotrons blindés, de petite taille et peu énergivores, peuvent être très facilement installés dans une pièce de 30 m². Toutefois, ils restent parfaitement adaptés pour le diagnostic humain, en permettant la production d'une dose de radiotracer en seulement 30 min. Grâce à ce type d'équipement, la courte durée de demi-vie du carbone-11 devient un avantage, en permettant l'élimination rapide de la radioactivité après l'examen TEP. Cela signifie moins de temps perdu à l'hôpital pour le patient, voir la possibilité de multiplier le nombre d'exams dans des temps rapprochés.

3) Conception d'un radiotracer

La recherche clinique tend vers une médecine personnalisée ; dans le cas de la TEP, cela se traduit par une demande croissante de nouvelles méthodologies de radiosynthèse basées sur la production de traceurs spécifiques facilement accessibles et sur demande. Ces nouveaux radiotraceurs aideront les cliniciens dans le choix du traitement le plus approprié, grâce à une classification plus précise des différentes pathologies. Dans un second temps, le suivi personnalisé et spécifique de chaque patient permettra d'arrêter le plus tôt possible un traitement inefficace, évitant ainsi les effets secondaires indésirables ou encore des surcoûts inutiles pour le système de santé. C'est à ce moment que le chimiste organicien rentre dans la course, en développant de nouvelles stratégies de radiomarquage de biomolécules. Pour cela, il doit prendre en compte les aspects généraux du design d'un nouveau radiotracer.

- ☛ Le choix du radioisotope doit tenir compte du processus biologique étudié. En effet, la demi-vie du radionucléide doit être suffisamment longue afin de permettre la visualisation de ce processus. Par exemple, l'eau marquée à l'oxygène-15 permet d'observer la vascularisation d'un organe, alors que le fluor-18 ou le carbone-11 sont plus appropriés pour cibler des processus pharmacocinétiquement plus longs.

- ☛ La position du radioisotope sur le traceur est un aspect extrêmement important lorsque l'on étudie des processus biologiques *in vivo*, afin d'éviter les problèmes d'interprétations dû à la métabolisation du radiotracer. Généralement, l'introduction du radioélément se fait naturellement en substituant un groupement fonctionnel déjà présent dans la molécule par son équivalent radioactif. Récemment, une approche plus exploratoire consistant à fonctionnaliser un

⁴ http://www.dotmed.com/news/story/18797?p_begin=1&lang=en

⁵ <http://abt-mi.com/en/our-solutions/overview>

⁶ http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/pet-radiopharmacy/tracer_center_equipment/minitrace_cyclotron#tabs/tab307DF35E387745B8BD810C1A1E35E8B5

⁷ <http://hpschapters.org/northcarolina/fall2012/Sit-NCHPS%20Fall%202012.pdf>

groupement déjà présent sur la molécule par un précurseur radioactif est apparue comme une stratégie très intéressante pour l'élaboration de nouveaux radiotraceurs.⁸

- ☛ Le choix du ligand : on distingue trois grandes familles de ligands utilisées pour la synthèse de radiotraceurs :⁹
 - Les substances endogènes telles que des acides aminés, neurotransmetteurs ou hormones,
 - Des composés spécialement élaborés pour réaliser des études physiologiques (pression artérielle, vasodilatation)
 - Ou encore, des ligands spécifiques de protéines, récepteurs ou inhibiteurs d'enzymes.

Mais l'utilisation de radioisotopes à courte durée de vie implique de prendre des précautions particulières concernant le temps de radiosynthèse, la dilution du radioprécurseur, la purification, la caractérisation du radiotraceur ainsi que sa formulation.

- ☛ Le facteur temps : idéalement la durée de radiosynthèse du traceur, sa purification ainsi que la formulation de la solution injectable ne doivent pas dépasser 2,5 périodes du radioisotope.
- ☛ Le facteur dilution : les quantités de radioprécurseur produites par le générateur ou par le cyclotron sont faibles. Il faut donc considérer que le radioisotope se trouve en très large défaut par rapport aux autres réactifs ou catalyseurs utilisés lors du marquage. C'est un paramètre expérimental très important à prendre en compte lors de la mise au point des conditions de synthèse.
- ☛ La caractérisation d'une molécule radioactive est réalisée par comparaison de son temps de rétention avec une référence froide par une technique chromatographique (HPLC, CPG, CCM).
- ☛ En fin de synthèse le radiotraceur est purifié par HPLC, une double détection UV-radioactivité permet de déterminer sa pureté chimique et radiochimique.
- ☛ L'utilisation de la radioactivité impose l'utilisation de hottes blindées afin de protéger le radiochimiste lors de la synthèse. Comme ces enceintes sont closes, les processus de radiosynthèse doivent être simplifiés au maximum et automatisables.

⁸ Breeman, W. A. P.; Blois, E. de; Chan, H. S.; Konijnenberg, M.; Kwekkeboom, D. J.; Krenning, E. P. *Seminars in Nuclear Medicine* **2011**, *41*, 314.

⁹ Barré, L. ; Crouzel, C. ; Dollé, F. ; Lasne, M. C. ; Le Bars, D. *Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques* ; PUG, sous la direction de M. Vidal ed., **1998**, 309.

Au regard de ce cahier des charges concernant la conception et le développement de nouveaux radiotraceurs, il est certain que le processus de validation conduisant à une utilisation en clinique peut être fastidieux (schéma 2).

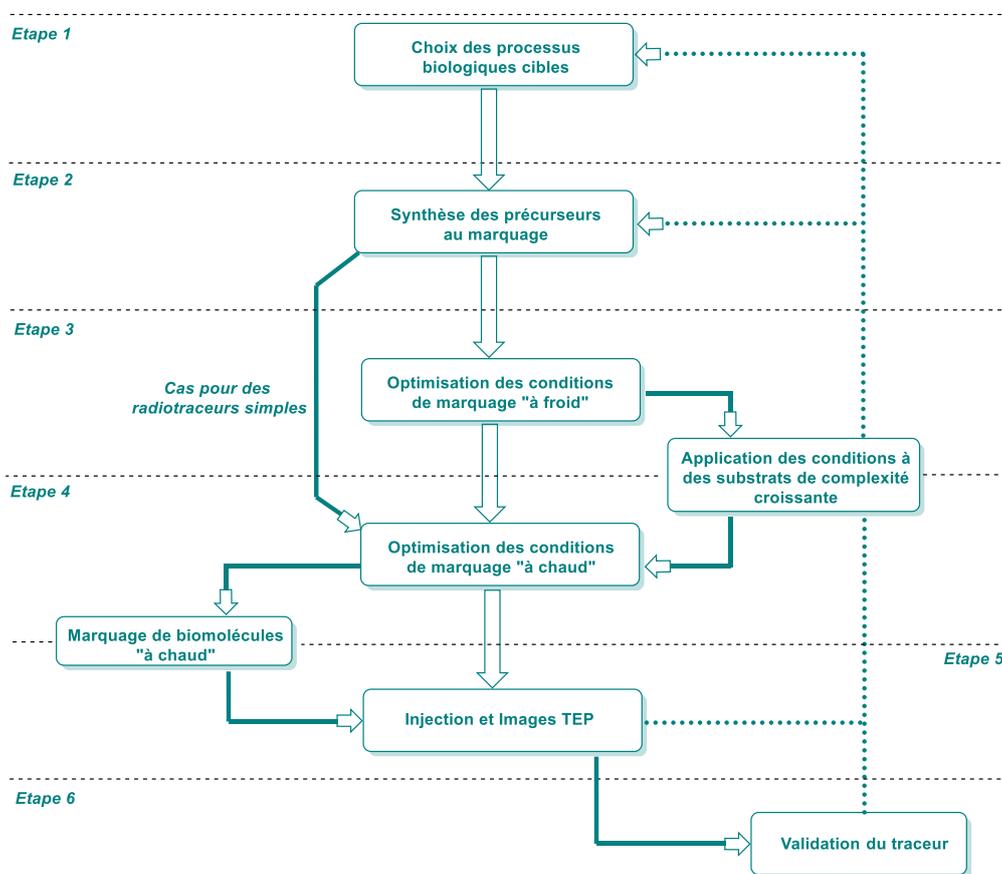


Schéma 2 : Processus de conception d'un nouveau radiotraceur.¹⁰

II) L'utilisation du carbone-11 en imagerie TEP

Le carbone-11 est le plus souvent obtenu suivant la réaction nucléaire $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$, par irradiation d'une cible gazeuse d'azote. En présence d'oxygène, la totalité du carbone-11 est convertie en dioxyde de carbone-11, $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$. Dans la plupart des radiosynthèses, le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ est la molécule précurseur primaire. La grande majorité des autres précurseurs de carbone-11 sont synthétisés pendant ou après le bombardement de protons (schéma 3).¹¹

¹⁰ Thèse Dr. Thomas Bordenave, Université de Bordeaux, 2012.

¹¹ Bida, G.T. ; Ruth, T.J. ; Wolf, A.P. *Radiochim. Acta.* **1978**, 27, 181.

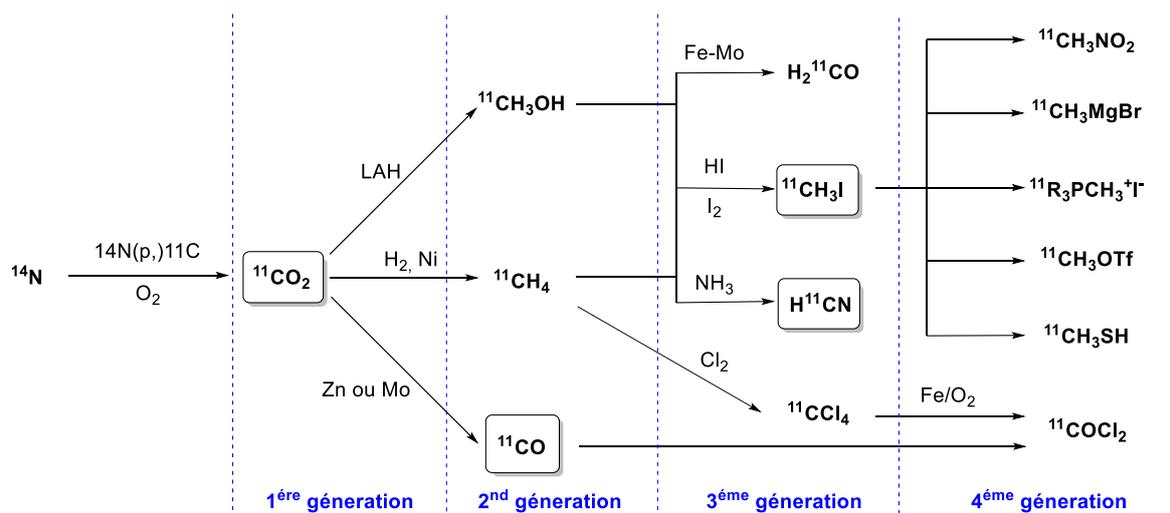


Schéma 3 : Voies réactionnelles pour la synthèse de précurseurs ^{11}C

Malgré la grande variété de précurseurs de carbone-11 disponibles, peu sont utilisés pour la synthèse de radiotraceurs. L'iodure de [^{11}C]-méthyle ($[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$) et son homologue le triflate de [^{11}C]-méthyle ($[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{OTf}$) sont les deux sources de carbone-11 les plus utilisées. Loin derrière, l'utilisation d'ion [^{11}C]-cyanure sous ses diverses formes reste anecdotique, néanmoins il s'agit de l'une des rares sources de carbone nucléophile. Cependant, ces dernières années ont été marquées par l'utilisation croissante du monoxyde de [^{11}C]-carbone ($[^{11}\text{C}]\text{-CO}$), sa grande accessibilité séduit de plus en plus de radiochimistes. Encore plus récemment, grâce au boum de la chimie du CO_2 , une variété de nouvelles stratégies d'incorporation directe de carbone-11 à partir du [^{11}C]- CO_2 ont vu le jour. Ce chapitre a pour but de répertorier ces réactions et de les illustrer à travers quelques exemples les plus prometteurs, afin de montrer les grandes possibilités du carbone-11.

1) Réaction de [^{11}C]-méthylation

La [^{11}C]-méthylation est de loin la méthode la plus utilisée pour l'introduction du carbone-11 dans une molécule organique. Le [^{11}C]- CH_3I est le plus répandu des agents de méthylation, il peut être obtenu par la réduction du [^{11}C]- CO_2 au LiAlH_4 suivie d'une iodation en présence d'acide iodhydrique¹² ou par iodation à haute température du [^{11}C]-méthane en phase solide-gaz.¹³ Le [^{11}C]- CH_3OTf , plus pratique à utiliser, du à sa meilleure réactivité et à son point d'ébullition pratique, devient un agent de méthylation de choix. Il est obtenu par le passage de [^{11}C]- CH_3I gazeux sur une colonne de triflate d'argent chauffée à 200°C .¹⁴

¹² Langstrom, B.; Antoni, P.; Gullberg, P.; Halldin, C.; Malmberg, P.; Nagren, K.; Rimland, A.; Svard, H.; *J. Nucl. Med.* **1987**, *28*, 1037.

¹³ Larsen, P.; Ulin, J.; Dahlstrom, K.; Jensen, M. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, *48*, 153.

¹⁴ Jewett, D. M. *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43*, 1383.

i) Réaction de [¹¹C]-Méthylation nucléophile

Afin de garantir le succès d'un protocole de radiomarquage, il est impératif qu'il soit reproductible et versatile. L'utilisation de la méthode du « solvant captif » permet de répondre à ces exigences (figure 2). Elle consiste en un enrobage de la paroi intérieure d'un réacteur en flux (boucle) par une petite quantité de substrats dilués (de l'ordre du micromolaire) dans un solvant approprié. Il suffit ensuite de faire éluer le [¹¹C]-CH₃I ou [¹¹C]-CH₃OTf gazeux à travers la boucle pour obtenir le radiotraceur choisi. Cette méthode permet de minimiser la quantité de solvants et de substrats. Son couplage à un système de purification permet de diminuer les pertes de radioactivité.

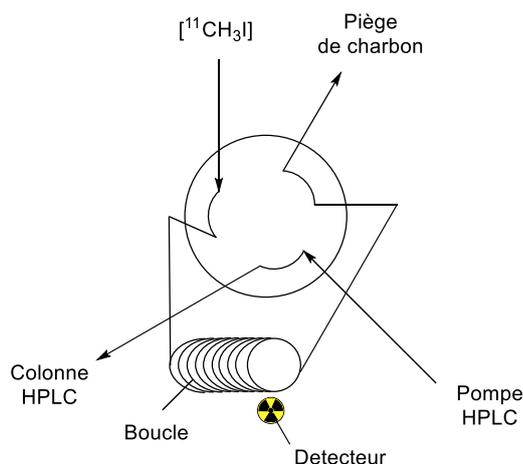


Figure 2 : Diagramme d'un montage "solvant captif"

Cette méthode est très largement utilisée pour marquer une variété de biomolécule. Il s'agit de celle choisie par A. A. Wilson et coéquipiers pour la radiosynthèse du [¹¹C]-raclopride (**1**)¹⁵ (Schéma 4).

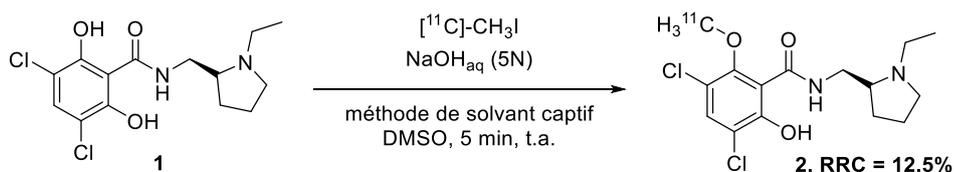


Schéma 4 : Radiosynthèse du [¹¹C]-raclopride

Ce traceur est utilisé pour visualiser les récepteurs D₂/D₃ de la dopamine. Grâce à cette stratégie très simple, les auteurs ont décrit la [¹¹C]-méthylation O-sélective de la fonction phénol en seulement 5 minutes, et ont isolé 5,1 GBq de [¹¹C]-raclopride. Cette méthode peut aussi être combinée à un système de purification par extraction en phase solide (SPE), comme décrit dans la radiosynthèse de la [¹¹C]-doxépine (**4**)¹⁶, un antagoniste des récepteurs d'histamine H₁ aux propriétés d'antidépresseur (schéma 5). Dans cet exemple, les auteurs ont choisi d'utiliser le [¹¹C]-CH₃OTf.

¹⁵ Wilson, A. A.; Garcia, A.; Jin, L.; Houle, S. *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 529.

¹⁶ Iwata, R.; Pascali, C.; Bogner, A.; Yanai, K.; Kato, M.; Ido, T.; Ishiwata, K. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 271.

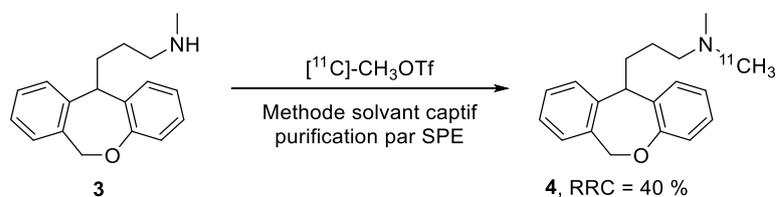


Schéma 5 : $[^{11}\text{C}]$ -méthylation sélective de la nordoxéprine.

Comme pour le cas précédent, le triflate de $[^{11}\text{C}]$ -méthyle gazeux est injecté à travers une boucle en téflon dont la paroi interne a été au préalable tapissée par une solution de nordoxépine (**3**). Le produit est ensuite directement transféré de la boucle à une colonne SPE, qui permet de concentrer la $[^{11}\text{C}]$ -doxépine avant de la purifier par HPLC semipréparative. Le radiotraceur est obtenu pur (99% de pureté radiochimique) seulement 40 minutes après la fin du bombardement (FDB) et avec un rendement radiochimique corrigé (RRC) de 40%.

Plus récemment, Cleij M. C. et coauteurs¹⁷ ont montré l'efficacité de la méthode du solvant captif lors de la radiosynthèse du $[^{11}\text{C}]$ -fulmazenil (**6**), un antagoniste de benzodiazépine (Schéma 6).

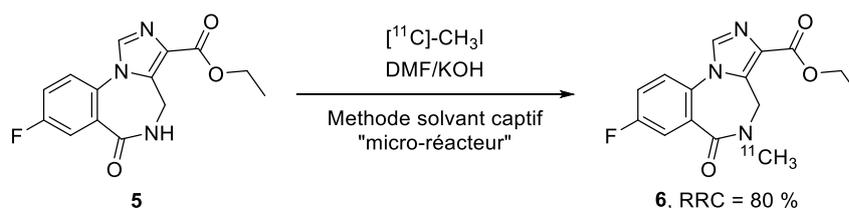


Schéma 6 : $[^{11}\text{C}]$ -méthylation sélective de 5 en $[^{11}\text{C}]$ -fulmazenil.

Simplement en utilisant, comme « microréacteur », une colonne HPLC classique conditionnée avec de la poudre d'acier inoxydable, ils ont pu diviser les quantités de précurseur par cinq, permettant ainsi la purification avec une simple colonne HPLC analytique. Grâce à cette méthode originale, les auteurs ont produit en seulement 20 min après la FDB, 8 à 10 GBq de radiotraceur à partir d'uniquement 20 μg du substrat (**5**).

L'utilisation de la $[^{11}\text{C}]$ -diméthylamine (**7**) comme groupement prosthétique est également possible. Elle se présente comme une méthode alternative pour la synthèse de traceurs $[^{11}\text{C}]$ -méthylés portant le groupement fonctionnel diméthylamine sans l'utilisation direct de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$. En 2008, Jacobson et Mishani¹⁸ ont développé ce nouveau radiomarqueur et l'ont appliqué au marquage direct de différents substrats bromés. Cette nouvelle méthode a permis de s'affranchir de l'utilisation de monométhylamine (précurseur instable) et de synthétiser les produits désirés sans la formation de radioproduits secondaires. La $[^{11}\text{C}]$ -diméthylamine est obtenue par alkylation de la méthylamine en

¹⁷ Cleij, M. C.; Clark, J. C.; Baron, J.-C.; Aigbirhio, F. I. *J Label Compd Radiopharm* **2007**, *50*, 19.

¹⁸ Jacobson, O.; Mishani, E. *Appl. Radiat. Isot.* **2008**, *66*, 188.

présence de $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ avec un RRC de 70%, et engagée dans l'étape suivant sans aucune purification (schéma 7).

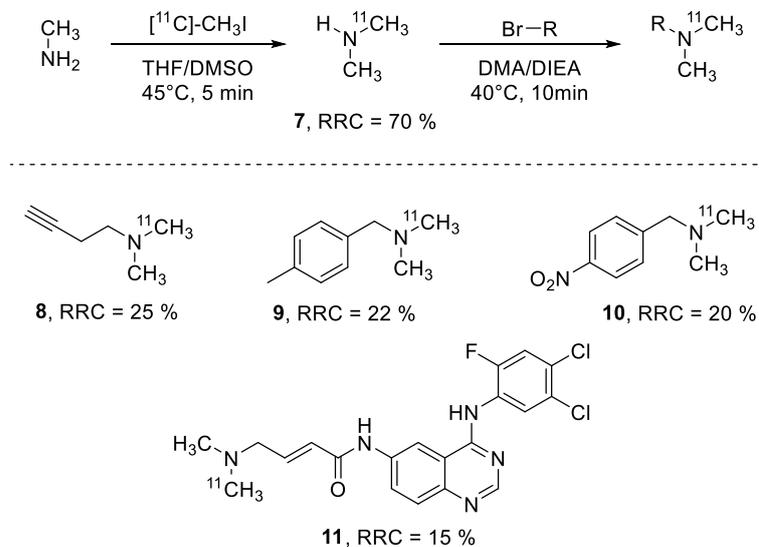


Schéma 7 : radiosynthèse de la $[^{11}\text{C}]\text{-diméthylamine}$ et couplage avec différents bromoalkyles

La plupart des réactions de $[^{11}\text{C}]\text{-méthylation}$ sont effectuées sur des groupements hydroxyles ou amines. Cependant, il existe quelques exemples dans la littérature décrivant la synthèse de radiotraceurs portant la fonction $[^{11}\text{C}]\text{-méthylthioéther}$. En 2006, Zessin J. et *al.*¹⁹ ont décrit la synthèse du $[^{11}\text{C}]\text{-Sme-ADAM}$ (13) par $S\text{-}[^{11}\text{C}]\text{-méthylation}$ du thiophénol (12) en présence de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ (schéma 8).

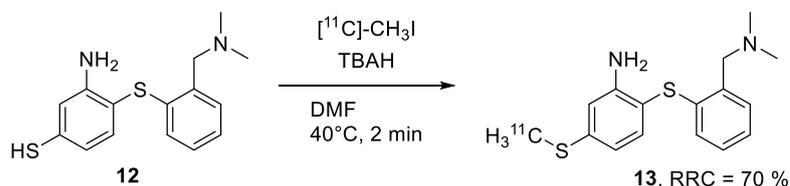


Schéma 8 : Radio synthèse du $[^{11}\text{C}]\text{-Sme-ADAM}$, un radiotracteur spécifique des transporteurs de sérotonine.

La même année, la $(R)\text{-}[^{11}\text{C}]\text{-thionisoxétine}$ (16),²⁰ un traceur permettant de visualiser les transporteurs de norepinephrine, a été synthétisé par $[^{11}\text{C}]\text{-méthylation}$ du thiophénolate (15) obtenue après déprotection *in situ* du sulfure (14). Grâce à la grande réactivité du thiolate généré, les auteurs ont obtenu le radiotracteur (16) avec un RRC supérieur à 99%.

¹⁹ Zessin J.; Deuther-Conrad W.; Kretschmar M.; Wüst F.; Pawelke B.; Brust P.; Steinbach J.; Bergmann R.; *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 53.

²⁰ Schou, M.; Pike, V. W.; Varrone, A.; Gulyás, B.; Farde, L.; Halldin, C. *J Label Compd Radiopharm* **2006**, *49*, 1007.

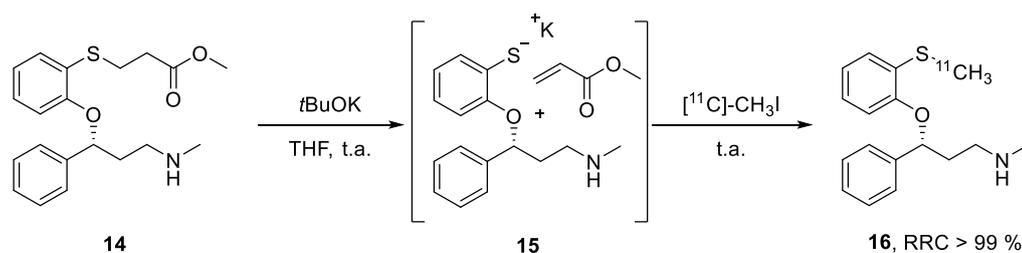


Schéma 9 : Radiosynthèse de la (R)-[¹¹C]-thionisoxetine.

ii) Réaction de [¹¹C]-Méthylation palladocatalysée

L'utilisation de la catalyse au palladium pour la formation de liaisons C-C est très largement utilisée pour la synthèse de [¹¹C]-radiotraceurs pour l'imagerie TEP. Toutefois, il est plus approprié de parler de « réaction médiée au palladium » que de « réaction catalysée au palladium », car lors des radiosynthèses, les complexes de palladium sont présents en larges excès comparé à la quantité de radionucléide impliqué dans les réactions.

Les couplages médiés au palladium de type Stille sont les réactions les plus étudiées parmi les différents couplages au palladium. L'utilisation de substrats stannanes permet d'introduire un groupement [¹¹C]-méthyle sur des molécules organiques avec une bonne tolérance fonctionnelle. De plus grâce à leur faible polarité, la séparation du radiotraceur du reste de substrat stannylé est grandement facilitée. Cependant la toxicité de ce type de composé à base d'étain peut poser quelques problèmes lors de la production de radiotraceurs utilisés *in vivo*. Récemment, l'équipe du Pr. Suzuki a montré qu'il était possible d'utiliser des substrats tributylstannylés, beaucoup moins toxiques que les composés triméthylstannylés initialement employés pour ce type de couplage de Stille. Grâce à ces conditions plus douces, les auteurs ont pu isoler 3,7 et 3,9 GBq respectivement de [¹¹C]-thymidine (**19**) et de [¹¹C]-thiothymidine (**20**),²¹ avec une radioactivité spécifique comprise entre 90 et 200 GBq.μmol⁻¹ (schéma 10).

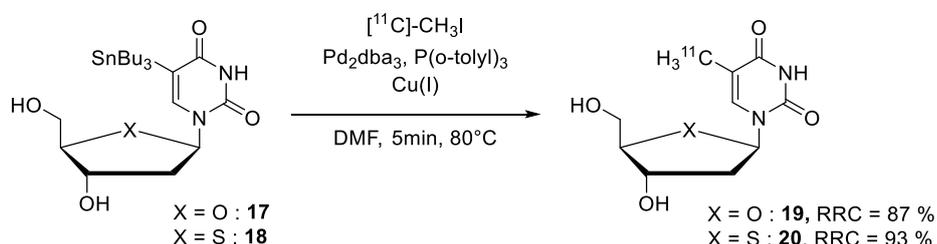


Schéma 10 : Radiosynthèse de la [¹¹C]-thymidine (X = O) et de la [¹¹C]-thiothymidine (X = S).

Cependant la grande toxicité des sous-produits d'étain et la difficulté à les éliminer stimulent les chimistes dans la recherche d'une alternative au couplage ¹¹C-C de Stille. En 2005, l'équipe de H. D.

²¹ H. Koyama, Siqin, Z. Zhang, K. Sengo, Y. Hatta, H. Nagatta, H. Doi, M. Suzuki. *Org. Biomol. Chem.* **2011** 9, 4287.

Burns a développé une réaction de couplage de Suzuki pallado-médié afin de synthétiser des composés $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{-C}$ à partir d'acide et d'ester boronique d'aryle. Ils ont montré la tolérance fonctionnelle de leur couplage sur une variété de composés modèles (schéma 11). L'utilisation comme catalyseur du complexe $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ sous irradiation micro-ondes pendant 90s a permis d'obtenir de bons rendements radiochimiques (59-92%).²² Comme dans le cas du couplage de Stille, les auteurs ont fait l'analyse intéressante que l'ordre d'ajout des différents réactifs est crucial, ainsi le $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ doit être ajouté en premier sur le catalyseur au palladium, suivi de l'ajout de espèce boronique d'aryle et de la base. Ceci va permettre de préformer le complexe de Pd^{II} issu de l'addition oxydante entre le $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ et le complexe de Pd^0 . Ce type de stratégie sera plus amplement détaillé dans la partie $[^{11}\text{C}]\text{-carbonylation}$.

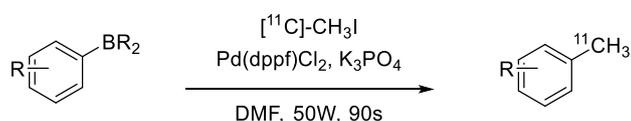


Schéma 11 : Couplage de Suzuki pallado-médié entre un acide ou ester boronique d'aryle et $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$. R = aldéhyde, halogène, nitro, ester, alcool, acide carboxylique ou amide.

Dans ce contexte, le $[^{11}\text{C}]\text{-M-MTEB}$ (**23**) ($[^{11}\text{C}]\text{-3-méthyle-5-[(2-méthyle-1,3-thiazol-4-yle)éthynyle]benzonitrile}$), un radiotraceur utilisé pour la visualisation des récepteurs de glutamate métabotrope (mGluR5). Ce traceur a été synthétisé par couplage pallado-médié de Stille et de Suzuki.²³ Les auteurs ont démontré que la méthode utilisant le couplage de Suzuki sous irradiation micro-onde permettait d'obtenir le traceur (**23**) avec un rendement radiochimique supérieur et en un temps plus court que dans les conditions de Stille (schéma 12).

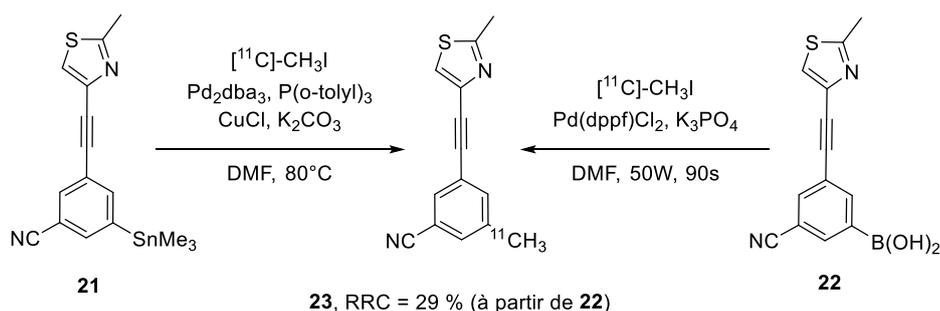


Schéma 12 : Radiosynthèse $[^{11}\text{C}]\text{-M-MTEB}$ par couplage de Suzuki ou couplage de Stille

En 2006, la réaction de couplage entre le $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ et un vinylzirconane pallado-médié a été décrite par F. R. Wuest et M. Berndt.²⁴ Dans un premier temps, l'alcyne est converti en vinyle zirconane

²² Hostetler, E. D.; Terry, G. E.; Burns, H. D. *J Label Compd Radiopharm* **2005**, *48*, 629.

²³ Hamill, T. G.; Krause, S.; Ryan, C.; Bonnefous, C.; Govek, S.; Seiders, T. J.; Cosford, N. D. P.; Roppe, J.; Kamenecka, T.; Patel, S.; Gibson, R. E.; Sanabria, S.; Riffel, K.; Eng, W. S.; King, C.; Yang, X. Q.; Green, M. D.; O'Malley, S. S.; Hargreaves, R.; Burns, H. D.; *Synapse* **2005**, *56*, 205.

²⁴ Wuest, F. R.; Berndt, M. *J Label Compd Radiopharm* **2006**, *49*, 91.

par hydrozirconation à partir du réactif de Schwartz, puis transmétallation en présence de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Enfin ce complexe de Pd est traité par ^{11}C - CH_3I pour former le ^{11}C -composé. Cette réaction est particulièrement utilisée pour la formation du groupement 3,3-diméthylallyle, motif présent sur un grand nombre de produits naturels. Différents composés modèles ont été marqués avec de bons rendements (50 à 75 %) (schéma 13). Néanmoins, l'utilisation du réactif de Schwartz rend la réaction non compatible avec les groupements fonctionnels facilement réductibles tels que les groupements nitro et ester.

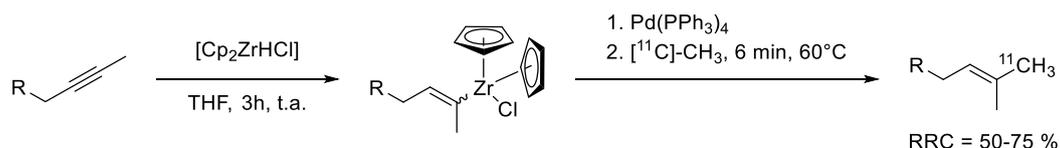


Schéma 13 : Couplage pallado-médié entre un vinyle zirconocène et ^{11}C - CH_3I . R = éther, alkyle, alcool et éther silylé.

La préparation de précurseurs organostannylés pour la synthèse de radiotraceurs n'est pas toujours simple. Il est plus pratique d'introduire le groupement ^{11}C -méthyle sur des halogénures d'aryle ou de vinyle, groupements fonctionnels bien plus faciles à préparer. Pour cela, les chimistes ont proposé l'utilisation d'agents de transfert de méthyle stannylé génériques. Le ^{11}C -monométhylstannate (24) décrit par Fouquet et al²⁵ en fait partie ; il est préparé à partir du stannylène de Lappert et du iodure de ^{11}C -méthyle puis activé en présence d'ion fluorure (schéma 14).

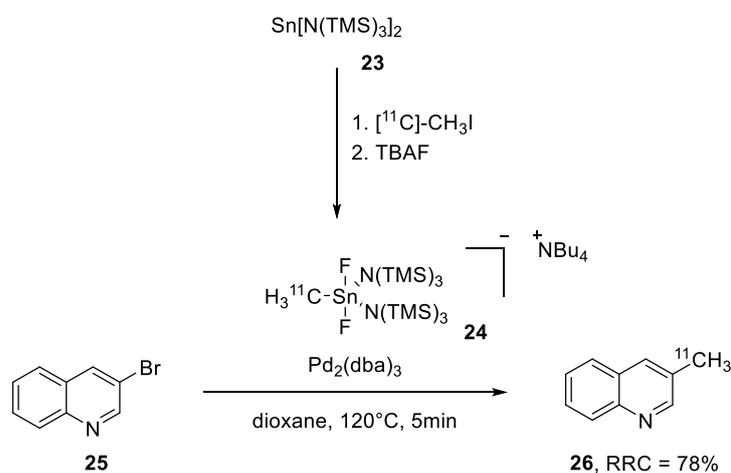


Schéma 14 : Synthèse de l'agent de transfert de méthyle (24) et de la ^{11}C -3-méthylequinoline (26)

Le ^{11}C -monométhylstannate est obtenu avec un rendement radiochimique quantitatif à partir du ^{11}C - CH_3I , puis il est couplé avec une variété d'hétéro-halogénures d'aryles via réaction pallado-médiée sans utilisation de ligand phosphine. Ces conditions ont été appliquées à la ^{11}C -méthylation d'un série de bromoquinolines et ont donné de bons rendements radiochimiques allant de 41 à 78 %

²⁵ Huiban, M.; Huet, A.; Barré, L.; Sobrio, F.; Fouquet, E.; Perrio, C. *Chem. Commun.* **2006**, 1, 97.

en fonction du substrat utilisé. Il est à noter que cette méthodologie apporte également une solution aux problèmes de contaminations du radiotracer par des sous-produits stannylés toxiques.

Långström *et al* ont décrit l'utilisation d'un autre agent de transfert de méthyle stannylé, le 5- ^{11}C méthyl-1-aza-5-stanna-bicyclo[3.3.3]undecane (**28**).^{26,27} Ce dernier a été utilisé pour coupler le ^{11}C -CH₃I à divers halogénures d'aryle et de vinyle (Schéma 15). La préparation de cet agent de transfert de méthyle requiert la formation du ^{11}C -MeLi par le traitement de ^{11}C -CH₃I au *n*-butyllithium, puis transmétallation avec le 5-chloro-1-aza-5-stanna-bicyclo[3.3.3]undecane (**27**). La réaction de radiocouplage est effectuée en présence de complexe π -allylique de palladium en seulement 2 min à 100°C. Néanmoins il semble que cette méthode soit extrêmement dépendante de la substitution des halogénures d'aryles utilisés, certainement dû selon les auteurs à des échanges halogène lithium avec les alkyles lithiens restant potentiellement en solution.

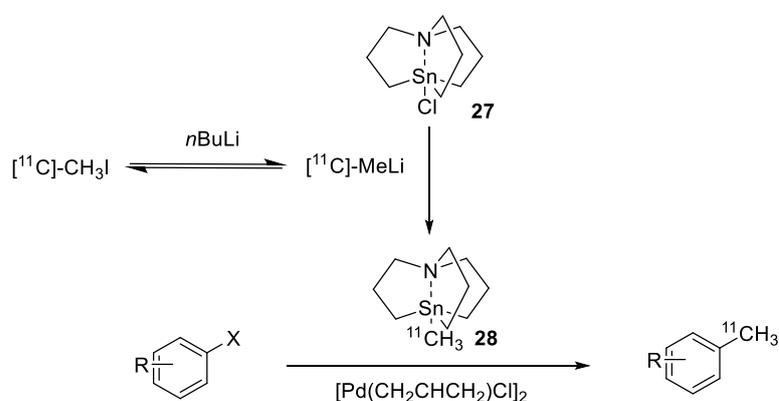


Schéma 15 : Synthèse de l'agent de transfert de méthyle (**28**) et couplage de Stille avec des halogénures d'aryle.

2) Réaction de ^{11}C -cyanation

Le groupement nitrile est présent dans un grand nombre de médicaments et molécules bio-actives, ce qui en fait une cible de choix pour la synthèse de ^{11}C -radiotracer. ^{11}C -HCN est généralement le précurseur le plus utilisé dans les réactions de ^{11}C -cyanation ; il est préparé par la réduction du ^{11}C -CO₂ en ^{11}C -CH₄ en présence de H₂ sur nickel, puis converti en ^{11}C -HCN en présence d'ammoniaque et de platine.²⁸ Dès les années 90, le carbone-11 suscite l'intérêt des radiochimistes qui envisagent déjà les potentielles applications pour le diagnostic médical ou la recherche biomédicale. Pr. Lambrecht et coauteurs ont décrit l'incorporation directe du ^{11}C -HCN via deux réactions : la réaction de Reissert-Kaufmann et l'addition de Michael (schéma 16). Les auteurs ont utilisé comme réacteur une pipette pasteur chargée de silice sur laquelle les substrats ont été au préalable absorbés. Le ^{11}C -HCN issu du cyclotron a ensuite été piégé à température ambiante sur la silice. Grâce à cette stratégie

²⁶ Vedejs, E.; Haight, A. R.; Moss, W. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556.

²⁷ Forngren, T.; Samuelsson, L.; Langstrom, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 71

²⁸ Iwata, R.; Ido, T.; Takahashi, T.; Nakanishi, H.; Iida, S. *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, *38*, 97.

les auteurs ont obtenu un excellent piégeage du $[^{11}\text{C}]\text{-HCN}$. Quand la totalité du $[^{11}\text{C}]\text{-HCN}$ est absorbée sur la silice, le réacteur est chauffé de 2 à 5 min à 40°C, puis les radiotraceurs sont directement purifiés sur HPLC. Cette méthode a permis la radiosynthèse de (29) et (30) avec comme rendements radiochimiques respectifs 32 et 85 %.²⁹

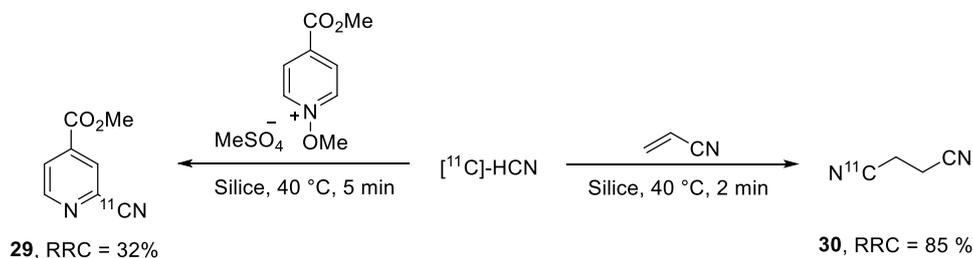


Schéma 16 : Radiosynthèse en phase solide de $[^{11}\text{C}]\text{-radiotracer}$.

Le $[^{11}\text{C}]\text{-HCN}$ a également été utilisé pour la radiosynthèse d'acides aminés par ouverture de cycle aziridine-2-carboxylates,³⁰ mais il peut aussi bien être utilisé pour introduire le groupement $[^{11}\text{C}]\text{-CN}$ sur un halogénure d'aryle via une réaction de cyanation pallado-médiée.³¹ En outre, le $[^{11}\text{C}]\text{-HCN}$ peut facilement être converti en $[^{11}\text{C}]\text{-CuCN}$ pour réagir avec des iodoaryles via réaction de Rosenmund-von Braun (schéma 17).³²

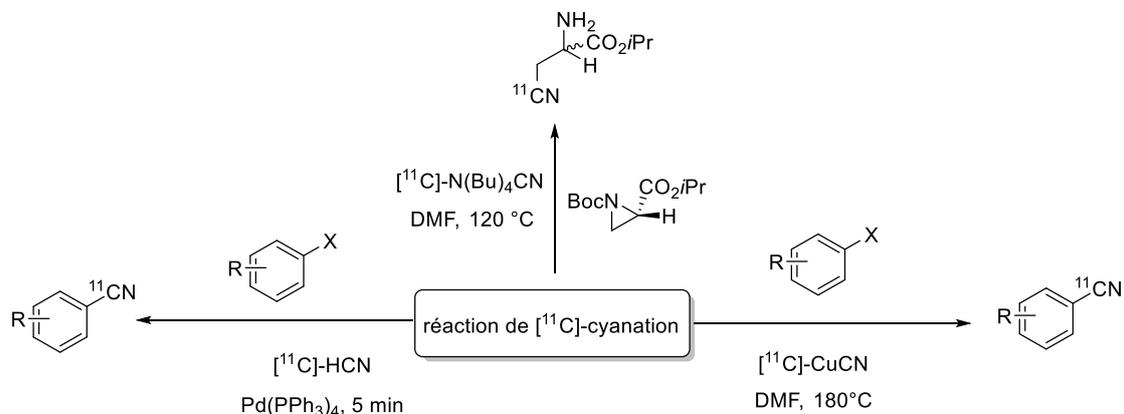


Schéma 17: réactions de $[^{11}\text{C}]\text{-cyanation}$ possibles

Une fois introduit sur la biomolécule, le groupement $[^{11}\text{C}]\text{-cyano}$ peut être converti en plusieurs groupements fonctionnels différents, tels que des acides carboxyliques, des amides, des tétrazoles, des amidines ou encore des guanidines.³³ Ces dernières ont été synthétisées à partir du bromure de $[^{11}\text{C}]\text{-cyanogène}$ en condition ammoniacque supercritique. Pour cela, l'amine est convertie en cyanamide (31) en présence de $[^{11}\text{C}]\text{-BrCN}$, qui est injecté dans un réacteur contenant un fluide

²⁹ Somawardhana, C. W.; Sajjad, M.; Lambrecht, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 5, 370.

³⁰ Gillings, N. M.; Gee, A. D. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, 44, 909.

³¹ Andersson, Y.; Bergstrom, M.; Langstrom, B. *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, 45, 707.

³² Ponchant, M.; Hinnen, F.; Demphel, S.; Crouzel, C. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 755

³³ Jacobson, G. B.; Westerberg, G.; Markides, K. E.; Langstrom, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6868.

d'ammoniaque à haute température et à haute pression, afin de former la guanidine (**32**) correspondante (schéma 18). Les rendements radiochimiques pour la formation de l'intermédiaire [¹¹C]-cyanamide sont meilleurs dans le cas d'amines aliphatiques (70 à 98%), et concernant les anilines, le noyau aromatique doit être activé par des groupements électro-donneurs afin d'obtenir de bons rendements radiochimiques. Cependant, dans la majorité des cas, les rendements radiochimiques de formation des guanidines sont meilleurs pour les amines aromatiques que pour les amines aliphatiques.

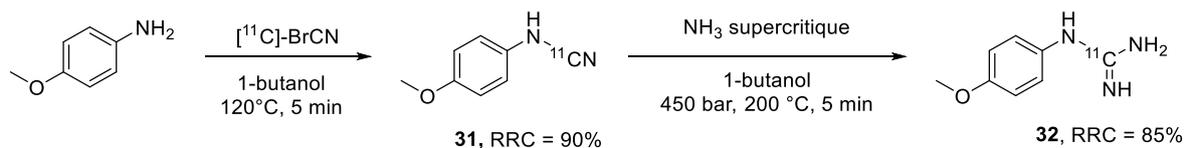


Schéma 18 : synthèse de [¹¹C]-cyano-4-méthoxyphenylecyanamide (**31**) à partir de la *para*-méthoxy-aniline , puis réaction de (**31**) dans les conditions supercritique d'ammoniaque pour former la [¹¹C]-guanidine (**32**).

3) Radiosynthèses utilisant le [¹¹C]-dioxyde de carbone

Le [¹¹C]-dioxyde de carbone est la principale matière première radioactive employée pour la synthèse des [¹¹C]-radiotraceurs actuellement utilisés en imagerie TEP. Ces dernières années, la chimie du [¹¹C]-CO₂ a connu un renouveau,³⁴ en particulier dans l'insertion directe du carbone-11 dans des groupements fonctionnels comme des urées, des carbamates, des oxazolidinones, des acides carboxyliques, des esters, des amides ou encore des méthylamines après réduction simultanée. Les stratégies de fixation classique du [¹¹C]-CO₂ faisant appel à des réactifs organométalliques de type alcalins ou alcalinoterreux en quantité stœchiométrique ont été utilisées pour le marquage de molécules organiques dès le début des années 40 (schéma 19). Après formation de l'intermédiaire carboxylate de magnésium, ce dernier peut être hydrolysé en milieu acide pour mener à la formation d' [¹¹C]-acide carboxylique ;³⁵ ou il peut également être chauffé en présence d'amine conduisant ainsi à la formation de [¹¹C]-amides ;³⁶ cet amide peut ensuite être réduit pour donner des amines tertiaires (schéma 19).³⁷

³⁴ Rotstein, B. H.; Liang, S. H.; Holland, J. P.; Collier, T. L.; Hooker, J. M.; Wilson, A. A.; Vasdev, N. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5621.

³⁵ Buchanan, J. M. Hastings, A. B.; Nesbett, F. B. *J. Biol. Chem.*, **1943**, 150, 413.

³⁶ Aubert, C.; Huard-Perrio C.; Lasne, M.-C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2837.

³⁷ Perrio-Huard, C.; Aubert C.; Lasne, M.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 311.

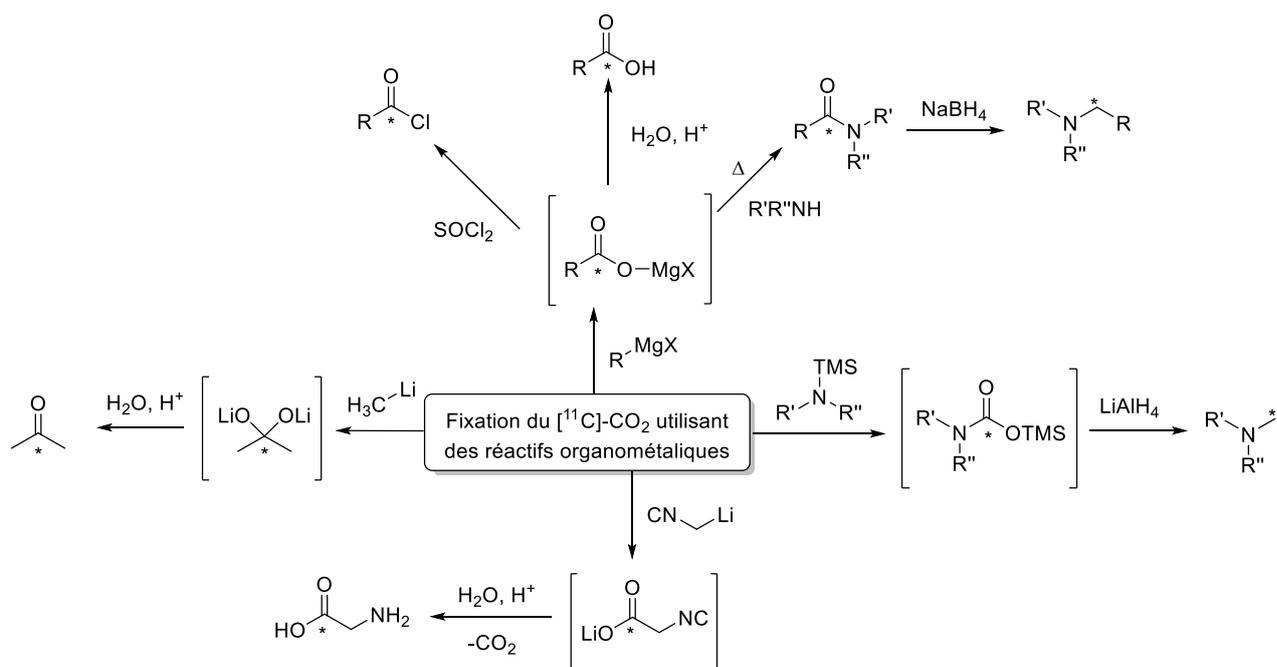


Schéma 19 : Fixation du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ utilisant des réactifs organométalliques.

En présence d'un excès de méthyllithium, le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ est directement transformé en sel de dilithium puis hydrolysé pour conduire à la formation de $[2\text{-}^{11}\text{C}]\text{-acétone}$, un groupement prosthétique utilisé en radiochimie (schéma 19).³⁸ La $[^{11}\text{C}]\text{-glycine}$ a été préparée par la fixation du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ sur un sel de lithium de méthylisocyanate suivi d'une hydrolyse.³⁹ Enfin l'utilisation de silanamines préparées à partir d'hexaméthylidisilazane (HMDS) a permis la radiosynthèse de nombreux $[^{11}\text{C}]\text{-traceurs}$ comme par exemple le tamoxifène.⁴⁰

Grâce à l'élan donné par la « chimie verte » ces 15 dernières années, on a pu assister à l'explosion de nouvelles approches visant à la fixation du CO_2 . Parmi les agents de fixation couramment utilisés en chimie organique, le diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) s'est montré très efficace pour le piégeage du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ à température ambiante et à pression atmosphérique,⁴¹ cependant le 2-tert-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) (schéma 20) est encore plus efficace dans ce domaine.⁴² Cette stratégie a été appliquée avec succès à la synthèse du $[\text{carbonyle-}^{11}\text{C}]\text{-AR-A014418}$ (**59**),⁴³ un inhibiteur de la synthase kinase de glycogène 3β (GSK-3 β), utilisé pour l'imagerie TEP dans le cas de la maladie d'Alzheimer. La radiosynthèse est un enchaînement

³⁸ van der Meij, M.; Carruthers, N. I.; Herscheid, J. D. M.; Jablownowski, J. A.; Leysen, J.E.; Windhorst, A. D. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2003**, 46, 1075.

³⁹ Bolster, J. M.; Vaalburg, W.; Elsinga, Ph. H.; Woldring, M. G.; Wynberg, H. *Appl. Radiat. Isot.*, **1986**, 37, 985

⁴⁰ Ram, S.; Spicer, L. D. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1989**, 27, 662.

⁴¹ Hooker, J. M.; Reibel, A. T.; Hill, S. M.; Schueller, M. J.; Fowler, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 3482.

⁴² Wilson, A. A.; Garcia, A.; Houle S.; Vasdev, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 428.

⁴³ Hicks, J. W.; Wilson, A. A.; Rubie, E. A.; Woodgett, J. R.; Houle S.; Vasdev, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2099.

de réactions rapides automatisées « one-pot » : l'amine (**33**) est convertie en sel de [^{11}C]-carbamate (**34**) en présence de [^{11}C]- CO_2 et de la base de fixation BEMP. Cet intermédiaire (**34**) est ensuite déshydraté en présence de POCl_3 pour conduire à la formation de l' [^{11}C]-isocyanate (**35**) avant de subir l'attaque nucléophile de l'amine aromatique (**36**) (schéma 20). Après seulement 28 minutes, 2,6 GBq (70 mCi) de [^{11}C]-AR-A014418 (**37**) ont été préparés avec un rendement radiochimique non-corrigé de 8,3 % et une radioactivité spécifique de $148 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($4 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$).

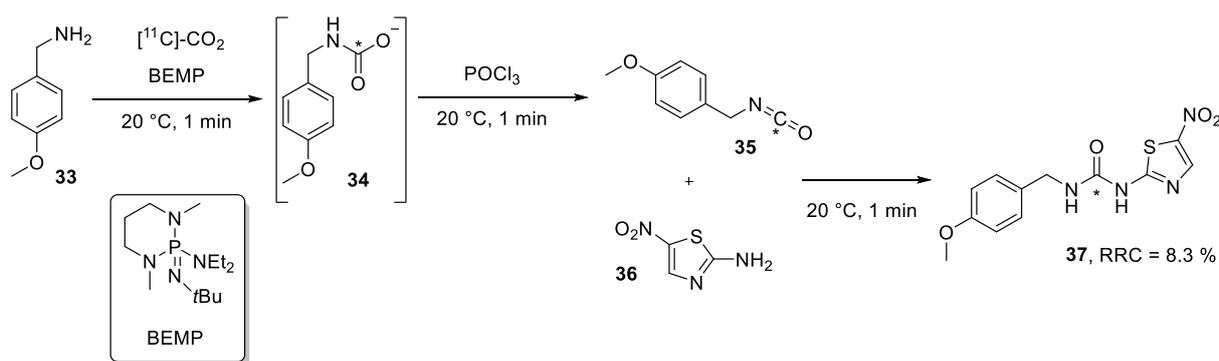


Schéma 20 : Séquence réactionnelle conduisant à la radiosynthèse de [^{11}C]-AR-A014418 (59) et structure du BEMP.

En 2012, l'équipe du Dr. Riss a publié une réaction de [^{11}C]-carboxylation d'ester boronique médié au cuivre (I)⁴⁴ permettant un accès rapide à une variété de d' [^{11}C]-acides carboxyliques, d' [^{11}C]-esters et d' [^{11}C]-amides jusqu'ici seulement accessible *via* l'utilisation de réactif de Grignard ou d'organolithiens. Les auteurs ont employé la TMEDA comme base et ligand du cuivre. De plus, l'utilisation d'une source soluble de fluor (KF , crypt-222) a permis une augmentation spectaculaire du rendement, rendant possible la [^{11}C]-carboxylation d'une grande variété d'ester boronique d'aryle, d'hétéroaryle et de vinyle avec une très bonne tolérance fonctionnelle (groupement halogène, nitro ou carbonyle). Cette stratégie a été étendue à la radiosynthèse de la biomolécule (**41**), connue pour être un ligand des récepteurs d'ocytocine. La séquence de [^{11}C]-carboxylation-amidation « one-pot » est représentée schéma 21.

⁴⁴ Riss, P. J.; Lu, S.; Telu, S.; Aigbirhio, F. I.; Pike, V. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2698.

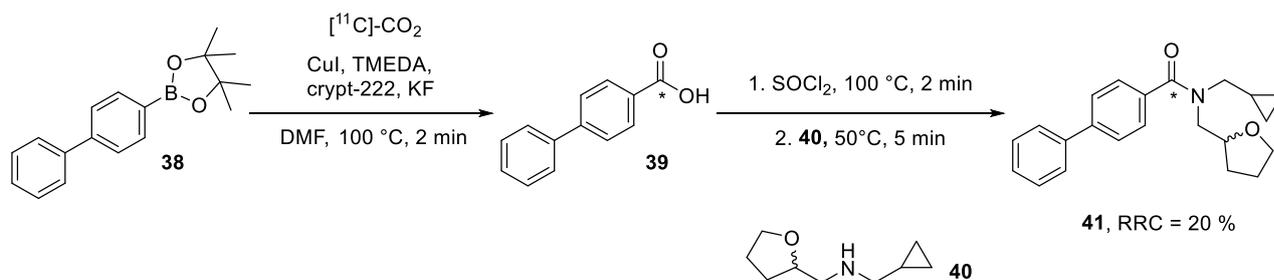


Schéma 21 : $[^{11}\text{C}]$ -Radiosynthèse "one-pot" de (63) un ligand du récepteur d'ocitocine.

L'ester boronique (**38**) est $[^{11}\text{C}]$ -carboxylé en présence d'iodure de cuivre, de TMEDA, de KF et de crypt-222. L'acide $[^{11}\text{C}]$ -carboxylique (**39**) obtenu est ensuite activé en chlorure d' $[^{11}\text{C}]$ -acyle en présence de SOCl_2 , après 2 min l'amine (**40**) est ajoutée au milieu réactionnel afin de conduire à la formation de l' $[^{11}\text{C}]$ -amide (**41**). Ce radiotracer (**41**) est obtenu avec un rendement radiochimique de 20 %, une radiopureté supérieure à 98 % et une radioactivité spécifique de $55,5 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($1,5 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$).

Plus récemment François Liger et coauteurs ont décrit une stratégie audacieuse de $[^{11}\text{C}]$ -méthylation directe d'amines à partir de $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ pour la synthèse de radiotraceurs utilisés en imagerie TEP.⁴⁵ Comme vu précédemment, les traceurs amino- $[^{11}\text{C}]$ -méthylés sont exclusivement synthétisés à partir du $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ ou du $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{OTf}$, cependant ces espèces extrêmement réactives sont souvent utilisées en condition basique strictement anhydre. Ce qui implique bien souvent des étapes de protection-déprotection pour les groupements fonctionnels incompatibles, rallongeant et compliquant ainsi la radiosynthèse. Comme expliqué précédemment (Cf. schéma 19), cette stratégie de $[^{11}\text{C}]$ -méthylation directe a déjà été décrite par le passé, cependant l'utilisation de silanamine et de LiAlH_4 rendait ces conditions peu compatibles avec d'autres groupements fonctionnels tels que des carbonyles. Les auteurs ont utilisés un système catalytique connu, ZnCl_2 , IPr (1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène), PhSiH_3 comme agent réducteur, chauffé à 150 °C dans le diglyme.⁴⁶ Ces conditions ont été appliquées à une grande variété d'amines aromatiques, benzyliques et aliphatiques, ceci avec une bonne tolérance fonctionnelle (alcool, bromo, ester, cyano) et une mono- $[^{11}\text{C}]$ -méthylation sélective des amines primaires. Il a également été observé que l'efficacité de piégeage du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en solution dépendait de la basicité de l'amine : plus l'amine est basique, plus le piégeage est important. Ces conditions optimisées ont été appliquées à la radiosynthèse de $[^{11}\text{C}]\text{-PIB}$ (**43**), un $[^{11}\text{C}]$ -traceur des protéines amyloïde- β , suivie d'une purification

⁴⁵ Liger, F.; Eijsbouts, T.; Cadarossanesaib, F.; Tourvieille, C.; Le Bars, D.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 6434.

⁴⁶ Jacquet, O.; Frogneux, X.; Das Neves Gomes, C.; Cantat, T. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2127.

HPLC et d'une étape de formulation. Ainsi 2,1 GBq (57 mCi) du radiotracteur (**43**) ont été isolés avec un rendement radiochimique de 38% et très bonne pureté chimique et radiochimique (schéma 22).

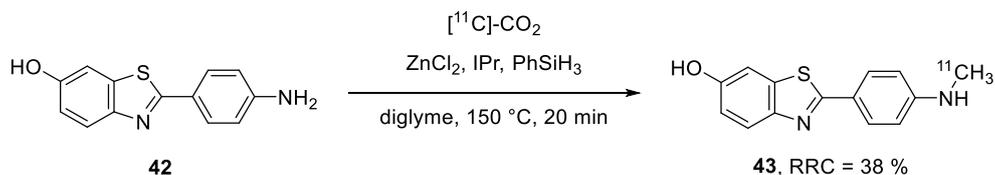


Schéma 22 : Radiosynthèse $[^{11}\text{C}]$ -traceur des protéines amyloïde- β , le $[^{11}\text{C}]$ -PIB (65).

4) Réduction du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

Afin d'élargir le champ des réactions possibles pour l'insertion du carbone-11, différentes méthodes de réduction du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ ont vu le jour. La première méthode de réduction a été développée par Dr. Clark et Dr. Buckingham en 1975.⁴⁷ Le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ était simplement réduit en faisant passer le gaz vecteur issu du cyclotron sur une colonne chargée de zinc en poudre chauffée à $400\text{ }^\circ\text{C}$. Une vingtaine d'années plus tard, Zeisler et coauteurs ont décrit une méthode de réduction utilisant une colonne chargée avec une poudre de molybdène chauffée à $850\text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁸ Malheureusement, dans ces deux cas la réduction du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ n'est pas totale et peu reproductible, ce qui nécessite l'utilisation d'un piège d'ascarite afin de fixer les traces de $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ résiduelles présentes dans le gaz vecteur.

Au cours de l'année 2015, deux publications sont sorties à quelques mois d'intervalle et décrivent toutes les deux la même stratégie innovante car rapide, efficace et moins coûteuse de réduction du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ *via* formation d'un intermédiaire acide sila- $[^{11}\text{C}]\text{-carboxylique}$.^{49,50} Cette stratégie est l'application directe « à chaud » du système double-chambre développé par l'équipe du Pr. Skrydstrup (détaillé dans le chapitre suivant). Cette conversion homogène de $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ vers le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ est effectuée à température ambiante en utilisant des réactifs simples et commerciaux et un équipement peu coûteux (figure 3).

⁴⁷ Clark, J. C. Buckingham, P. D. *Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use*, Butterworths, London. **1975**, 231

⁴⁸ Zeisler, S. K. Nader, M.; Theobald, A.; Oberdorfer, F. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 1091.

⁴⁹ Nordeman, P.; Friis, S. D.; Andersen, T. L.; Audrain, H.; Larhed, M.; Skrydstrup, T.; Antoni, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 17601.

⁵⁰ Taddei, C.; Bongarzone, S.; Dheere, A. K. H.; Gee, A. D. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11795.

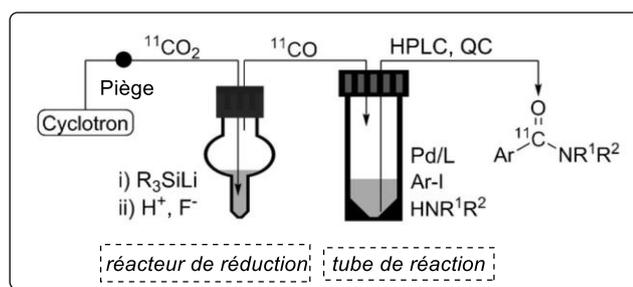


Figure 3 : Description schématique du système double-réacteur utilisé par l'équipe du Pr. Skrydstrup.

Dans la première chambre (réacteur de réduction), le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ est piégé par le diphenyl-*tert*butylsilyllithien ($\text{Ph}_2t\text{BuSiLi}$) puis protoné par HCl pour former l'intermédiaire acide sila- $[^{11}\text{C}]\text{-carboxylique}$, ceci avec une très bonne efficacité de piégeage (>99%). Ensuite, une solution de TBAF dans le THF (1M) est ajoutée, ceci conduisant à un relargage total du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ en seulement une minute. Le gaz radioactif est ensuite facilement transféré avec une très faible dilution dans la vial de réaction grâce à un léger flux d'hélium. Les auteurs ont ensuite comparé l'efficacité de cette méthode par rapport à la méthode de réduction au zinc²⁸ classiquement utilisée pour la production de $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ (figure 4).

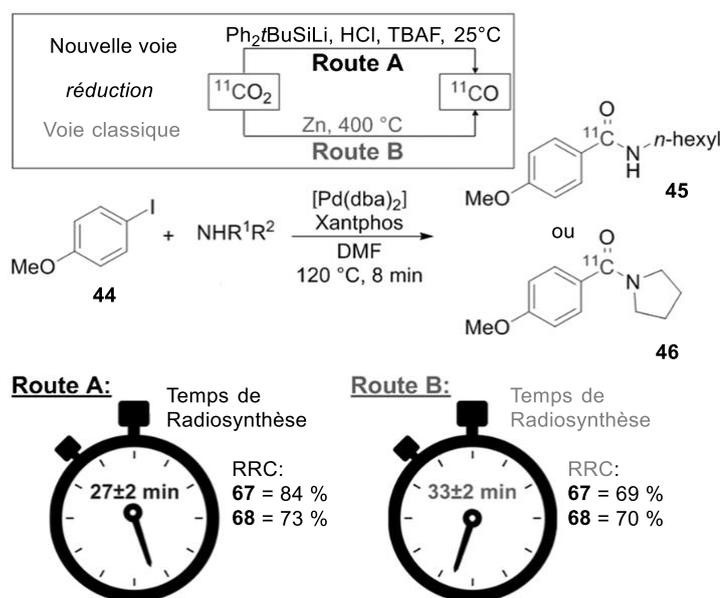


Figure 4 : Comparaison des deux méthodes de réduction pour la production du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

Pour cela, deux molécules radiomarquées au carbone-11 ont été produites suivant les deux types de réduction : dans les deux cas, les radiosynthèses utilisant la voie de réduction « A » se sont avérées plus rapides et ont permis d'isoler les molécules (45) et (46) avec des rendements radiochimiques supérieurs aux rendements obtenus par la voie classique de réduction. Cette méthodologie a été appliquée à la radiosynthèse d'une grande variété de traceurs, et a été reproduite dans deux centres de médecine nucléaire différents (Aarhus et Uppsala), montrant ainsi sa fiabilité et sa robustesse.

5) Réaction de [¹¹C]-carbonylation

L'intérêt des radiochimistes pour la chimie du [¹¹C]-CO ne cesse de croître, cela grâce à la multitude de fonctions carbonylées accessibles par réactions de carbonylation. La carbonylation pallado-médiée est la méthode de carbonylation la plus utilisée. Elle a été largement développée par le groupe de Långström pour le marquage d'une variété de biomolécules portant des fonctions acides carboxyliques, esters, lactones, imides, cétones, amides, hydrazines et acrylamides (schéma 23).

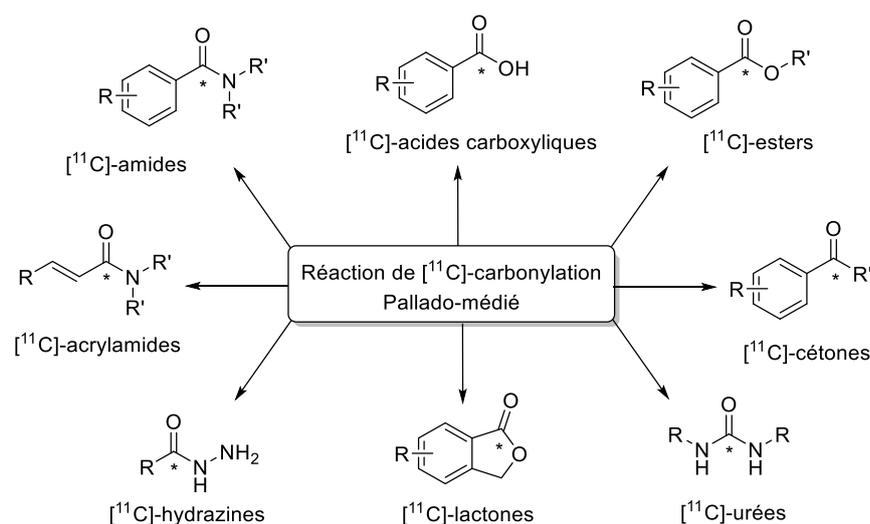


Schéma 23 : molécules [¹¹C]-carbonylées accessibles par réaction de [¹¹C]-carbonylation pallado-médiée.

Les couplages de carbonylation pallado-catalysée suivent un cycle catalytique comprenant trois étapes clés : l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium(0), puis insertion-migration du monoxyde de carbone pour former le complexe acyle-palladium, enfin l'attaque du nucléophile / l'élimination réductrice formant le produit de carbonylation (figure 5). Chacune de ces trois étapes peut devenir limitante en fonction des substrats et/ou des conditions de réaction. Par exemple, l'étape d'addition oxydante est sensible aux effets stériques et électroniques, la réaction est plus facile avec des substrats iodés que bromés ou encore moins facile pour les chlorés. L'étape d'élimination réductrice est dépendante de la nature du nucléophile ; plus fort est le nucléophile, plus la réaction est rapide, les amines aliphatiques réagissent alors plus vite que les anilines ou que les alcools, cependant les processus intramoléculaires sont favorisés thermodynamiquement.⁵¹

⁵¹ Kealey, S.; Gee, A.; Miller, P. W. *J. Label Compd. Radiopharm* **2014**, *57*, 195.

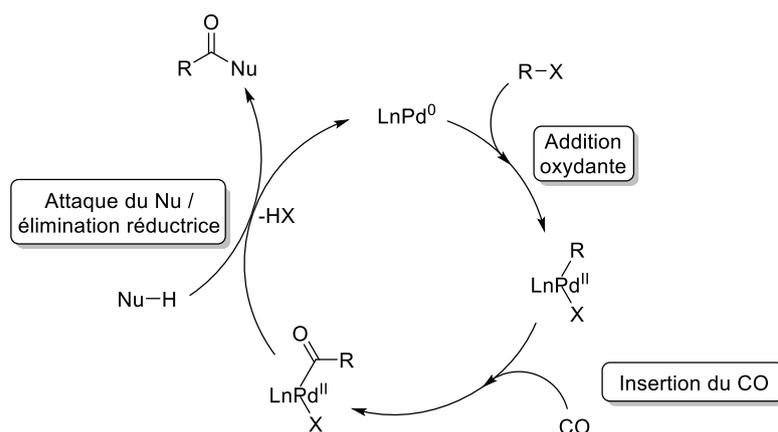


Figure 5 : Cycle catalytique d'une réaction de carbonylation pallado-catalysée.

Le choix du catalyseur influence profondément le rendement, la vitesse et la sélectivité de la réaction. La pression est un paramètre clé, en effet afin de contourner la pauvre solubilité du CO dans les solvants organiques,⁴⁸ une élévation de celle-ci permet de favoriser son insertion, conduisant à une accélération de la réaction et une augmentation de son rendement. Ce problème est encore plus marquant lors de l'utilisation du [¹¹C]-CO, de par les faibles quantités générées, la pression partielle exercée par le [¹¹C]-CO est extrêmement faible. Il est bien souvent nécessaire de préconcentrer le [¹¹C]-CO dans un volume suffisamment petit (~ 1 ml) afin de rendre la méthodologie de marquage viable. Pour cela, le flux de [¹¹C]-CO/gaz inerte passe sur un solide poreux (silice ou tamis moléculaire) refroidi à très basse température, celui-ci sera réchauffé dans un second temps afin de relarguer le [¹¹C]-CO dans un plus petit volume de gaz. Actuellement, de nombreuses innovations techniques et chimiques ont été développées dans le but d'améliorer l'efficacité de piégeage du [¹¹C]-CO dans le mélange réactionnel.

L'une des voies les plus évidentes, déjà mentionnée, pour augmenter la réactivité du [¹¹C]-CO, est d'augmenter la pression afin de faciliter la coordination du CO sur le métal. Les systèmes haute pression appelés « réacteurs micro-autoclaves » utilisent une pompe HPLC pour générer une haute pression partielle en [¹¹C]-CO. Ces systèmes de [¹¹C]-carbonylation en autoclave ont été utilisés pour la préparation d'une grande variété de radiotraceurs [¹¹C]-carbonylés : cétones, esters, amides, imides, acides carboxyliques et urées.⁵² Récemment le groupe de Långström a démontré l'efficacité de cette méthode pour la synthèse d'une librairie d'acrylamides [¹¹C]-carbonylés, biomarqueurs des récepteurs d'hormones de croissance épidermique (schéma 24).⁵³

⁵² Langstom, B.; Itsenko, O.; Rahman, O. J. *Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 794

⁵³ Aberg, O.; Langstrom, B. J. *Label. Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 477.

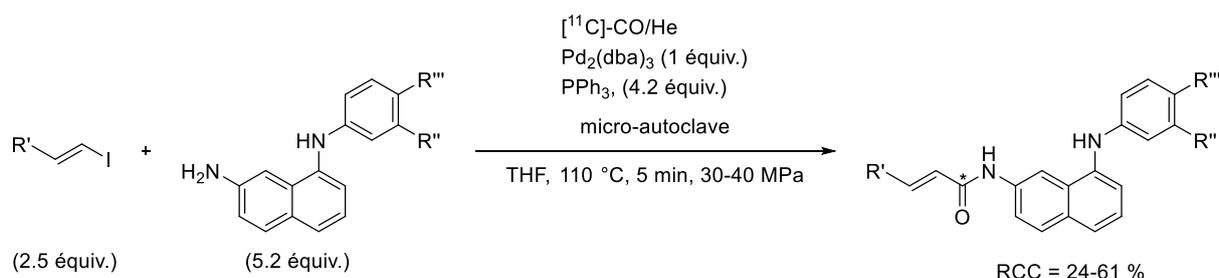


Schéma 24 : Synthèse d'une librairie d'acrylamides $[^{11}\text{C}]$ -carbonylés, radiotraceurs pour l'imagerie des récepteurs d'hormones de croissance épidermique.

Le complexe de palladium actif est formé *in situ* en mélangeant le tris-(dibenzylidèneacétone)-dipalladium(0) avec la triphénylphosphine, puis l'iodure de vinyle est ajouté afin de préformer le complexe palladium (II) issu de l'addition oxydante. Enfin l'amine nucléophile est ajoutée juste avant l'injection du mélange réactionnel dans le « réacteur micro-autoclave » préchargé avec une atmosphère de $[^{11}\text{C}]\text{-CO/He}$. Dans ces conditions optimisées, les acrylamides sont isolés avec de bons rendements radiochimiques allant de 24 à 61 % et une très bonne radioactivité spécifique ($60 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$).

L'une des autres stratégies possible pour augmenter la solubilité du monoxyde de carbone est l'utilisation d'un piègeur chimique : celui-ci va capter le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ dans le gaz vecteur, le préconcentrant ainsi en solution, puis, dans certaines conditions chimiques ou de température, va relarguer le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$. Actuellement, deux systèmes ont été décrit. En 2004, une solution du complexe de tétrahydrofurane-borane ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) a été utilisée pour piéger le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ à température ambiante sous forme d'un adduit de borane $\text{BH}_3 \cdot [^{11}\text{C}]\text{-CO}$ (schéma 25).⁵⁴

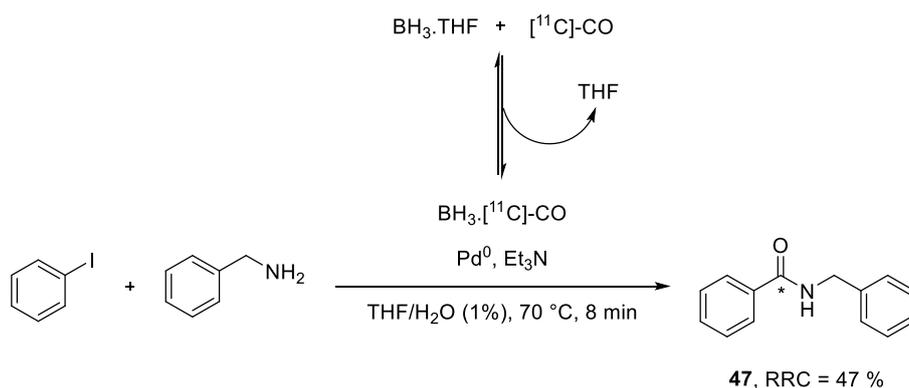


Schéma 25 : Synthèse de **47** par carbonylation pallado-médiée utilisant l'adduit $\text{BH}_3 \cdot [^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

Ce processus est effectué simplement en faisant passer le gaz $[^{11}\text{C}]\text{-CO/He}$ dans une solution de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Dû à ces propriétés d'acide de Lewis, le borane accepte le doublet du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$, conduisant à la formation de l'adduit, piégeant ainsi la quasi-totalité du monoxyde de carbone issu du gaz vecteur

⁵⁴ Audrain, H.; Martarello, L.; Gee, A.; Bender, D. *Chem. Commun.* **2004**, 558.

(>90%). Le complexe de palladium, le iodoaryle et l'amine sont ensuite ajoutés, conduisant à la formation de l'amide (**47**) avec un rendement radiochimique correct.

Plus récemment, le complexe de cuivre « scorpionate »⁵⁵ c'est révélé plus efficace que le $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ comme piègeur de ^{11}C -CO, en montrant un meilleur captage suivi d'un relargage plus efficace du monoxyde de carbone. L'utilisation du tris(3,5pyrazole)borate (Tp^*) comme ligand tridentate, impose une géométrie pyramidale base triangulaire au cuivre (I), permettant de libérer une orbitale pour la complexation avec le ^{11}C -CO. Les groupements méthyles sur les cycles pyrazoles améliorent le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale d du cuivre et l'orbitale π^* du CO, ce qui stabilise le complexe et améliore sa solubilité dans les solvants organiques. Une solution de CuCl et $\text{K}[\text{Tp}^*]$ (**48**) dans le THF permet de piéger 96 % du ^{11}C -CO circulant dans le gaz vecteur. En présence de PPh_3 (bien meilleur ligand donneur), le complexe (**49**) relargue la totalité du ^{11}C -CO en seulement une minute (schéma 26).

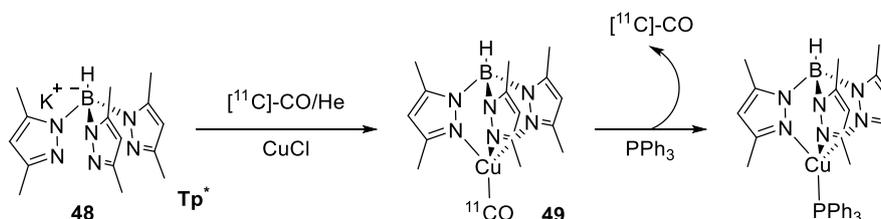


Schéma 26 : Piégeage du ^{11}C -CO via formation du complexe (**48**), puis relargage du ^{11}C -CO par ajout de PPh_3 .

Ce système a été appliqué à la synthèse du radiotracer ^{11}C -MK-0233,⁵⁶ un ligand du récepteur Y5 de neuropeptide Y, via l'utilisation d'un réacteur classique basse pression ou via un réacteur microfluidique. Grâce à cette méthode, les auteurs ont produit 1,5 GBq du radiotracer (**51**) obtenu avec une radioactivité spécifique de $100 \text{ GBq}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ et avec une radiopureté supérieure à 99%. Une dose injectable est obtenue seulement 27 minutes après la fin du bombardement.

⁵⁵ Kealey, S.; Miller, P. W.; Long, N. J.; Plisson, C.; Martarello, L.; Gee, A. D. *Chem. Commun.* **2009**, 3696.

⁵⁶ Kealey, S.; Plisson, C.; Collier, T. L.; Long, N. L.; Husbands, S. M.; Martarello, L.; Gee, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3313.

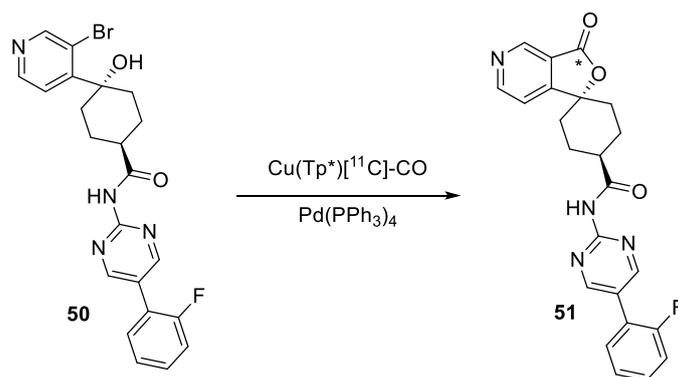


Schéma 27 : Synthèse du radiotracteur $[^{11}\text{C}]$ -MK-0233 (**51**) via alkoxy- $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation intramoléculaire pallado-médiée utilisant le système « cuivre scopionate » comme piègeur de $[^{11}\text{C}]$ -CO.

En 2013, Dahl *et al.*⁵⁷ ont étudié les effets du choix de la source de palladium et du ligand sur le rendement radiochimique d'une réaction de $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation, ainsi que sur l'efficacité de piégeage du $[^{11}\text{C}]$ -CO en solution à pression atmosphérique, ceci en l'absence d'agent de piégeage. Il a été découvert que l'efficacité de piégeage du $[^{11}\text{C}]$ -CO était dépendante du système palladium-ligand utilisé. Lors de l'optimisation des conditions expérimentales pour la réaction de $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation entre l'iodobenzène et la benzylamine, 12 phosphines différentes ont été testées comme ligand. Le Xantphos a montré une excellente efficacité de piégeage du $[^{11}\text{C}]$ -CO (>99%), conduisant à l'obtention de la N-benzylebenzamide $[^{11}\text{C}]$ -carbonylée correspondante avec un rendement radiochimique de 98% et une radiopureté de 99%. Concernant le solvant, il a très peu d'influence sur l'efficacité de piégeage, cependant le THF à haute température s'est montré légèrement plus efficace. Cette méthode a permis d'isoler 4,17 GBq du $[^{11}\text{C}]$ -radiotracteur (**54**) (schéma 28).

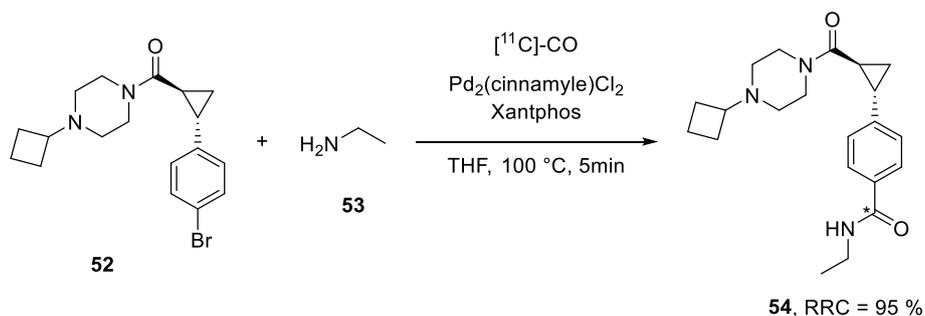


Schéma 28 : Radiosynthèse de (**54**), un ligand des récepteurs histaminiques de type-3.

L'une des possibilités pour améliorer le passage du $[^{11}\text{C}]$ -CO de la phase gazeuse à la phase liquide est l'utilisation de réacteurs microfluidiques ou de réacteurs conditionnés avec un solide. Les réacteurs microfluidiques sont très populaires auprès des radiochimistes, car les dimensions de leurs tunnels sont idéales pour l'échelle de production d'un radiotracteur. La pression, le débit de la phase liquide et

⁵⁷ Dahl, K.; Schou, M.; Amini, N.; Halldin, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1228.

le débit de la phase gazeuse sont des paramètres très importants, ils influent le régime d'écoulement. Lors d'un écoulement de type segmenté (schéma 29), le rapport « surface / volume » est maximum, ce qui permet un mélange et un contrôle de la température très efficaces.

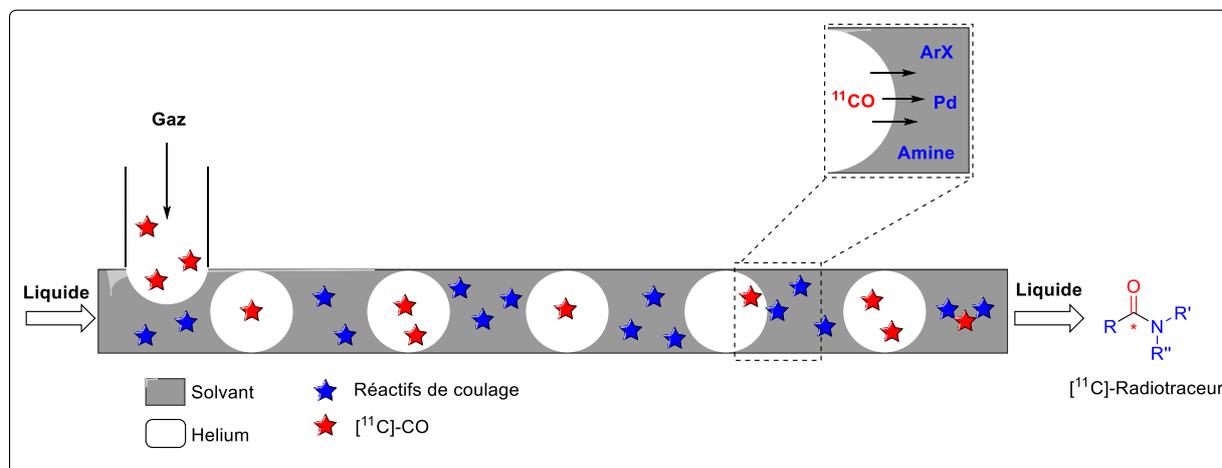


Schéma 29 : Principe d'un réacteur microfluidique appliqué à la synthèse de [carbonyle- ^{11}C]-radiotraceurs et illustration d'un écoulement segmenté.

En 2011, Dr Miller et co-auteurs ont fabriqué un réacteur microfluidique en verre pour effectuer une série de réaction d' ^{11}C -aminocarbonylation.⁵⁸ Ce réacteur est constitué d'un serpentin de 5m de long possédant une entrée pour le gaz vecteur (^{11}C -CO/He) et une autre pour les réactifs en solution (figure 6).



Figure 6 : Réacteur microfluidique utilisé par Dr Miller et al pour les réactions d' ^{11}C -aminocarbonylation.

En fixant le temps de résidence à environ 2 minutes, les auteurs ont obtenu un écoulement en régime annulaire. Ceci a permis le radiomarquage d'une série de composés simples afin de montrer l'utilité et le formidable potentiel de cette technique pour la synthèse de ^{11}C -radiotraceurs.

Récemment, cette méthode a été appliquée par l'équipe de K. Dahl⁵⁹ pour la synthèse de nombreux radiotraceurs ^{11}C -carbonylés. Leur système est constitué d'un mélangeur en T qui permet

⁵⁸ Miller, P. W.; Audrain, H.; Bender, D.; deMello, A. J.; Gee, A. D.; Long, N. J.; Vilar, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 460.

⁵⁹ Dahl, K.; Schou, M.; Ulin, J.; Sjöberg, C.-O.; Farde, L.; Halldin, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88886.

l'écoulement annulaire, un réacteur en silice fondue de 5 m de long et de 200 μm de diamètre chauffé dans un bain d'huile et connecté à un régulateur de pression. La solution contenant les réactifs de couplage pré-mélangés (Pd, ligand, halogénure d'aryle, amine et THF) est injectée dans le mélangeur grâce à un pousse-seringue (schéma 30).

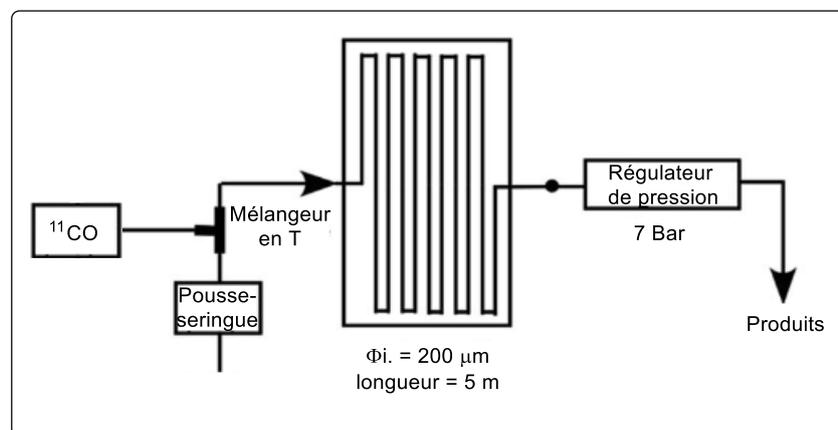


Schéma 30 : Diagramme du système microfluidique utilisé par K. Dahl

L'efficacité de ce système a été démontrée par la synthèse de douze molécules marquées différentes, y compris le FLB 457 [^{11}C]-carbonylés, un analogue du Raclopride, obtenu avec un rendement radiochimique de 61 % (schéma 31).

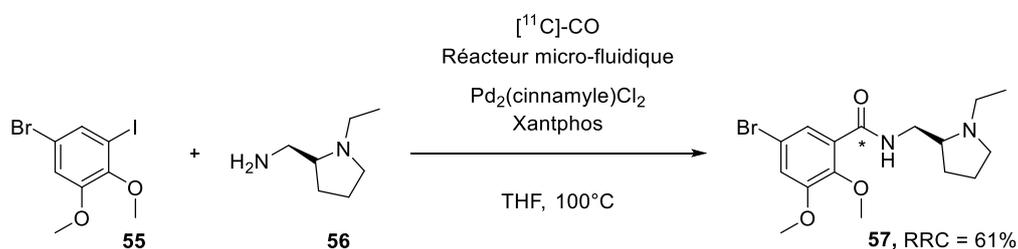


Schéma 31 : Radiosynthèse du FLB 457 [^{11}C]-carbonylés (57) via réacteur microfluidique.

La formation d'amides carbonylés- ^{11}C par réaction de ^{11}C -carbonylation pallado-médiée pour la formation d'amides ^{11}C -carbonylés à pression normale a aussi été effectuée en utilisant un réacteur microtube conditionné avec un catalyseur au palladium supporté.⁶⁰ Ce réacteur est simplement préparé en chargeant un tube de téflon standard ($\phi = 1 \text{ mm}$) avec de la silice fonctionnalisée par des complexes de palladium (schéma 32). Ce système à interfaces liquide/gaz/solide offre de nombreux avantages, comme l'augmentation de la surface de contact entre la phase gazeuse et la phase liquide à pression atmosphérique. De plus, le taux faible de lixiviation du complexe de palladium permet de simplifier et d'accélérer grandement la purification ainsi que le recyclage de ce réacteur microtube

⁶⁰ Miller, P. W.; Long, N. J.; de Mello, A. J.; Vilar, R.; Audrain, H.; Bender, D.; Passchier, J.; Gee, A. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 2875.

pour plusieurs $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation pallado-médiées. Ce système a permis la radiosynthèse de quatre amides $[^{11}\text{C}]$ -carbonylés en un temps très court (6 min) avec des rendements radiochimiques allant de 33 à 79 % (schéma 32).

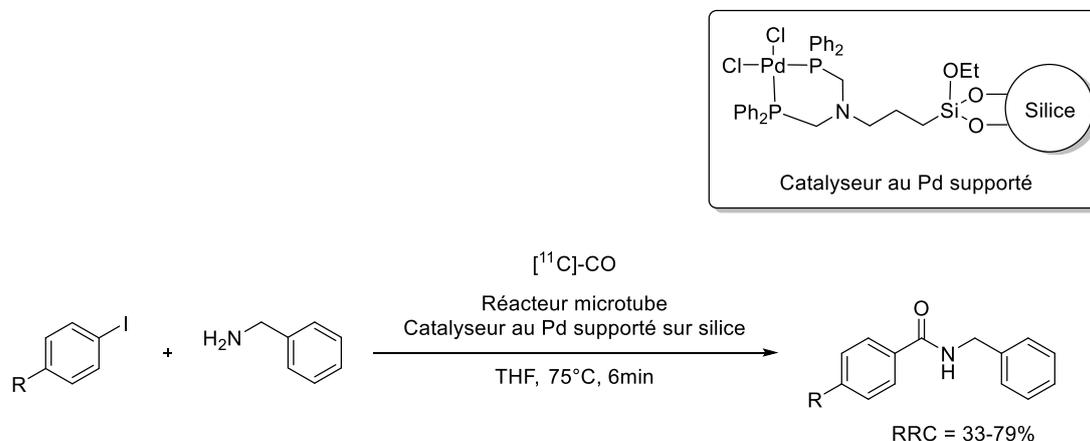


Schéma 32 : Synthèse d'une série de N-benzylebenzamidés $[^{11}\text{C}]$ -carbonylés par carbonylation pallado-médiée dans un réacteur microtube R = H, CF_3 , CN, OCH_3 contenant un catalyseur supporté.

En 2015, Skrydstrup *et al*⁶¹ et co-auteurs ont décrit l'utilisation de complexes de palladium résultants de l'addition oxydante d'halogénure d'aryle comme réactifs stoechiométriques pour la synthèse de radiotraceurs $[^{11}\text{C}]$ -carbonylés via la réaction de carbonylation. Lors d'une réaction classique de carbonylation pallado-médiée, l'halogénure d'aryle est engagé dans une succession de plusieurs étapes réactionnelles avant de terminer le cycle catalytique. Il arrive que l'addition oxydante soit fortement ralentie dû à des effets stériques ou électroniques défavorables du substrat, ceci conduit inexorablement à une chute de rendement radiochimique lors du radiomarquage de certaines biomolécules plus sophistiquées. Afin de contourner ce problème, il a été envisagé d'utiliser les complexes préformés $(\text{Aryle})\text{Pd}(\text{X})\text{L}_n$ issue de l'addition oxydante. Cette stratégie permet également d'éliminer l'étape de formation de l'espèce catalytique active de palladium via l'échange de ligand (schéma 33).

⁶¹ Andersen, T. L.; Friis, S. D.; Audrain, H.; Nordeman, P.; Antoni, G.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1548.

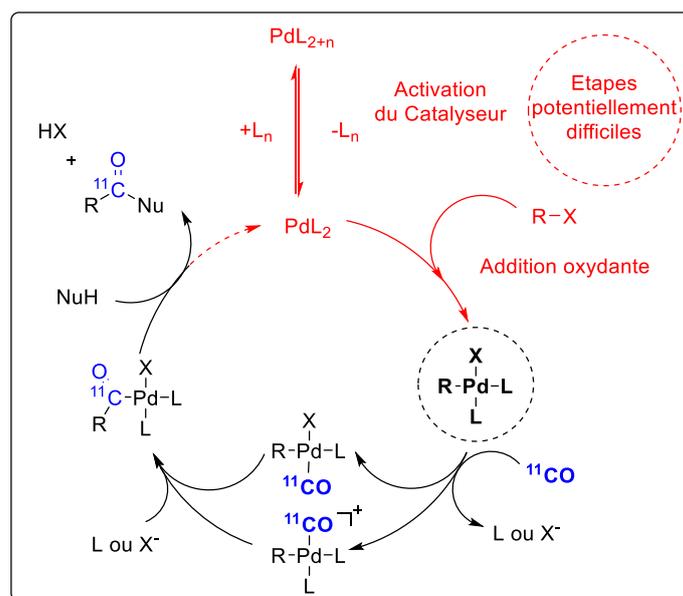


Schéma 33 : Les avantages de l'utilisation des complexes palladiums préformés en radiomarquage.

Cette méthode a été appliquée à la première synthèse du radiotracer raclopride [^{11}C]-carbonylé. Les auteurs ont synthétisé le complexe d'aryle palladium (**59**), par addition oxydante du complexe de palladium Pd(XantPhos) (**0**) formé *in situ* à partir du Pd(dba) $_2$ et du XantPhos, sur l'iodoaryle (**58**). Ce complexe (**59**) est ensuite mis en suspension dans le dioxane (29 mM) en présence de l'amine (**60**) et du [^{11}C]-CO. Après 10 min à 90°C, le [^{11}C]-raclopride (**61**) est obtenu avec un rendement radiochimique de 57 % et une radiopureté de 94 % (schéma 34).

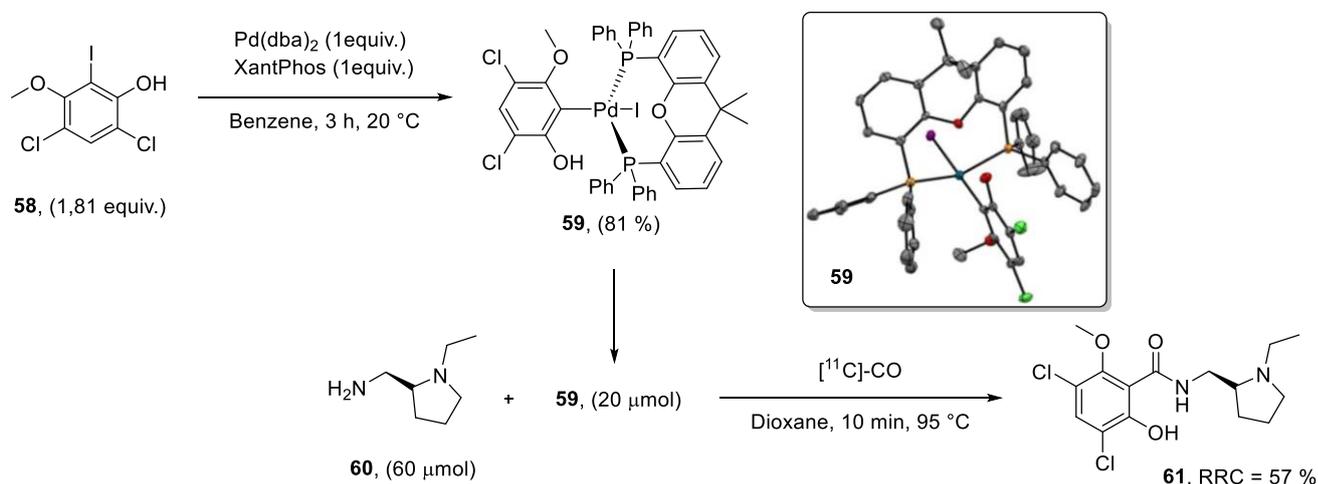


Schéma 34 : Synthèse du Complexe d'addition oxydante (**59**) suivie de la radiosynthèse du raclopride [^{11}C]-carbonylé.

Les réactions de [^{11}C]-carbonylation médiées au rhodium se présentent comme une voie alternative pour l'introduction de [^{11}C]-CO au sein d'une biomolécule. Ces dernières sont utilisées pour

coupler un azoture avec une amine ou un alcool conduisant à la formation de malonates,⁶² d'hydroxyurées,⁶³ de carbamates, ou encore de diphénylurées (schéma 35).⁶⁴

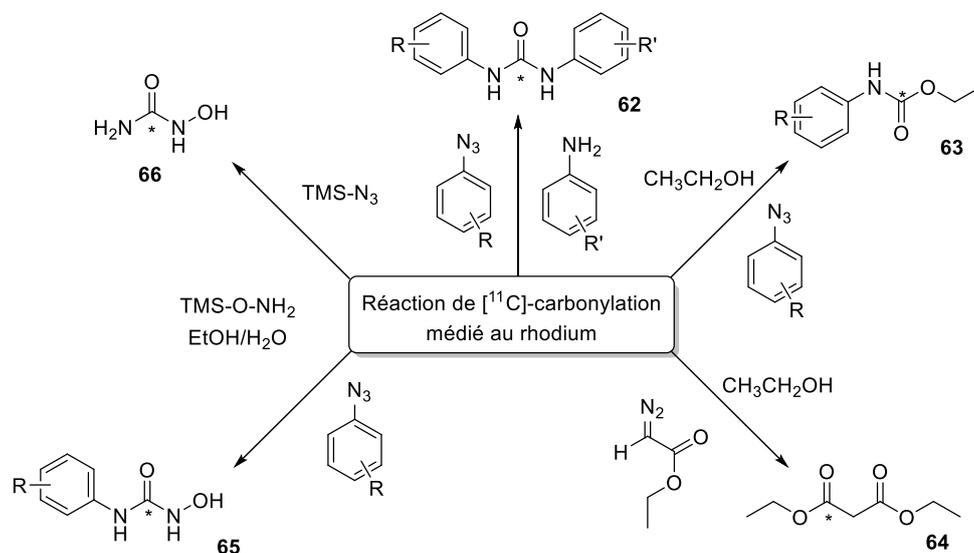


Schéma 35 : Molécules $[^{11}\text{C}]$ -carbonylées accessibles par réaction de $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation médiée au rhodium.

Ces réactions sont réalisées dans un réacteur micro-autoclave pressurisé sous atmosphère de $[^{11}\text{C}]$ -CO/He, dans lequel sont injectés le catalyseur au Rhodium ($\text{RhCl}(\text{cod})$ + Phosphine) et l'azoture suivis de l'ajout de l'amine ou de l'alcool nucléophile. Concernant ces couplages, le mécanisme suivant a été proposé : formation du complexe rhodium-nitrène à partir de l'azoture, puis insertion du $[^{11}\text{C}]$ -CO pour conduire à la formation de l'intermédiaire complexe rhodium- $[^{11}\text{C}]$ -isocyanate (**67**) ou $[^{11}\text{C}]$ -isocyanate (**68**), lequel va subir l'attaque du nucléophile pour conduire à la formation du $[^{11}\text{C}]$ -carbamate ou de la $[^{11}\text{C}]$ -urée correspondante (schéma 36). Dans le cas de la synthèse de $[^{11}\text{C}]$ -malonates, un diazo est utilisé à la place de l'azoture, afin de former un intermédiaire $[^{11}\text{C}]$ -cétène. La principale limitation de cette stratégie est qu'elle nécessite l'utilisation de diazo ou d'azoture, ce qui limite son champ d'application en imagerie TEP.

⁶² Barletta, J.; Karimi, F.; Doi, H.; Langstrom, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 801.

⁶³ Barletta, J.; Karimi, F.; Langstrom, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 429.

⁶⁴ Doi, H. ; Barletta, J. ; Suzuki, M. ; Noyori, R. ; Watanabe, Y.; Langstrom, B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3063.

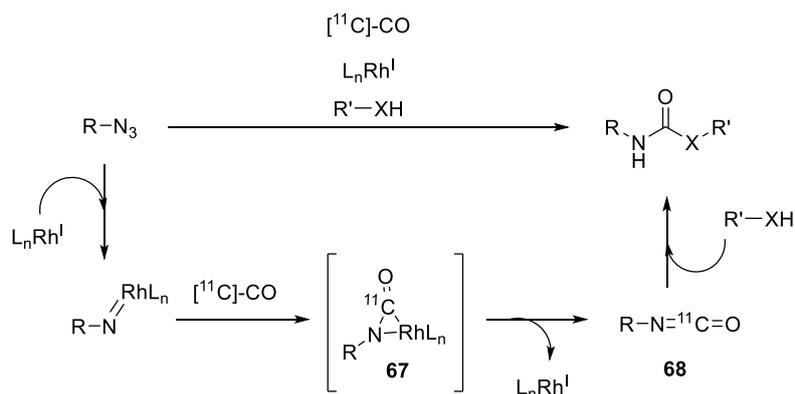


Schéma 36 : Mécanisme proposé pour la réaction de [¹¹C]-carbonylation médiée au rhodium (I).

Les réactions de [¹¹C]-carbonylation radicalaires photo-induites ont récemment fait leur entrée dans la course, en permettant la radiosynthèse d' [¹¹C]-acide carboxylique,⁶⁵ d' [¹¹C]-esters⁶⁶ ou d' [¹¹C]-amines⁶⁷ aliphatiques (schéma 37). Contrairement aux réactions de [¹¹C]-carbonylation pallado-médiées, lesquelles se limitent aux halogénures d'aryle ou de benzyle à cause des problèmes de β-élimination d'hydrure, la voie photo-induite permet d'introduire le [¹¹C]-CO sur des molécules aliphatiques. Ces réactions de [¹¹C]-carbonylations radicalaires photo-induites sont effectuées dans des micro-autoclaves modifiés et équipés d'une fenêtre en saphir permettant l'irradiation UV.⁶²

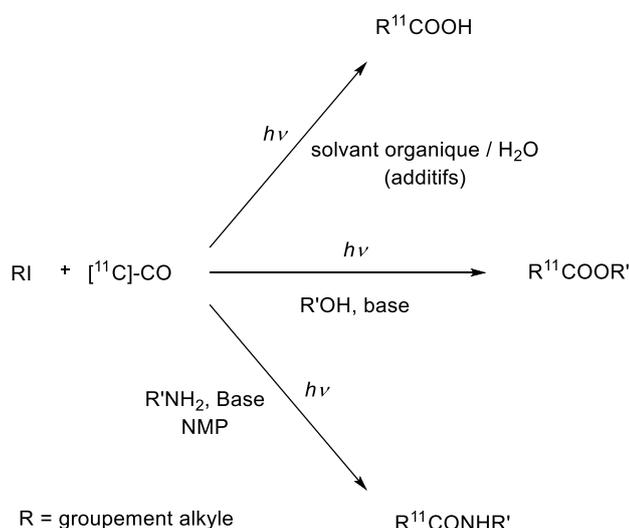


Schéma 37 : Synthèse d' [¹¹C]-acide carboxylique, d' [¹¹C]-esters ou d' [¹¹C]-amines aliphatique par réaction de [¹¹C]-carbonylation radicalaire photo-induite.

Les [¹¹C]-acides carboxyliques, [¹¹C]-esters et [¹¹C]-amines sont préparés à partir d'un mélange d'iodure d'alkyle, d'initiateur et d'un nucléophile (eau, alcool, amine), pressurisé sous une atmosphère de [¹¹C]-CO à 40 Mpa puis irradié entre 280 et 400 nm. Afin de limiter la formation de sous-produits,

⁶⁵ Itsenko, O.; Langstrom, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2244.

⁶⁶ Itsenko, O.; Norberg, D.; Rasmussen, T.; Langstrom, B.; Chatgililoglu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9020.

⁶⁷ Itsenko, O.; Kihlberg, T.; Langstrom, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4356.

la réaction doit être réalisée dans un solvant très polaire, lequel stabilise le radical $[^{11}\text{C}]$ -acyle et facilite l'étape d'acylation.

III) Développement et application de précurseurs de monoxyde de carbone et leur utilisation en système double-chambre.

Bien souvent, la mise au point et l'optimisation des conditions de marquage d'un nouveau radiotraceur se fait en utilisant l'isotope non-radioactif de l'élément, comme par exemple le carbone-12 ou le carbone-13 dans le cas du carbone-11 : on parle alors de « condition à froid ». Afin de permettre un transfert optimal des conditions développées à froid vers le marquage à chaud, il est crucial que les conditions opératoires (pression partielle du radioprécurseur, température, temps...) soient les plus proches possibles des conditions imposées par la radiosynthèse. Comme illustré dans la partie précédente, les réactions de $[^{11}\text{C}]$ -carbonylation pallado-médiées imposent l'utilisation du $[^{11}\text{C}]$ -monoxyde de carbone en très faible quantité et donc avec une faible pression partielle.

L'utilisation de ce gaz toxique et explosif nécessite des conditions de sécurité particulière et le large excès classiquement utilisé peu rendre difficile le transfert des conditions pour le « chaud ». Des systèmes de génération à partir de précurseurs ont ainsi été développés au cours des dernières années afin de s'affranchir de ces conditions.⁶⁸ L'équipe du Pr. Skrydstrup a en particulier développé un système inédit permettant la génération *ex situ* du monoxyde de carbone puis son incorporation dans une molécule organique *via* réaction de carbonylation palladocatalysée.⁶⁹

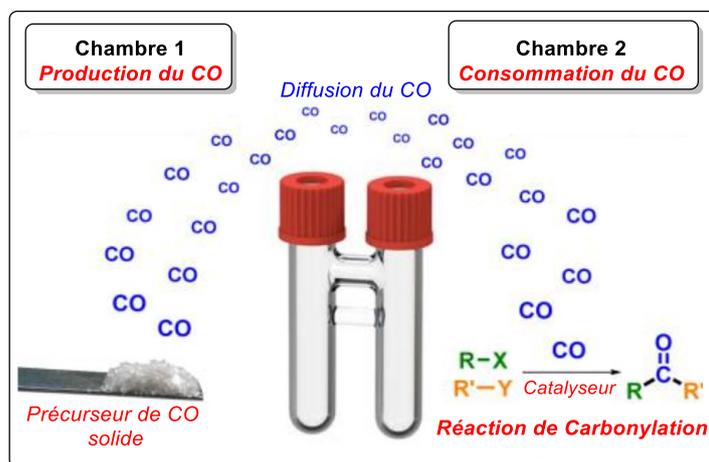


Figure 7 : Principe du système double-chambre.

⁶⁸ (a) Roberts, B.; Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Luker, T.; Stocks, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4280. (b) Schareina, T.; Zapf, A.; Cotte; Gotta, M.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1205. (c) Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580.

⁶⁹ (a) Hermange, P.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Bjerglund, K.; Lupp, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061. (b) Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594.

Ce réacteur est constitué de deux enceintes séparées partageant la même atmosphère : la première chambre est le lieu de la génération du CO *via* décarbonylation du précurseur solide, tandis que la deuxième chambre est le lieu de la carbonylation où sont confinés les réactifs et le catalyseur (figure 7). Le design simple mais efficace du « système double-chambre » permet de faciliter et de simplifier la purification des réactions de carbonylation, car le milieu réactionnel n'est pas pollué par les sous-produits formés lors de la génération du CO, et permet surtout d'effectuer les réactions de carbonylation sous faible pression de CO mais également avec une quantité de précurseurs contrôlée.

Deux types différents de précurseurs sont disponibles, et les deux nécessitent une activation pour déclencher le relargage du CO. Le premier, le chlorure de 9-méthylfluorene-9-acyle (COgen), est un solide cristallin stable à l'air, qui relargue le CO en présence d'une base aminée et d'un catalyseur Pd ligandé à la tri-*tert*-butylphosphine dans un solvant aprotique. Le second, l'acide méthylidiphénylsilacarboxylique (silaCOgen),⁷⁰ est lui aussi un solide cristallin stable à l'air, et relargue le CO en présence d'une source de fluor. Le silaCOgen a l'avantage de générer rapidement et efficacement le CO à 40 °C, alors que le COgen est plus adapté à des réactions nécessitant un relargage du CO plus contrôlé. Afin de quantifier leur efficacité de décarbonylation, le COgen et le SiCOgen ont été utilisés en quantité limitante lors de la synthèse de l'amide (**75**). Les rendements obtenus de 99 % et 96 % respectivement pour cette carbonylation confirment que la décarbonylation est quasiment quantitative pour les deux précurseurs de CO (schéma 38). Enfin tous les deux sont facilement accessibles à partir de produits commerciaux très abordables (schéma 38).

⁷⁰ Friis, S. D.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18114.

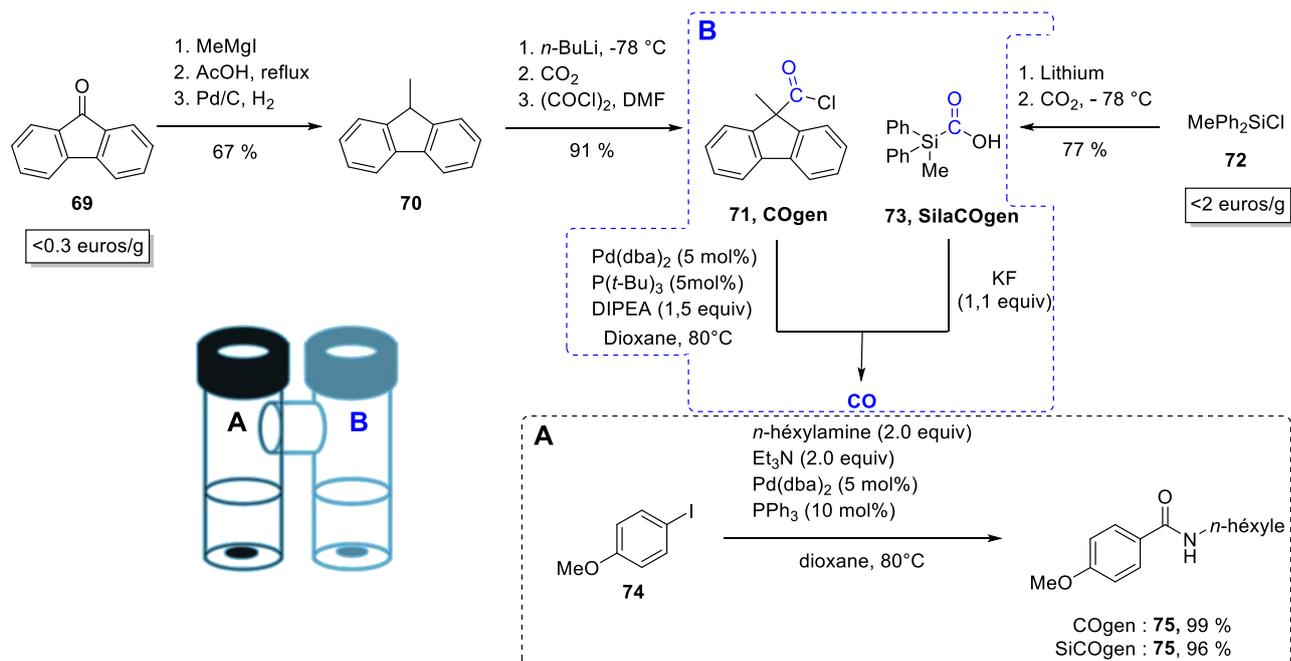


Schéma 38 : Synthèses et décarbonylations du COgen et du SiCOgen

Le mécanisme de décarbonylation du COgen commence par l'addition oxydante sur le complexe de palladium de tri-*tert*-butylphosphine, suivie d'une étape de décarbonylation qui génère un équivalent de CO ; le complexe de palladium (**74**) obtenu libère l'alcène (**75**) par β -élimination d'hydrure, puis la base aminée permet de régénérer le Pd (0). Cet alcène (**75**) peut ensuite être recyclé dans la synthèse du COgen.

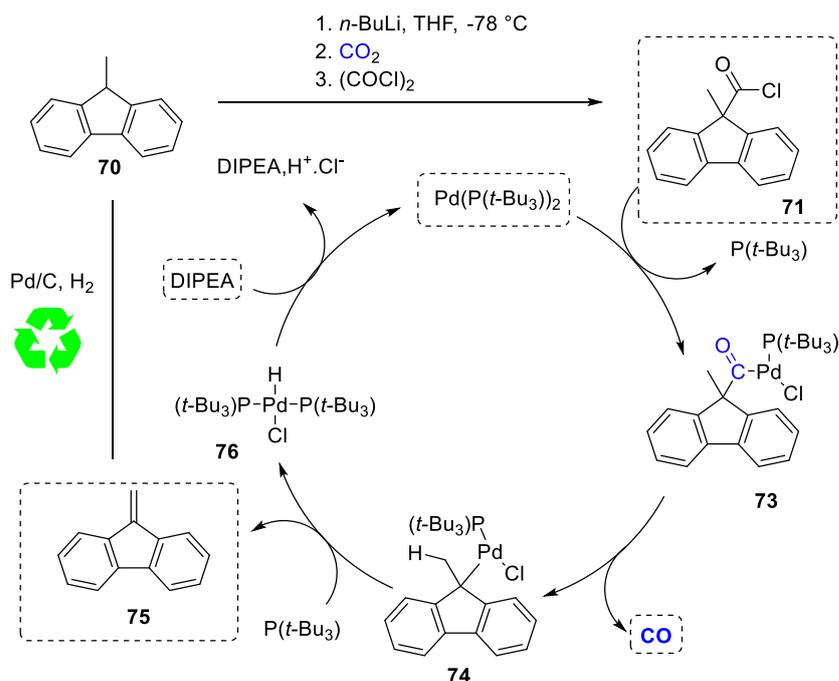


Schéma 39 : Mécanisme de décarbonylation du COgen

Dans le cas du SiCOgen, le mécanisme est beaucoup plus simple : l'anion fluorure attaque le silicium, ce qui conduit à la décarbonylation et à la libération d'un ion hydroxyle, qui permet de rendre cette réaction catalytique en fluorure.

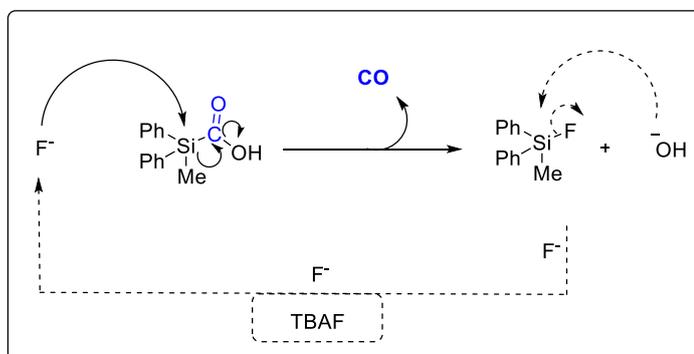


Schéma 40 : Mécanisme de décarbonylation du SiCOgen

Ce système a ensuite été appliqué au développement d'une multitude de réactions de couplages pallado-catalysés comme : la Heck-carbonylante,⁷¹ l'aminocarbonylation,⁷² la double carbonylation,⁷³ la synthèse d'amides primaires,⁷⁴ l'alkoxycarbonylation,⁷⁵ la thiocarbonylation,⁷⁶ l' α -

⁷¹ Hermange, P.; Gøgsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2444.

⁷² Friis, S. D.; Skrydstrup, T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4296.

⁷³ Nielsen, D. U.; Neumann, K.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Modvig, A.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6155.

⁷⁴ Nielsen, D. U.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Gøgsig, T. M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4454.

⁷⁵ Xin, Z.; Gøgsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 284.

⁷⁶ Burhardt, M. N.; Ahlburg, A.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11830.

arylation-carbonylante,^{77,78,79} la Suzuki-Miyaura-carbonylante,⁸⁰ la Sonogashira-carbonylante⁸¹ et la C-H activation carbonylante.⁸²

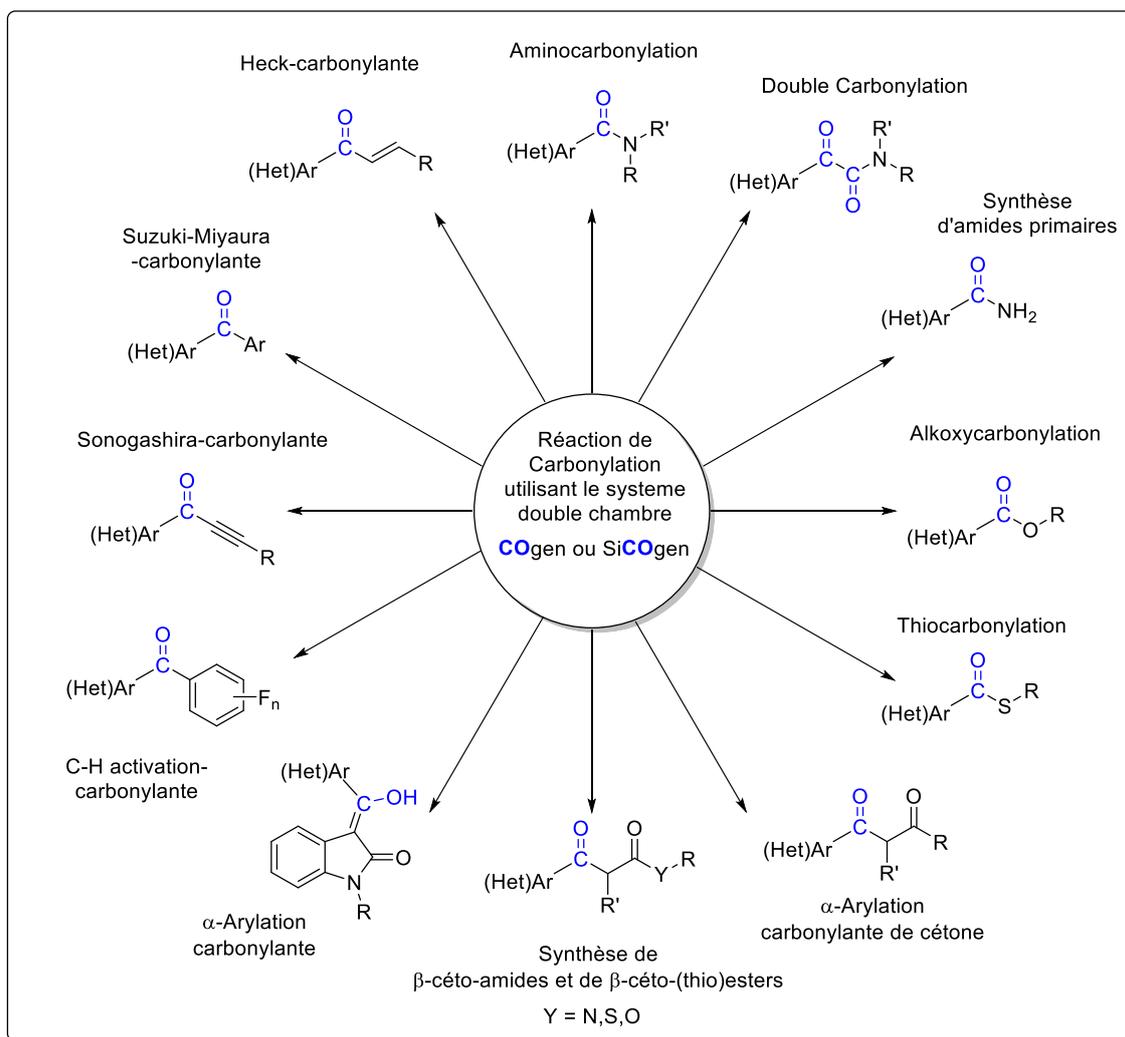


Figure 8 : Résumé des carbonylations développées utilisant le système COgen ou SiCOgen.

Comme le COgen et le SiCOgen sont tous les deux préparés à partir du CO₂, il est très facile de synthétiser leurs homologues marqués [¹³C] et [¹⁴C] en utilisant une quantité stœchiométrique de dioxyde de carbone marqué. Etant donné la grande tolérance fonctionnelle des réactions pallado-catalysées, l'incorporation du CO marqué peut très facilement se faire sur des biomolécules complexes voir même en dernière étape de synthèse, ce qui rend la chimie de carbonylation très intéressante pour le marquage isotopique. Grâce au système double chambre, il est très facile d'optimiser les conditions de carbonylation en utilisant le précurseur de CO non-marqué, puis il suffit simplement de

⁷⁷ Nielsen, D. U.; Lescot, C.; Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 17926.

⁷⁸ Nielsen, D. U.; Korsager, S.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3519.

⁷⁹ Lian, Z.; Friis, S. D.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 9582.

⁸⁰ Ahlburg, A.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Modvig, A. E.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10310.

⁸¹ Neumann, K. T.; Laursen, S. R.; Lindhardt, A. T.; Bang-Andersen, B.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2216.

⁸² Lian, Z.; Friis, S. D.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1870.

changer ce précurseur par la version marquée isotopiquement pour obtenir dans les mêmes conditions la molécule cible marquée. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de la $[^{13}\text{C}]_2$ -FSB (**79**), un ligand sélectif des fibrilles β -amyloïdes qui a été préparé via une double alkoxy-carbonylation (schéma 41).⁸³

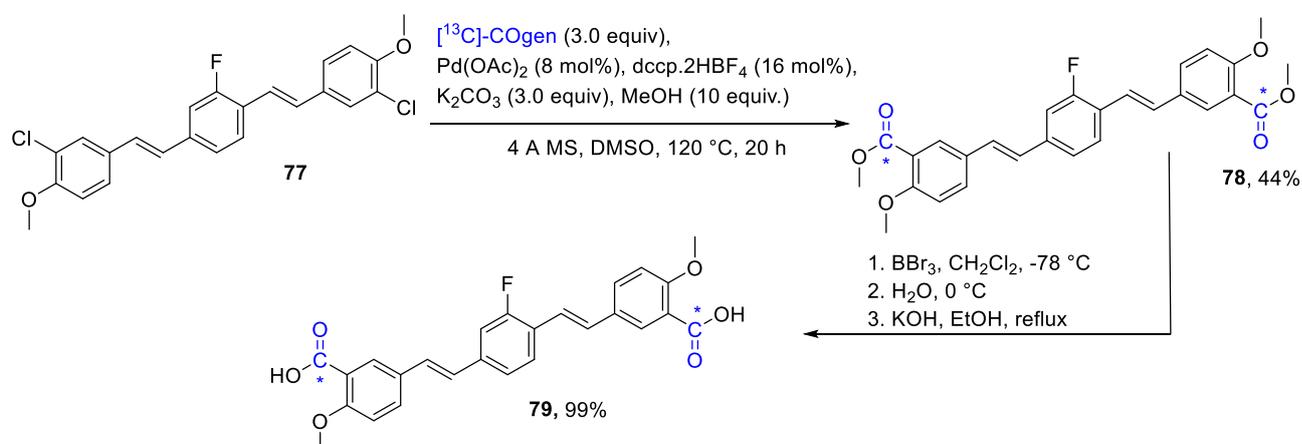


Schéma 41 : Synthèse du $[^{13}\text{C}]_2$ -FSB en utilisant le système double chambre et le $[^{13}\text{C}]$ -COgen

En utilisant la même stratégie, le $[^{14}\text{C}]$ -COgen a été préparé à partir du $[^{14}\text{C}]$ -CO₂ et a ensuite été utilisé comme réactif limitant (0,1 mmole) dans le système double chambre pour la carbonylation de trois molécules cibles⁸⁴ : Le $[^{14}\text{C}]$ -olaparib (agent anticancéreux), le $[^{14}\text{C}]$ -thalidomide (immunomodulateur) et le $[^{14}\text{C}]$ -fénofibrate (médicament diminuant le taux de cholestérol) ont été synthétisés avec des rendements radiochimiques respectifs de 37 %, 70 % et 72 % (schéma 42).

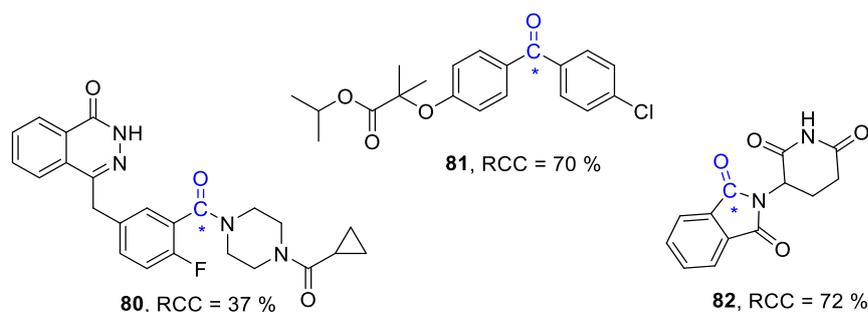


Schéma 42 : Trois molécules bioactives synthétisées via $[^{14}\text{C}]$ -carbonylation à partir du $[^{14}\text{C}]$ -COgen.

Ces différents exemples montrent bien que ce système double chambre associé au COgen ou au SiCOgen est une formidable avancée pour la chimie de monoxyde de carbone, ce qui ouvre les portes vers une multitude d'applications dans le domaine de la synthèse de molécules bioactives.

⁸³ Burhardt, M. N.; Taaning, R.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5357.

⁸⁴ Lindhardt, A. T.; Simonssen, R.; Taaning, R. H.; Gøgsig, T. M.; Nilsson, G. N.; Stenhagen, G.; Elmore, C. S.; Skrydstrup, T. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 411.

IV) Conclusion

De par la courte durée de demi-vie qui caractérise le radioélément constituant le radiotracer, la synthèse de ce traceur, l'injection au patient ainsi que l'examen TEP doivent être réalisés dans un temps très court. Ce processus surnommé « du laboratoire au chevet du patient » commence par la production du radioélément (cyclotron), puis se poursuit par son incorporation dans le traceur biologique (hotte blindée), suivi d'un contrôle qualité (HPLC) précédant l'injection du radiotracer au patient (TEP scan) afin d'obtenir l'image TEP (figure 9).

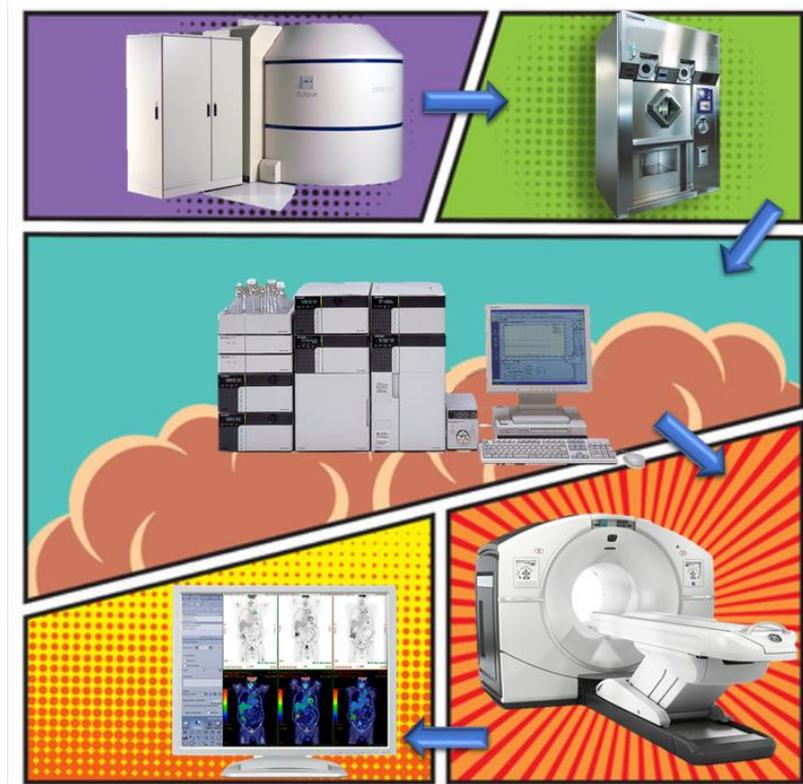


Figure 9 : "Du laboratoire au chevet du patient" : les 5 étapes caractéristiques du processus de production d'un radiotracer.

Mais ce court temps de demi-vie est un gros avantage quand on parle de taux d'exposition à la radioactivité. C'est un paramètre qui pèse lourd dans la balance, le temps de demi-vie doit être assez long pour visualiser les processus biologiques, mais pas trop long non plus pour préserver la santé du patient.

La synthèse d'un radiotracer incorporant un radioélément à courte durée de vie implique de prendre des précautions particulières concernant le temps de radiosynthèse, la dilution du radioprécurseur, la purification, la caractérisation ainsi que sa formulation. De par la richesse et la diversité de la chimie du carbone, associé à sa présence dans toute molécule organique, le carbone-11 devient un élément très attractif pour la synthèse de radiotraceurs pour l'imagerie TEP. L'émergence de nouveaux micro-cyclotrons tend à démocratiser d'autant plus son utilisation.

Les cinq principaux précurseurs de carbone-11 ont été décrit, l'utilisation du $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{I}$ et du $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3\text{OTf}$ par substitution nucléophile est actuellement la méthode la plus utilisée pour l'introduction du carbone-11 dans une molécule organique. Cependant la $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ se développe de jours en jours en proposant une multitude de réactions possibles comme : des réactions de carbonylation pallado-médiée, des réactions de carbonylation médié au rhodium ou encore des réactions radicalaires photo-induites. De plus, les chimistes et radiochimistes font preuve d'imagination afin de développer des nouveaux procédés permettant de simplifier, d'accélérer et d'optimiser l'insertion du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ au sein de nouveaux radiotraceurs. Ainsi, les réacteurs micro-autoclaves et autres réacteurs microfluidiques ont déjà fait leur preuve, des stratégies chimiques comme l'utilisation de « ligands évolués », tels que le Xantphos, ou comme l'utilisation de complexes préformés de palladium, permettent de repousser les limites de l'utilisation du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$. De plus, la récente découverte d'une nouvelle stratégie rapide, efficace et moins coûteuse de réduction du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ *via* formation d'un intermédiaire acide sila- $[^{11}\text{C}]\text{-carboxylique}$ permet une approche plus aisée de la chimie du monoxyde de carbone-11.

Dans la plupart des cas, la mise au point et l'optimisation des conditions de radiomarquage se fait en utilisant l'isotope non-radioactif. Ces « marquages à froid » doivent être développés dans des conditions les plus proches possible des conditions imposées par le radiomarquage. Dans le cas de la chimie de $[^{11}\text{C}]\text{-carbonylation}$ pallado-médié, le système double chambre développé par le Pr. Skrydstrup *et al* permet de se rapprocher le plus possible de ces conditions particulières (forte dilution et très faible pression partielle en CO).

Les différents exemples qui vous ont été présentés montrent de manière significative l'importance de proposer des processus simples, rapides, abordables et surtout automatisables afin de permettre le transfert de technologie du laboratoire vers la recherche clinique.

Marquage au [¹³C]- et [¹¹C]-CO de substrats bioconjugués pour la synthèse rapide de traceurs biologiques spécifiques.

l) Stratégie de recherche

Les ligands spécifiques de cibles biologiques sont des outils indispensables utilisés par les biologistes pour le suivi *in vivo* ou *in vitro* de l'activité des métabolismes.⁸⁵ Généralement, les traceurs efficaces sont obtenus par combinaison d'une molécule de très haute affinité biologique avec une plateforme synthétique, ce qui permet une localisation précise de cette molécule grâce aux techniques d'analyses ou d'imageries. Parmi toutes les possibilités, les marquages isotopiques et radioisotopiques sont les plus représentés dans la littérature. En effet, les propriétés nucléaires ou les radiations émises par ces éléments peuvent être détectées à de très faibles quantités. Cette sensibilité unique a été utilisée pour une multitude d'applications en fonction de la stabilité et de la nature de l'émission.^{86,87}

Cette diversité est particulièrement présente chez le carbone ; en effet, 3 de ses isotopes sont actuellement intensivement utilisés, il s'agit du carbone-13, du carbone-14 et du carbone-11.⁸⁸ Le premier, l'isotope stable ¹³C, est extrêmement utile pour des études biologiques lorsqu'il est combiné avec un système d'analyse de spectre de masse ou une RMN de ¹³C hyperpolarisé.⁸⁹ Le ¹⁴C, un émetteur de particules β⁻ (t_{1/2} = 5730 ans), est particulièrement employé pour des études *in vivo/in vitro* utilisant le comptage à scintigraphie liquide ou l'imagerie d'autoradiographie.⁹⁰ Enfin comme décrit précédemment, le ¹¹C, le radioisotope émetteur β⁺ est un radionucléide très attractif utilisé en imagerie TEP. Dans la plupart des cas, remplacer un atome de carbone-12 d'une biomolécule par l'un de ces isotopes n'altère en rien sa biodistribution. Cependant, la synthèse se complique lorsque la complexité des structures cibles augmente, ceci l'est encore plus lors de l'utilisation de molécules radioactives, et particulièrement à courte durée de vie.

Afin de surmonter ce problème, il est judicieux de développer une méthode d'incorporation directe du radioisotope préférentiellement, en dernière étape et indépendamment de la complexité de la biomolécule. Cela permettrait de réduire les coûts, les risques ainsi que le temps de radiosynthèse d'un nouveau traceur. Pour toutes ces raisons, l'insertion spécifique dans des conditions douces d'un radioprécurseur sur une plateforme synthétique bioconjuguée à un biomolécule est une stratégie très

⁸⁵ *Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology*, 6th ed.; Wilson, K., Walker, J., Eds.; Cambridge University Press: Cambridge, 2005.

⁸⁶ *Radioisotopes in Biology: A Practical Approach*, 2nd ed.; Slater, R. J., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2002; pp 130–263.

⁸⁷ Chellekens, R. C. A.; Stellaard, F.; Woerdenbag, H. J.; Frijlink, H. W.; Kosterink, J. G. W. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *72*, 879.

⁸⁸ *Carbon Isotope Techniques*; Coleman, D. C., Fry, B., Eds.; Academic Press: 1991.

⁸⁹ de Graaf, R. A.; Rothman, D. L.; Behar, K. L. *NMR Biomed.* **2011**, *24*, 958.

⁹⁰ Isin, E. M.; Elmore, C. S.; Nilsson, G. N.; Thompson, R. A.; Weidolf, L. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 532.

attractive. Effectivement, cette stratégie a été appliquée avec succès à l'incorporation de plusieurs radioéléments, que ce soit *via* une approche covalente ou de chélation, et s'est avérée extrêmement efficace pour l'imagerie TEP (figure 10).^{91,92}

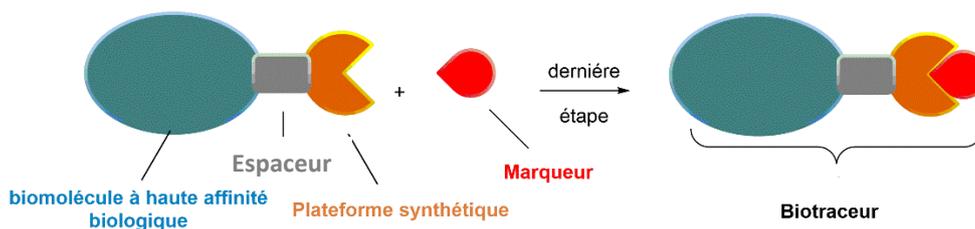


Figure 10 : Stratégie de synthèse d'un biotraceur via marquage en dernière étape.

Effectivement, la potentielle diminution de l'affinité globale du biotraceur est souvent limitée lorsque le choix de la nature/position du lien est effectué avec précaution. Le radiomarquage peut être réalisé de façon directe ou indirecte, dans le cas de la méthode indirecte, la radiosynthèse d'un groupement prosthétique est effectuée avant l'étape de bioconjugaison. D'autre part, dans le cas de la méthode directe, les radioprécurseurs issus du cyclotron réagissent directement avec les substrats bioconjugués, lesquels ont été préalablement modifiés afin de permettre le radiomarquage. Cette stratégie ne requiert qu'une seule séquence de purification pour obtenir le produit final. Cette méthode de marquage directe a été choisie par l'équipe du Pr. Fouquet pour le marquage d'une grande diversité de biomolécules utilisant une plateforme silylée pour le marquage au fluor-18,⁹³ ou des couplages médiés au cuivre⁹⁴ et au palladium/étain⁹⁵ pour le marquage au carbone-11.

Toutefois, cette stratégie n'a jamais été appliquée au monoxyde de carbone marqué isotopiquement malgré tous les avantages que cela représenterait. Comme décrit précédemment, de nombreuses méthodes permettent de produire et de manipuler facilement le CO quelque soit l'isotope de carbone choisi. De plus, les réactions de carbonylation pallado-catalysées sont connues pour offrir une très bonne efficacité et, une forte sélectivité ainsi qu'une excellente tolérance fonctionnelle.

⁹¹ Cai, H.; Conti, P. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 264.

⁹² Amigues, E.; Schulz, J.; Szlosek-Pinaud, M.; Fernandez, P.; Silvente-Poirot, S.; Brillouet, S.; Courbon, F.; Fouquet, E. *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 345.

⁹³ Schulz, J.; Vimont, D.; Bordenave, T.; James, D.; Escudier, J.-M.; Allard, M.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3096.

⁹⁴ Bordenave, T.; Hazari, P. P.; James, D.; Mishra, A. K.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1214.

⁹⁵ James, D.; Escudier, J.-M.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E. *Molecules* **2013**, *18*, 13654.

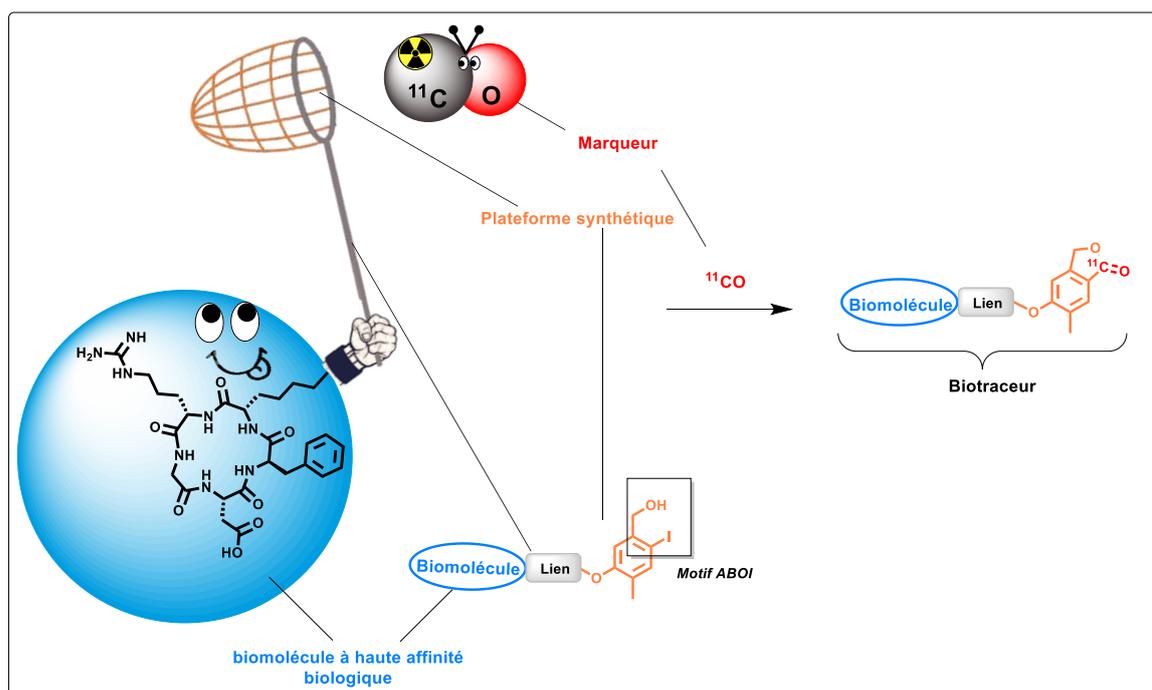


Figure 11 : Stratégie de marquage au monoxyde de carbone-12,-13 et -11 en dernière étape.

Partant de ce constat, nous avons focalisé nos recherches sur le développement d'une nouvelle plateforme synthétique bioconjugable *via* « chimie click » pouvant être marquée spécifiquement au monoxyde de carbone *via* une réaction de carbonylation pallado-catalysée. Afin de garantir la sélectivité de cette réaction, le choix du type de carbonylation est crucial, et rapidement la réaction d'alkoxycarbonylation intramoléculaire du motif alcool benzylique ortho-iodé libre (ABOI) s'est montrée très attractive (figure 11). En effet cette réaction est bien connue pour sa sélectivité ainsi que pour sa grande efficacité de carbonylation dans des conditions douces,⁹⁶ et a déjà démontré son efficacité pour le marquage au [¹¹C]-CO.⁹⁷

La partie qui va suivre présentera la synthèse des différentes plateformes, l'optimisation des conditions de carbonylation, la préparation des substrats bioconjugés ainsi que les réactions de [¹²C]-, [¹³C]-, et [¹¹C]-carbonylation.

II) Synthèse des plateformes

Naturellement le choix de la réaction de bioconjugaison c'est porté sur la cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre, cette méthode simple d'assemblage moléculaire permettant généralement d'obtenir les substrats avec de très bons rendements, dans des conditions douces, et offrant une tolérance totale vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels.⁹⁸ Elle fut décrite pour la première fois en

⁹⁶ Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193.

⁹⁷ Kihlberg, T.; Lidström, P.; Langström, B. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, *40*, 781.

⁹⁸ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

1963 par Huisgen sous le terme générique de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture, sous activation thermique et conduisant à la formation de deux triazoles régioisomères 1,4 et 1,5 (schéma 43, a)⁹⁹, et fut remise au goût du jour par Sharpless *et al.* en 2001 qui a obtenu une régiosélectivité totale pour l'isomère 1,4 grâce à l'utilisation d'une catalyse au cuivre (I) (schéma 44, b).

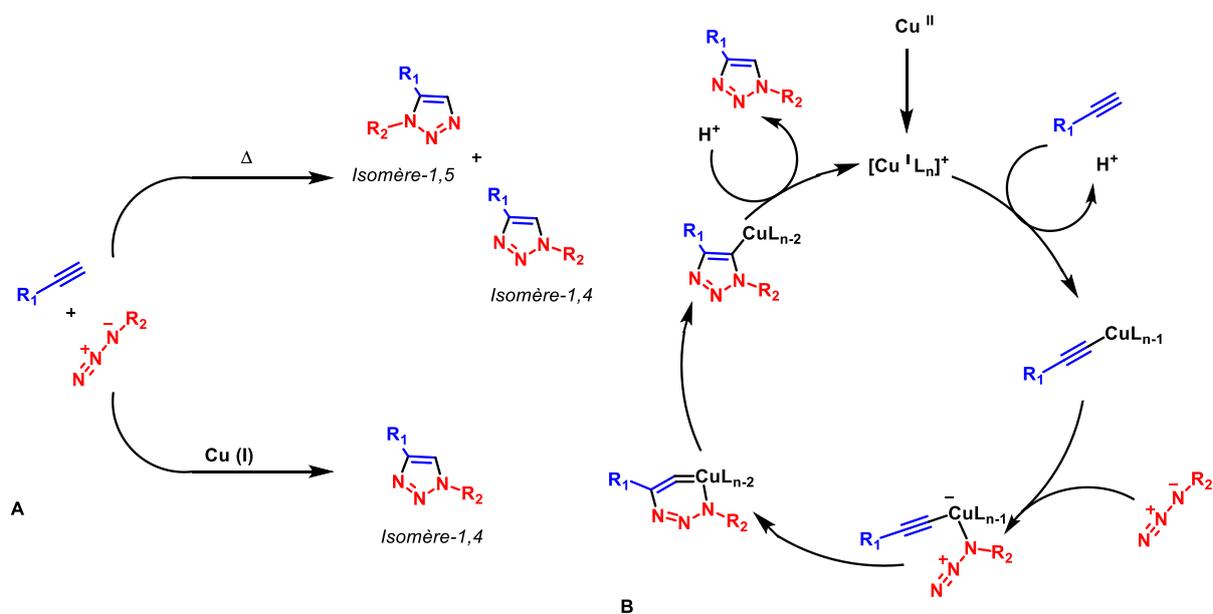


Schéma 43 : (A) Régiosélectivité de la réaction de chimie "click" (B) mécanisme de la réaction de Huisgen proposé par Sharpless.

Afin de proposer une méthodologie toujours plus modulable et accessible, il a été envisagé de proposer deux versions de notre plateforme synthétique : une version alcyne et une version azoture. Dans un premiers temps, l'intermédiaire diol (**86**) a été synthétisé en seulement 3 étapes et avec un rendement global de 84 % à partir du composé commercial (**83**) (schéma 44).

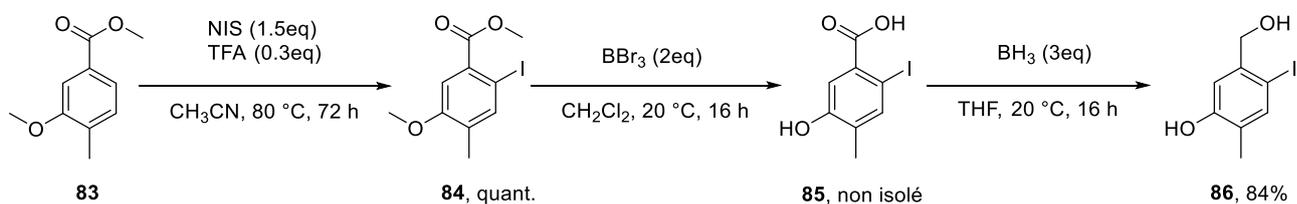


Schéma 44 : synthèse de l'intermédiaire diol (**86**).

Le composé (**83**) est iodé sélectivement et quantitativement en *ortho* de la fonction ester *via* une substitution électrophile aromatique. L'acide (**85**) est obtenu par double deméthylation en présence de tribromure de bore, puis la fonction acide est directement réduite en présence de BH₃.THF afin de conduire à la formation de l'intermédiaire diol (**83**).

⁹⁹ Huisgen. R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.

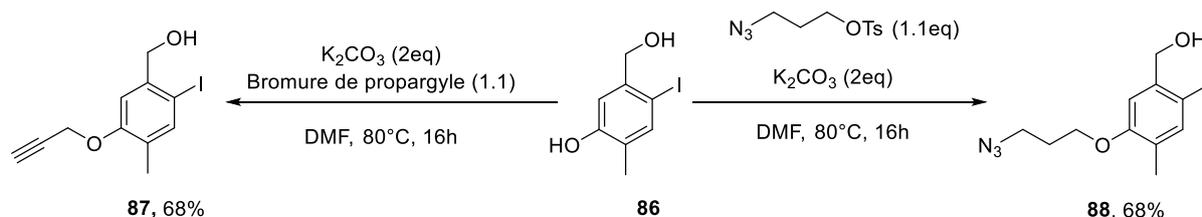


Schéma 45 : Synthèse des deux versions de la plateforme (87) et (88)

L'utilisation de carbonate de potassium (K₂CO₃) comme base permet d'obtenir les deux plateformes par O-alkylation sélective de la fonction phénol du diol (**83**). La plateforme alcyne (**87**) est obtenue à partir du bromure de propargyle, la substitution de ce dernier par le sulfonate de 3-azidopropyle¹⁰⁰ conduit à la formation de la plateforme azoture (**88**) (schéma 45).

Une version non-fonctionnalisée de la plateforme a également été synthétisée afin d'être utilisée comme composé modèle pour la mise au point des conditions de carbonylation « à froid » et « à chaud ». Le substrat modèle (**90**) est obtenu par réduction de l'acide (**89**) en présence de BH₃.THF, lui-même synthétisé par saponification du composé iodé (**84**) (schéma 46).

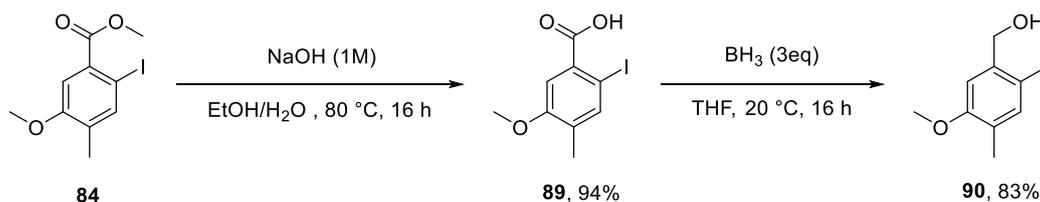


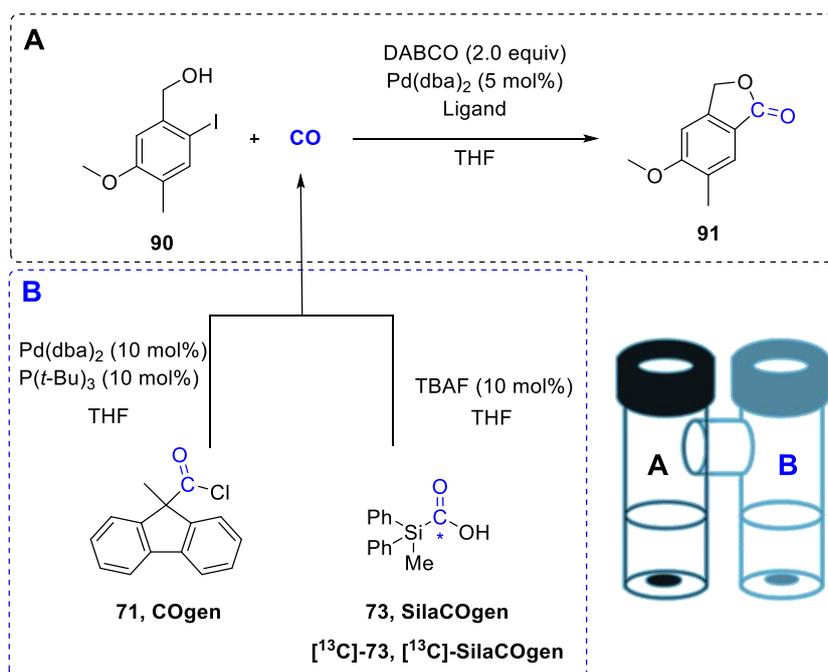
Schéma 46 : Synthèse du substrat modèle (90)

III) Optimisation des conditions de carbonylation

Etant donné la finalité de radiomarquage au monoxyde de carbone-11, il a été crucial de mettre au point des conditions de carbonylation les plus proches possibles des paramètres spécifiques liés à la [¹¹C]-carbonylation. Le système double-chambre décrit précédemment permet l'utilisation du CO en quantité limitante, avec une faible pression partielle et disponible sous deux versions isotopiques ([¹²C]-CO et [¹³C]-CO). Par conséquent, l'optimisation des conditions de carbonylation a donc été effectuée sur le substrat modèle (**90**) *via* production *ex situ* du CO en utilisant le système double-chambre (Tableau 2).

¹⁰⁰ Pak J. K. ; Hesse M. J. *Org. Chem* **1998**, *63*, 8200-8204

Tableau 2 : Optimisation des conditions d'alkoxycarbonylation intramoléculaire pallado-catalysée.



Entrée	Source de CO	Ligand (mol %)	Conditions	Rendement (91) ^[a]
1	71	P(<i>t</i> -Bu) ₃ .HBF ₄ (10)	40 °C, 16 h	88 %
2^[b]	71	P(<i>t</i> -Bu) ₃ .HBF ₄ (10)	40 °C, 16 h	76 %
3	71	Xantphos (5)	40 °C, 16 h	72 %
4^[c]	71	P(<i>t</i> -Bu) ₃ .HBF ₄ (10)	40 °C, 16 h	28 %
5	72	P(<i>t</i> -Bu) ₃ .HBF ₄ (10)	40 °C, 16 h	65 %
6	72	Xantphos (5)	40 °C, 16 h	100 %
7^[d]	72	Xantphos (5)	40 °C, 16 h	98 %
8^[e]	72	Xantphos (10)	70 °C, 1 h	93 % (^{[13} C]-91)
9^[f]	72	Xantphos (10)	70 °C, 20 min	79 % ^[g] (^{[13} C]-91)

[a] rendement isolé [b] [(cinnamyl)PdCl]₂ (2,5 mol%) utilisé comme catalyseur [c] NEt₃ utilisée comme base [d] THF/H₂O (7/1) utilisé comme solvant [e] [¹³C]-SilaCOgen (0,15 mmol), (90) (0,2 mmol) Pd(dba)₂ (10 mol%) [f] [¹³C]-SilaCOgen (0,05 mmol), (90) (0,2 mmol) Pd(dba)₂ (10 mol%) [g] Rendement ¹H-RMN.

Dans un premier temps, le CO a été généré en quantité limitante à partir du COgen commercial (**71**). Dans ces conditions, le système catalytique Pd(dba)₂ et P(*t*-Bu)₃.HBF₄ a permis une excellente incorporation du monoxyde de carbone (88 % de rendement isolé, entrée 1) à température relativement basse (40 °C) et pendant 16h. Lorsque le catalyseur est changé pour une source palladium (II) (entrée 2), le rendement chute à 76 % ; il en est de même lorsque le ligand est remplacé par le Xantphos (entrée 3, 72 %). Concernant le choix de la base, l'utilisation du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) est essentielle, comme le démontre le rendement très faible observé quand la triéthylamine

est utilisée (entrée 4, 28 %). Comme démontré précédemment, le SilaCOgen relargue le CO en seulement quelques minutes, même à basse température. Afin de réduire le temps de réaction, ce dernier est choisi comme source de CO pour les expériences suivantes. Et de façon intéressante, en utilisant ce nouveau précurseur, le ligand Xantphos (entrée 6) a manifesté une meilleure réactivité que la tri-*tert*-butylphosphine (entrée 5) en permettant une capture quantitative du CO dans des conditions douces (40 °C, 16 h). La possibilité d'effectuer cette réaction en milieu aqueux (THF/H₂O, 7/1) sans baisse significative de rendement (entrée 7) démontre la future compatibilité de cette méthodologie avec l'utilisation des biomolécules potentiellement hydrophiles. La conversion totale de **(90)** est obtenue en seulement 1 h lorsque la température est augmentée à 70°C et la charge catalytique à 10 mol%. Lorsque ces conditions ont été utilisées en présence de [¹³C]-SilaCOgen, le composé (**[¹³C]-91**) a été isolé avec un rendement de 93 % (entrée 8). Enfin quand la quantité de CO a été divisée par 3, la lactone (**[¹³C]-91**) a été obtenue avec un bon rendement de 79 % en un peu moins de 20 min (période du carbone-11, entrée 9).

Deux conditions opératoires modèles ont été retenues pour les prochaines carbonylations des différents substrats. Les conditions de [¹²C]-carbonylation, utilisant le système catalytique Pd(dba)₂/Xantphos avec une charge catalytique de 5 mol% et un excès de 1,25 équivalent de CO produit à partir du précurseur SilaCOgen chauffé à 40 °C pendant 16 h. Ces conditions favorisent une conversion totale du iodoaryle, afin de simplifier la purification et d'obtenir des références « froides » pures pour les caractérisations des futures radiosynthèses. Concernant les conditions de [¹³C]-carbonylation, elles consistent en l'utilisation du même catalyseur avec une charge catalytique de 10 mol% ; un défaut de 0,75 équivalent de CO généré à partir du [¹³C]-SilaCOgen ; chauffé à 70 °C pendant 1 h. Celles-ci doivent ainsi mimer le plus possible les futures conditions opératoires particulières qui seront imposées par le radiomarquage au [¹¹C]-CO et surtout de pouvoir déceler d'éventuelles réactions parasites apparaissant à plus haute température avec les groupements fonctionnels des biomolécules constituant les substrats.

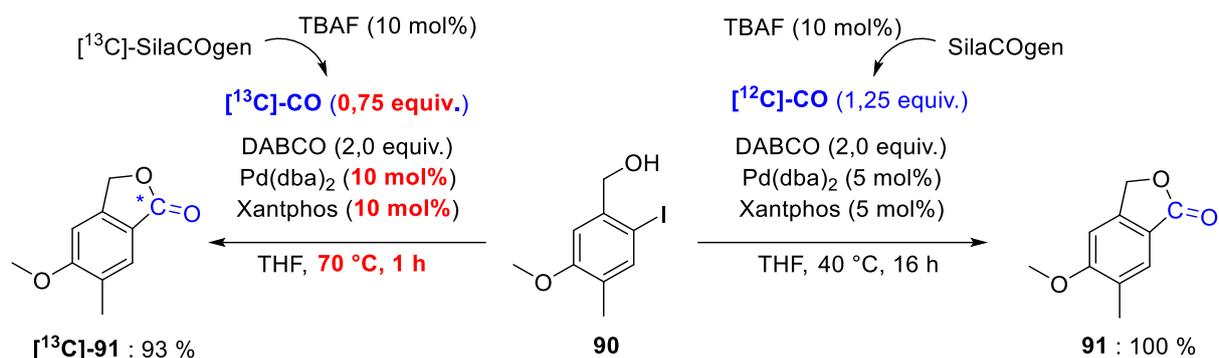


Schéma 47 : Conditions de marquage au $[^{13}\text{C}]\text{-CO}$ (à gauche) et condition de capture du $[^{12}\text{C}]\text{-CO}$ (à droite)

IV) Synthèse et marquage au $[^{12}\text{C}]$ - et $[^{13}\text{C}]$ -monoxyde de carbone des substrats

Les substrats bioconjugués devant subir la carbonylation ont ensuite été préparés. Les deux versions de la plateforme (**87**) et (**88**) ont été facilement et efficacement liées à leurs partenaires correspondants en utilisant des conditions standards de cycloadditions de Huisgen catalysées au cuivre. Une grande variété de biomolécules portant un groupement azoture ont été bioconjuguées avec la plateforme propargylée (**87**) en présence de sulfate de cuivre (10 mol%), d'ascorbate de sodium (1 équivalent) à 30 °C pendant 16 h. Les substrats bioconjugués désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 45 % à quantitatif (Schéma 48).

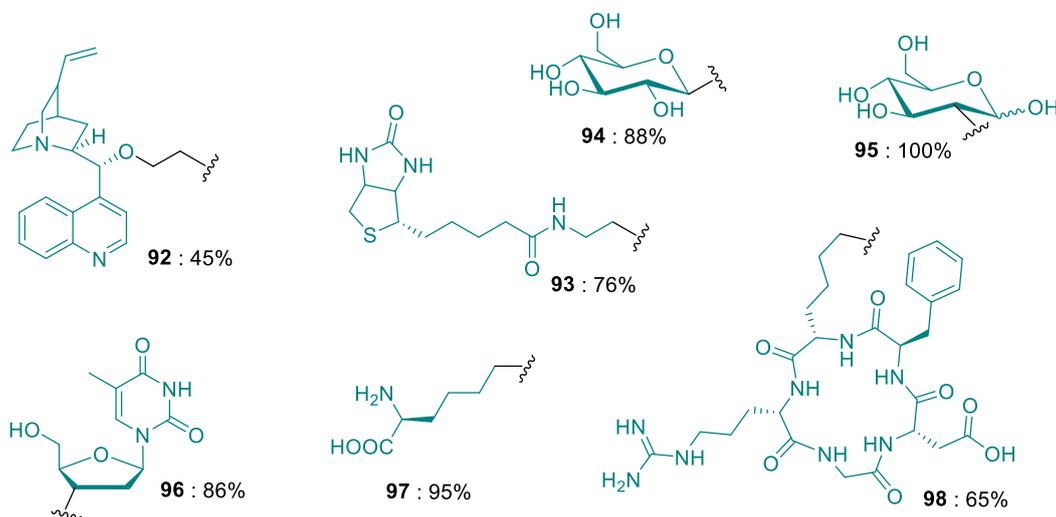
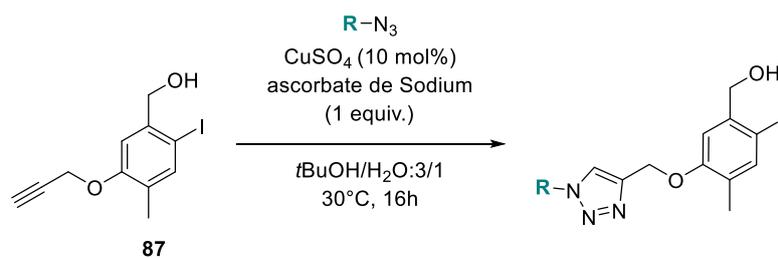


Schéma 48 : Bioconjugaison de la plateforme propargylé (87) avec diverses biomolécules.

Les mêmes conditions ont été appliquées au couplage de la plateforme azoture (**88**) avec des biomolécules fonctionnalisées avec un groupement alcyne, ce qui a permis d'obtenir les produits de bioconjugaisons avec de bons rendements allant de 55 % à 94 % (schéma 49).

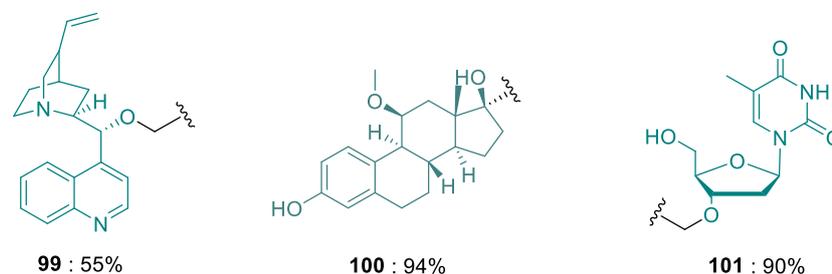
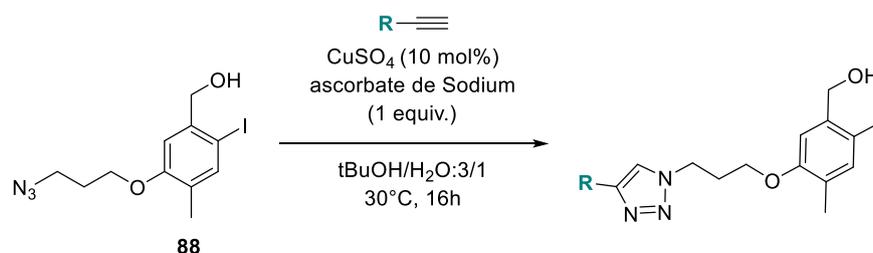


Schéma 49 : Bioconjugaison de la plateforme azoture (88) avec diverses biomolécules.

Néanmoins, les sels de cuivre sont connus pour se fixer sur certaines fonctions portées par les biomolécules, rendant leurs éliminations difficiles et pouvant limiter les applications biomédicales

d'une telle stratégie. Cependant l'utilisation d'un catalyseur amphiphile au cuivre (I)¹⁰¹ a permis d'obtenir le substrat bioconjugué (**96**) avec un rendement de 89 %. L'utilisation d'un ligand amphiphile tris-trz-PEG (**103**) a permis d'effectuer la cycloaddition dans l'eau et avec seulement 500 ppm de cuivre (schéma 50). Ce résultat lève un verrou supplémentaire et élargit d'autant plus le champ d'investigation de notre méthodologie.

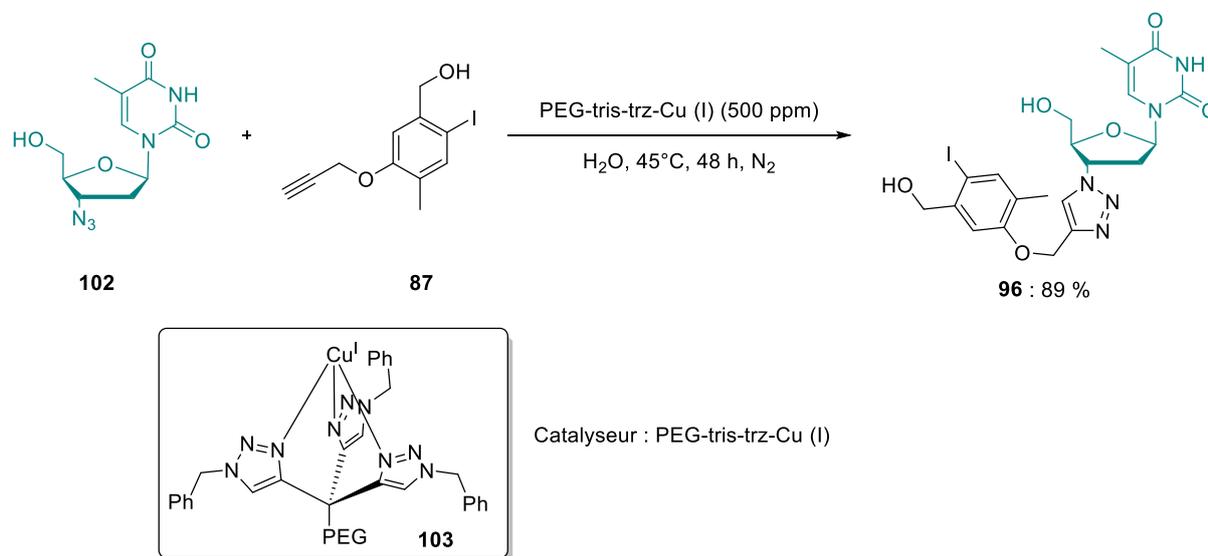


Schéma 50 : Utilisation d'un catalyseur amphiphile au cuivre (I) pour la synthèse de (**96**).

Tous ces substrats à base de biomolécules ont ensuite été carbonylés dans les deux conditions de carbonylation précédemment optimisées (schéma 50).

¹⁰¹ Wang, C.; Wang, D.; Yu, S.; Cornilleau, T.; Ruiz, J.; Salmon, L.; Astruc, D. *ACS Catal.* **2016**.

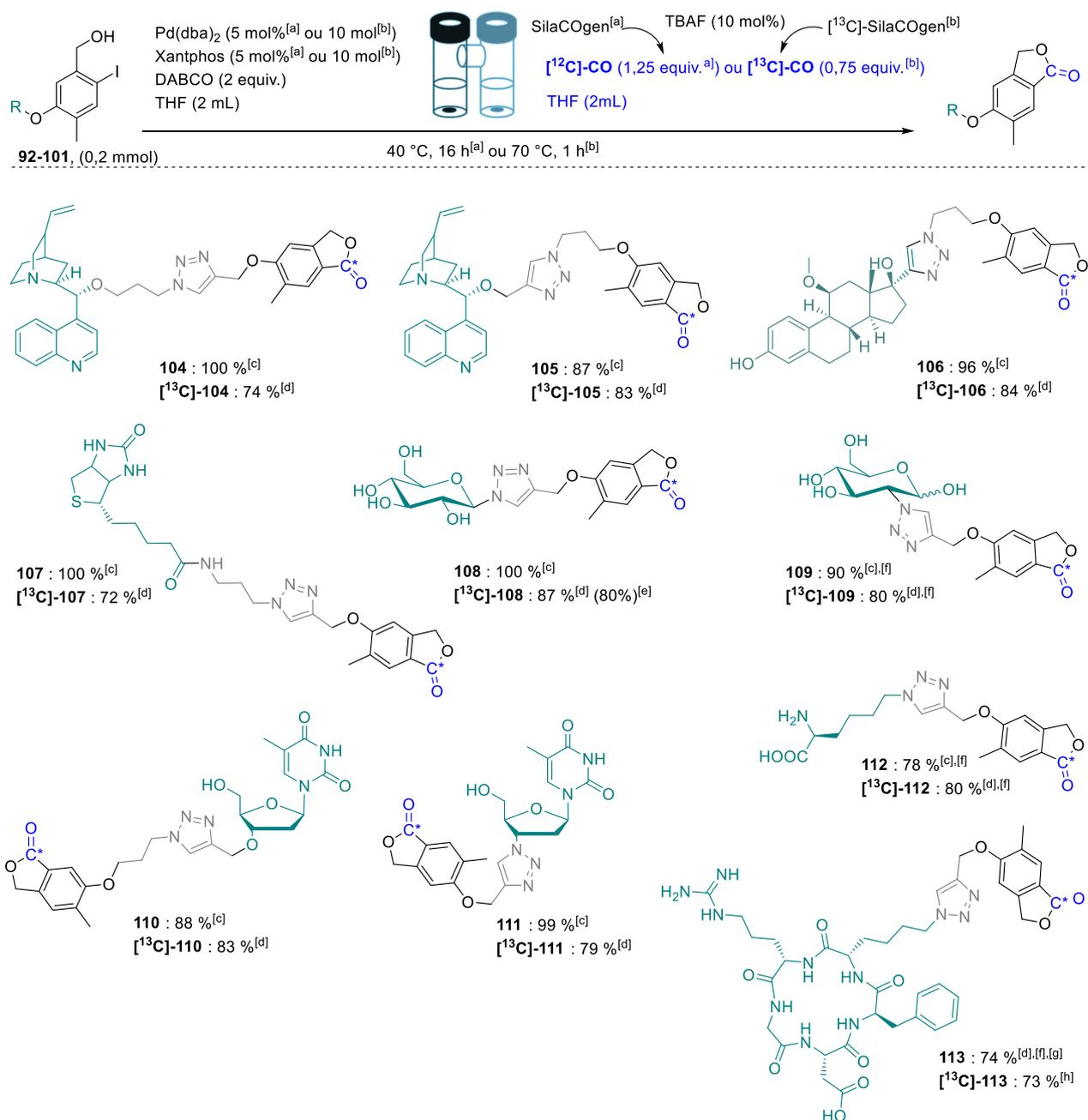


Schéma 51 : [¹²C]-/ [¹³C]-Carbonylation des substrats (92) à (101).

[a] conditions A, [¹²C]-carbonylation. [b] conditions B, [¹³C]-carbonylation. [c] rendement isolé. [d] rendement après purification par colonne chromatographique, isolé en mélange avec le produit de départ. [e] conditions B avec 0,05 mmol de [¹³C]-SilaCOgen et 0,2 mmol de (95) à 70 °C pendant 20 min. [f] un mélange THF/H₂O (7/1) utilisé comme solvant. [g] conditions A avec 0,05 mmol de (98), 0,1 mmol de SilaCOgen et charge catalytique de 10 mol%. [h] condition B avec 0,05 mmol de (98) et une charge catalytique de 20 mol%. [i] basé sur le rendement corrigé obtenue après purification d'une fraction du brut (voir partie expérimentale).

Les deux dérivés de cinchonidine O-fonctionnalisées (**104**) et (**105**) ont été utilisés comme composés modèles afin de déterminer la possibilité d'un effet du lien. Le premier (**104**), issu de la plateforme (**87**), a pu être isolé avec un rendement quantitatif en suivant la procédure A, tandis que (**[¹³C]-104**) a été obtenu avec un rendement de 74 % avec la procédure B. Ces résultats concordent parfaitement

avec les expériences menées lors de la partie optimisation (schéma 47). Le second substrat venant de la plateforme (**88**) a été carbonylé afin de synthétiser (**105**) et ($[^{13}\text{C}]\text{-105}$). Les deux composés ont été obtenus avec un rendement avoisinant les 80 %, indiquant ainsi une influence limitée de la partie espaceur. A la suite de cela, plusieurs molécules biologiquement pertinentes ont été examinées. Le bioconjugué (**100**) dérivé du moxestrol (un ligand spécifique des récepteurs d'estrogène) a été carbonylé suivant les procédures A et B afin d'obtenir les produits (**106**) et ($[^{13}\text{C}]\text{-106}$) avec de très bons rendements, respectivement 96 % et 84 %. Ce potentiel marqueur des récepteurs d'estrogène pouvant être utile, par exemple pour détecter les cancers hormonaux.¹⁰² Sa radiosynthèse, sa purification ainsi que l'étude *in vivo* de sa biodistribution chez le rat, seront présentées de la partie suivante. D'excellents résultats ont également été obtenus pour la préparation du dérivé de la biotine (**107**) (100 % de rendement, conditions A) ou pour la version $[^{13}\text{C}]$ -marquée (72 % de rendement, conditions B). Ceci démontre la compatibilité de cette méthode vis-à-vis des fonctions urées et sulfures. Ces résultats pourraient permettre d'envisager plusieurs applications *in vitro* grâce à la technologie streptavidine/avidine-Biotine.¹⁰³ Les deux substrats (**108**) et (**109**) dérivés du 1- ou 2-desoxyglucose ont été obtenus après carbonylation dans les conditions A, avec des rendements respectifs de 100 % et 90 %. Les composés $[^{13}\text{C}]$ -marqués ($[^{13}\text{C}]\text{-108}$) et ($[^{13}\text{C}]\text{-109}$) ont également été produits avec de bons rendements (87 % et 80 %) en 1 h à 70 °C (conditions B). Le composé ($[^{13}\text{C}]\text{-108}$) a aussi été obtenu avec un rendement de 80 % en 20 min avec une quantité de $[^{13}\text{C}]\text{-SilaCOgen}$ divisée par 3, montrant un potentiel transfert de ces conditions vers une application en imagerie TEP.

Les analogues de nucléosides sont bien souvent utilisés pour contrôler la prolifération cellulaire ; la thymidine et l'azidothymidine ont été couplées à la plateforme azoture (**88**) et à la plateforme alcyne (**87**). Les précurseurs (**101**) et (**96**) ont permis la synthèse des nucléosides modifiés (**110**)/($[^{13}\text{C}]\text{-110}$) et (**111**)/($[^{13}\text{C}]\text{-111}$). De très bons rendements allant de 79 % à 99 % ont été observés en fonction du choix du précurseur ((**101**) ou (**96**)) ainsi que des conditions (A ou B). Les substrats à base d'acides aminés ont également été expérimentés étant donnée leur très forte implication dans différents processus biologiques. Les conditions de carbonylations A et B se sont avérées compatibles avec le bioconjugué portant une lysine complètement déprotégée (**97**), permettant la formation des composés carbonylés (**112**) et ($[^{13}\text{C}]\text{-112}$) avec de bon rendements respectifs de 78 % et 80 %.

Afin de tester au maximum la compatibilité de cette méthodologie, le marquage du cyclo-RGD (**98**) a été testé. Ce cyclopeptide hautement complexe est particulièrement intéressant pour sa très haute affinité spécifique pour les intégrines $\alpha_v\beta_3$, des molécules transmembranaires surexprimées dans le

¹⁰² Zielinski, J. E.; Larner, J. M.; Hoffer, P. B.; Hochberg, R. B. *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 209.

¹⁰³ Dundas, C. M.; Demonte, D.; Park, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97*, 9343.

cas de maladies cardiovasculaires ou de cancers de type angiogénique.¹⁰⁴ Comme prévu, la carbonylation de (**98**) à 40 °C pendant 16 h a conduit à la formation du produit (**113**) avec un très bon rendement de 78 %. Ces conditions sont parfaitement adaptées pour le marquage de biomolécules hautement fonctionnalisées avec des isotopes du carbone stable ($[^{13}\text{C}]$) ou à long durée de vie ($[^{14}\text{C}]$). Cependant, dans les conditions B développées pour diminuer le temps de réaction, le mélange réactionnel ainsi obtenu est un peu plus complexe dans le cas du cyclo-RGD. Afin d'isoler le composé ($[^{13}\text{C}]\text{-113}$), une fraction de 10 mg du mélange obtenue après la première purification par colonne flash (38 mg), est purifiée sur HPLC semi-préparative et 19 % du produit ($[^{13}\text{C}]\text{-113}$) pur attendu ont été ainsi obtenus (rendement corrigé de 73 %).

Cette étude a démontré la grande tolérance fonctionnelle de cette nouvelle méthodologie de marquage au monoxyde de carbone. L'efficacité de carbonylation observée dans des conditions douces (16 h à 40 °C) ainsi que la rapidité de capture du CO (de 1h à 20 min) à pression sub-atmosphérique en CO nous invite à poursuivre vers le radiomarquage au $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

V) Radiomarquage au $[^{11}\text{C}]\text{-monoxyde de carbone}$

Bien que l'université de Bordeaux dispose d'un cyclotron, aucune production de carbone-11 n'est disponible quel que soit le précurseur. Cependant, pour valider cette nouvelle méthodologie de marquage au CO, les preuves d'une compatibilité avec le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ sont indispensables. Heureusement, la jeune collaboration existante entre notre laboratoire et le département de médecine nucléaire du centre TEP de l'université d'Aarhus (Danemark), nous a permis d'approfondir nos recherches sur le développement d'une stratégie modulable de marquage de biomolécules au $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

Fort d'une grande expertise dans le domaine de la recherche, du développement ainsi que de la production de $[^{11}\text{C}]\text{-radiotraceur}$, le centre TEP d'Aarhus figure sur le podium des plus importants pôles européens de la chimie du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$. Grâce au Dr. Hélène Audrain, ce centre a créé des collaborations avec les deux principaux laboratoires européens utilisant le monoxyde de carbone-11 (la plateforme TEP préclinique d'Uppsala (Suède) et l'« Imperial College » de Londres (Royaume-Uni)), leur permettant d'acquérir d'excellentes connaissances et compétences dans ce domaine. De plus, ce département de médecine nucléaire, extrêmement bien équipé, nous a permis l'accès à un cyclotron, une « hot cell » dédiée à la chimie du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$, à un contrôle qualité (HPLC analytique UV-Radio), à une HPLC préparative « blindée » ainsi qu'à un micro TEP-IRM (utilisée pour l'étude *in vivo* chapitre suivant) (photo 1).

¹⁰⁴ Cai, H.; Conti, P. S. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 264.



Photo 1 : Laboratoire de radiosynthèse et "hot cell" dédiée au $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$.

Comme décrit précédemment, le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ peut être produit à partir du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ suivant différents modes de réduction, le centre TEP d'Aarhus utilisant la réduction sur colonne de molybdène. Cependant, le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ ainsi produit est fortement dilué dans le gaz vecteur, en l'occurrence de l'hélium. Pour remédier à ce problème, le Dr. Hélène Audrain et les co-utilisateurs du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ ont mis au point un système de concentration du monoxyde de carbone par condensation à froid sur silice.

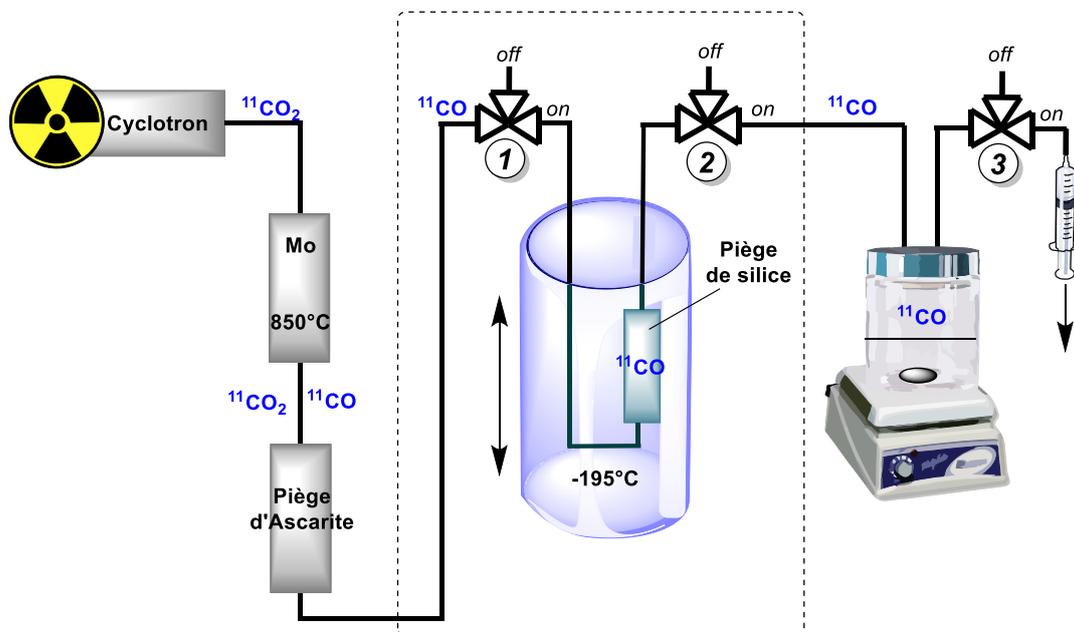


Figure 12 : Diagramme du montage de production et de distribution du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ et système à condensation sur silice (entouré en pointillé)

Le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ a donc été produit et délivré de la façon suivante (figure 12). Dans un premier temps, le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ est généré par la réaction nucléaire $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en utilisant une cible d'azote gazeux (avec 1 % d'oxygène). Classiquement, le temps d'irradiation était de 30 minutes avec un flux de faisceaux de 40 μA . Le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ est ensuite concentré sur tamis moléculaire, puis relargué en faisant passer un flux d'hélium à 350 °C. La réduction est donc effectuée sur une colonne de molybdène chauffée à 850 °C, les éventuelles traces de $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$ résiduelles sont fixées sur un piège d'ascarite. Le $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ ainsi obtenu est ensuite transféré dans notre système (photo 2) grâce à un flux d'hélium (25 ml/min).

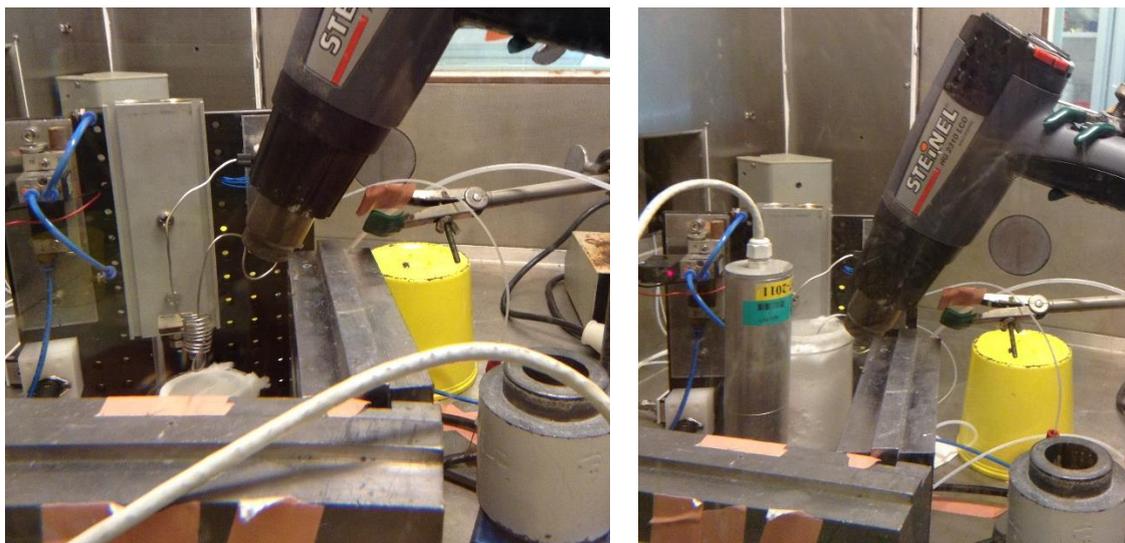
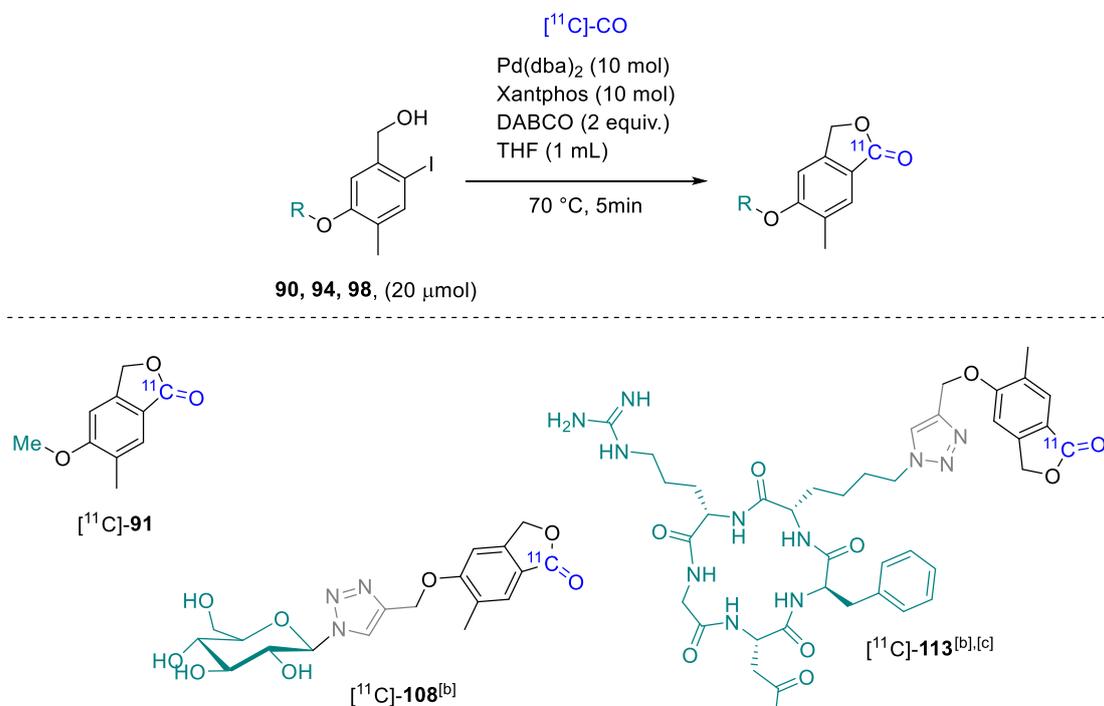


Photo 2 : Système à condensation sur silice, bain d'azote liquide baissé (à gauche) ou monté (à droite).

La vanne 1 est alors sur « on », la vanne 2 sur « off » (figure 12) et le piège de silice est plongé dans le bain d'azote liquide. Lorsque la totalité de l'activité se trouve dans le piège, à l'aide d'une seringue, une dépression est créée dans la fiole contenant les réactifs. La vanne 1 est alors mise sur « off », la vanne 2 sur « on », le bain d'azote liquide est baissé et le piège est réchauffé à l'aide d'un décapeur thermique. La totalité du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$ est ensuite transférée avec une très faible dilution dans la fiole grâce à un bref « on/off » de la vanne 1. La fiole est ensuite déconnectée du système puis le milieu réactionnel est agité et chauffé pendant quelques minutes. Une fois la réaction terminée, l'activité de la solution et l'activité de l'atmosphère de la fiole sont mesurées au même instant. Le rapport de l'activité résiduelle de l'atmosphère sur l'activité totale permet d'évaluer l'efficacité de piégeage. Un aliquot de 100 μl du brut réactionnel est ensuite analysé par HPLC UV-Radio analytique afin de déterminer la pureté radiochimique du substrat $[^{11}\text{C}]\text{-carbonylé}$. Le produit de ces deux paramètres correspond au rendement radiochimique de la réaction qui sera donné corrigé de la décroissance. Les $[^{11}\text{C}]\text{-carbonylations}$ ont été reproduites trois fois pour chaque substrat.

Les conditions précédemment optimisées pour le marquage au ^{13}C -CO (procédure B, schéma 51) ont été directement transférées pour le ^{11}C -radiomarquage de trois substrats sélectionnés (**90**), (**94**) et (**98**).

Tableau 3 : ^{11}C -Carbonylation des substrats (**90**), (**94**) et (**98**).



	Produit	Piégeage (%) ^[a]	Pureté radiochimique (%) ^[a]	Rendement radiochimique (%) ^[a]
1	^{11}C -91	91 ± 3	99 ± 1	93 ± 2
2	^{11}C -108	82 ± 18	90 ± 5	75 ± 19
3	^{11}C -113	67 ± 8	72 ± 25	48 ± 17

[a] Moyenne ± l'écart-type des trois expériences. [b] 5 min à 90 °C. [c] THF/H₂O (7/1) utilisé comme solvant.

Le substrat modèle (**90**) a été ^{11}C -carbonylé à 70 °C pendant 5 minutes, le produit (^{11}C -**91**) a été obtenu avec un très bon rendement radiochimique de 93 % et un excellent écart-type de 2 %. La température a ensuite été augmentée à 90 °C pour le substrat plus complexe (**94**), ce qui a permis de synthétiser la molécule radiomarquée (^{11}C -**108**) avec un bon rendement radiochimique malgré un écart-type supérieur (75 +/- 19 %). La réaction entre le précurseur à base de cyclo-RGD (**98**) et le ^{11}C -CO a conduit à la formation du produit (^{11}C -**113**) avec un rendement radiochimique légèrement plus faible de 48 +/- 17 %. Toutefois, ce rendement reste correct et prouve que sans optimisation lourde des conditions, le transfert de cette méthodologie du « froid » vers le « chaud » s'est montrée très efficace, même dans le cas de substrats hautement sophistiqués comme le cyclo-RGD. De plus, l'excellent rendement de piégeage observé (de 91 à 67 %) démontre parfaitement l'efficacité du

système catalytique pour le captage du $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$, sans l'utilisation de réacteur pressurisé ou de piègeurs chimiques. Enfin, la très bonne pureté radiochimique observée (de 99 à 72 %) montre parfaitement la régiospécificité de cette réaction d' $[^{11}\text{C}]\text{-alcoxycarbonylation}$ intramoléculaire, permettant ainsi de faciliter grandement la purification.

Radiosynthèse, purification et étude *in vivo* d'un potentiel nouveau radiotracteur des récepteurs œstrogènes.

Les excellentes efficacités de piégeages ainsi que la très bonne pureté radiochimique observées lors de l'étude précédente, nous ont invités à poursuivre l'investigation vers la radiosynthèse, la purification et l'étude de biodistribution/métabolisation de l'un de nos substrats bioconjugués. Afin de tenir compte des contraintes de temps, l'étude d'un seul traceur potentiel a été possible. Parmi les candidats, le substrat à base de moxestrol (**100**) s'est présenté comme le composé cible offrant la meilleure chance de réussite. En effet, le moxestrol (**114**) étant disponible dans le commerce, la synthèse du substrat ne nécessite qu'une étape de bioconjugaison afin d'introduire la plateforme (schéma 52). De plus, le moxestrol est un ligand spécifique des récepteurs d'œstrogènes présents chez les individus féminins au niveau des organes sexuels ainsi qu'au niveau de l'hypothalamus.¹⁰⁵ Par conséquent, en l'absence de collaboration avec des biologistes pour cette étude préliminaire, il a été envisagé d'observer la biodistribution du radiotracteur (**[¹¹C]-106**) chez le rat femelle afin de visualiser un potentiel ciblage des récepteurs d'œstrogènes.

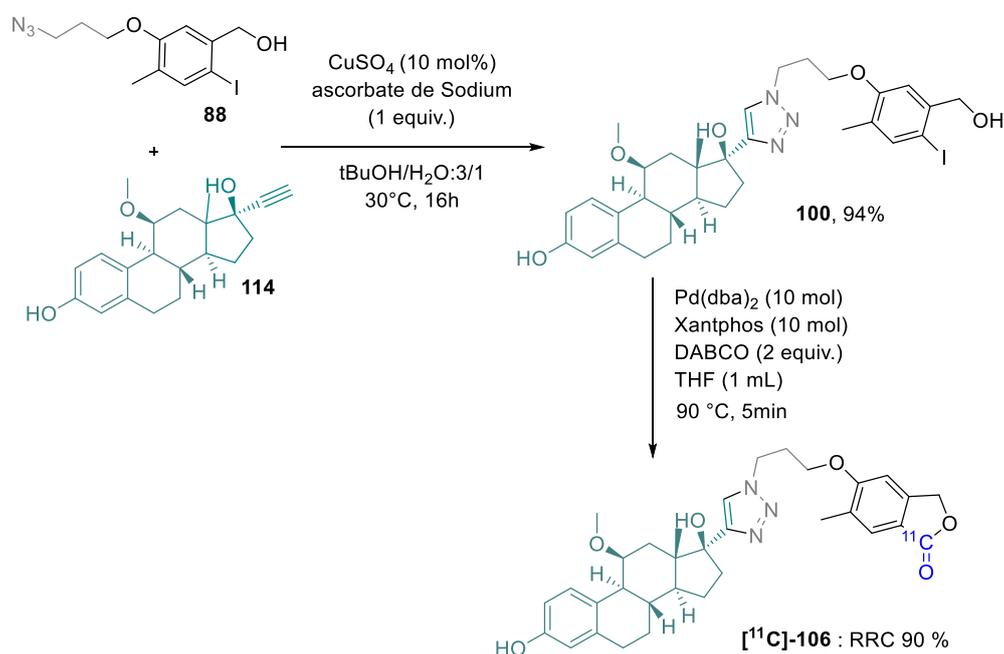


Schéma 52 : synthèse du radiotracteur à base de moxestrol (**[¹¹C]-106**).

Dans un premier temps, le substrat (**100**) a été carbonylé en présence de [¹¹C]-CO suivant le protocole précédemment développé. Le composé (**[¹¹C]-106**) a été synthétisé avec un excellent

¹⁰⁵ Salmon, J.; Coussediere, D.; Cousty, C.; Raynaud, J. P. *Journal of Steroid Biochemistry* **1983**, *19*, 1223.

rendement radiochimique de $90 \pm 10 \%$ ($n = 3$), une très bonne efficacité de piégeage de $90 \pm 10 \%$ et une très bonne pureté radiochimique supérieure à 99% , sur les trois radiosynthèses (schéma 52).

Concernant la production du radiotracteur (**[¹¹C]-106**), le [¹¹C]-CO est généré puis délivré grâce au système précédemment décrit, le temps d'irradiation du cyclotron a été maintenu à 30 minutes avec une puissance de flux de faisceau augmenté à 60 μ A. Après 5 minutes à 90 °C, la fiole de réaction a été connectée au système de purification (figure 13). Dans un premier temps, le milieu réactionnel a été traité par l'ajout d'un millilitre de l'éluant d'HLPC (entrée 1) puis directement injecté sur l'HLPC, permettant d'isoler 756 MBq de (**[¹¹C]-106**) avec un rendement radiochimique corrigé de 35 %. Cependant, dû à la formation d'un précipité lors du traitement, ces résultats n'ont pas été reproductibles. Afin de remédier à ce problème, un mélange acétonitrile/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (7M) (1/2) a été utilisé comme traitement ainsi qu'un préfiltre de célite. Afin de transférer la totalité de l'activité présente dans la fiole vers l'HPLC, la solution de traitement est ajoutée en deux fois 0,5 ml, le premier ajout permettant de traiter la réaction et le deuxième de rincer la fiole et le filtre. Grâce à cette optimisation, 332 MBq du radiotracteur (**[¹¹C]-106**) ont pu être isolés avec un RCC de 35 %, avec une bonne reproductibilité (entrée 2). Enfin, la diminution de la quantité de base de 2 équivalent à 10 mol% a permis d'augmenter le RCC à environ 50 % et d'isoler jusqu'à 740 MBq (dose classiquement utilisée chez l'Homme) de (**[¹¹C]-106**).

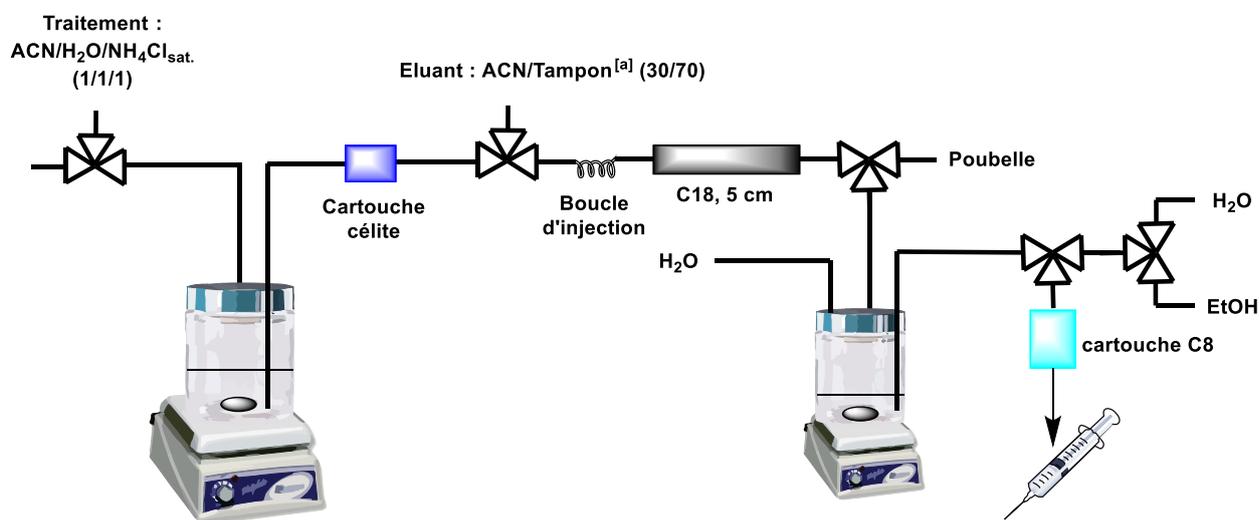
Tableau 4 : Optimisation des conditions de purification du radiotracteur (**[¹¹C]-106**).

	Quantité d'activité du brut (MBq)	Traitement 1 ml	Précartouche de célite	Volume réactionnel (ml)	RRC isolé (%)	Quantité d'activité isolée (MBq)
1	3790	70/30 tampon ^[a] /ACN	non	1	35	756
2	1700	1/2 ACN/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (7M)	oui	0,5	35	332
3^[b]	1800	1/2 ACN/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (7M)	oui	0,5	49	488
4^[b]	2920	1/2 ACN/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (7M)	oui	0,5	46	740

[a] tampon : $\text{NaH}_2\text{PO}_4_{\text{aq}}$ (70 mM). [b] Utilisation de 10 mol % de DABCO à l'instar de 2 équivalent.

Ces optimisations pré-HPLC ont permis une production reproductible du radiotracteur (**[¹¹C]-106**). Concernant la suite de la purification, le brut réactionnel issu du préfiltre de célite est élué sur une colonne HPLC préparative de silice phase inverse (C18) de 5 cm de long, la fraction collectée est ensuite

diluée dans 10 ml d'eau stérile puis le radiotraceur est absorbé sur une cartouche de silice C18. Celle-ci est rincée avec de l'eau stérilisée, puis la molécule marquée est éluée avec une solution d'éthanol stérile à 10 %. La solution injectable de ([¹¹C]-106) est alors directement apportée au service d'imagerie sur petit animal (figure 13).



[a] tampon : NaH₂PO₄ aq (70 mM).

Figure 13 : Diagramme du système de purification.

La pureté de cette solution a ensuite été déterminée par co-injection du radiotraceur ([¹¹C]-106) avec sa référence froide (106) (figure 14) en HPLC analytique. La superposition des deux signaux UV et radio a permis la caractérisation du radiotraceur et de déterminer sa pureté radiochimique (> 99 %).

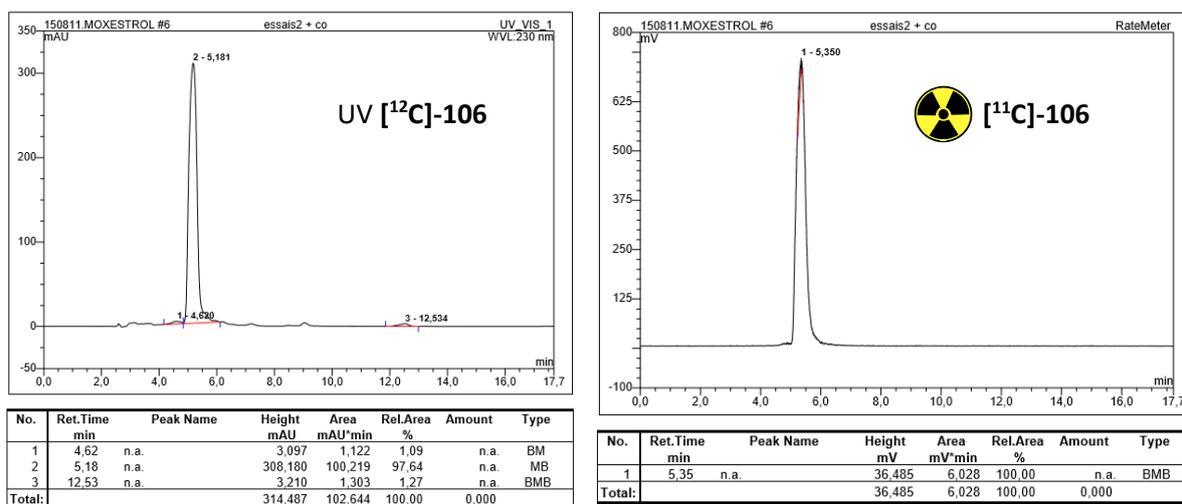


Figure 14 : Graphique HPLC, à gauche détecteur UV, à droite radiodétecteur.

L'étude de biodistribution *in vivo* chez la rat femelle du radiocomposé ([¹¹C]-106) a ensuite été effectué par imagerie TEP/IRM sur un scanner nanoScan de chez Mediso. Etant donné la taille de l'animal et afin de visualiser la distribution générale du radiotraceur, les trois parties différentes (tête,

thorax, abdomen) ont été scannées sur trois rat différents. Chaque acquisition a nécessité l'injection d'environ 30 MBq de radiotracer ($[^{11}\text{C}]\text{-106}$), injection effectuée par Mette Simonsen. Après traitement informatique, les trois images suivantes (photo 3) ont été obtenues.

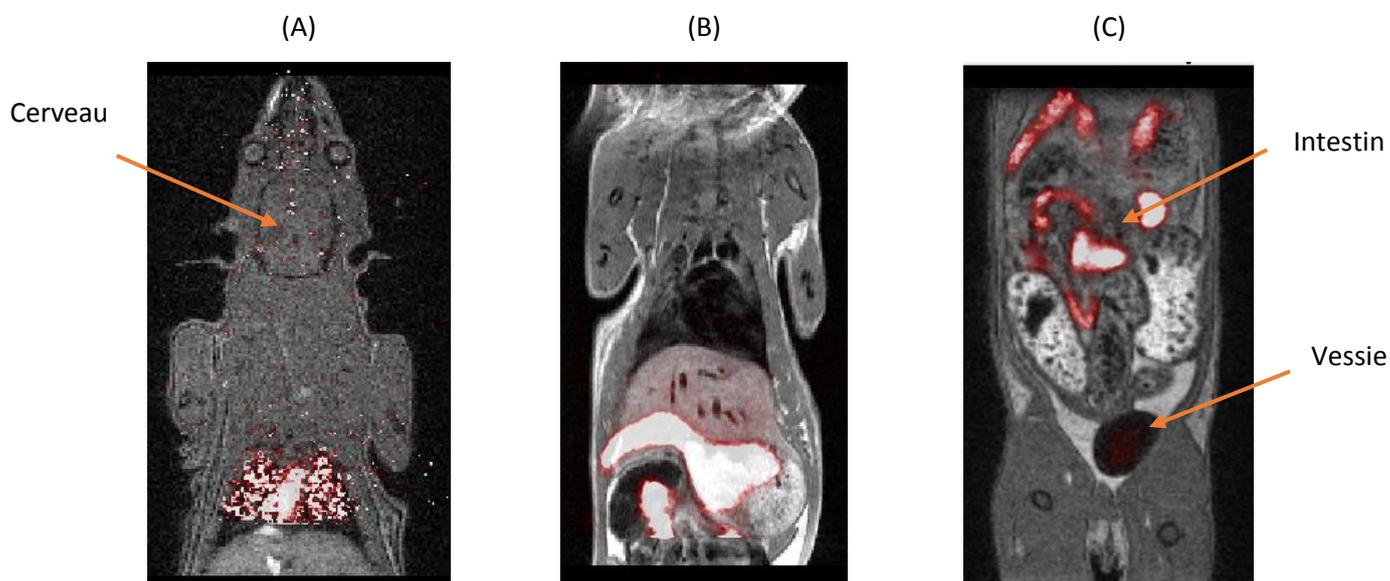
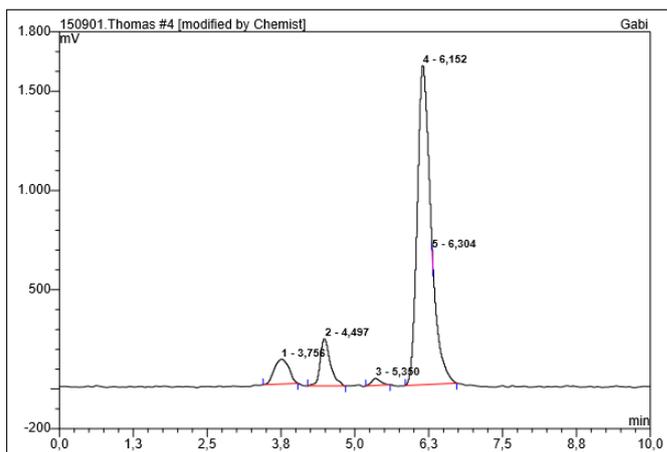


Photo 3 : Image TEP/IRM d'un rat femelle (vue coronal) après injection de 30-35 MBq de ($[^{11}\text{C}]\text{-106}$). à gauche la tête, au milieu le thorax, à droite l'abdomen.

La première constatation a été que malheureusement la molécule ($[^{11}\text{C}]\text{-106}$) ne traverse à priori pas la barrière hémato-encéphalique car aucune fixation du traceur n'a été observée dans le cerveau du rat (photo 3, gauche). Cette observation écarte la possibilité d'une utilisation de ce potentiel traceur pour de l'imagerie cérébrale. Concernant les autres organes cibles (utérus et ovaires), l'important captage hépatique de la radiomolécule crée une saturation du signal dans la région de l'abdomen (photo 3, milieu et droite). Etant donnée la proximité de ces organes sexuels avec le foie et le gros intestin, il a été impossible d'observer une fixation éventuelle sélective du composé ($[^{11}\text{C}]\text{-106}$) chez le rat femelle.

Malgré ces résultats mitigés, cette étude a été poursuivie en déterminant la stabilité métabolique du radiotracer ($[^{11}\text{C}]\text{-106}$). Pour cet examen, une dose d'environ 50 MBq a été injectée à un rat femelle, puis à intervalle de temps régulier une prise de sang a été effectuée. La composition radioactive du plasma de chaque prise de sang a été déterminée par HPLC analytique, ceci permettant de calculer la pureté radiochimique plasmique du radiotracer (figure 15).



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	3,76	n.a.	125,211	36,068	6,88	n.a.	BMB*
2	4,50	n.a.	235,957	47,085	8,99	n.a.	BMB
3	5,35	n.a.	35,457	6,208	1,18	n.a.	BMB*
4	6,15	n.a.	1606,475	433,887	82,80	n.a.	BMB*
5	6,30	n.a.	3,132	0,761	0,15	n.a.	Rd
Total:			2006,232	524,010	100,00	0,000	

Temps après injection du traceur (min)	Pureté radiochimique sanguine (%)
5	90
12	86
20	83
30	75
40	76

Figure 15 : RadioHPLC de l'analyse des métabolites plasmique 20 min après injection de ($[^{11}\text{C}]-106$) (à gauche). Stabilité plasmique du traceur ($[^{11}\text{C}]-106$) chez le rat femelle (à droite).

Après 40 minutes la pureté radiochimique plasmique du radiotracer est supérieure à 75 %. Ceci traduit une faible métabolisation de la molécule ($[^{11}\text{C}]-106$) et par conséquent sa très bonne stabilité *in vivo* chez le rat femelle. Cette information confirme que la plateforme synthétique reste solidaire de la biomolécule en milieu physiologique, ceci limitant à priori la saturation des récepteurs biologiques par les biomolécules potentiellement clivées du radiotracer.

Conclusion

Pour la première fois, une stratégie utilisant une plateforme synthétique spécifique du monoxyde de carbone a été utilisée pour le marquage de biomolécules. A la manière d'un filet à papillon, cette plateforme a permis de fixer spécifiquement et régio-sélectivement le CO en dernière étape de synthèse grâce à une réaction d'alcoycarbonylation intramoléculaire pallado-catalysée (figure 16).

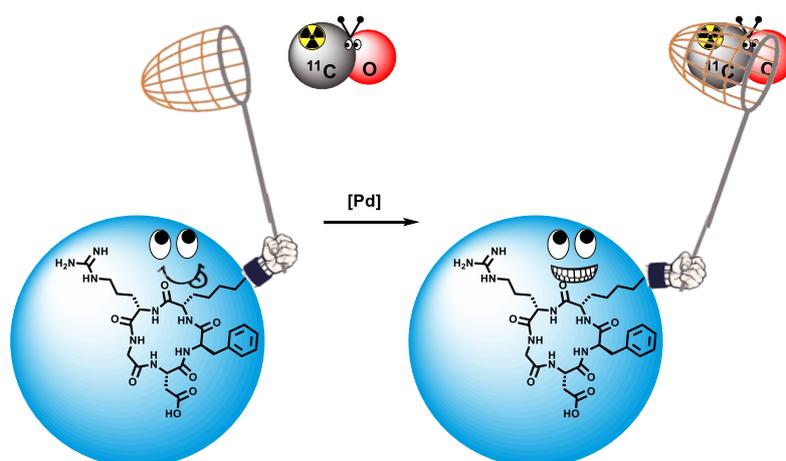


Figure 16 : La stratégie dite " du filet à papillon"

Rapidement et facilement synthétisées en seulement quatre étapes, les deux versions de la plateforme (alcyne et azoture) ont également été aisément connectées à une grande variété de biomolécules grâce à une bioconjugaison utilisant la cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre. Après une brève optimisation des conditions de carbonylation, les différents substrats bioconjugués ont été marqués au $[^{12}\text{C}]$ -CO et $[^{13}\text{C}]$ -CO (schéma 53). Le catalyseur Pd^0 -Xantphos s'est montré très efficace pour le piégeage ainsi que pour l'incorporation du CO, avec une très haute tolérance fonctionnelle et d'excellents rendements pour cette réaction de carbonylation.

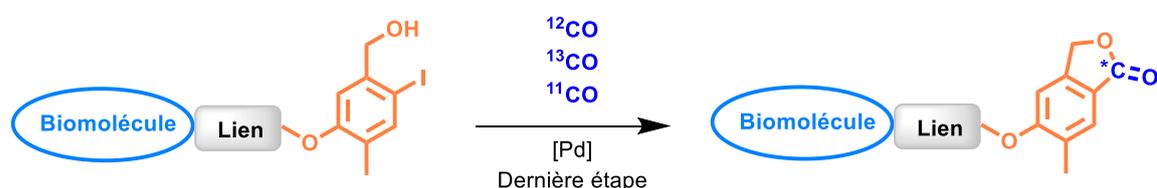


Schéma 53 : schéma résumé de la stratégie de marquage au monoxyde de carbone

Ces conditions développées « à froid » grâce au système double chambre, ont été naturellement transférées vers le radiomarquage au $[^{11}\text{C}]$ -CO de quelques substrats sans aucune optimisation majeure. Les excellentes efficacités de piégeage du $[^{11}\text{C}]$ -CO ainsi que les très bons rendements radiochimiques

obtenus confirment que la réaction de [^{11}C]-carbonylation pallado-médié utilisant le ligand Xantphos est largement adaptée pour le radiomarquage de biomolécules.

La radiosynthèse ainsi que la purification du bioconjugué à base de moxestrol ([^{11}C]-106) ont été réalisées en seulement 20 min, ce qui a permis la production de 740 MBq de radiotracer avec un RCC isolé de 50 % et une pureté radiochimique supérieur à 99 % (schéma 54). Ce radiotracer directement disponible sous forme injectable, a permis d'effectuer l'étude de sa biodistribution chez le rat femelle. Malheureusement aucune fixation sélective n'a été visualisée chez les individus sains utilisés pour cette étude. Cependant l'excellente stabilité *in vivo* observée pour ce traceur permet d'envisager d'éventuelles futures études sur des souris portant des tumeurs de type hormono-dépendant en modifiant le type de bioconjugaison.

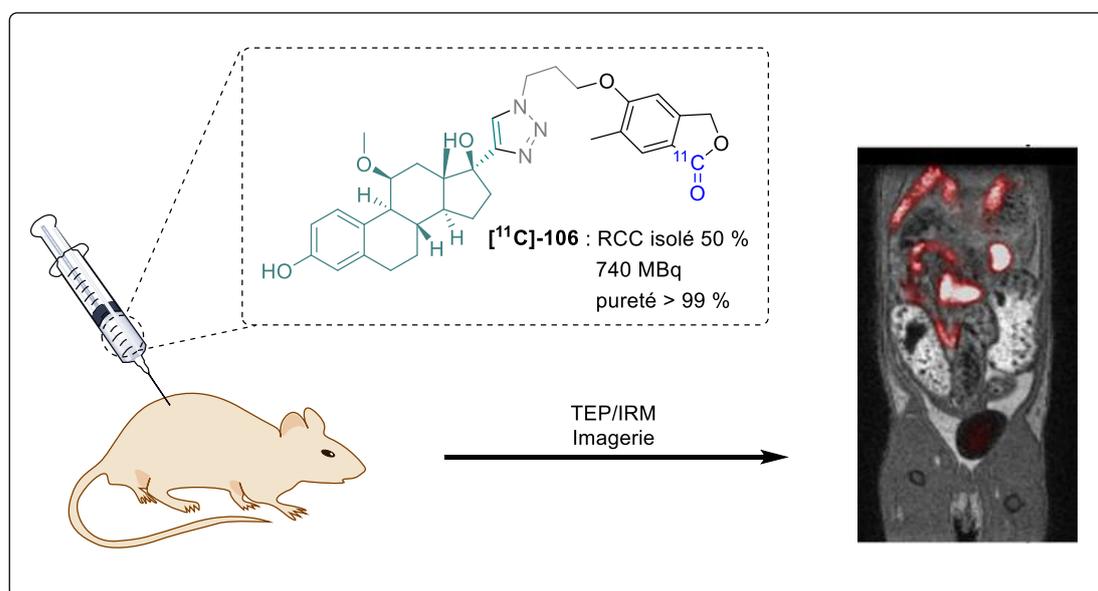


Schéma 54 : Etude *in vivo* chez le rat femelle du radiotracer ([^{11}C]-106).

La simplicité et l'accessibilité de cette méthode générale de [^{11}C]-carbonylation de structures à base de biomolécules, permet à cette technologie d'être largement adaptée pour la recherche et le développement de nouveaux radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP. Le choix du type de bioconjugaison ainsi que la haute tolérance fonctionnelle de cette réaction de carbonylation, témoigne de la viabilité de cette stratégie audacieuse et lui confère une grande modularité de synthèse, répondant à priori aux exigences du corps médical pour une médecine personnalisée.

Partie B : Vers une fonctionnalisation de
la plateforme par la catalyse à l'or.

La robustesse, l'efficacité ainsi que la grande modularité de la méthodologie de marquage au monoxyde de carbone nous a invité à diversifier les modes de connexion possibles de cette nouvelle plateforme synthétique. L'objectif de ce projet de recherche a été le développement d'une stratégie de couplage du noyau aromatique portant le motif alcool benzylique ortho-iodé libre (ABOI). Le principal défi d'une telle stratégie a été l'introduction régiosélective de groupements alkyles ou aryles sur ce noyau aromatique dans l'idéal sans groupement protecteur (schéma 55).

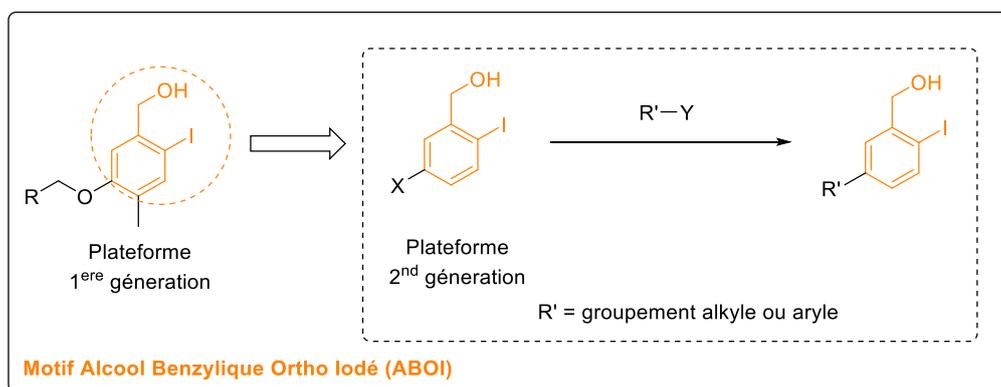


Schéma 55 : Nouvelle stratégie de couplage de la plateforme ABOI.

Souhaitant utiliser la chimie de couplage croisé métallo-catalysée, notre choix s'est porté naturellement sur l'utilisation de sels d'aryldiazonium, en espérant avoir une addition oxydante sélective vis-à-vis de l'iode. La plateforme ABOI nouvelle génération (**116**) a pu être synthétisée en seulement deux étapes à partir de l'aniline commerciale (**114**) avec un rendement total de 50 %, cela grâce à une simple iodation régiosélective quantitative conduisant à la formation de l'aniline (**115**), puis à une oxydation de l'amine aromatique en sel de diazonium.

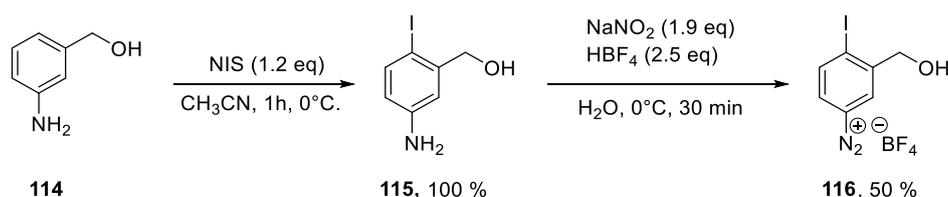


Schéma 56 : Synthèse du sel d'aryldiazonium (**116**).

Cette plateforme nouvelle génération obtenue, nos recherches se sont focalisées sur le développement de nouveaux couplages compatibles avec ce substrat. Dans un premier temps notre choix s'est porté sur les couplages pallado-catalysés. En effet la grande variété des réactions de couplages connues utilisant les sels d'aryldiazoniums nous offrait un large choix d'investigation.^{106,107} Cependant seulement quelques réactions de couplages utilisant des sel d'aryldiazoniums portant une

¹⁰⁶ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

¹⁰⁷ Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.

fonction iodoaryle ont été décrites. En 1997, l'équipe du Pr. Genêt a décrit pour la première fois l'insertion oxydante sélective du palladium dans la liaison diazonium-aryle.¹⁰⁸ Un an plus tard, Sengupta *et al* ont présenté les diverses possibilités de couplages croisés à partir de iodoaryldiazoniums, en particulier le couplage de Heck-Matsuda.¹⁰⁹ L'année d'après Genêt *et al* ont montré la compatibilité de leurs conditions précédemment développées pour la synthèse de styrène à partir de sel de *m*-iodo-aryldiazonium.¹¹⁰ Enfin en 2008, Felpin *et al* ont utilisé un catalyseur hétérogène au palladium (0) sur carbonate de barium pour le couplage entre différents sels de diazonium avec des acides boroniques aromatiques. Dans ces conditions, ils ont obtenu le produit de couplage (**167**) avec un excellent rendement de 87 % (schéma 57).¹¹¹

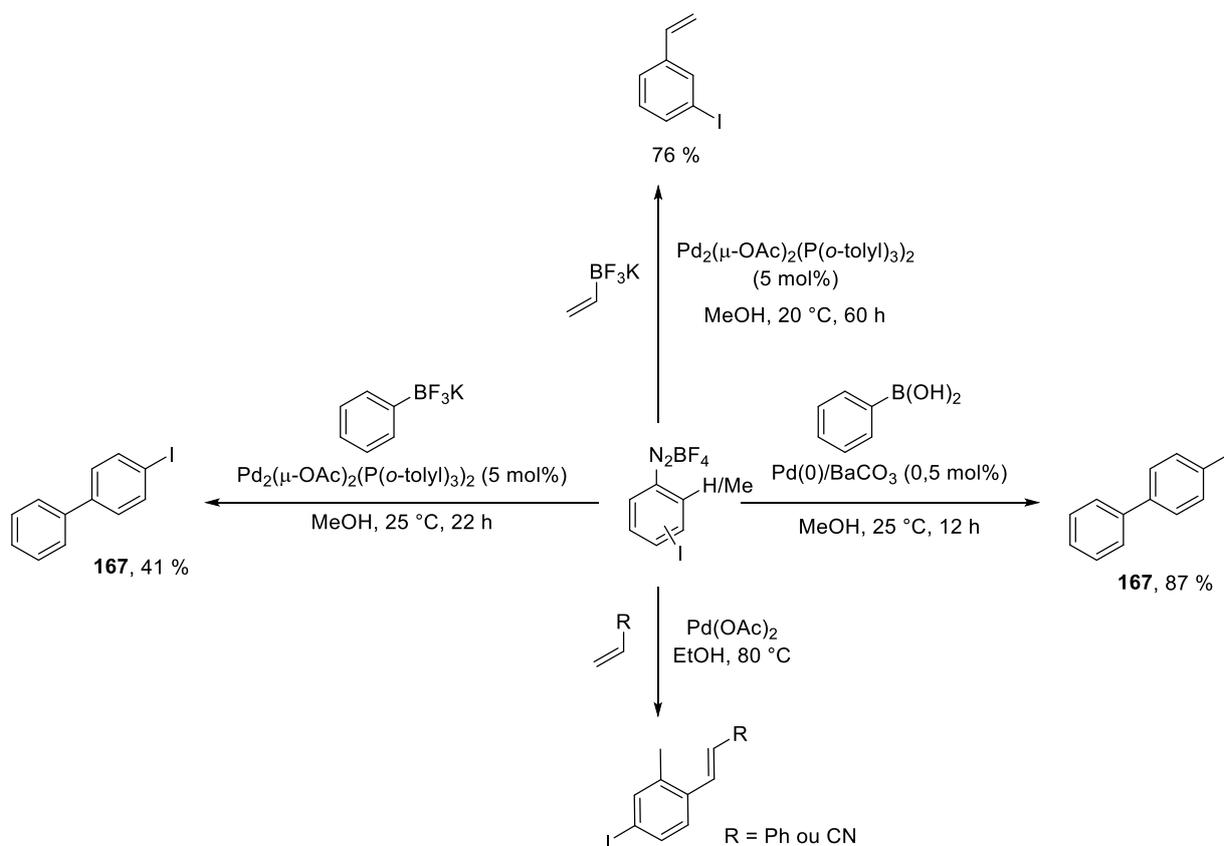


Schéma 57 : Divers couplages pallado-catalysés utilisant des sels de iodo-aryldiazoniums.

Nos recherches se sont donc focalisées sur le couplage bien connu de Suzuki-Miyaura. Le projet initial était le couplage de la nouvelle plateforme ABOI (**116**) avec un acide boronique (ou ester boronique) aliphatique ou aromatique. Dans un premiers temps nous avons étudié le couplage d'un acide boronique aliphatique (protégé ou non) avec le sel d'aryldiazonium (schéma 58). Après avoir

¹⁰⁸ Darses, S.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tet Lett* **1997**, *38*, 4393.

¹⁰⁹ Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K. *Tet Lett* **1998**, *39*, 715.

¹¹⁰ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 1875.

¹¹¹ Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 863.

testé une grande variété de combinaisons de groupements protecteurs (R₂) et de catalyseur au palladium, aucune trace de produit de couplage n'a pu être observée.

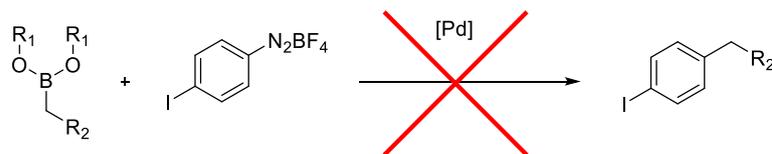


Schéma 58 : Essais préliminaire de couplage utilisant un sel de diazonium.

Nous nous sommes alors réorientés vers le couplage de la plateforme ABOI (**116**) avec un acide boronique aromatique. Malheureusement, dans les conditions développées par Felpin *et al*, seulement 6 % de produit de couplage a été isolé lors d'essais avec l'acide phénylboronique utilisé comme composé modèle (schéma 59).

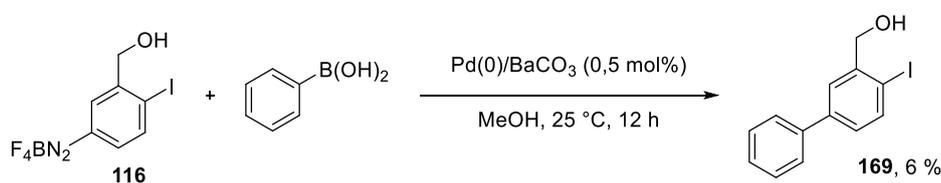


Schéma 59 : Essais de couplage pallado-catalysé entre le sel de diazonium (116) et l'acide phénylboronique.

Devant ces maigres résultats obtenus, une nouvelle stratégie utilisant le tandem catalytique or-photorédox est apparue comme un nouveau champ d'investigation très attractif.

La partie qui va suivre s'articulera autour d'une présentation de l'état de l'art actuel des connaissances dans ce récent domaine, suivie de la description des résultats obtenus pour la fonctionnalisation de notre plateforme ABOI.

I) L'utilisation de sels d'aryldiazonium en catalyse tandem Au(I)-photorédox.

La catalyse homogène à l'or a été particulièrement étudiée durant les deux dernières décennies suite à la découverte des propriétés carbophiles des complexes d'or.¹¹² Ces derniers étaient initialement utilisés pour l'activation de liaisons multiples et leur application ultérieure pour des réactions en cascades.¹¹³ Par la suite, l'attrait a été porté sur le développement de cycles catalytiques nécessitant un changement d'état d'oxydation des complexes d'or.¹¹⁴ Ceci a conduit à l'émergence d'une nouvelle stratégie de couplage utilisant la formation d'intermédiaires d'or (III). Cependant, l'un des problèmes majeurs d'une telle stratégie a été la difficulté d'oxyder les complexes d'or (I), à cause du potentiel redox élevé du couple redox Au^I/Au^{III} ($E_{ox} = 1,41$ V).¹¹⁵ Cela a nécessité, dans la plupart des cas, l'emploi simultané d'un oxydant puissant¹¹⁶ ou d'un partenaire de couplage radicalaire. Cette dernière approche récente a été extrêmement fructueuse, en particulier lorsqu'elle a été associée à une génération catalytique du radical par voie photorédox en utilisant la lumière visible. Dans cette catégorie, les sels d'aryldiazonium se sont avérés d'excellents réactifs pour les couplages catalysés à l'or. En effet, sous conditions photorédox, ces espèces peuvent subir une réduction mono-électronique et conduire à la formation *in situ* de radicaux aryles. Ils peuvent alors jouer le double rôle de partenaire de couplage et d'oxydant externe.

Le chapitre suivant commencera par une brève description du principe de la catalyse photorédox, puis sera suivi d'une présentation des récents couplages catalysés à l'or avec des sels d'aryldiazonium sous conditions photorédox. Les exemples choisis amèneront la réflexion sur le type de processus mis en jeu lors de ces couplages.

1) Principe de la catalyse photorédox.

La catalyse photorédox par la lumière visible fait partie des dernières approches visant l'activation catalytique de molécules organiques. Cette approche est basée sur la capacité d'un complexe métallique ou d'un colorant organique à engager un transfert mono-électronique (TME ou SET, single-electron-transfer) avec un substrat organique sous irradiation visible.

¹¹² Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.

¹¹³ (a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett*, **2010**, 675. (b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2448. (c) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16. (b) Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 925. (c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 9028.

¹¹⁴ Joost, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, 15022.

¹¹⁵ Bratsch, S. G.; *J. Chem. Phys. Ref. Data*, **1989**, *18*, 1

¹¹⁶ (a) Hopkinson, M. N.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248. (b) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wang, X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478. (c) Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russel, C. A. *Science*, **2012**, *337*, 1644.

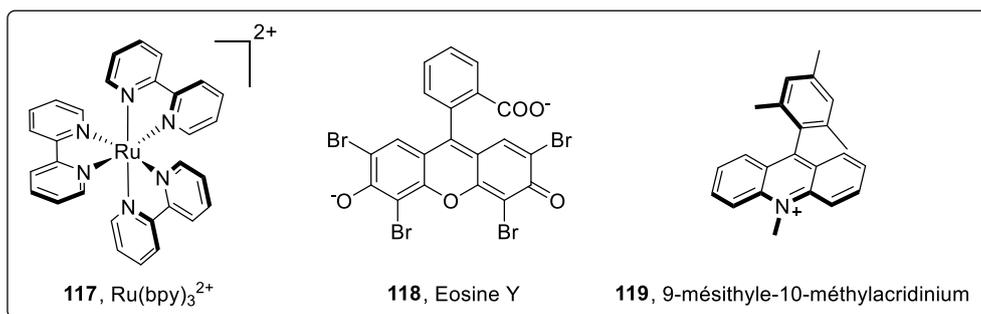


Schéma 60 : Quelques exemples de photocatalyseurs à base de complexes métalliques ou de colorants organiques.

Les complexes métalliques polypyridyles à base de ruthénium ou d'iridium sont les photocatalyseurs organométalliques les plus utilisés, comme par exemple le complexe de tris (2,2'-bipyridine) ruthénium (II) (117). Concernant les colorants organiques, les molécules dérivées de la fluorescéine ou de l'acridinium, comme respectivement l'éosine Y (118) et le 9-mésithyle-10-méthylacridinium (119), sont les photosensibilisateurs organiques les plus communément employés. Ces composés absorbent la lumière dans la région visible du spectre électromagnétique, conduisant à la formation d'une espèce photoexcitée à longue durée de vie.¹¹⁷ Cette durée de vie doit être suffisamment longue (quelques μs) afin de permettre le transfert mono-électronique intermoléculaire avant la désactivation de l'espèce excitée.¹¹⁸

Par exemple dans le cas du complexe de Ru(bpy)₃²⁺ (117), l'un des électrons issu des orbitales t_{2g} centrées sur le métal est excité vers l'orbitale π^* centrée sur les ligands lors de l'absorption d'un photon par le photosensibilisateur (schéma 61).¹¹⁹

¹¹⁷ Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159.

¹¹⁸ Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2175.

¹¹⁹ Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 280, 117.

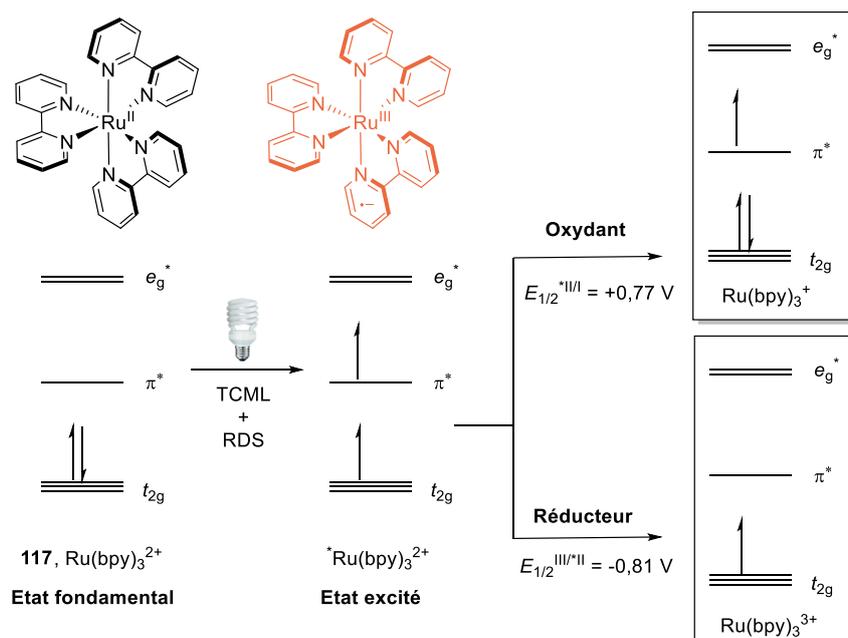


Schéma 61 : Représentation simplifiée des orbitales moléculaires du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (**117**) lors du processus photochimique.

Cette transition, appelée « transfert de charge du métal vers le ligand » (TCML), conduit à la formation d'une espèce dont le métal a été oxydé (Ru(III)) et dont le ligand a subi une réduction mono-électronique. L'état intermédiaire TCML singulet donne rapidement l'état TCML triplet beaucoup moins énergétique, via retournement de spin (RDS) de l'électron transféré. Concernant l'acridinium (**119**),¹²⁰ le processus est pratiquement le même, à la différence que le transfert d'électron a lieu de l'orbitale haute occupée (HO) centrée sur la partie mésityle, vers l'orbitale basse vacante (BV) centrée sur la partie l'acridinium (schéma 62). Ces états triplet sont des espèces photoexcitées à longue durée de vie qui peuvent être engagées dans un transfert mono-électronique. Leur longue durée de vie est due au retour impossible vers l'état fondamental singulet, ceci étant spin-interdit.

¹²⁰ Fukuzumi, S. ; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6059.

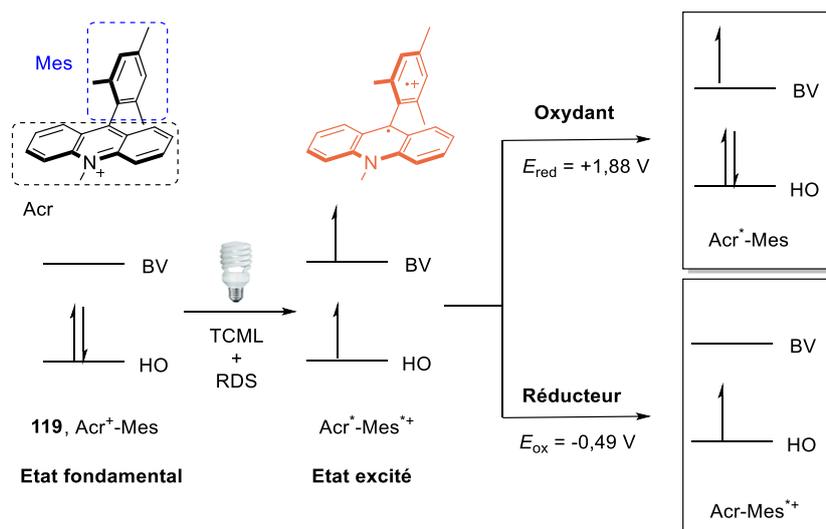


Schéma 62 : Représentation simplifiée des orbitales moléculaires de l'acridinium (**119**) lors du processus photochimique.

L'espèce photoexcitée a la remarquable propriété d'être à la fois plus oxydante et plus réductrice que l'espèce dans son état fondamental. Afin de quantifier ce phénomène, nous allons nous référer au potentiel standard de réduction, celui-ci décrit le potentiel associé à la demi-équation électrochimique s'écrivant de l'espèce oxydée vers l'espèce réduite. Prenons comme exemple le complexe de ruthénium, la demi-équation $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+} + e^- \rightarrow \text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est décrite par le potentiel de réduction $E_{1/2}^{\text{III}/\text{II}} = -0,81 \text{ V}$ vs l'électrode de référence au calomel saturé (ECS). Ce potentiel signifie que l'état excité $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est un donneur d'électron beaucoup plus fort que l'espèce à l'état fondamental $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, comme le montre le potentiel de réduction suivant $E_{1/2}^{\text{III}/\text{II}} = +1,29 \text{ V}$ vs ECS. Il en va de même concernant le potentiel de réduction de l'état excité ($E_{1/2}^{\text{*III}/\text{I}} = +0,77 \text{ V}$ vs ECS), qui indique que cette espèce est un oxydant bien plus puissant que dans l'état fondamental ($E_{1/2}^{\text{III}/\text{I}} = -1,33 \text{ V}$ vs ECS).¹²¹ La double nature de l'état excité peut être rationalisée par le diagramme d'orbitale moléculaire décrit dans les schémas 61 et 62. Lors de la photoexcitation du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, l'électron hautement énergétique de l'orbitale π^* généré peut être cédé lorsque le photocatalyseur réagit comme un réducteur. Simultanément, la photoexcitation a laissé une lacune mono-électronique dans l'orbitale t_{2g} , laquelle peut accepter un électron lorsque le photocatalyseur réagit comme un oxydant. Dans le cas de l'acridinium (**119**) le même processus se produit avec les orbitales BV et HO de l'état excité $\text{Acr}^+-\text{Mes}^+$. Cette double nature du photosensibilisateur peut être résumée grâce au schéma 63, deux cycles catalytiques sont possibles, un cycle photo-réducteur (« oxidative quenching ») ou un cycle photo-oxydant (« réductive quenching »). Le mécanisme de photo-redox suivra l'un ou l'autre selon l'étape d'oxydo-réduction réalisée en premier.

¹²¹ Prier, C. K. ; Rankic, D. A. ; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5322

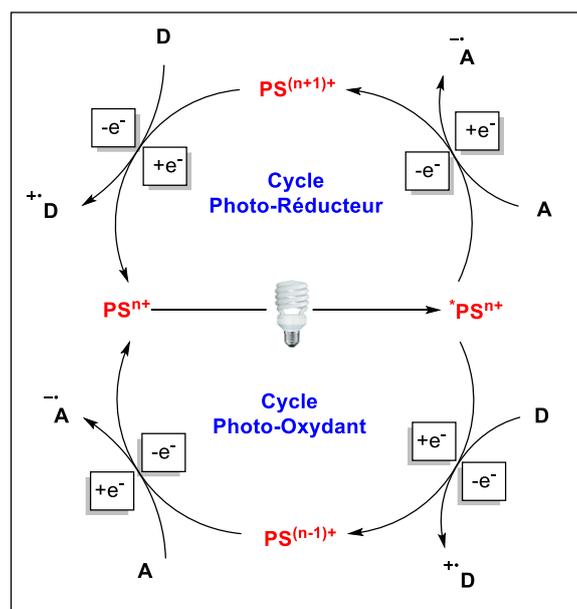


Schéma 63 : Cycle Photo-Oxydant et Cycle Photo-Réducteur générale d'un photosensibilisateur (PS)

2) Couplage catalysé à l'or avec des sels d'aryldiazonium sous conditions photorédox.

Glorius et co-auteurs¹²² ont décrit en 2013, l'oxy- et l'aminoarylation intramoléculaire d'alcènes avec des sels d'aryldiazonium, grâce à un nouveau tandem catalytique Or (I) – photorédox. Pour la première fois, la compatibilité entre ces deux modes de catalyse a été établie, permettant ainsi la formation d'une liaison C-Nucléophile et d'une liaison C-C à température ambiante sous irradiation lumineuse fournie par une simple ampoule basse consommation domestique. Après une série d'optimisations, le catalyseur cationique de Gagosz¹²³ ($[Ph_3PAu]NTf_2$) associé au photocatalyseur $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ a été montré comme le couple catalytique le plus efficace. Une grande variété d'alcènes a ensuite été cyclisée dans ces conditions (schéma 64).

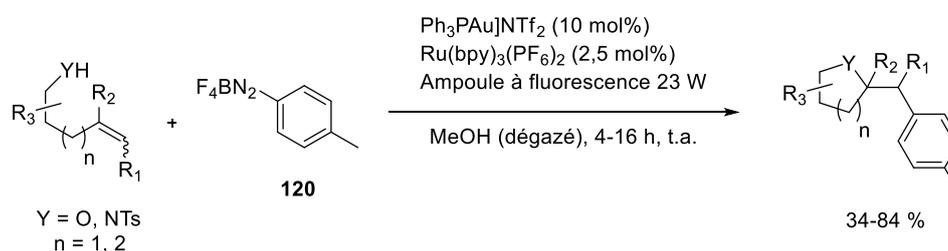


Schéma 64 : Conditions de l'oxy- et l'aminoarylation intramoléculaire d'alcènes avec des sels d'aryldiazonium catalysés par le tandem or (I) – photorédox.

¹²² Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505.

¹²³ Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957.

Divers hétérocycles ont été obtenus avec des rendements allant de 34 à 84 %, montrant ainsi la compatibilité de ce couplage avec des alcènes substitués. De plus une sélectivité totale a été observée en faveur de la cyclisation 5-*exo-trig* ($n = 1$) ou de la 6-*exo-trig* ($n = 2$). L'oxyarylation intramoléculaire du 4-pentén-1-ol (**121**) a ensuite été effectuée avec différents sels d'aryldiazonium permettant d'obtenir une large gamme de tetrahydrofuranes avec des rendements allant de 32 à 83 % (schéma 65).

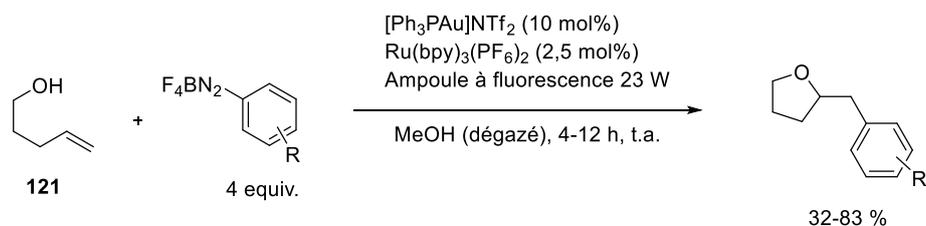


Schéma 65 : synthèse de divers tetrahydrofuranes catalysés par le tandem or (I) – photorédox.

Les sels d'aryldiazonium portant des groupements électro-attracteurs ou électro-neutres ont été très efficaces comme partenaire de couplage. De plus, l'utilisation de substrats bromés ou chlorés a également été possible.

Les auteurs ont ensuite fait un suivi de l'évolution du rendement de réaction en présence ou non d'irradiation lumineuse. Ainsi après 20 min d'irradiation, 40 % de rendement a été observé ; puis lorsque l'irradiation a été stoppée, seulement 1 % de rendement supplémentaire a été obtenu ; enfin lorsque la lumière a été rallumée, l'activité catalytique a de nouveau été observée. Ceci confirme d'après les auteurs le fonctionnement en tandem de la catalyse à l'or et la photocatalyse au ruthénium.

Le mécanisme suivant a ensuite été postulé (schéma 66). Dans un premier temps, le catalyseur à l'or cationique réagit avec l'alcène (**122**) conduisant à la formation de l'intermédiaire d'or (I) A résultant de la cyclisation *anti*-sélective. A ce stade, le radical aryle généré par la décomposition du sel d'aryldiazonium après le TME catalysé au ruthénium, peut réagir avec l'intermédiaire A pour former l'espèce d'or (II) B portant les deux partenaires de couplage. Cette espèce très peu stable subit rapidement un transfert mono-électronique, ce qui régénère le photocatalyseur et conduit à la formation de l'espèce d'or (III) C. Enfin le catalyseur cationique d'or est régénéré par élimination réductrice, libérant ainsi le produit (**123**).

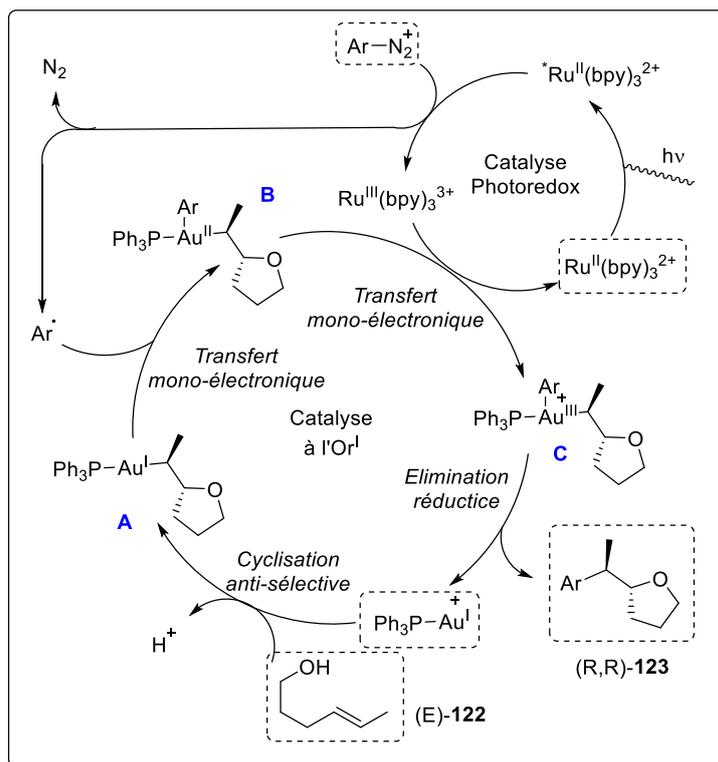


Schéma 66 : Mécanisme d'oxyarylation intramoléculaire catalysé par le tandem Or (I) - Photorédox postulé par Glorius et co-auteurs.

Peu de temps après, les auteurs¹²⁴ ont montré la compatibilité de leur réaction tandem catalytique avec l'oxyarylation d'alcène intermoléculaire (schéma 67) en synthétisant divers éthers de méthyle avec des rendements de 30 à 86 %. Point important, ils ont également décrit pour la première fois l'utilisation de colorants organiques, tels que l'éosine Y, comme catalyseur photorédox, démontrant ainsi leur efficacité dans ce type de couplage.

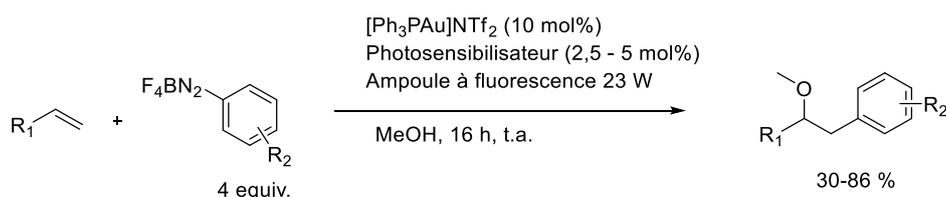


Schéma 67 : Conditions de l'oxyarylation intermoléculaire d'alcènes avec des sels d'aryldiazonium catalysés par le tandem or (I) - photosensibilisateur.

En 2014, Toste et co-auteurs appliquent ce tandem catalytique or-photocatalysé à la réaction d'expansion de cycle-arylation oxydante.¹²⁵ Cette stratégie de synthèse a permis l'obtention d'une grande variété de cétones cycliques fonctionnalisées grâce à la réaction de couplage d'alcényles et d'allényles cycloalcanols avec des sels d'aryldiazonium (schéma 68).

¹²⁴ Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2794.

¹²⁵ Shu, X.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5844.

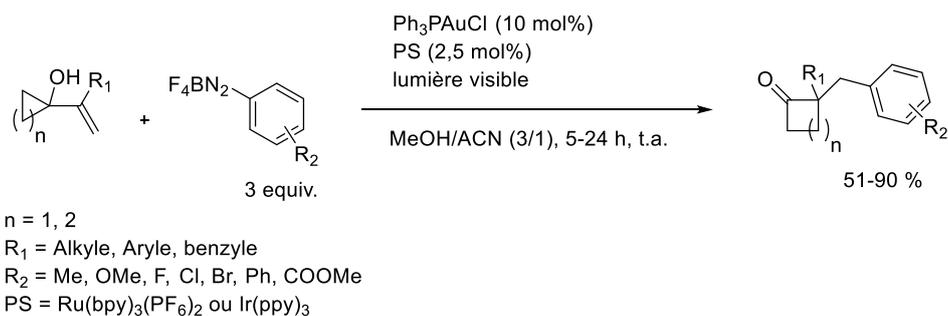


Schéma 68 : Réaction d'expansion d'alcényles de cycloalkanols avec des sels d'aryldiazonium catalysée tandem or - photorédox.

De bons rendements allant de 51 à 90 % ont été obtenus pour ce couplage. Néanmoins les rendements chutent lorsque le cycle aromatique du sel d'aryldiazonium est enrichi par des groupements électro-donneurs. Différentes substitutions de l'alcène ($R_1 = \text{alkyle, benzyle et aryle}$) ont été tolérées par cette réaction. L'obtention de cyclobutanones a également été possible à partir de cyclopropanols vinyliques.

Le mécanisme postulé par Toste et co-auteurs (schéma 69, 2) réfute la thèse avancée par l'équipe Glorius évoqué précédemment (schéma 69, 1). Ils ont suggéré que dans les conditions photorédox, le radical aryle généré *in situ* puisse s'additionner sur l'espèce catalytique d'or (I) qui, après une oxydation mono-électronique, conduit à la formation de l'intermédiaire d'or (III). Cette espèce peut ensuite induire la cyclisation en activant l'alcène.

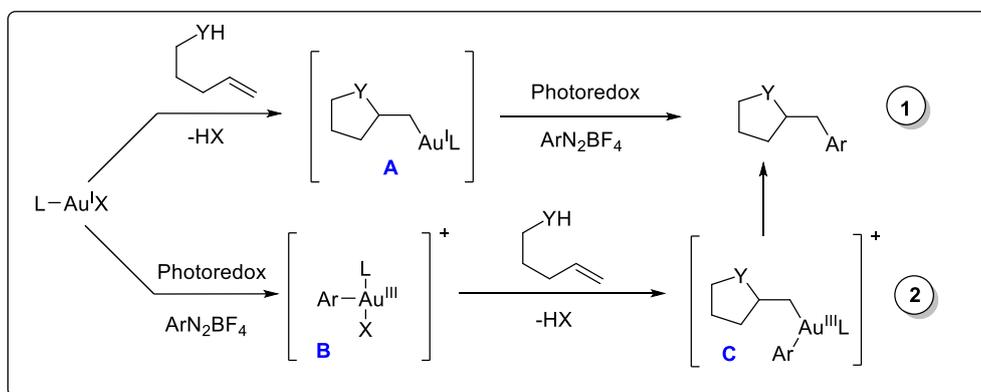


Schéma 69 : Deux visions mécanistiques possibles, thèse de l'équipe de Glorius (1) versus thèse de Toste et co-auteurs (2).

Pour prouver ce mécanisme, les auteurs ont réalisé le suivi de la réaction de couplage entre l'alcool (**124**) et le sel d'aryldiazonium (**125**). Pour cela, une acquisition de l'avancement de réaction a été effectuée à intervalle de temps régulier (12 s) par spectroscopie infra-rouge (IR). Entre chaque acquisition IR, le milieu réactionnel a été irradié par un laser ($\lambda = 458 \text{ nm}$). Cette étude a permis de mettre en évidence la formation de l'intermédiaire d'or (III) portant une cétone cyclique (**126**) (schéma

70). Cependant cette étude n'a pas pu prouver la formation de l'intermédiaire d'or (III) B proposé dans le schéma 69 et ceci ne permet pas de réfuter le mécanisme proposé par Glorius *et al.*

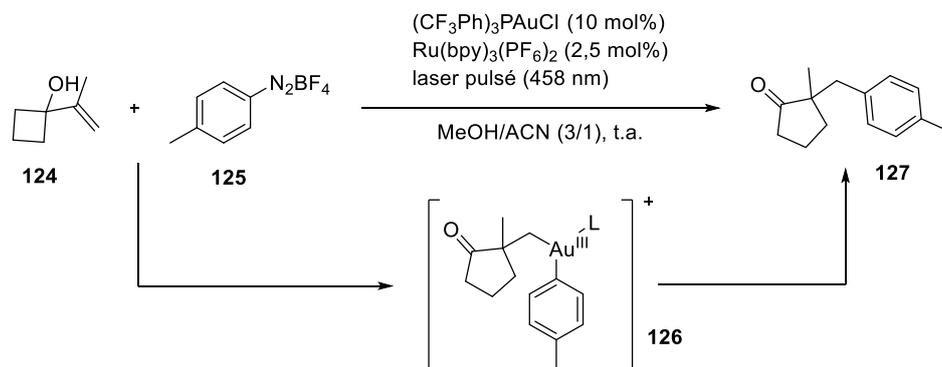


Schéma 70 : Couplage contrôlé utilisé pour le suivi de réaction par IR et intermédiaire or (III) (126) observé.

Partant de ce constat, les auteurs ont proposé le mécanisme du schéma 71. La réaction entre le sel d'aryldiazonium et le complexe de ruthénium photoexcité génère le complexe de Ru (III) et un radical aryle. Celui-ci réagit avec l'espèce d'or (I) catalytique conduisant à la formation de l'espèce or (II) A. Cette espèce est oxydée par le complexe de Ruthénium (III), permettant la régénération du photocatalyseur ainsi que l'obtention de l'intermédiaire or (III) B. Cet intermédiaire se coordonne avec la fonction alcène afin d'initier l'expansion de cycle, pour conduire à la formation du produit de couplage par élimination réductrice de l'espèce d'or (III) C. Les auteurs ont observé la formation d'une espèce phosphonium issue de l'élimination réductrice lorsque la totalité du cyclo-alkylalcool a été consommée, ils avancent cet argument comme preuve supplémentaire en faveur de leur mécanisme postulé.

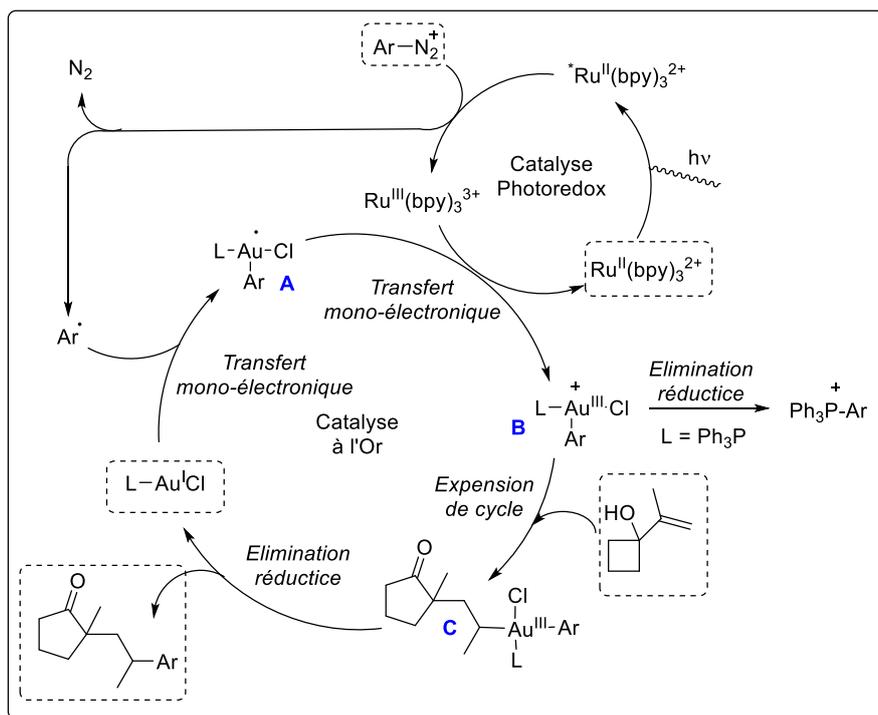


Schéma 71 : Mécanisme d'expansion de cycle-arylation catalysé par le tandem Or - Photoredox postulé par Toste et co-auteurs.

Quelques mois plus tard, l'équipe de Toste a proposé une nouvelle méthode de *P*-arylation de sels d'aryldiazonium en utilisant des *H*-phosphonates via la réaction tandem catalytique Or – Photoredox.¹²⁶ Ils sont partis du postulat que le complexe intermédiaire électrophile aryle-or (III) B mis en jeu lors du mécanisme précédent (schéma 71), pourrait être couplé avec un *H*-phosphonates nucléophile, cette réactivité ayant déjà été démontrée pour des complexes d'aryle-cuivre (III) par Xu et co-auteurs (schéma 72).¹²⁷

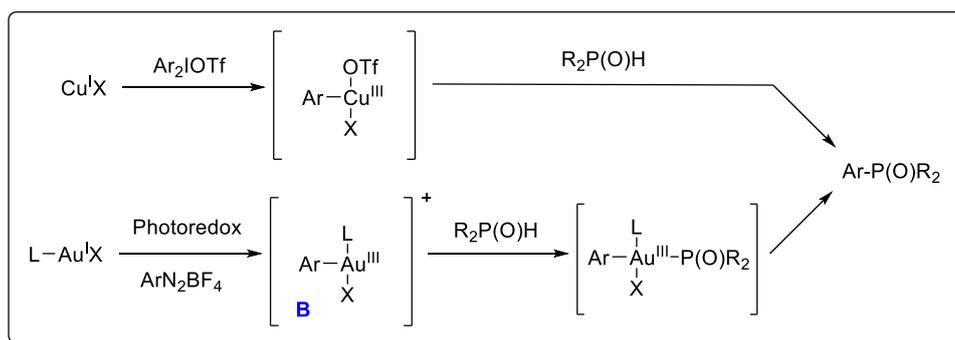


Schéma 72 : Analogie de réactivité des complexes d'aryle-cuivre (III) et des complexes d'aryle-or (III).

Cette astucieuse analogie a permis la synthèse d'une grande variété d'aryle phospho-esters avec des rendements allant de 27 % à 92 %. Lorsque le sel d'aryldiazonium porte un groupement électro-

¹²⁶ He, Y.; Wu, H.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1194.

¹²⁷ Xu, J.; Zhang, P. B.; Gao, Y. Z.; Chen, Y. Y.; Tang, G.; Zhao, Y. F.; *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 8176.

donneur, d'excellents rendements sont observés mais à l'inverse, la substitution de ce cycle aromatique par des groupements électro-attracteurs fait chuter les rendements. Ce couplage s'est également montré compatible avec les fonctions halogénées (Br et F) (schéma 73).

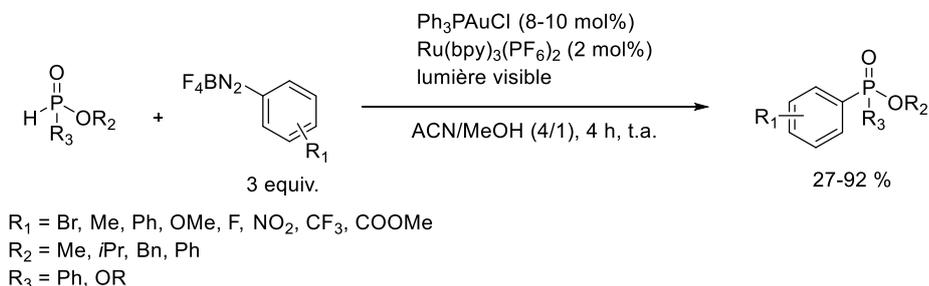


Schéma 73 : Réaction de couplage carbone-phosphore catalysées par le tandem catalytique or – photoredox.

En 2015, Shin et co-auteurs¹²⁸ ont été les premiers à parler de conditions photoredox plutôt que de catalyse photoredox. Ils ont décrit une cyclisation-arylation d'allénoates de *tert*-butyle, ainsi que la possibilité d'effectuer ce couplage pour certains substrats en condition thermique. Ils sont partis du constat que l'intermédiaire vinyle d'or (**128**) a déjà été isolé à partir de la cyclisation d'allénoates de *tert*-butyle¹²⁹ par le passé et que cette espèce d'or (I) pouvait être un très bon accepteur de radical aryle (schéma 74).

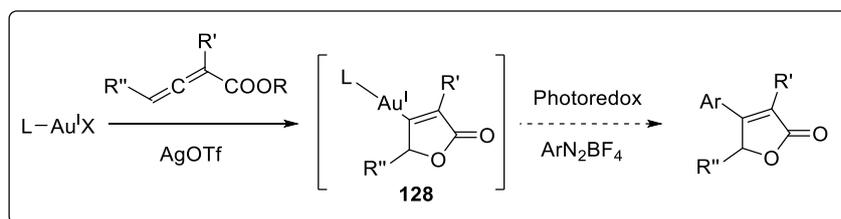


Schéma 74 : stratégie de synthèse envisagée par Shin et co-auteurs.

Après une série d'optimisations, l'utilisation d'or cationique généré *in situ* en présence de triflate d'argent, associé au complexe de ruthénium (II) comme photocatalyseur, a permis la synthèse d'une large variété de lactone α-β insaturée avec de très bon rendements allant jusqu'à 93 % (schéma 75). Un grand nombre de groupements portés par l'allénoate R₁ et R₂ ont été largement tolérés. Aucune différence significative de rendement n'a été observée entre les sels d'aryldiazonium portant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs. Cependant, les auteurs ont été les premiers à démontrer la compatibilité d'une telle stratégie avec l'utilisation de sels d'aryldiazonium portant un groupement iodoaryle.

¹²⁸ Patil, D. V.; Yun, H.; Shin, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2622.

¹²⁹ Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17642

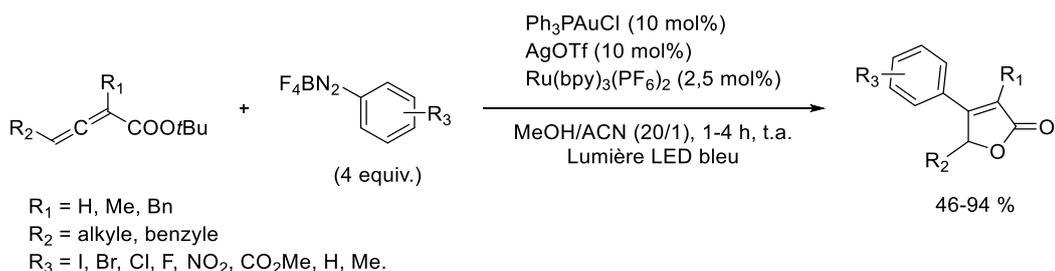


Schéma 75 : Réaction de cyclisation-arylation d'allénoates de tert-butyles catalysée à l'or sous conditions photorédox.

Les auteurs ont également montré que sous activation thermique (60 °C), seule l'utilisation du catalyseur Ph_3PAuCl a permis le couplage de certains substrats (schéma 76). Dans ces conditions, les aromatiques électro-déficients se sont avérés d'excellents partenaires de couplage. La réactivité observée suit le profil de réactivité de la réduction thermique des sels d'aryldiazonium dans des solvants alcooliques. Dans ce cas, la chaîne radicalaire est entretenue et favorisée suivant l'ordre $p\text{-MeO} > p\text{-NO}_2, p\text{-Br} > p\text{-CH}_3 > p\text{-H}$ de substitution du cycle aromatique du sel de diazonium.¹³⁰

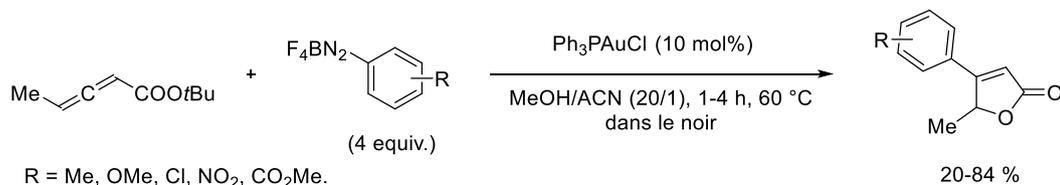


Schéma 76 : Réaction de cyclisation-arylation d'allénoates de tert-butyles catalysée à l'or sous condition thermique.

Partant de ces observations, les auteurs ont proposé les deux mécanismes (schéma 77), l'un sous conditions photorédox et l'autre sous condition thermique. Concernant le premier mécanisme, ils ont postulé que la cyclisation de l'allénoate avait lieu avant l'addition oxydante du radical aryle sur le complexe d'or (I) grâce à l'utilisation d'or cationique. Ce mécanisme se rapproche donc de celui proposé par Glorius et co-auteurs (schéma 77, 1). Néanmoins les auteurs ont été les premiers à remettre en cause l'activité purement catalytique du système photorédox. En effet, ils ont mesuré un rendement quantique de réaction de 1,21. Cela signifie que pour chaque photon absorbé par le système, le cycle catalytique effectue 1,21 tour, par conséquent il ne peut s'agir d'un pur tandem catalytique, et qu'il doit certainement se produire une propagation radicalaire. Ce processus peut être confirmé avec les observations obtenues lors de la catalyse sous condition thermique. En effet, dans ce cas, les auteurs ont proposé que le cycle catalytique à l'or était entretenu par propagation radicalaire. Pour ce mécanisme, les auteurs ont montré la prédominance du catalyseur d'or à l'état d'oxydation (III) *via* spectroscopie par rayon-X photoélectronique (XPS). Ils ont alors postulé un

¹³⁰ DeTar, D. F.; Kosuge, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6072.

mécanisme sous condition thermique où l'oxydation du radical l'aryl a lieu avant la cyclisation de l'allénoate ; mécanisme se rapprochant de celui proposé par l'équipe de Toste (schéma 77, 2).

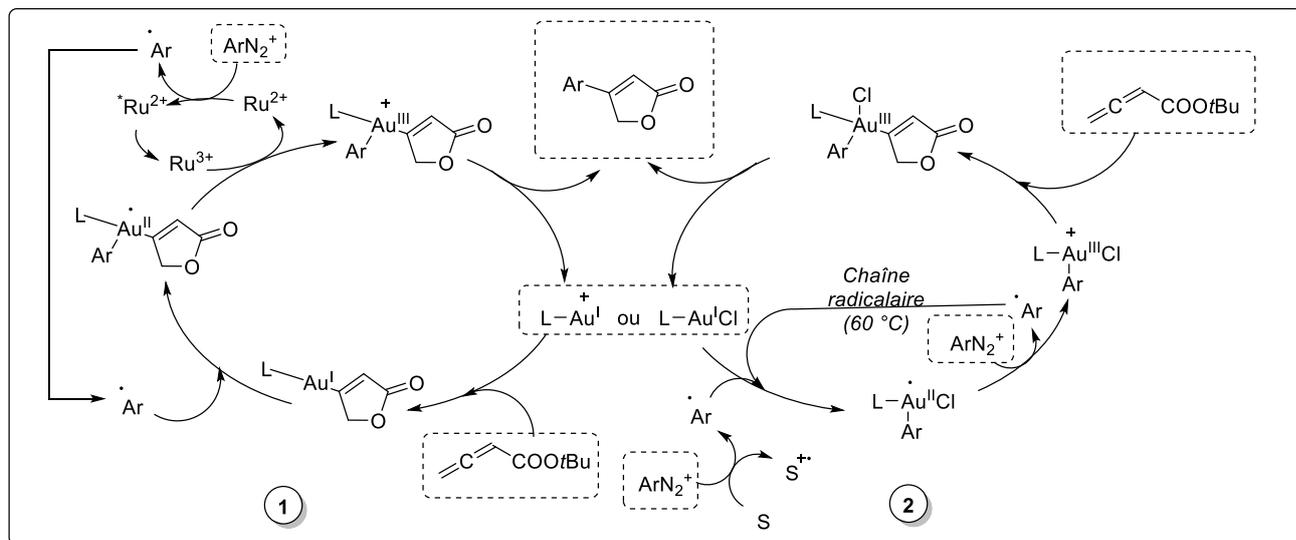


Schéma 77 : Mécanisme proposé pour la cyclisation-arylation d'allénoates de tert-butyles, sous condition photorédox (à droite) et sous condition thermique (à gauche).

Au regard de ces premiers exemples parus dans la littérature, deux mécanismes possibles se distinguent. Très proches l'un de l'autre, la principale différence porte sur l'addition oxydante du radical aryle au début du cycle catalytique ou après la transformation catalysée par l'espèce d'or (I). L'activité purement catalytique des processus photorédox a également été remise en cause, dans le cas des sels d'aryldiazonium, les processus faisant appel à des chaînes radicalaires semblent non négligeable.

Cela a été corroboré en 2015 par l'équipe Yoon.¹³¹ Ils ont précisément caractérisé la participation de ce processus de propagation radicalaire pour trois réactions standards catalysées sous conditions photorédox. Les auteurs ont démontré que pour ces trois transformations photorédox, la formation du produit est principalement due au processus radicalaire. Ils en ont conclu que ce processus n'intervenait probablement pas pour chaque réaction photorédox mais qu'il s'agit d'une possibilité à prendre en compte. De plus, ils ont montré que les expériences « lumière allumée/éteinte » ne pouvaient être utilisées comme contrôle, et que seule une mesure de rendement quantique pouvait servir à déterminer l'implication du processus radicalaire dans le mécanisme de la réaction.

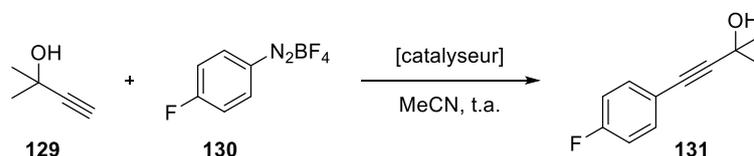
En 2015, l'équipe de X. Shi a décrit pour la première fois un couplage C-C catalysé à l'or utilisant un sel d'aryldiazonium sans l'emploi de la catalyse photorédox.¹³² En effet, lors de l'optimisation des conditions de couplage entre l'alcyne (**129**) et le sel de diazonium (**130**), ils n'ont observé aucun effet

¹³¹ Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426.

¹³² Cai, R.; Lu, M.; Aguilera, E. Y.; Xi, Y.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Chen, H.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772.

sur la cinétique ou sur le rendement de réaction lorsque le complexe de ruthénium est utilisé comme photocatalyseur. De plus, ils ont obtenu le produit de couplage (**131**) avec un excellent rendement, lorsque la bipyridine (bpy) a été utilisée comme ligand (tableau 5).

Tableau 5 : Optimisation des conditions de couplage C(sp)-C(sp²) développées par Shi et co-auteurs.



Entrée	Catalyseur (equiv.)	Condition d'éclairage	Rendement (%)
1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (0,025), Ph ₃ AuNTf ₂ (0,05), Na ₂ CO ₃ (2)	Non-précisé	41
2	Ph ₃ AuNTf ₂ (0,05), Na ₂ CO ₃ (2)	Non-précisé	41
3	Ph ₃ AuNTf ₂ (0,05), Na ₂ CO ₃ (2)	noir	36
4	Ph ₃ AuNTf ₂ (0,05), Na ₂ CO ₃ (2), bpy (0,2)	Non-précisé	94

Les auteurs ont justifié ces résultats par un mécanisme atypique faisant intervenir le ligand bipyridine dans un processus d'extrusion de diazote (schéma 78). L'or cationique s'additionne sur l'alcyne en conditions basiques, puis le sel de diazonium oxyde l'alcyne d'or pour donner l'espèce d'or (III) A. Après extrusion d'une molécule de N₂, l'intermédiaire d'or (III) obtenu est réduit pour régénérer le catalyseur d'or, permettant ainsi de libérer le produit de couplage.

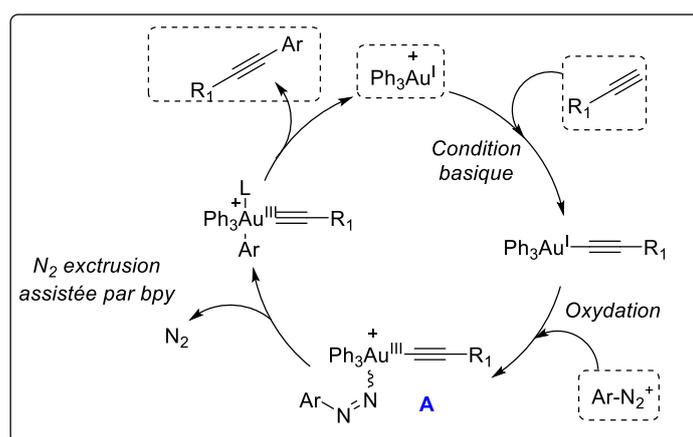


Schéma 78 : Mécanisme de couplage C(sp)-C(sp²) catalysé à l'or postulé par Shi et co-auteurs.

Ces conditions catalytiques particulières ont ensuite été appliquées à une grande variété de substrats permettant l'obtention de différents alcynes disubstitués avec de bons rendements allant de 36 à 92 %. Ils ont observé que plus le cycle aromatique du sel de diazonium était appauvri en électron,

plus la réaction était rapide. Ils ont également montré que les alcynes aliphatiques avaient tendance à réagir plus vite que les alcynes aromatiques.

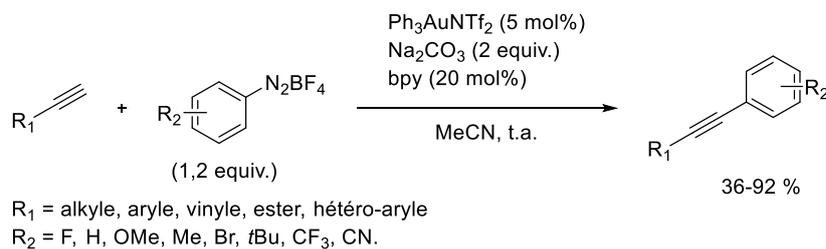


Schéma 79 : Réaction de couplage C(sp)-C(sp²) catalysée à l'or sous assistance du ligand bipyridine.

Les auteurs ont également effectué des essais de couplage avec des acides boroniques aromatiques. Ils ont observé des rendements ¹H-RMN corrects, cependant ces conditions n'ont pas été compatibles avec l'utilisation de substrats iodés.

Quelques mois plus tard, Glorius et co-auteurs ont décrit le même couplage mais sous conditions photorédox.¹³³ En effet en utilisant le tandem « catalyse à l'or-photocatalyse », les auteurs ont accompli l'arylation d'alcynes terminaux aliphatiques et aromatiques dans des conditions redox neutres et sans l'utilisation de base. La grande variété de substrats accessibles a permis de montrer la très bonne tolérance fonctionnelle de ce couplage avec des rendements allant de 40 à 86 % (schéma 80).

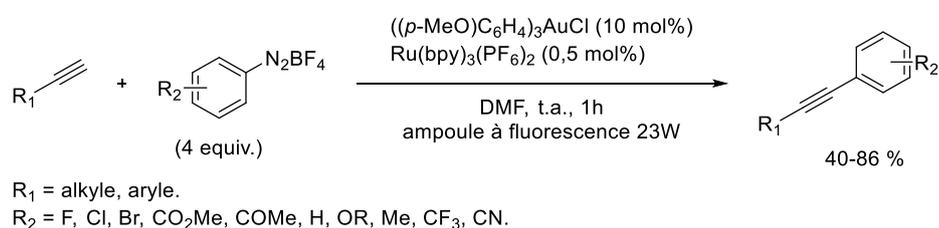


Schéma 80 : Réaction de couplage C(sp)-C(sp²) catalysée à l'or sous conditions photorédox.

Concernant le mécanisme de ce couplage, Glorius et co-auteurs ont supposé que l'addition du radical aryle intervenait dans un premier temps sur le catalyseur à l'or (I) conduisant à la formation de l'intermédiaire d'or (II) A. Cet intermédiaire peut ensuite être oxydé par le complexe de ruthénium (III), mais l'oxydation conduisant à la formation de l'espèce d'or (III) B peut également être possible *via la* contribution d'un autre équivalent de sels d'arylediazonium. En effet, les auteurs ont mesuré le rendement quantique de cette réaction, la valeur de 3,6 obtenue démontre la contribution importante de la propagation radicalaire durant ce processus catalytique en tandem. L'excellent acide de Lewis B

¹³³ Tlahuext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2015**, *7*, 89.

se coordonne ensuite à l'alcyne, après déprotonation, le complexe C donne le produit de couplage et régénère l'espèce d'or (I) catalytique *via* une élimination réductrice (schéma 81).

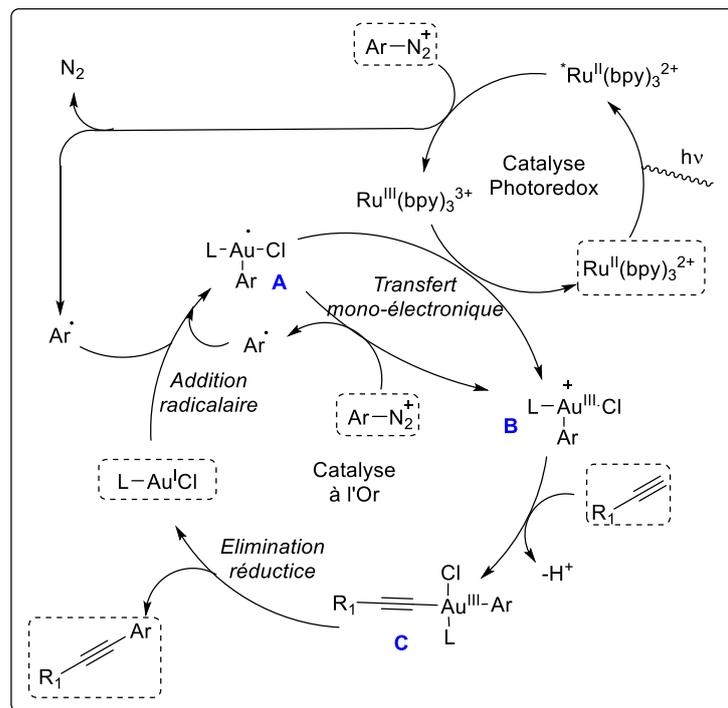


Schéma 81 : Mécanisme de couplage C(sp)-C(sp2) catalysé par le tandem Or (I)-Photocatalyseur.

Seulement vingt jours plus tard, Toste et co-auteurs ont proposé un couplage très similaire entre un alcynyltriméthylsilane et un sel d'aryldiazonium.¹³⁴ Les auteurs ont postulé que l'intermédiaire d'or (III) généré par l'addition du radical aryle sur l'espèce d'or (I) pouvait transmétaller avec des espèces organosilanes. Cette hypothèse a été fructueuse et a permis la synthèse de différents alcynes disubstitués (schéma 82). Cependant, dans ces conditions catalytiques, les auteurs n'ont observé aucun produit de couplage lorsqu'un alcyne vrai a été utilisé à l'instar d'un triméthylsilylalcyne.

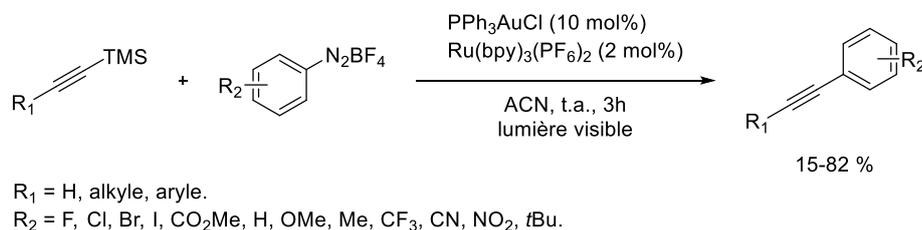


Schéma 82 : Réaction de couplage C(sp)-C(sp2) catalysée à l'or sous conditions photorédox via transmétallation avec un organosilane.

Ils ont également observé un couplage plus efficace pour des sels d'aryldiazonium électropauvres. Ils ont justifié cette observation par le fait que l'addition oxydante est connue pour suivre

¹³⁴ Kim, S.; Rojas-Martin, J.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2015**.

un processus de réduction mono-électronique de l'aryldiazonium et que cette transformation est favorisée pour des sels de diazonium pauvres en électrons.

En début d'année, Shin *et al*, suivis de près par les équipes de Glorius et Alcaide, ont proposé trois publications présentant la synthèse d'étones α -arylées à partir d'alcools propargyliques.^{135, 136, 137} Dans des conditions pratiquement similaires, ces trois articles ont montré le couplage de différents sels de diazonium avec une grande variété d'alcools propargyliques primaires, secondaires et tertiaires, ceci avec de très bons rendements (schéma 83).

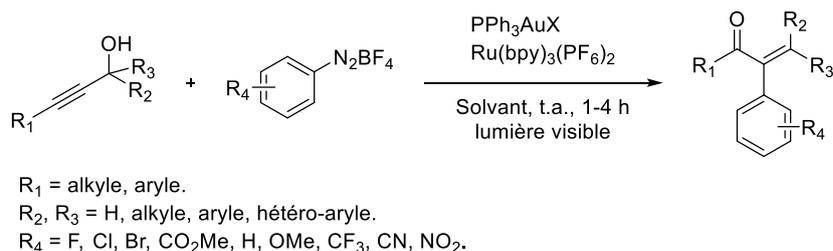


Schéma 83 : Réaction domino réarrangement de Meyer-Schuster/ α -arylation catalysée à l'or sous conditions photorédox.

Les trois publications ont décrit le même mécanisme de façon plus ou moins détaillée. Ils ont proposé que l'addition radicalaire intervienne dans un premier temps suivie d'une étape d'oxydation pour conduire à la formation d'un intermédiaire d'or (III) B. Cette espèce se coordonne ensuite à l'alcyne afin de catalyser le réarrangement de Meyer-Schuster de façon régio- et stéréo-sélective. L'élimination réductrice de l'intermédiaire D ainsi obtenu, conduit à la formation de produits de couplage et régénère le catalyseur à l'or (I) (schéma 84).

¹³⁵ Um, J.; Yun, H.; Shin, S.; *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 484.

¹³⁶ Tlahuext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Garza-Sanchez, R. A.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909.

¹³⁷ Alcaide, B.; Almendros, P.; Busto, E.; Luna, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526.

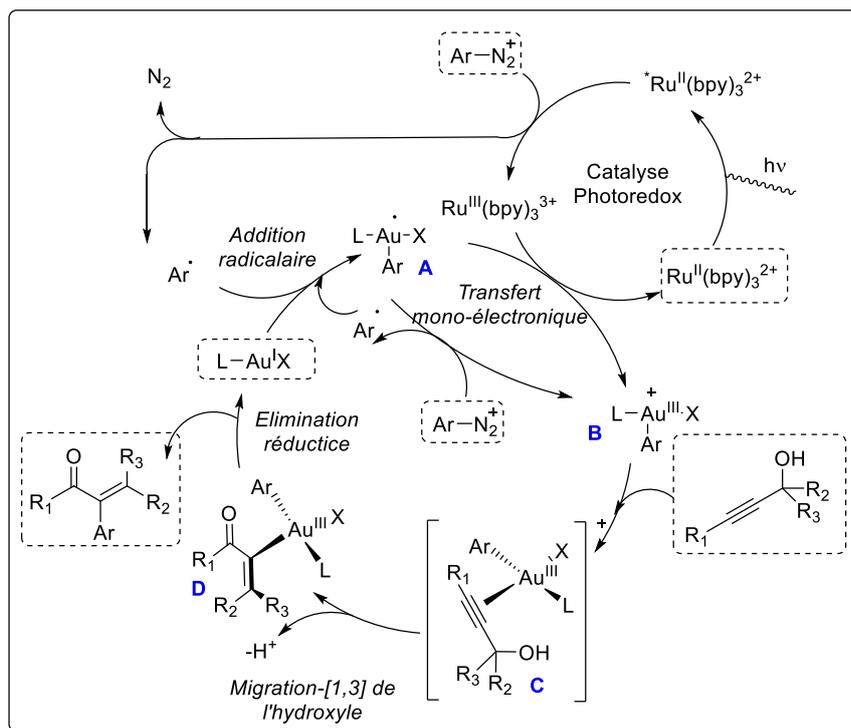


Schéma 84 : Mécanisme de la réaction domino réarrangement de Meyer-Schuster/ α -arylation catalysé à l'or sous conditions photorédox.

Parmi ces trois articles, seule l'équipe de Glorius¹¹⁵ a proposé la possibilité que le sel de diazonium intervienne dans l'étape d'oxydation de A vers B. En effet, les auteurs ont établi dans leurs précédentes publications le rôle non négligeable de la propagation de chaîne radicalaire, comme discuté précédemment.

En mars 2016, l'équipe d'Hashmi a décrit la surprenante difonctionnalisation d'alcynes catalysée à l'or sous irradiation dans le visible sans photosensibilisateur.¹³⁸ Les complexes d'or (III) sont connus pour catalyser efficacement la réaction d'hydratation d'alcyne, les auteurs ont donc choisi de coupler cette transformation avec une réaction d'arylation radicalaire à partir de sel d'aryldiazonium. Lors de l'optimisation des conditions de couplages, les auteurs ont été surpris d'observer une augmentation du rendement en absence de photosensibilisateur. Ils ont également montré que l'utilisation d'une irradiation lumineuse était essentielle. Après avoir examiné plusieurs sources lumineuses (UVA, sun-lampe, lumière à fluorescence, LEDs Bleu), l'emploi de LEDs bleu s'est avéré le plus efficace. Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées à une grande variété de substrats différents, permettant l'obtention de diverses cétones α -arylées avec de bons rendements allant de 40 % à 81 % (schéma 85).

¹³⁸ Huang, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808.

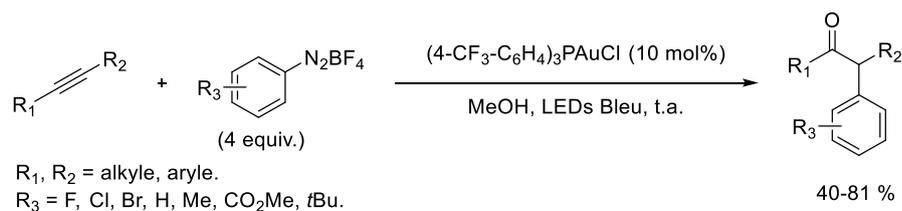


Schéma 85 : Réaction de 1,2-disubstitution d'alcynes catalysée à l'or sous irradiation lumineuse.

Lors de l'étude du champ d'application de ce couplage, les auteurs ont décrit la compatibilité de cette réaction avec différents alcynes aromatiques et aliphatiques, groupements pouvant porter des fonctions halogénées, éthers ou encore amines secondaires. Cependant seuls les sels d'aryldiazonium portants des groupements électro-donneurs se sont avérés efficaces.

Les auteurs ont également montré que leurs conditions opératoires particulières permettaient d'obtenir la cétone α,β -insaturée α -arylée (**133**) à partir de l'alcool propargylique (**132**) avec un rendement de 64 %, ce produit ayant déjà été synthétisé par Glorius et co-auteurs avec un rendement de 82 % sous conditions photorédox (schéma 86).¹¹⁵ Ces résultats viennent étayer la thèse d'un processus d'initiation photorédox associé à une propagation de chaîne radicalaire.

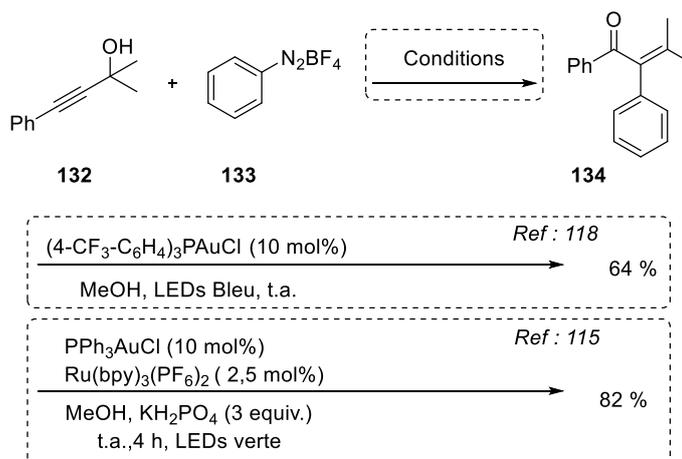


Schéma 86 : Synthèse de la cétone α,β -insaturée α -arylée (**133**) suivant deux conditions opératoires (Hashmi¹¹⁸ et Glorius¹¹⁵).

Grâce à leurs observations expérimentales, les auteurs ont proposé le mécanisme spéculatif suivant (schéma 83). La réaction est initiée par un transfert mono-électronique du catalyseur à l'or vers le sel de diazonium, générant un radical aryle diazo et une espèce d'or (II) A. Cette espèce est ensuite oxydée par le phenylradicale diazonium pour former l'intermédiaire d'or (III) B. Sous irradiation lumineuse, l'extrusion d'une molécule de diazote conduit à la formation de l'espèce d'or (III) C. L'activation π de l'alcyne permet à une molécule de méthanol de s'ajouter, permettant l'obtention de l'intermédiaire d'or vinylique D. L'énol E est obtenu après élimination réductrice, lequel est hydrolysé pour obtenir le produit de couplage.

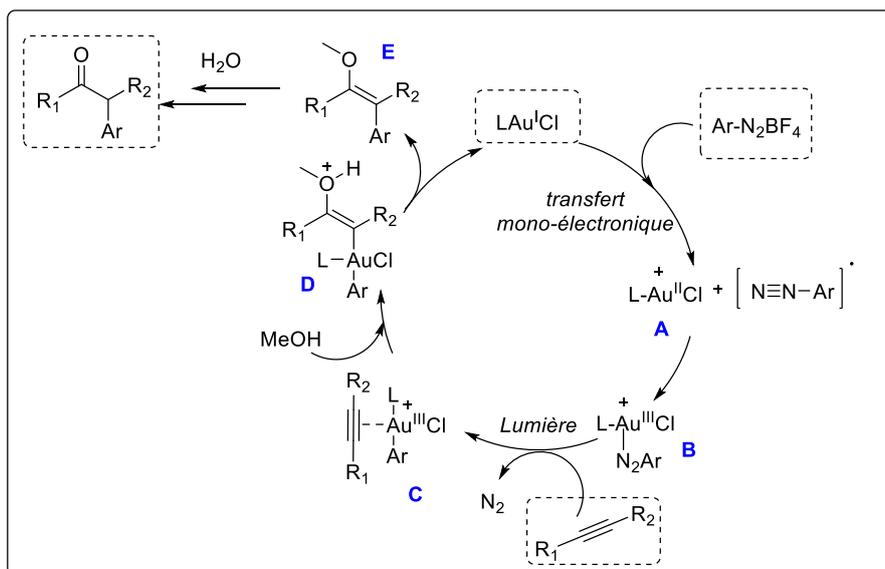


Schéma 87 : Mécanisme de la réaction de 1,2-disubstitution d'alcynes catalysée à l'or sous irradiation lumineuse.

3) Synthèse de complexes d'or (III) à partir de sels d'aryldiazoniums.

Concernant l'espèce prédominante lors de la catalyse à l'or, à savoir Au (I) ou Au (III), la grande majorité des auteurs précédemment cités s'accordent sur une addition du radical aryle intervenant dans un premier temps. Ce qui signifie par conséquent que la transformation est catalysée par l'espèce d'or (III). Ce n'est que très récemment que l'équipe d'Hashmi a isolé pour la première fois un complexe d'or (III) issu de l'addition d'un sel d'aryldiazonium sur un complexe d'or (I) sous irradiation lumineuse.^{118, 139} Les auteurs ont réussi à synthétiser une grande variété de complexes d'halogéno-or (III). A partir du complexe d'or (I) (**135**), ils ont obtenu quelques complexes chélates cycliques à 6 chaînons avec de très bons rendements (schéma 88, 1). Dans ces conditions dues à l'utilisation d'un contre-anion non-coordinant et d'un ligand P, N-chélatant, ils ont isolé les complexes d'or (III) cationiques. La même stratégie a été appliquée au complexe d'or (I) (**136**) avec succès, permettant d'obtenir une grande variété de complexe d'or (III) cyclique à 5 chaînons avec des rendements allant de 55 à 91 % (schéma 88, 2). Les auteurs ont également isolé quelques complexes formés, l'analyse de la structure au rayon-X de leurs structures cristallines a permis de prouver la géométrie plan-carré de ces complexes.

¹³⁹ Huang, L.; Rominger, F.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6435.

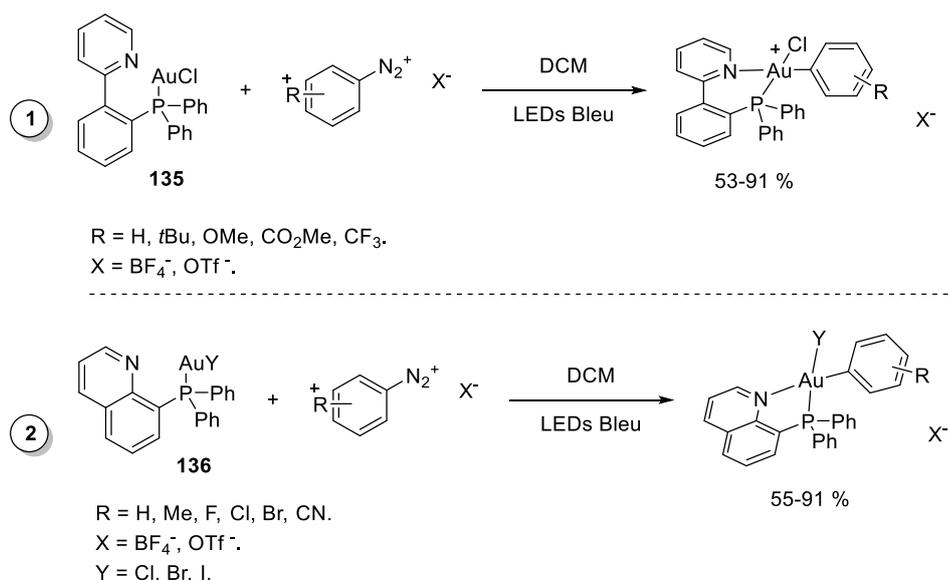


Schéma 88 : Réaction des complexes d'or (I) (135) et (136) avec différents sels d'aryles diazoniums.

Les auteurs ont également réussi à synthétiser quelques complexes neutres d'or (III) avec de bons rendements (schéma 89) ; en générant *in situ* différents chlorure d'aryldiazoniums à partir d'anilines et en utilisant des ligands électro-donneurs tels que la tris(cyclohexyl)phosphine ou le ligand NHC (IMes). La structure de ces complexes a également été confirmée par diffraction des rayons-X, montrant une géométrie plan-carré de l'or (III) ainsi qu'une disposition *cis* du ligand phosphine et de l'aromatique.

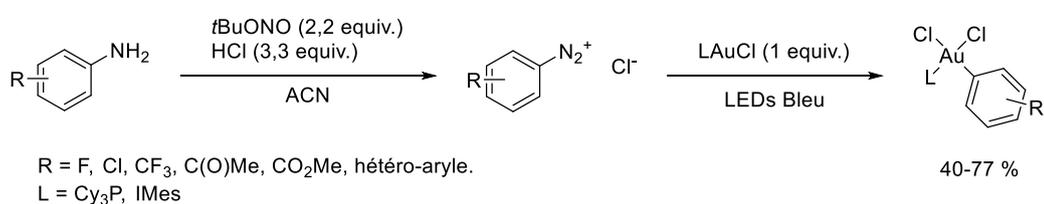


Schéma 89 : synthèse de complexes neutres d'or (III) à partir d'anilines.

Quelques jours plus tard, Porcel et co-auteurs ont décrit pour la première fois l'oxydation efficace de complexe d'or (I) [AuCl(L)] (L = PPh₃, Me₂S) par l'addition d'aryldiazonium sous conditions thermiques.¹⁴⁰ La formation de ces complexes neutres d'or (III) a été confirmée par analyse de diffraction des rayons-X. Ces complexes ont ensuite été utilisés comme intermédiaire dans une réaction de couplage entre une aniline et un alcynure d'argent (schéma 90). Lors de cette étude, les auteurs n'ont obtenu aucun complexe d'addition oxydante d'or (III) lorsque le tétrafluoroborate (BF₄⁻) a été utilisé comme contre-anion du diazonium. Ils ont alors proposé que le complexe d'or (III) formé avec BF₄⁻ ne soit pas assez stable et se décompose très rapidement.

¹⁴⁰ Asomoza-Solís, E. O.; Rojas-Ocampo, J.; Toscano, R. A.; Porcel, S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7295.

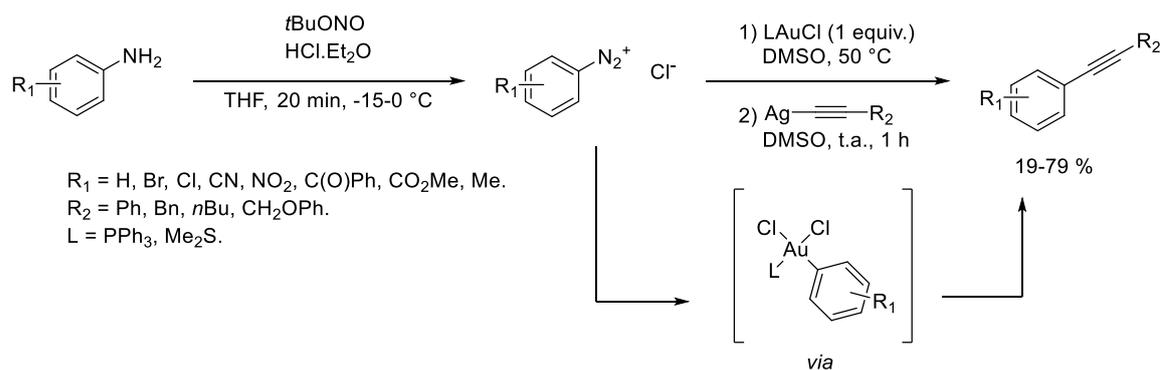


Schéma 90 : réaction de couplage d'une aniline avec un alcynure d'argent via formation d'un complexe neutre d'or (III).

En juillet 2016, l'équipe de Glorius a décrit avec succès l'addition oxydante d'un sel aryldiazonium (**137**) sur divers complexes d'or (I) sous conditions photorédox, permettant ainsi l'obtention d'une grande diversité d'espèces d'or (III) (C,N)-cyclométallées avec des rendements allant de 24 à 95 % (schéma 91).¹⁴¹

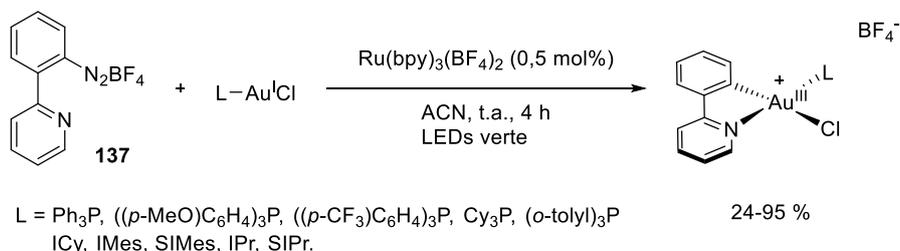


Schéma 91 : Addition oxydante du sel de diazonium (**137**) sur divers complexes d'or (I) sous conditions photorédox.

Lors des expériences contrôles, les auteurs n'ont observé aucune formation du complexe d'addition oxydante d'or (III) en l'absence de lumière (LEDs verte) ou de photosensibilisateur, mais également aucune conversion des produits de départ. L'utilisation d'une ampoule à fluorescence ou de LEDs bleues comme sources lumineuses a donné des résultats similaires. Cependant lors de l'irradiation avec des LEDs bleues en l'absence de photocatalyseur, les auteurs ont été surpris d'observer un rendement de 77 % (L = Ph₃P). La mesure du rendement quantique de cette réaction (environ 70) a permis de prouver que la photolyse du sel d'aryldiazonium est possible à 450 nm et est suffisante pour initier une propagation radicalaire. Cette dernière observation rejoint les résultats obtenus par Hashmi et co-auteurs précédemment cités.

Les auteurs ont proposé le mécanisme suivant (schéma 92). Sous irradiation lumineuse, l'espèce de ruthénium (II) excitée engage un transfert mono-électronique (TME) vers le sel de diazonium (**137**), conduisant à la formation du radical aryle A et du complexe oxydé de ruthénium (III). Le radical aryle s'additionne ensuite sur le complexe d'or (I) pour donner l'espèce d'or (II) B. Les auteurs ont envisagé

¹⁴¹ Tlahuext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11587.

un second transfert mono-électronique entre l'intermédiaire B et un autre équivalent du diazonium (**137**) permettant la formation du complexe plan-carré d'or (III) C et la propagation de chaîne radicalaire. Cependant un TME est également possible entre le complexe de Ru (III) et l'espèce d'or (II) B conduisant à la régénération du photocatalyseur, lequel peut ensuite initier une nouvelle chaîne radicalaire.

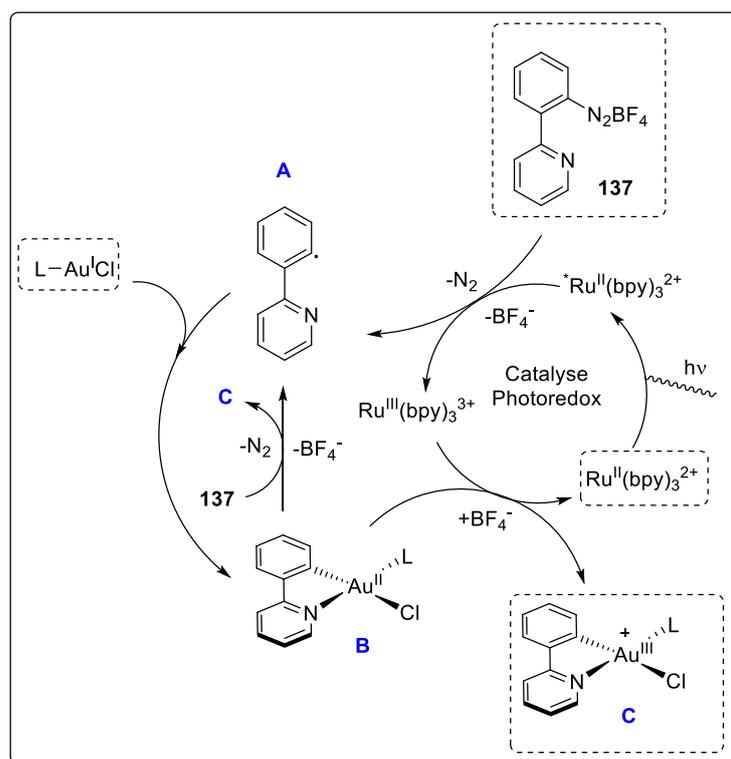


Schéma 92 : Mécanisme Addition oxydante du sel de diazonium (**137**) sur divers complexes d'or (I) sous conditions photorédox.

Glorius et co-auteurs ont ensuite mesuré l'acidité de Lewis des différents complexes d'or (III) dicationique obtenus après abstraction du chlorure suivant la méthode de Gutmann-Beckett¹⁴² (schéma 93). Ils ont démontré que l'acidité de Lewis des complexes augmentait suivant l'électro-attractivité du ligand L, mais également que ces complexes d'or (III) pourraient être de très bons catalyseurs acides de Lewis.

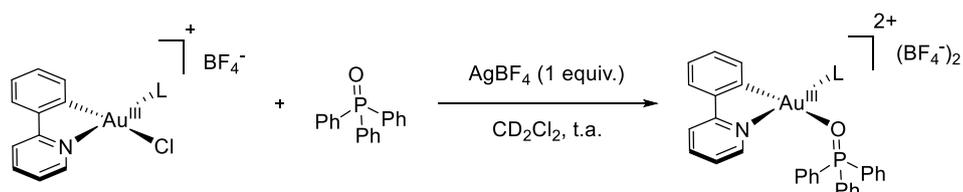


Schéma 93 : Mesure d'acidité de Lewis suivant la Méthode de Gutmann-Beckett

¹⁴² Mewald, M.; Frçhlich, R.; Oestreich, M.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9406.

Ces trois derniers exemples montrant la synthèse de complexes cationiques d'or (III), mettent parfaitement en lumière la formation possible de tels complexes lors des couplages utilisant le tandem catalytique or-photorédox en présence de sel de diazonium. Ceci constitue une preuve supplémentaire en faveur d'une transformation catalysée par une espèce d'or (III). Cependant, il a aussi été démontré que des complexes cationiques d'or (III) non stabilisés par *N*-chélation et utilisant un BF_4^- comme contre-anion avaient une très faible stabilité et pouvaient se dégrader très rapidement.

Enfin en 2015, Yu et co-auteurs ont effectué l'étude mécanistique théorique du couplage d'oxyarylation intramoléculaire d'alcènes précédemment décrit par l'équipe de Glorius.¹⁴³ Grâce à des calculs DFT, les auteurs ont pu affirmer que le mécanisme le plus favorable énergétiquement était la séquence : addition oxydante du radical aryle, TME, coordination, cyclisation puis élimination réductrice. Pour ce mécanisme, l'étape de cyclisation est donc catalysée par un complexe cationique d'or (III). En effet, les calculs ont démontré que la ligation π de ce complexe permettait d'abaisser le niveau énergétique de la LUMO de l'alcène, facilitant ainsi la cyclisation. De plus, l'attaque du radical aryle sur le catalyseur d'or (I) génère une forte interaction Au-Ar, laquelle favorise le transfert mono-électronique du complexe de ruthénium (II)*. Cette dernière publication constitue un argument supplémentaire en faveur de la prédominance de complexe d'or (III) dans le processus catalytique tandem or-photorédox.

4) Conclusion

La catalyse photorédox utilisant des complexes organométalliques ou des colorants organiques a récemment retenu l'attention des chimistes organiciens. Cet outil puissant a déjà été appliqué au développement d'une large variété de réactions de couplage carbone-carbone. L'utilité de la photocatalyse ne réside pas dans sa capacité à permettre la formation de nouvelles liaisons, mais dans son potentiel à générer divers intermédiaires réactionnels grâce à un transfert mono-électronique (TME). La double propriété, « fort oxydant–fort réducteur », permet à l'espèce photo-excitée du photosensibilisateur d'effectuer ce TME.

Comme cela a été présenté, cette stratégie a permis d'initier ou de catalyser la réduction mono-électronique de sels d'aryldiazoniums autorisant ainsi la formation *in situ* de radicaux aryle. Ces derniers se sont avérés d'excellents partenaires de couplage, offrant une large variété de réactions catalysées à l'or (schéma 94). Les travaux précurseur de Glorius et co-auteurs, qui ont exploré la cyclisation intramoléculaire d'alcènes, ont permis de mettre à jour une grande variété de réactions, comme l'addition de méthanol sur des alcènes, l'expansion de cycle, la cyclisation d'allénolates, le

¹⁴³ Zhang, Q. ; Zhang,Z.-Q. ; Fu, Y.; Yu, H.-Z.; *ACS Catal.*, **2016**, 5, 808.

réarrangement de Meyer-Schuster et bien d'autres. Divers partenaires de couplage carbonés (sp , sp^2 , sp^3) mais également phosphorés ont été utilisés avec succès.

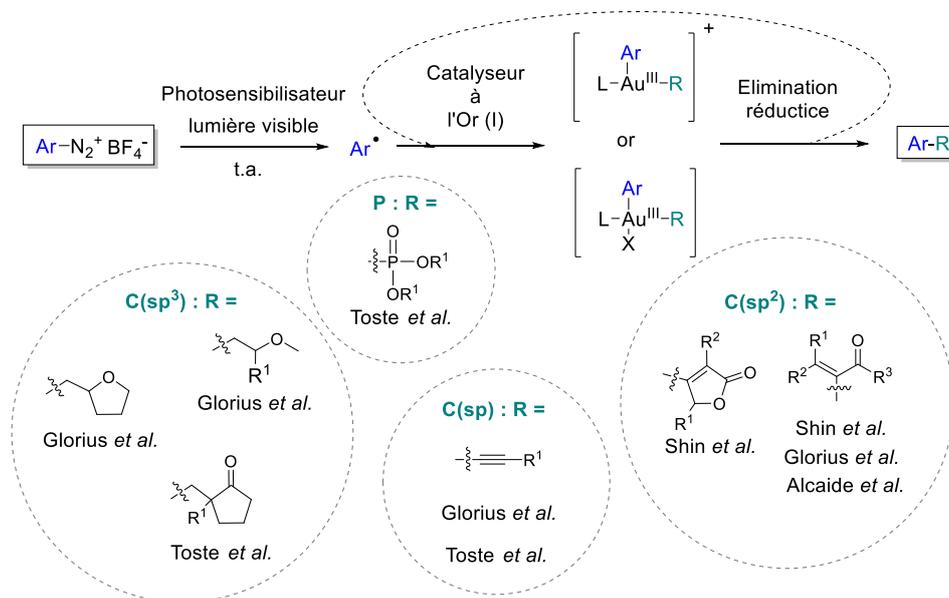


Schéma 94 : Couplages catalysés à l'or avec des sels de diazoniums sous conditions photorédox.

Cependant la frontière entre la catalyse photorédox et l'initiation photorédox peut être très fine. En effet, quand les conditions photorédox jouent seulement le rôle d'initiation, d'autres méthodes d'activation peuvent devenir compétitives, comme l'a démontré l'équipe de Shin avec une simple activation thermique, ou l'équipe d'Hashmi avec une simple activation lumineuse sans photosensibilisateur. Shi et co-auteurs ont également montré que l'utilisation de la bipyridine comme ligand pouvait permettre l'extrusion du diazote et ainsi permettre l'oxydation du catalyseur d'or (I). Toutefois dans la grande majorité des cas, les expériences contrôles ainsi que les mesures de rendements quantiques de réactions ont démontré que sous conditions photorédox, la propagation radicalaire en chaîne était un processus important non négligeable.

Les auteurs ont également effectué des recherches poussées, afin de déterminer les espèces catalytiques d'or mise en jeu de type Au (I) ou (III). Le suivi de réaction par analyse IR ou XPS a permis de confirmer la prédominance d'un intermédiaire d'or (III). Mais ce n'est que très récemment que les chimistes organiciens ont réussi à isoler des complexes d'or (III) issus de l'addition oxydante de sels de diazoniums sur des complexes d'or (I). La forte acidité de Lewis des complexes cationique d'or (III) mesurée permet d'envisager que ces complexes d'or (III) peuvent catalyser les réarrangements nécessitant l'utilisation de catalyseurs acides de Lewis. Enfin, l'étude mécanistique théorique de la cyclisation intramoléculaire d'alcènes, a montré que la séquence addition oxydante du radical aryle, TME/coordination/cyclisation puis élimination réductrice était le mécanisme le plus favorable énergétiquement. Tous ces arguments vont en faveur du mécanisme général suivant (schéma 95).

L'addition du radical aryle intervient dans un premier temps sur le catalyseur à l'or (I) conduisant à la formation de l'intermédiaire d'or (II) A. Cet intermédiaire peut ensuite être oxydé par le complexe de ruthénium (III), mais l'oxydation conduisant à la formation de l'espèce d'or (III) B peut également être possible *via* contribution d'un autre équivalent de sels d'arylediazonium. L'excellent acide de Lewis B catalyse ensuite la transformation, permettant ainsi la formation du complexe C. L'élimination réductrice de ce dernier donne le produit de couplage et régénère l'espèce d'or catalytique. Néanmoins, l'autre mécanisme faisant intervenir une transformation catalysée par une espèce d'or (I) n'est pas réfuté pour autant. La prédominance de l'un ou de l'autre mécanisme dépend bien évidemment de la cinétique de la nature et de la transformation étudiée. Durant la finalisation de la rédaction de ce manuscrit, de nouveaux articles et revues ont été publiés, démontrant le caractère hautement compétitif de ce domaine.^{144,145}

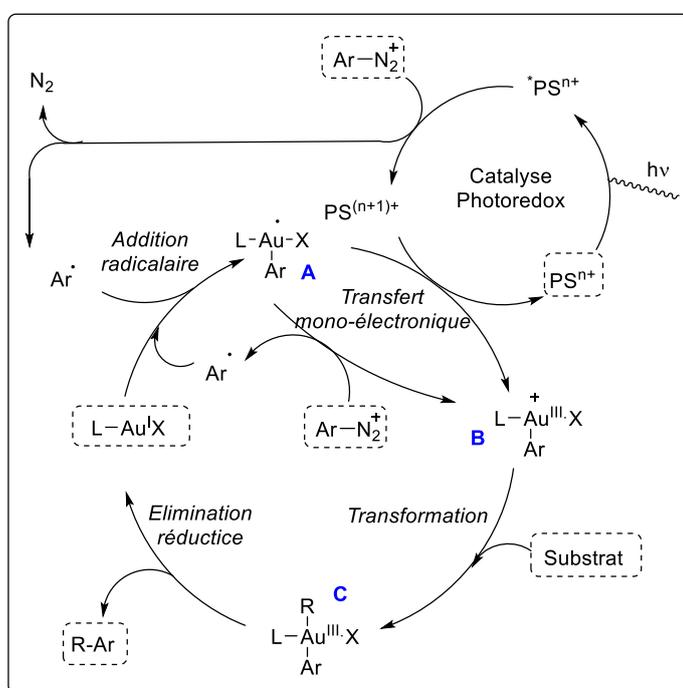


Schéma 95 : Mécanisme général postulé d'une transformation catalysée par le tandem or-photoredox.

¹⁴⁴ Xia, Z.; Khaled, O.; Mouriès-Mansuy, V.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182.

¹⁴⁵ Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**.

II) Couplage catalysé à l'or entre un sel d'aryldiazonium et un acide arylboronique.

1) Stratégie de recherche

Comme exposé précédemment, Shi et co-auteurs ont décrit le couplage d'alcynes vrais avec divers sels de diazoniums dans des conditions originales. Dans ces conditions expérimentales, les auteurs ont observé la formation de produits de couplage entre des sels de diazonium et des acides arylboroniques, sans les avoir isolés.¹⁴⁶ Lorsque ces conditions catalytiques ont été utilisées pour le couplage entre les substrats (**116**) et (**139**) seulement 10 % de produit de couplage ont été isolés (schéma 96).

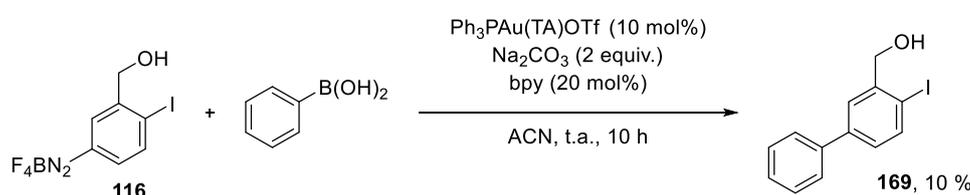


Schéma 96 : Essais de couplage catalysé à l'or entre le sel de diazonium (**116**) et l'acide phenylboronique.

Au vu de ces résultats peu encourageants, la possibilité d'un couplage à l'or sous condition photorédox fut examinée. En effet, les complexes d'or (I) sont connus pour transmétaller avec des acides boroniques. En 2006, Gray et co-auteurs ont décrit la synthèse de plusieurs complexes d'or (I) issus de la transmétallation de différents complexes de bromure de (phosphane)or (I) avec divers acides boroniques aromatiques.¹⁴⁷ La simple utilisation du carbonate de césium dans l'isopropanol a permis aux auteurs d'obtenir d'excellents rendements allant de 59 à 94 % (schéma 97).

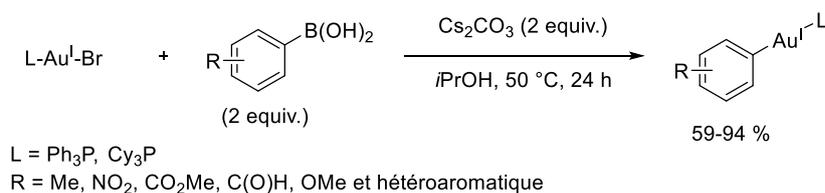


Schéma 97 : Synthèse de complexe d'or (I) via transmétallation avec divers acides boroniques.

Quelques années plus tard, Hashmi et co-auteurs ont décrit dans les mêmes conditions la transmétallation du chlorure de triphénylphosphine or (I) (Ph₃PAuCl) avec différents acides boroniques

¹⁴⁶ Cai, R.; Lu, M.; Aguilera, E. Y.; Xi, Y.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Chen, H.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772.

¹⁴⁷ Partyka, D. V.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8368.

aromatiques, vinyliques mais également aliphatiques, ceci avec de très bons rendements (schéma 98).¹⁴⁸

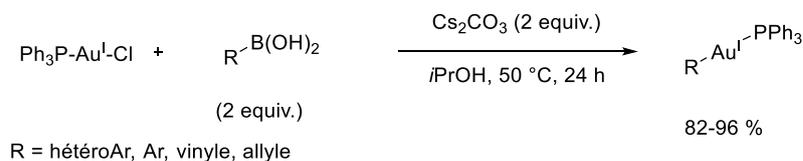
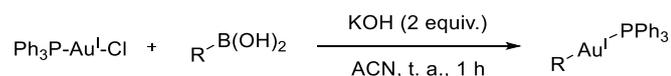
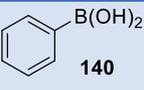
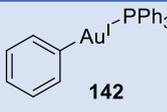
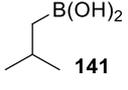
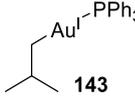


Schéma 98 : Synthèse de complexes d'or (I) via transmétallation avec divers acides boroniques.

En 2012, l'équipe de Nolan a démontré que la fonction hydroxyle directement liée à l'or permettait d'accélérer et de faciliter la transmétallation de complexe d'or (I) NHC.¹⁴⁹ Partant de ce constat, nous avons effectué dans un premier temps des essais de transmétallation entre Ph₃PAuCl et deux acides boroniques (**140**) et (**141**). Ces deux réactions ont été réalisées dans l'acétonitrile, à température ambiante et en présence de deux équivalents d'hydroxyde de potassium (KOH). L'avancement de la réaction a été suivie par RMN du phosphore, après seulement 1 h la totalité de Ph₃PAuCl a été convertie en (**142**) et (**143**) (tableau 6).

Tableau 6 : Essais de transmétallation en présence de KOH



Entrée	Acide boronique	Produit	Rendement en ³¹ P RMN (%)
1	 140	 142	100
2	 141	 143	100

Puis un équivalent du sel de diazonium (**144**) et une quantité catalytique de Ru(bpy)₃(PF₆)₂ ont été ajoutés dans les deux bruts réactionnels obtenus. En seulement 30 min d'irradiation sous LEDs Bleu, une conversion totale du complexe (**142**) a été observée, et le produit de couplage (**145**) a été isolé avec un rendement de 60 %. Cependant dans le cas du complexe (**143**), aucune trace du produit de couplage n'a été observée, et la dégradation du complexe a été confirmée par ³¹P NMR (schéma 99).

¹⁴⁸ Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694, 592.

¹⁴⁹ Dupuy, S.; Crawford, L.; Bühl, M.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2380.

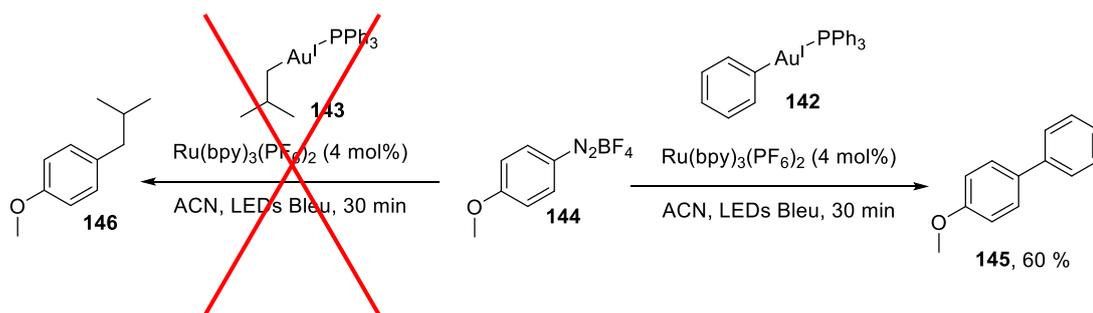


Schéma 99 : Essais de couplage avec le sel de diazonium (144) sous conditions photorédox.

Malgré ces résultats en demi-teinte, nous avons continué nos recherches en effectuant des essais de couplage en conditions catalytiques entre les deux acides boroniques (**140** et **141**) et le sel d'aryldiazonium (**144**). Le produit de couplage (**145**) a été isolé avec un rendement de 50 %, malheureusement aucune trace du produit de couplage (**146**) n'a été observée (schéma 100). Au vu de ces résultats, nous avons choisi de focaliser nos recherches sur le développement d'un nouveau couplage entre un sel d'aryldiazonium et un acide boronique aromatique sous conditions photorédox.

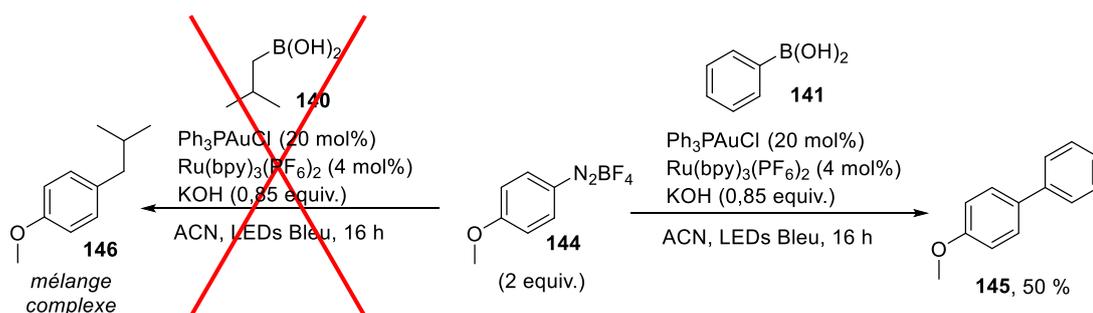


Schéma 100 : Essais préliminaires de couplage entre un sel de diazonium et deux acides boroniques sous conditions photorédox.

2) Optimisation des conditions de couplage.

Le choix de la source d'or a été porté sur un complexe neutre d'or (I) commercialement accessible, le Ph_3PAuCl . Les résultats encourageant de transmétallation observés avec ce catalyseur nous ont confortés dans ce choix. Pour éviter tout effet indésirable du ligand bipyridine décoordiné, le tétrafluoroborate de 9-mésityl-10-acridinium (acridinium, **119**) a été retenu comme photosensibilisateur pour la phase d'optimisation.

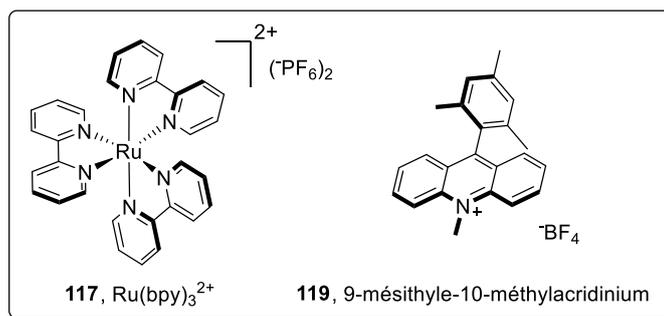


Schéma 101 : Rappel des structures des photosensibilisateurs utilisés pour cette étude.

L'utilisation de 10 mol% de Ph₃PAuCl, 1 équivalent de KOH et 1 équivalent de (**144**) dans l'acétonitrile (ACN) à 30 °C sous conditions photorédox a conduit à 75 % de conversion du sel de diazonium (**144**). Le produit de couplage (**148**) a été obtenu dans ce cas de façon simultanée avec l'anisole (**150**) dans un ratio 2/1 (déterminé par analyse ¹H RMN du brut réactionnel) (tableau 7, entrée 1). Lorsque Na₂CO₃ est utilisé comme base, le rendement chute drastiquement (entrée 2), cependant CsF s'est avérée être la base la plus efficace, permettant une conversion totale du diazonium (**144**) en un mélange de (**148**)/(**150**) avec un ratio 7/3 (entrée 3). L'utilisation du complexe (IPr)AuCl a également été envisagée, mais aucune trace du produit de couplage n'a été détectée dans ce cas (entrée 4). Un défaut ou un excès de CsF a conduit à une chute des rendements (entrées 5-7), la quantité de base a donc été fixée à 1,05 équivalent pour les expériences suivantes. Une légère augmentation de la quantité du diazonium (**144**) (1,5 équivalent) et de l'acridinium (**119**) (4 mol%), a permis d'isoler le biaryle (**148**) avec un rendement de 55 % (entrée 8). Il a été intéressant de constater que l'échange du photosensibilisateur organique par 2 mol% du complexe de ruthénium (**117**, schéma 101) a conduit à la formation du produit de couplage avec un rendement de 63 % (entrée 9). Enfin, deux expériences contrôles ont été effectuées en l'absence de photosensibilisateur sous irradiation LEDs bleu (entrée 10) et dans le noir (entrée 11). Les deux expériences ont conduit à des résultats quasiment identiques, à savoir une faible conversion et une formation limitée de (**148**), ceci permettant de conclure qu'aucun effet direct de la lumière n'a été observé dans notre cas.

Tableau 7 : Optimisation des conditions de réaction^[a]



entrée	144 (x equiv)	Photosensibilisateur (y mol %)	Base (z equiv)	147/148/149/150 ratio ^[b] (rendement, %) ^[c]
1	1 equiv	acridinium (2 mol %)	KOH (1 equiv)	24/ 46 /10/20
2	1 equiv	acridinium (2 mol %)	Na₂CO₃ (2 equiv)	43/ 35 /0/22
3	1 equiv	acridinium (2 mol %)	CsF (1 equiv)	0/ 70 /0/30
4 ^[d]	1 equiv	acridinium (2 mol %)	CsF (1 equiv)	30/ 0 /0/60
5	1 equiv	acridinium (2 mol %)	CsF (1,5 equiv)	0/ 33 /13/54
6	1 equiv	acridinium (2 mol %)	CsF (2,0 equiv)	0/ 25 /11/64
7	1 equiv	acridinium (2 mol %)	CsF (0,5 equiv)	48/ 32 /3/17
8	1,5 equiv	acridinium (4 mol %)	CsF (1,05 equiv)	13/ 60 /5/22 (55%)
9	1,5 equiv	Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (2 mol %)	CsF (1,05 equiv)	0/ 73 /2/25 (63%)
10	1,5 equiv	None	CsF (1,05 equiv)	60/ 15 /5/20 (20%)
11 ^[e]	1,5 equiv	None	CsF (1,05 equiv)	62/ 15 /5/18 (20%)
12 ^[e]	Ar = 4-NO₂-C₆H₄ (1,5 equiv)	None	CsF (1,05 equiv)	33/ 57 /0/10 (81%)

[a] Réaction effectuée à l'échelle de 0,25 mmol. [b] Ratio déterminé par analyse ¹H RMN du brut réactionnel. [c] Rendement isolé de (148) après purification sur colonne chromatographique de silice. [d] (IPr)AuCl utilisé à la place de Ph₃PAuCl. [e] Réaction effectuée dans le noir à 30 °C.

En revanche, la substitution du cycle aromatique du sel de diazonium semble être cruciale. En effet, le tétrafluoroborate de 4-nitrobenzenediazonium (**151**) a été capable de réagir avec l'acide phénylboronique sans conditions photorédox, conduisant à la formation du produit de couplage (**152**) avec un rendement de 81 % en 16 h (entrée 12). Afin de comprendre le processus mis en jeu lors de cette transformation, l'avancement de ce couplage a été suivi par ¹H RMN dans le noir et sous irradiation LEDs bleu en présence de photosensibilisateur (figure 17).

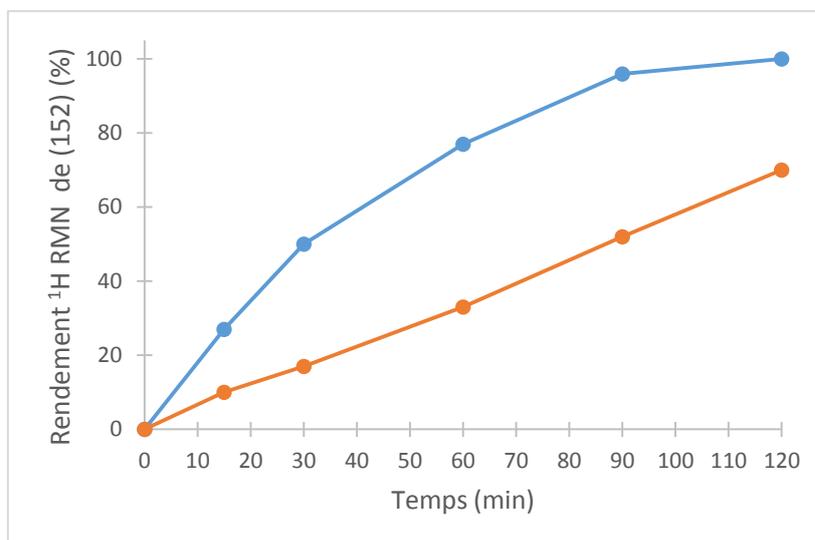
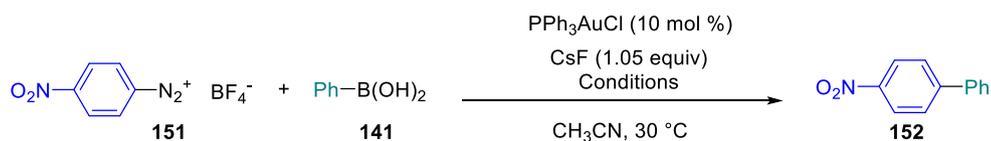


Figure 17 : Evolution en fonction du temps du rendement RMN ¹H de (**152**), dans le noir (ligne orange) et avec Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (2 mol%) sous irradiation LEDs Bleu (ligne bleu).

A 30 °C dans le noir (ligne orange, figure 17), l'initiation thermique a été suffisante pour assurer la formation de (**152**). Effectivement, Doyle et co-auteurs¹⁵⁰ ont mesuré les constantes de réduction de ces deux sels d'aryldiazonium et ils ont observé que le diazonium (4-NO₂-) (**151**) se réduisait 10⁵ plus vite que le diazonium (4-MeO-) (**144**). Ceci explique que dans le cas, le 4-nitro-aryldiazonium ait pu facilement subir une réduction mono-électronique sous conditions thermiques (30 °C) et ainsi initier une propagation en chaîne radicalaire conduisant à la formation du produit de couplage. Toutefois, l'utilisation de conditions photorédox (ligne bleu, figure 17) a permis l'achèvement de la réaction en seulement 1 h 30, alors que seulement 50 % de (**152**) ont été formés au même moment dans le noir (ligne orange). Ainsi, l'avantage de l'utilisation d'une activation photorédox a été démontré dans ce cas par une importante accélération de la réaction.

Afin de confirmer cette différence de réactivité entre ces deux diazoniums, le rendement quantique de la réaction (ϕ) a été déterminé pour ces deux substrats (équation 1), correspondant au nombre de molécules formées divisé par le nombre de photons absorbés par le milieu réactionnel.

$$\phi = \frac{\text{mol de produit formés}}{\text{flux de photon} \times t \times f}$$

¹⁵⁰ Doyle, M. P.; Guy, J. K.; Brown, K. C.; Mahapatro, S. N.; VanZyl, C. M.; Pladziewicz, J. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1536.

Équation 1 : Rendement quantique d'une réaction

Pour ces expériences sous conditions photorédox, le système d'irradiation LEDs bleu a été fabriqué simplement en enroulant un ruban LEDs flexible à l'intérieur d'un tube en verre, ceci permettant de placer le tube de réaction au centre du système (figure 18). Une fois allumé, les LEDs bleu ont permis d'irradier le milieu réactionnel de façon homogène et avec une longue d'onde d'émission maximale (λ_{\max}) de 458 nm.

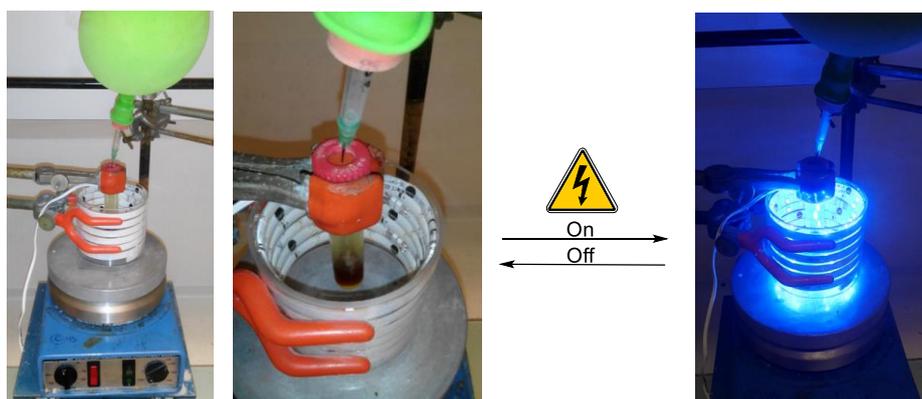


Figure 18 : Système d'irradiation LEDs bleu.

Dans un premier temps, le flux de photons émis par le système d'irradiation a été déterminé par la mesure de la photodécomposition d'un complexe d'oxalate de fer (III) en complexe d'oxalate de fer (II). Ce dernier a ensuite été complexé à la phénantroline, afin de former un complexe de fer (II) phénantroline. La mesure de la concentration de ce complexe par analyse UV/visible à 510 nm a permis de déterminer un flux de photon approximatif de $5,03 \times 10^{-9}$ einsteins.s⁻¹ (schéma 102).

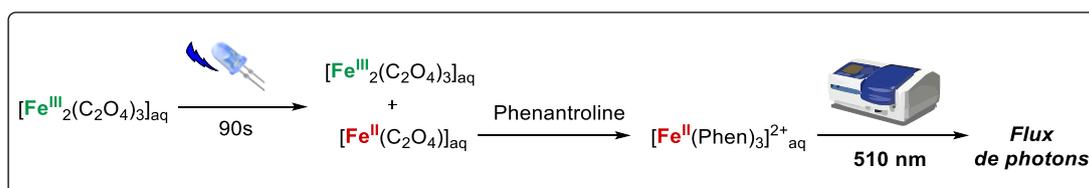


Schéma 102 : Principe de la détermination du flux de photons.

Dans un second temps, le rendement de réaction pour les deux substrats (**144**) et (**151**) a été déterminé par analyse ¹H RMN après 1 h, ceci permettant d'en déduire le nombre de moles de produit de couplage formé et par conséquent de calculer le rendement quantique de réaction. Les valeurs obtenues sont de respectivement 1,4 et 9,6 pour les produits de couplage (**148**) et (**152**) (schéma 103).

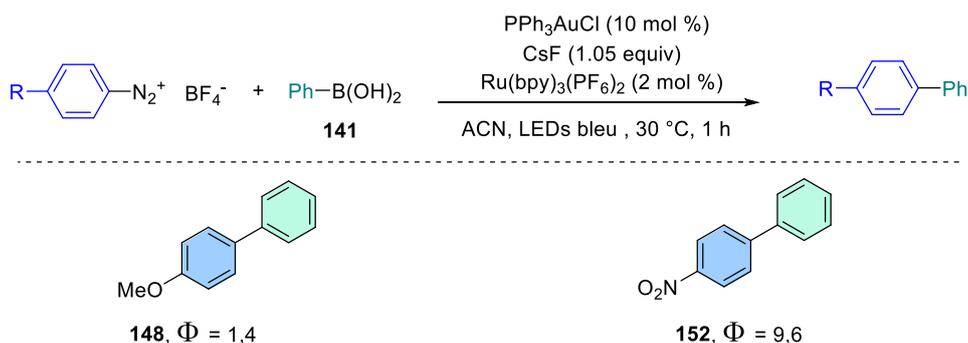


Schéma 103 : Détermination du rendement quantique de réaction.

Il semble donc que dans le cas du diazonium (**152**) pour chaque photon absorbé par le milieu réactionnel, le catalyseur à l'or effectue pratiquement 10 cycles catalytiques. Ces résultats confirment la différence de réactivité entre ces deux substrats, permettant de démontrer que plus la réduction du sel de diazonium est facile, plus le processus de propagation en chaîne radicalaire sera important.

3) Etudes mécanistiques

Compte tenu des observations faites et de la littérature, deux séquences mécanistiques seraient possibles, dont l'une faisant intervenir l'addition du radical aryle sur le complexe d'or (I) suivie d'un transfert mono-électronique (TME) afin de former le complexe cationique d'or (III) B. Cet intermédiaire peut ensuite transmétaller avec l'acide boronique pour former le complexe d'or (III) C portant les deux partenaires de couplage (schéma 104).

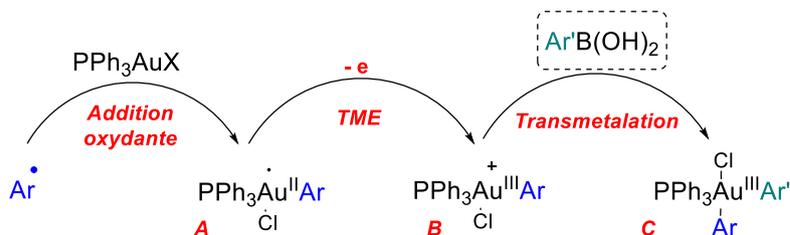


Schéma 104 : Séquence réactionnelle possible.

Malheureusement, il a été impossible d'isoler, ou d'observer en ^{31}P RMN le complexe (**153**) à partir du diazonium (**144**) placé sous conditions rédox en présence de Ph_3PAuCl . Seuls les sous-produits issus de la terminaison radicalaire et de la réduction du diazonium ont été obtenus (schéma 105). Cependant avec le recul des dernières publications publiées depuis, il semble que ces complexes d'or (III) cationiques ne soient pas assez stables pour être isolés.

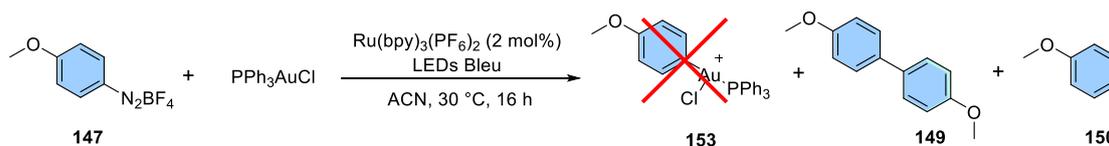


Schéma 105 : Essais de synthèse du complexe d'or (III) (153).

Concernant l'autre séquence réactionnelle possible, c'est-à-dire la transmétallation entre le complexe d'or (I) et l'acide boronique dans un premiers temps, puis l'addition oxydante du radical aryle pour former l'intermédiaire B. Ensuite, ce complexe subit ensuite un transfert mono-électronique conduisant à la formation du complexe d'or (III) C portant les deux partenaires de couplage (schéma 106).

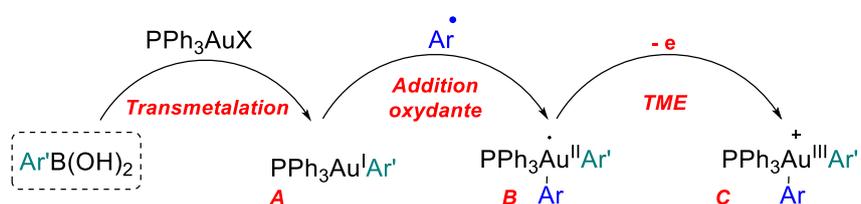


Schéma 106 : Séquence réactionnelle possible.

Afin d'étudier ce mécanisme, le complexe Ph_3PAuPh a été synthétisé à partir de l'acide boronique (**141**) en présence d'un équivalent de Ph_3PAuCl et de CsF . En seulement 30 min, le complexe (**154**) a été isolé avec un rendement quantitatif (schéma 107).

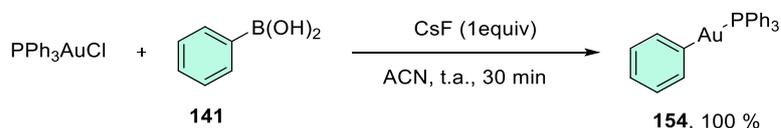


Schéma 107 : Synthèse du complexe Ph_3PAuPh

Ce complexe (**154**) a ensuite été placé sous conditions photorédox en présence des 4 mol% d'acridinium et d'un équivalent de (**151**) ou de (**144**) pendant 3 h. Dans ces conditions, le complexe d'or (**154**) a été capable de fournir les produits de couplage (**152**) et (**148**) avec des rendements ^1H RMN respectifs de 75 % et 50 %, c'est-à-dire des rendements proches de ceux obtenus en conditions catalytiques (schéma 108).

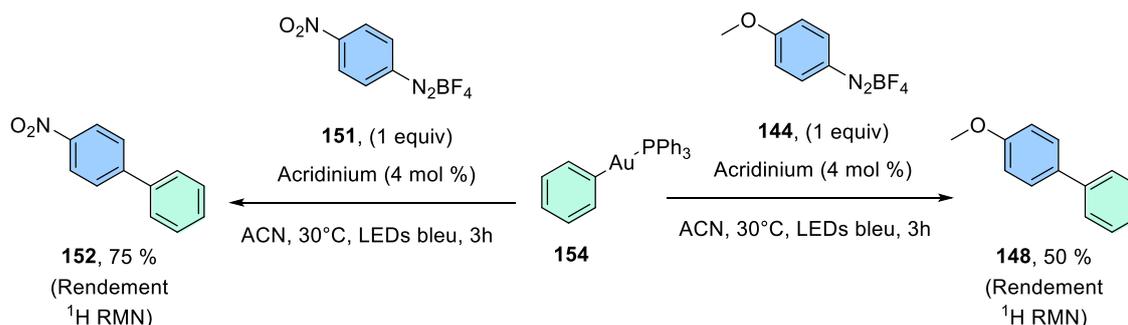


Schéma 108 : Essais de couplage avec une quantité stœchiométrique de complexe d'or (**154**).

Basé sur ces résultats, le mécanisme suivant le schéma 109 a été proposé. Après transmétallation avec l'acide boronique, le complexe d'aryle-or subit une addition oxydante de l'radical aryle. Ce dernier est consécutivement régénéré à partir du sel de diazonium *via* oxydation mono-électronique du complexe d'or (II) intermédiaire. Enfin, l'élimination réductrice du complexe d'or (III) obtenu permet la régénération du catalyseur d'or (I) ainsi que la formation du produit de couplage. Il convient de noter que l'étape d'initiation radicalaire peut avoir lieu sous activation thermique, cependant elle est hautement dépendante de la substitution de l'aromatique du sel de diazonium. Dans tous les cas, le cycle photorédox permet une forte accélération de la réaction, ce qui permet d'étendre le champ d'application d'une telle stratégie aux substrats les moins activés.

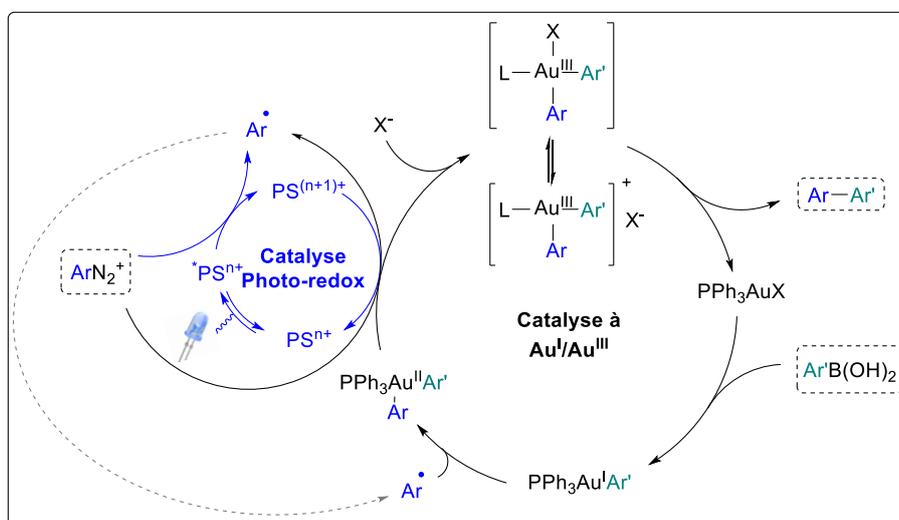


Schéma 109 : Mécanisme proposé pour ce couplage.

Après la publication de ces travaux, *Lee et al* ont décrit le même couplage dans des conditions catalytiques différentes.¹⁵¹ Les auteurs ont choisi d'utiliser le catalyseur cationique de Gagosz sans base sous conditions photorédox. Ils ont montré que le rendement de couplage était hautement dépendant de la quantité d'eau introduite dans le milieu réactionnel (schéma 110).

¹⁵¹ Gauchot, V.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10163.

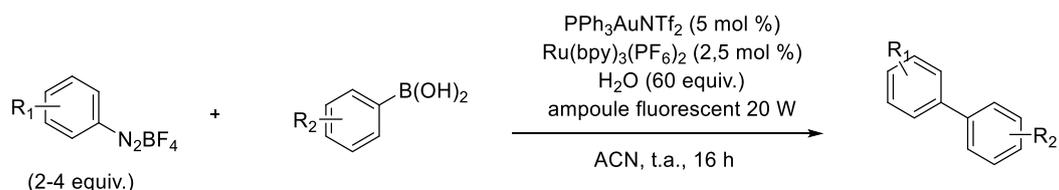


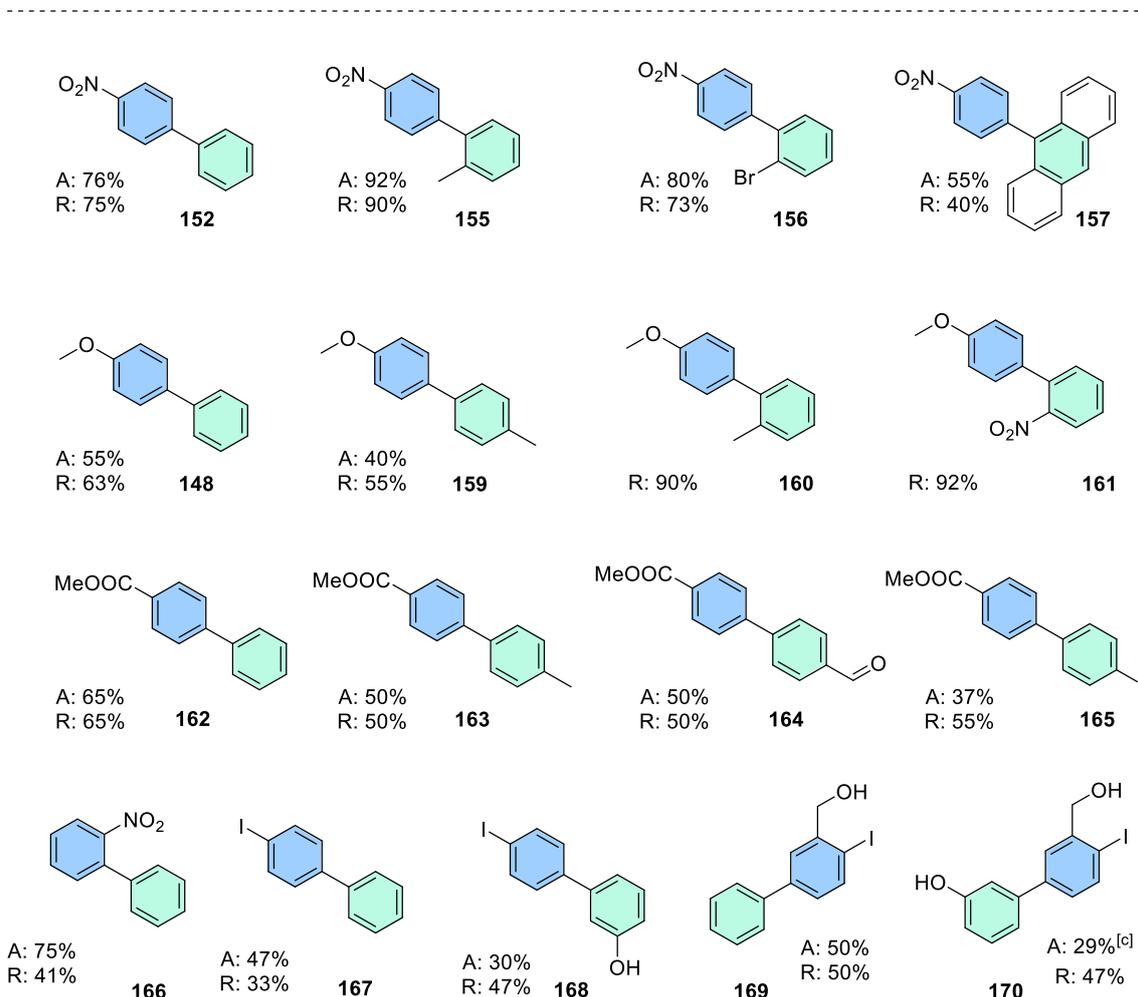
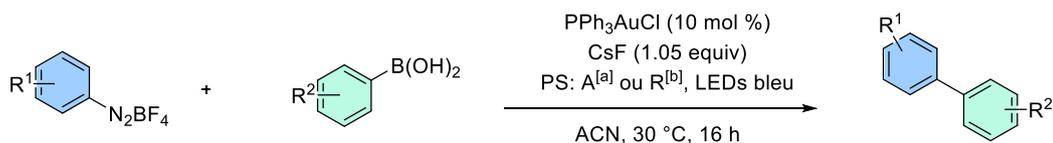
Schéma 110 : Conditions catalytique du couplage C(sp²)-C(sp²) de lee et al.

Concernant leur étude mécanistique, ils ont proposé qu'en l'absence de base et en présence de 60 équivalents d'eau, le type de catalyseur à l'or employé déterminait la séquence réactionnelle. Lors de l'utilisation d'un catalyseur cationique Au (I), la transmétallation intervient avant l'étape d'oxydation de Au (I) vers Au (III). Tandis que dans le cas d'un catalyseur d'or neutre (type PPh_3AuCl), l'addition du radical aryle sur le complexe d'or (I) précède l'étape de transmétallation.

Pendant dans notre cas, nous avons observé que la vitesse transmétallation du complexe d'or (I) neutre sur l'acide phénylboronique était très fortement accélérée en présence de CsF. Cet ion fluorure active certainement l'acide boronique sous forme d'un fluoroborate. Cette observation semble cohérente avec le mécanisme proposé précédemment faisant intervenir la transmétallation au niveau de l'espèce d'or (I).

4) Champ d'application et limitation de ce couplage.

Enfin, le champ d'application de ce couplage a ensuite été étudié suivant deux conditions. Celle utilisant l'acridinium (4 mol%) comme photosensibilisateur appelé condition A, et les conditions R où le complexe de ruthénium (II) (2 mol%) a été utilisé à la place de l'acridinium. Dans les deux cas, le mélange réactionnel a été agité 16 h à 30 °C sous irradiation LEDs bleu afin de garantir la conversion complète des réactifs (non optimisé) (schéma 111).



Conditions : Acide boronique (0,25 mmol), tétrafluoroborate de diazonium (1,5 equiv.), PhP_3AuCl (10 mol%), CsF (1,05 equiv.), ACN (2 ml) à 30 °C pendant 16 h. [a] Conditions A : tétrafluoroborate de 9-mésityl-10-acridinium (4 mol%). [b] Conditions R : $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (2 mol%). [c] Temps de réaction 8 h.

Schéma 111 : Champ d'application pour la réaction de couplage (rendement isolés).

De façon intéressante, les deux conditions ont donné de bons résultats pour le 4-nitrobenzènediazonium avec l'acide phénylboronique, l'acide 2-méthyl-phénylboronique ou l'acide 2-bromo-phénylboronique comme partenaires de couplage. Le composé (**152**) a été isolé avec un rendement allant de 75 à 76 %, et les produits (**155**) et (**156**) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 90-92 % et 73-80 %. Le couplage a également été compatible avec des nucléophiles très encombrés, permettant d'obtenir le produit (**157**) synthétisé à partir de l'acide 9-anthracèneboronique avec un rendement allant jusqu'à 55 % dans les conditions A. Lorsque le tétrafluoroborate de 4-méthoxybenzène-diazonium a été utilisé, le complexe de ruthénium a donné de meilleurs résultats (63

% pour **(148)**). Le composé **(159)** a été isolé avec 55 % de rendement, tandis qu'avec l'acide 2-méthyl et 2-nitro-phénylboronique, les produits de couplage **(160)** et **(161)** ont été isolés avec d'excellents rendements respectifs de 90 % et 92 %. De même que pour **(155)**, le produit de couplage **(162)** a été obtenu à partir du sel de 4-(méthylcarbonyl)-benzène-diazonium dans les deux conditions avec un rendement de 65 %. Avec ce diazonium, les conditions A et R ont été compatibles avec des fonctions aldéhyde (50 % pour **(164)**) et iodoaryle (55 % pour **(165)**), permettant de démontrer la douceur de cette méthode. Dans les conditions R, l'acide 3-hydroxyphénylboronique s'est montré efficace, permettant la synthèse des composés **(168)** et **(170)** avec des rendements corrects de 47 %, dévoilant la compatibilité de cette méthode avec les fonctions phénols (présentes sur un grand nombres de biomolécules comme les œstrogènes ou les polyphénols). Les sels de 2-nitro et de 4-iodobenzène-diazonium se sont également montrés efficaces, conduisant à la synthèse des composés **(166)**, **(167)** et **(168)** avec des rendements modérés à bons.

Enfin, les résultats les plus remarquables ont été la synthèse des deux composés modèles désirés, le produit **(169)** avec 50 % de rendement dans les deux conditions, et la molécule **(170)** avec un rendement de 47 % dans les conditions R (schéma 111). Ces conditions douces de couplage ont ainsi permis d'introduire le fragment alcool benzylique ortho-iodé (ABOI) désiré sur deux acides boroniques modèles. Le marquage du substrat **(169)** a été testé dans les conditions précédemment développées¹⁵² avec un défaut de 0,9 équivalent de [¹³C]-CO. Le composé [¹³C]-carbonylé a été obtenu avec un excellent rendement de 90 %, montrant ainsi l'orthogonalité de ce couplage sous conditions photorédox avec la carbonylation pallado-catalysée (schéma 112).

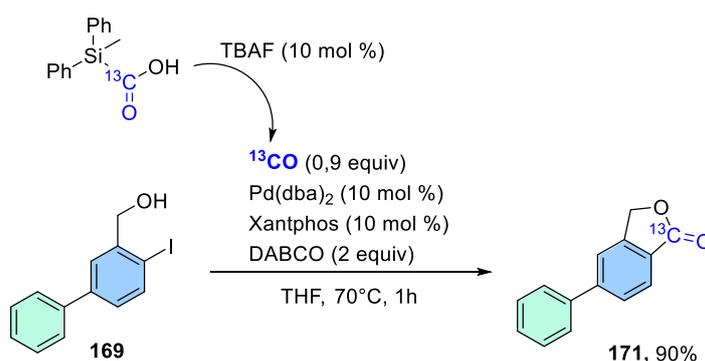


Schéma 112 : [¹³C]-Carbonylation du substrat modèle **(169)**.

¹⁵² Cornilleau, T.; Audrain, H.; Guillemet, A.; Hermange, P.; Fouquet, E. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 354.

5) Conclusion

Nous avons décrit un couplage catalysé à l'or entre un sel d'aryldiazonium et un acide boronique aromatique sous conditions photorédox. Grâce à l'utilisation d'une source d'or accessible et pratique (Ph_3PAuCl), dans des conditions extrêmement douces ($30\text{ }^\circ\text{C}$), ce couplage efficace s'est montré compatible avec une grande diversité de groupements fonctionnels tels que des fonctions bromo- ou iodo-aryles, des aldéhydes ou encore des alcools et phénols libres (schéma 113).

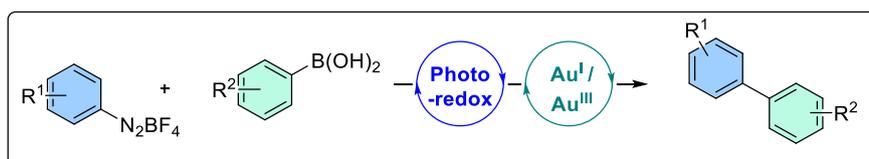


Schéma 113 : Couplage catalysé à l'or sous conditions photorédox, entre un sel d'aryldiazonium et un acide boronique aromatique.

L'utilité de cette méthode a été démontrée par son orthogonalité avec les réactions pallado-catalysées, permettant l'insertion du motif ABOI sur un résidu acide boronique modèle, cette structure n'ayant pu être obtenue efficacement en utilisant les conditions précédemment décrites. Le composé (**169**) a été efficacement marqué au monoxyde de carbone-13, ouvrant la voie vers de nouvelles stratégies d'incorporation de la plateforme ABOI.

À propos du mécanisme, il a été clairement démontré que cette réaction de couplage catalysé à l'or sous conditions photorédox n'était pas un processus purement photocatalytique en tandem. En effet, une élévation de la température de quelques degrés (échauffement de $23\text{ }^\circ\text{C}$ à $30\text{ }^\circ\text{C}$ dû aux LEDs) peut suffire à initier la propagation radicalaire. Les observations ont montré que la participation de la propagation radicalaire en chaîne était fortement dépendante du potentiel redox du sel de diazonium et par conséquent de la substitution de son noyau aromatique. Enfin, aucun effet direct de la lumière (LEDs Bleu) n'a été observé pour cette réaction.

Concernant la succession des étapes élémentaires de ce mécanisme, il a été proposé que la transmétallation devait intervenir avant l'addition oxydante du radical aryle. Toutefois les récentes publications décrivant l'accès à des complexes d'or (III) *via* une addition oxydante de sel de diazonium, ne permettent pas d'exclure complètement le mécanisme d'une transmétallation opérée par un complexe cationique d'or (III) en parallèle. Afin qu'aucun doute ne subsiste autour de ce mécanisme, de futurs tests à partir de complexe d'or (III) récemment décrit seront effectués, en particulier leur capacité de transmétallation avec des acides boroniques dans les conditions développées au laboratoire (schéma 114). Elle consistera en la synthèse du complexe A dans les conditions de Porcel

et co-auteurs,¹⁴⁰ afin de tester l'efficacité de ce complexe dans une réaction de transmétallation pour conduire à la formation du complexe d'or B en présence de CsF.

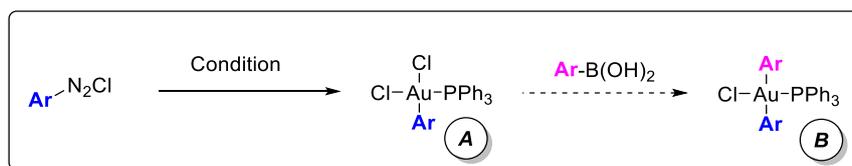


Schéma 114 : Futures investigations mécanistiques.

Les perspectives de recherche envisagées pour ce projet consisteront en l'approfondissement des essais visant à élargir le champ d'application de cette stratégie aux acides boroniques aliphatiques. Ceci afin de développer une nouvelle stratégie de couplage C(sp²)-C(sp³) utilisant la catalyse à l'or sous conditions photorédox. Cette méthodologie pourrait ouvrir la voie vers la synthèse de nouveaux biotraceurs potentiels à partir de biomolécules portant une fonction acide boronique.

Partie C : Vers une version bimodale et supportée de la plateforme ABOI

Afin d'élargir le champ d'application de cette stratégie de marquage utilisant une plateforme synthétique spécifique au monoxyde de carbone, deux nouveaux axes de recherche ont vu le jour. Le premier axe vise le développement d'une nouvelle version de la plateforme ABOI possédant des propriétés fluorescentes. En effet, le développement de biotraceurs radiomarquables fluorescents permettant le couplage de l'imagerie nucléaire avec l'imagerie optique suscite un intérêt grandissant chez les biologistes et les cliniciens. Le second axe de recherche consiste à proposer une version supportée de la plateforme ABOI dont la carbonylation (donc son marquage) permettra le clivage de son support solide. Ceci rendrait plus accessible, plus automatisable et surtout plus rapide la synthèse de [¹¹C]-radiotraceur en simplifiant potentiellement l'étape de purification.

I) Synthèse d'une plateforme ABOI fluorescente pour une utilisation en imagerie bimodale (TEP-IO)

1) L'imagerie optique (IO)

L'imagerie optique rassemble l'ensemble des techniques d'imagerie utilisant des rayonnements non ionisant absorbant dans le domaine du visible et du proche infrarouge (longueur d'ondes entre 400 et 1500 nm). Différentes stratégies sont regroupées sous ce terme, telles que la dispersion et l'absorption de la lumière, la bioluminescence et la fluorescence.¹⁵³ Cette dernière est la technique la plus développée. L'imagerie de fluorescence présente de nombreux avantages, comme une excellente résolution, une bonne sensibilité ainsi qu'un coût faible. Cependant la faible transparence des tissus organiques à ce type de rayonnement ne permet que l'observation des tissus à faible profondeur, ce qui limite son utilisation pour l'imagerie *in vivo*. De plus, le phénomène d'autofluorescence des tissus peut compliquer la localisation des sondes.

Dans la grande majorité des cas, les sondes moléculaires optiques sont constituées d'un fluorophore couplé à une biomolécule, laquelle présente une affinité particulièrement forte pour le processus moléculaire à visualiser (schéma 115).

¹⁵³ (a) Culver, J.; Akers, W.; Achilefu, S. *J. Nucl. Med.*, **2008**, *49*, 169. (b) Ntziachristos, V.; Ripoll, J.; Wang, L. V.; Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.*, **2005**, *23*, 313. (c) Luker G. D.; Luker, K. E. *J. Nucl. Med.*, **2007**, *49*, 1.

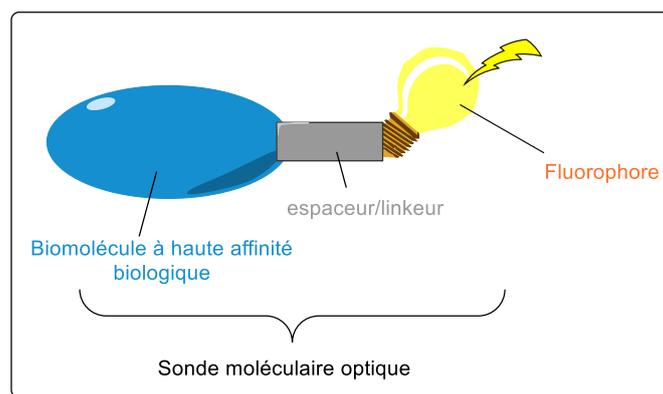


Schéma 115 : Stratégie de synthèse d'une sonde moléculaire optique.

Il existe trois grandes catégories de fluorophores disponibles pour l'imagerie optique par fluorescence : Les fluorophores organiques, comme les dérivés de fluorescéine, de bore-dipyrrrométhène (BODIPY) ou encore de cyanine ; les complexes organométalliques de lanthanides et enfin les quantum dots (schéma 116). Récemment, une grande variété de sondes moléculaires incorporant ces structures fluorescentes ont vu le jour.¹⁵⁴

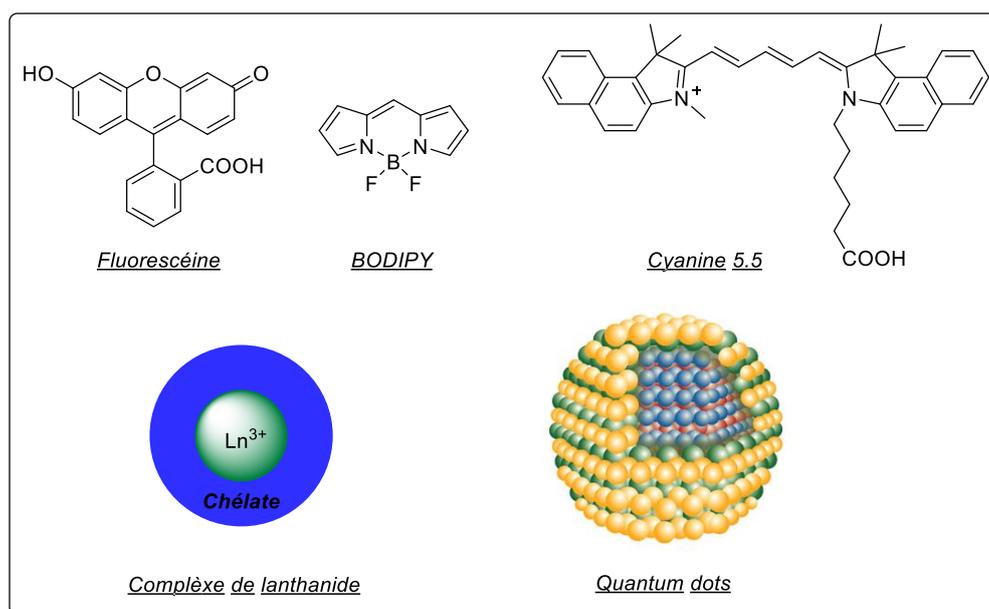


Schéma 116 : Exemples de fluorophores utilisés en imagerie optique par fluorescence.

2) L'imagerie bimodale (nucléaire-IO)

Une seule technique d'imagerie médicale ne permet pas d'apporter toutes les informations nécessaires pour établir un diagnostic complet. Les cliniciens croisent alors toutes les données

¹⁵⁴ (a) Licha K.; Olbrich, C. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2005**, 57, 1087. (b) Achilefu, S. *Technol. Cancer Res. Treat.*, **2004**, 3, 393. (c) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 2620.

collectées à partir des différents examens médicaux du patient afin de dresser le profil de sa pathologie.

Afin de contourner ce problème, les chercheurs ont proposé d'associer différentes techniques d'imagerie médicale en un seul examen : c'est la naissance de l'imagerie bi(multi)modale. Ainsi, les faiblesses d'une technique sont alors compensées par les points forts de l'autre. Prenons l'exemple bien connu de l'imagerie TEP : l'image obtenue par les gamma-caméras ne donnent que la distribution du radiotracer, cependant elle doit impérativement être combinée à une autre technique d'imagerie (scanner à rayon-X ou IRM) afin d'obtenir l'information anatomique. Actuellement, les cliniciens disposent d'appareils d'imagerie permettant l'utilisation de trois combinaisons bimodales, qui sont : l'IRM-imagerie nucléaire, l'IRM-imagerie optique et l'imagerie nucléaire-imagerie optique. Les chimistes organiciens sont alors sollicités pour développer de nouvelles sondes « multimodales » pouvant être utilisées par chacune de ces 3 techniques. Ces nouvelles sondes moléculaires bimodales sont alors constituées de trois pôles différents : une biomolécule permettant le ciblage spécifique du processus biologique ainsi que deux sites de fixation différents permettant d'introduire les éléments ou les structures moléculaires nécessaires pour le suivi de la sonde *in vivo* ou *in vitro* pour chaque technique d'imagerie. L'imagerie bimodale TEP-IO étant peu développée, il a été choisi de décrire également quelques exemples d'imagerie bimodale TEMP-IO. La tomographie par émission monophotonique (TEMP) utilise des radionucléides émetteurs de rayonnements γ . Une fois dans l'organisme, le radioélément se désintègre en émettant un seul photon γ , celui-ci est détecté par une caméra en rotation autour du patient. La reconstruction informatique permet d'obtenir les images de la biodistribution du traceur.

L'imagerie bimodale TEP ou TEMP-IO ne sont pas les stratégies bimodales les plus utilisées, cependant elles présentent certains intérêts. En effet, l'excellente résolution (de l'ordre du micromètre) de l'imagerie optique est associée à la possibilité de quantifier l'accumulation de la sonde moléculaire dans des tissus grâce à l'imagerie nucléaire. La faible profondeur d'observation des sondes fluorescentes peut aussi être contournée par la pénétrabilité tissulaire illimitée des rayons gammas (cf. tableau).

Tableau 8 : Comparaisons des imageries nucléaires à l'imagerie optique.

	Imageries nucléaires	Imagerie optique
Résolution	1-5 mm	0,3 μ m-10 mm
Sensibilité	fM-pM	fM-nM
Pénétrabilité tissulaire	Non limitée	0,01-50 mm
Rayonnement	Ionisant	Non ionisant

L'un des premiers exemples d'agents bimodaux TEP-IO a été décrit par Pandey *et al* en 2005.¹⁵⁵ Ce biotraceur (**172**) bimodal prometteur est également un photosensibilisateur pouvant être utilisé en thérapie photodynamique (schéma 117). L'émetteur de positron est introduit sur ce fluorophore par une [¹²⁴I]-iodation électrophile du précurseur triméthylstannylé par Na¹²⁴I (T_{1/2} = 59,4 jours) en présence de Iodogen. Ce traceur a permis d'obtenir des images TEP et optique de tumeur chez la souris. Les auteurs ont également observé un impact significatif sur la croissance de ces tumeurs lors du traitement par thérapie photodynamique de ces souris. Ces résultats prometteurs ont ouvert la voie vers l'approche « visualiser et traiter » également appelé théranostique.

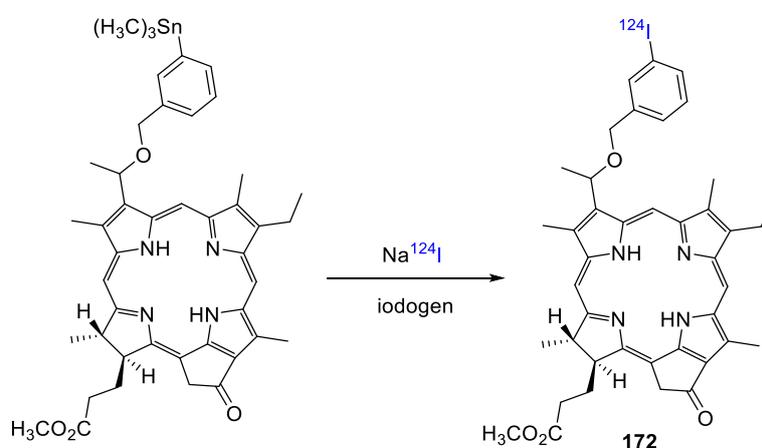


Schéma 117 : Agent d'imagerie multimodale développé par Pandey *et al*.

En 2010, l'équipe du Pr. Denat a décrit la première synthèse d'agents bimodaux bodipy-DOTA. L'introduction de ce motif azamacrocycle complexant (DOTA) a permis le radiomarquage de ce fluorophore au Cuivre-64 (II) et Galium-68 (III) pour une application en imagerie TEP. La complexation avec l'indium-111 (III) a également été possible pour une utilisation en imagerie TEMP. Ces agents sont également complètement solubles dans l'eau, propriété indispensable pour une utilisation en imagerie optique *in vivo*. Les auteurs ont observé lors de tests de complexation à froid que l'introduction d'indium ou de galium n'avait aucun effet sur les propriétés de fluorescence du bodipy. Seule la complexation avec le cuivre induisait une extinction partielle de fluorescence. Ils ont également développé une plateforme bimodale seconde génération (**174**) exhibant une fonction isothiocyanate permettant la bioconjugaison (schéma 118).

¹⁵⁵ Pandey, S. K.; Gryshuk, A. L.; Sajjad, M.; Zheng, X.; Chen, Y.; Abouzeid, M. M.; Morgan, J.; Charamisinau, I.; Nabi, H. A.; Oseroff A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 6286.

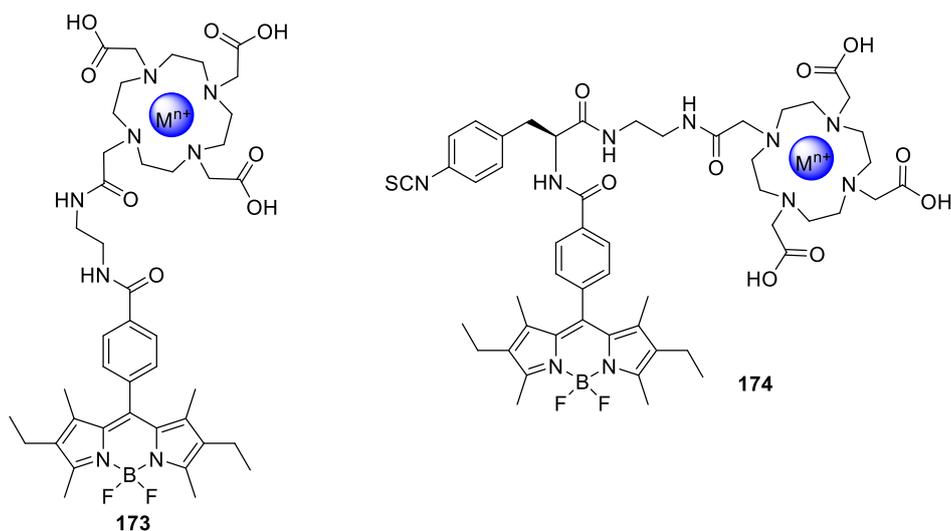


Schéma 118 : Structures des agents bimodaux à base de DOTA développées par l'équipe du Pr. Denat.

En 2015, Denat *et al* ont effectué la bioconjugaison de la plateforme BODIPY-DOTA (**174**) avec un petit peptide à 8 résidus, l'octréotide. Ce bioconjugué a ensuite été marqué à l'indium-111 par chélation du radio-cation par le motif DOTA. Le radiotracteur (**175**) a été utilisé pour cibler les récepteurs de somatostatine exprimés sur les membranes cytoplasmiques de cellules cancéreuses neuroendocrines, greffées sur des souris (schéma 119).¹⁵⁶

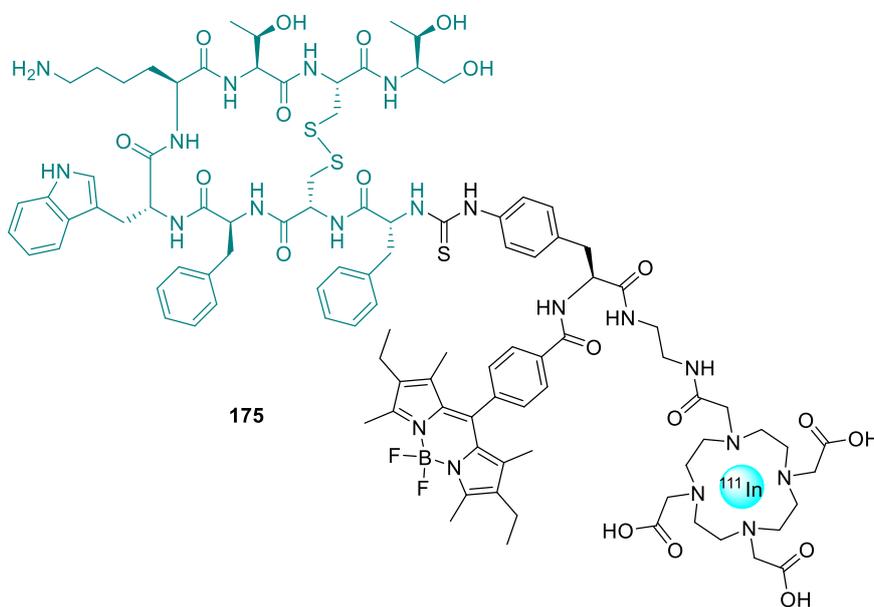


Schéma 119 : Octreotide bioconjugué à la plateforme bodipy-DOTA (174) marqué à l'indium-111, radiotracteur pour l'imagerie TEMP.

¹⁵⁶ Lhenry, D.; Larrouy, M.; Bernhard, C.; Goncalves, V.; Raguin, O.; Provent, P.; Moreau, M.; Collin, B.; Oudot, A.; Vrigneaud, J.-M.; Brunotte, F.; Goze, C.; Denat, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13091.

Récemment, les auteurs ont développé une plateforme BODIPY-DOTA nouvelle génération portant trois macrocycles et présentant une bonne fluorescence proche infra-rouge (IR).¹⁵⁷ En effet, dans une fenêtre thérapeutique allant de 650 à 900 nm, la transparence des tissus organiques est maximale, la diffusion et les interférences dues à l'absorption et à la fluorescence des échantillons biologiques sont minimales. Les auteurs ont choisi d'introduire trois groupements chélatants (DOTA) afin de compenser la forte lipophilie du motif 3,5 distyryle-BODIPY, de minimiser le phénomène d'agrégation mais également dans le but de faciliter l'étape de radiomarquage. Cette plateforme multimodale a été bioconjuguée avec succès au Trastuzumab, un anticorps spécifique des récepteurs HER/neu utilisé dans la thérapie de certaines formes du cancer du sein. Une très bonne accumulation dans les tissus tumoraux du bioconjugué (**176**) a été observée en imagerie optique *in vivo* chez la souris. La radioméallation à l'indium-111 a également été effectuée avec d'excellents rendements radiochimiques permettant la synthèse d'un potentiel nouvel agent d'imagerie bimodale (schéma 120).

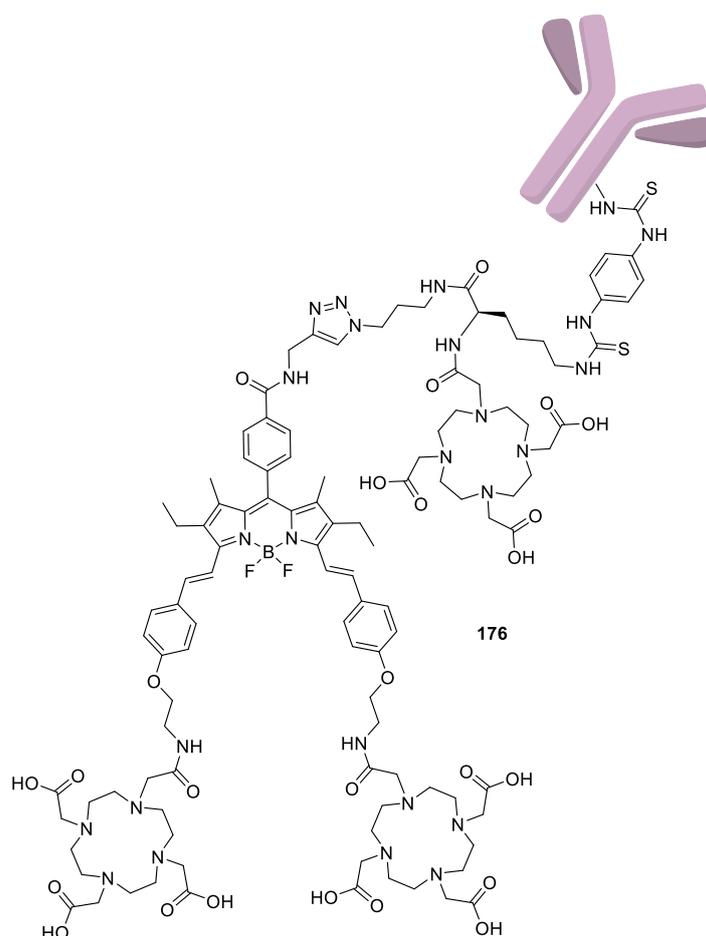


Schéma 120 : Bioconjugué de la plateforme BODIPY-tri-DOTA au Trastuzumab.

¹⁵⁷ Maïndron, N.; Ipuy, M.; Bernhard, C.; Lhenry, D.; Moreau, M.; Carme, S.; Oudot, A.; Collin, B.; Vrigneaud, J.-M.; Provent, P.; Brunotte, F.; Denat, F.; Goze, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12670.

Le motif BF₂ présent dans la structure du BODIPY est particulièrement intéressant pour les chimistes et les radiochimistes. En effet, l'un des fluor-19 de ce motif peut être substitué par son radioisotope-18. L'équipe du Pr. Conti a décrit le premier exemple de synthèse de [¹⁸F]-BODIPY pour l'imagerie bimodale. Ils ont choisi d'introduire le radioélément par [¹⁸F]-fluoruration nucléophile en milieu aqueux en présence de KHF₂ enrichi en fluor-18.¹⁵⁸ Weissleder *et al.* ont décrit deux approches différentes permettant l'incorporation rapide et sélective du [¹⁸F]. Ils ont d'abord exploré l'utilisation de l'intermédiaire 4-diméthylaminopyridine (DMAP)-BODIPY (**179**) comme réactif activé pour une incorporation efficace du fluor-18. Dans un second temps, les auteurs ont montré que le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) pouvait facilement enlever un fluor du motif BODIPY et qu'en présence de 2,6-lutidine, l'intermédiaire BODIPY-OTf (**178**) était stable en solution à température ambiante. Cet intermédiaire a pu être facilement [¹⁸F]-fluoré en présence d'anion fluorure-18.¹⁵⁹ Enfin Conti *et al.* ont décrit l'échange isotopique ¹⁸F/¹⁹F médié par l'acide de Lewis SnCl₄ (schéma 121).¹⁶⁰

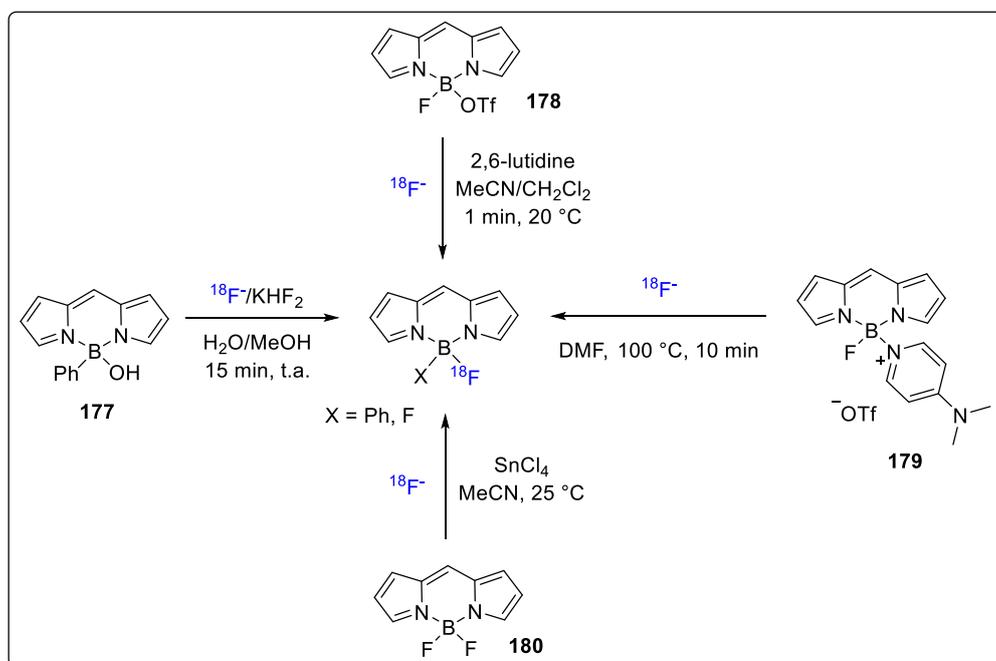


Schéma 121 : Différentes réactions de [¹⁸F]-fluoruration du motif BODIPY.

En 2014, l'équipe du Pr. Denat a utilisé la stratégie de réactif activé DMAP-bodipy pour le développement différents précurseurs bioconjuguables par chimie click, appliquée à la synthèse de sondes bimodales PET-IO.¹⁶¹ Ils ont montré que cette stratégie était compatible avec la fonctionnalisation des motifs BODIPY par des groupements stryyles, permettant ainsi le déplacement

¹⁵⁸ Li, Z.; Lin, T.-P.; Liu, S.; Huang, C.-W.; Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P.; Conti, P. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9324.

¹⁵⁹ Hendricks, J. A.; Keliher, E. J.; Wan, D.; Hilderbrand, S. A.; Weissleder, R.; Mazitschek, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4603.

¹⁶⁰ Liu, S. L.; Lin, T. P.; Li, D.; Leamer, L.; Shan, H.; Li, Z. B.; Gabbai, F. P.; Conti, P. S. *Theranostics* **2013**, 3, 181.

¹⁶¹ Brizet, B.; Goncalves, V.; Bernhard, C.; Harvey, P. D.; Denat, F.; Goze, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12933.

des bandes d'absorption et d'émission de leurs sondes moléculaires dans le proche IR, paramètre important pour une application en imagerie optique. Ils ont également effectué les premiers essais de fluoration à froid démontrant l'introduction possible du fluore-18 sur ces sondes moléculaires.

3) Fonctionnalisation du squelette BODIPY

Récemment, les colorants à base de bore-dipyrrrométhène (BODIPY) ont été utilisés pour différentes applications ; comme senseur moléculaire pour la détection de petites molécules ou d'ions ;¹⁶² comme sondes moléculaires pour la bioimagerie ;¹⁶³ comme agents de thérapie photodynamique ;¹⁶⁴ ou encore comme composants de panneaux solaires.¹⁶⁵ Cet engouement s'explique par les excellentes propriétés du motif BODIPY. En effet, un rendement quantique de fluorescence (ϕ) élevé associé à un fort coefficient d'absorption molaire, lui confère une brillance particulièrement intense. De plus, les bandes d'absorption et d'émission de ces motifs se trouvent dans la fenêtre spectrale du visible-proche IR. Ils possèdent également une durée de vie de fluorescence (τ) de l'ordre de la nanoseconde. Les bodipy possèdent généralement une bonne solubilité, ce qui évite leur agrégation en solution. Enfin, l'introduction de groupements adaptés sur les bonnes positions du motif bodipy permet d'ajuster finement leurs propriétés photophysiques et spectroscopiques.

D'un point de vue synthétique, il existe un très large choix de fonctionnalisation du motif bore-dipyrrrométhène, que ce soit au niveau des carbones, des cycles pyrroles (positions 1, 2, 3, 5, 6, 7), sur la position *meso* (position 8) ou enfin sur l'atome de bore (position 4).

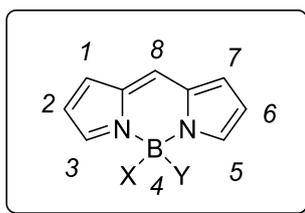


Schéma 122 : Numérotation du motif bodipy.

On compte deux voies synthétiques principales permettant d'obtenir la substitution choisie du motif BODIPY. Dans le cas d'une pré-fonctionnalisation, chaque précurseur porte les substitutions désirées avant la formation du motif BODIPY. Lors d'une stratégie de post-fonctionnalisation, les groupements fonctionnels sont introduits après la formation du noyau BODIPY (schéma 123).

¹⁶² Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

¹⁶³ Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953.

¹⁶⁴ Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. V.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.

¹⁶⁵ Bessette, A.; Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3342.

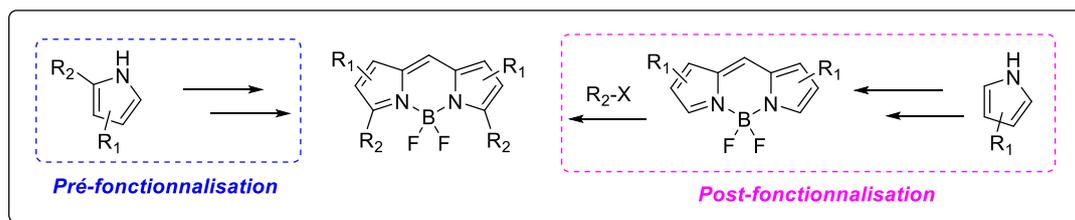


Schéma 123 : Deux principales voies de fonctionnalisation du motif bodipy.

La post-fonctionnalisation est la stratégie la plus utilisée, elle permet l'élaboration de la structure désirée grâce à une multitude de méthodes de synthèse accessibles pour chaque position du noyau BODIPY.¹⁶⁶ Parmi celles-ci, on peut citer les réactions de substitutions nucléophiles ou électrophiles aromatique, les couplages catalysés par des métaux de transition, la condensation de Knoevenagel, les réactions de substitution d'un fluor porté par l'atome de bore, ou encore les réactions radicalaires. Toutes ces réactions sont effectuées à partir de dérivé de BODIPY portant une fonction halogène ou thioéther, ou tout simplement par une activation de liaisons C-H (schéma 124).

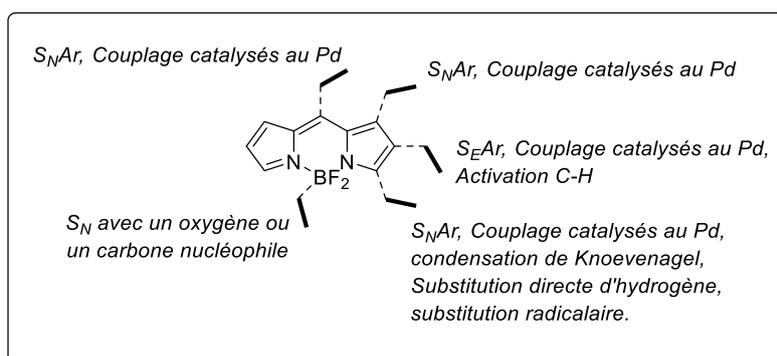


Schéma 124 : Vue d'ensemble des différentes méthodes de post-fonctionnalisation du motif BODIPY.

4) Etude de la synthèse de la plateforme ABOI fluorescente.

Notre stratégie a consisté à utiliser le noyau BODIPY comme plateforme sur laquelle le motif ABOI et la biomolécule peuvent être fixés. Il a été choisi d'introduire le motif ABOI en position *meso* via une réaction de couplage catalysée par un métal de transition. Concernant la bioconjugaison, il est apparu judicieux d'utiliser la position BF₂ pour incorporer la biomolécule via une réaction de substitution d'un fluor (schéma 125).

¹⁶⁶ (a) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 6577. (b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

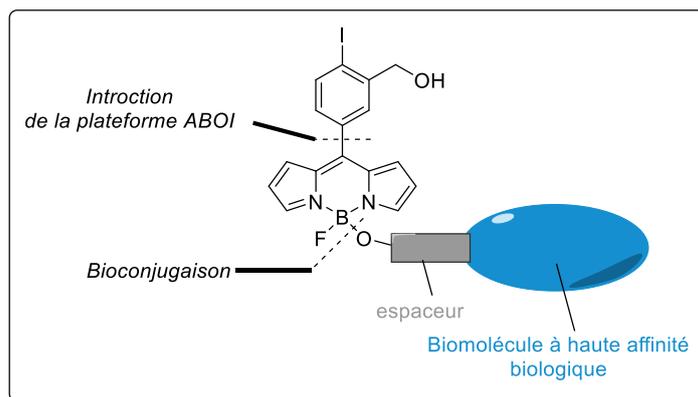


Schéma 125 : Stratégie de synthèse d'une sonde bimodale TEP-IO marquée au carbone-11.

Dans un premier temps nous avons désiré appliquer notre méthodologie de couplage catalysé à l'or sous conditions photorédox, à l'introduction du motif ABOI sur le noyau BODIPY. Pour cela nous avons essayé de synthétiser l'intermédiaire bodipy-organo-or (**182**). Le BODIPY portant une fonction acide boronique en position 8 n'était pas décrit synthétiquement. Compte tenu que les decarboxylations sous activation thermique de carboxylates d'or aromatique étaient connus dans la littérature.¹⁶⁷ Nous avons étudié la synthèse du composé (**182**) à partir de l'acide BODIPY (**181**).¹⁶⁸ Malheureusement aucune décarboxylation n'a été observée dans les diverses conditions testées. Nous avons alors voulu synthétiser le sel de bodipydiazonium (**184**) afin de pouvoir le coupler sous conditions photorédox à l'acide boronique (**186**). Une fois encore, il s'est révélé impossible d'isoler le sel de diazonium (**184**) (schéma 126).

¹⁶⁷ Cornella, J.; Rosillo-Lopez, M.; Larrosa, I. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1359.

¹⁶⁸ Ni, Y.; Zeng, L.; Kang, N.-Y.; Huang, K.-W.; Wang, L.; Zeng, Z.; Chang, Y.-T.; Wu, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2301.

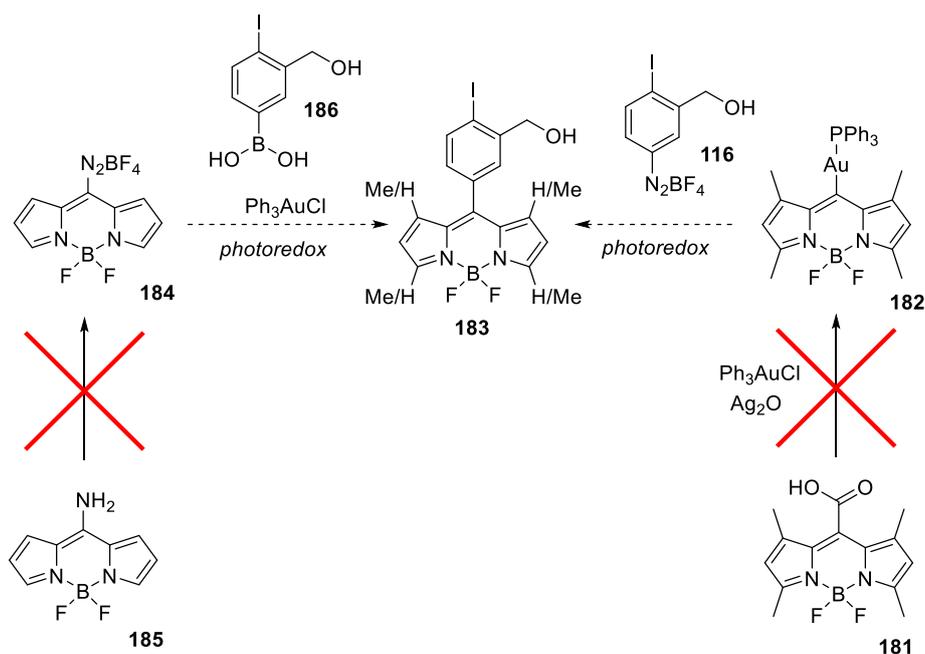


Schéma 126 : Étude du couplage catalysé à l'or sous conditions photorédox appliqué à la fonctionnalisation de motif BODIPY.

Néanmoins cette étude nous a conduit à synthétiser une version acide boronique de la plateforme ABOI (**186**). Ce dernier a été obtenu à partir de l'aniline (**115**). Dans un premier temps, l'amine a été oxydée *in situ* en sel de diazonium, puis la fonction acide boronique a été introduite par borylation radicalaire en présence de tétrahydroxyborate suivant la méthode de Blanchet *et al.* (Schéma 127).¹⁶⁹

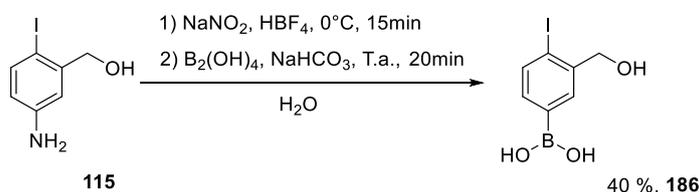


Schéma 127 : Synthèse de l'acide boronique (**186**).

Nous avons alors réorienté notre stratégie vers le couplage pallado-catalysée de Liebeskind-Srogl. En effet, en 2015 Betancourt-Mendiola et co-auteurs ont synthétisé une grande diversité de *meso*-arylBODIPY et hétéroarylBODIPY *via* des couplages de Liebeskind-Srogl à partir de différents acides arylboroniques et des BODIPYs de Biellmann, ceci avec d'excellents rendements.¹⁷⁰ En utilisant le catalyseur Pd₂(dba)₃ en présence de trifurylphosphine (TFP) et de trois équivalents de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) (CuTC), les auteurs ont démontré que ce couplage était compatible avec des

¹⁶⁹ Erb, W.; Hellal, A.; Albin, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *25*, 6608.

¹⁷⁰ Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771.

acides boroniques substitués par une fonction iodoaryle ou une fonction alcool benzylique (schéma 128).

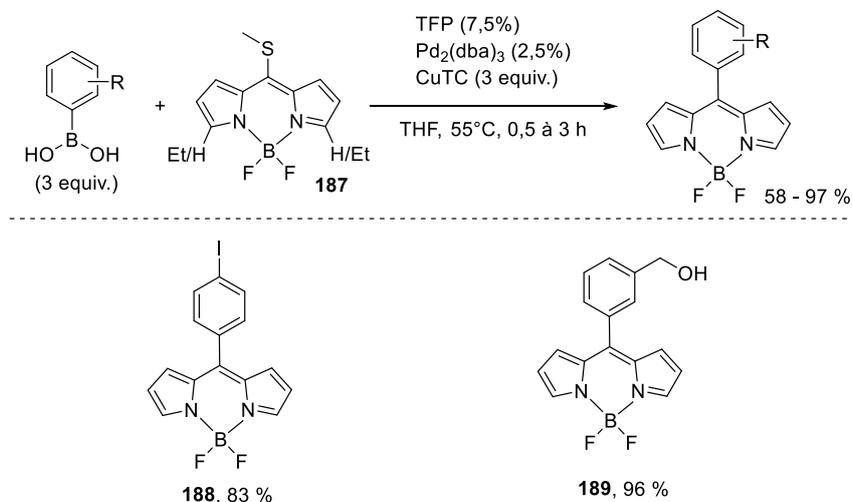
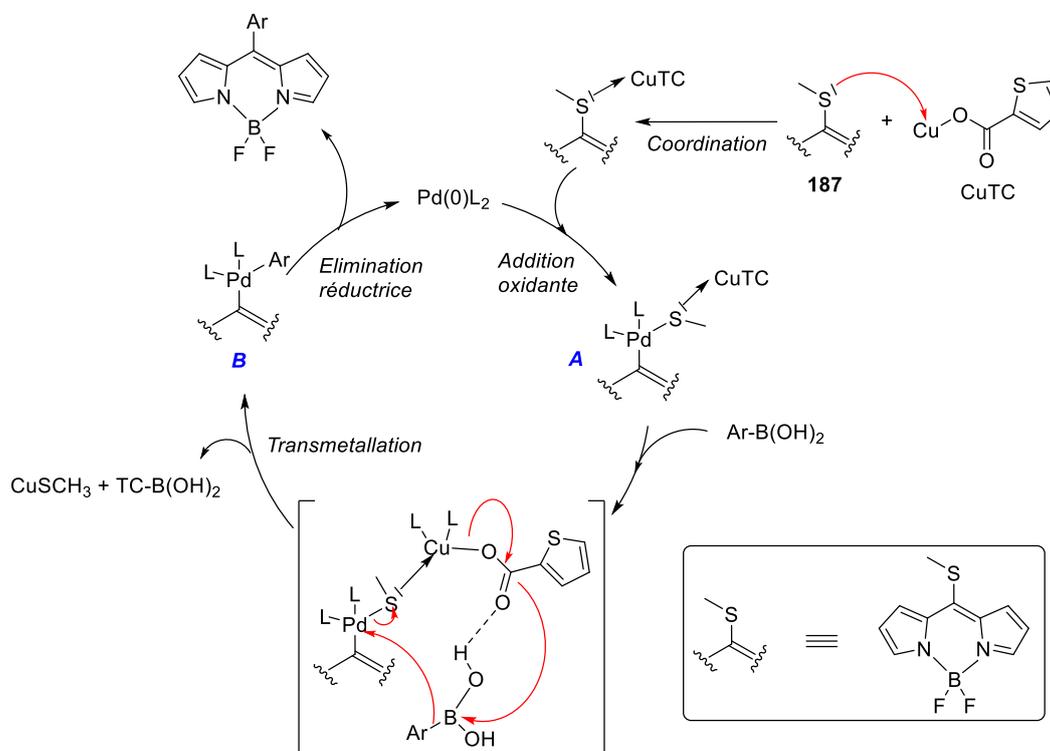


Schéma 128 : Couplage de Liebeskind-Srogl entre le bodipy (**187**) et différents acides boroniques.

Concernant le mécanisme proposé pour ce couplage, le BODIPY Beillmann (**187**) est pré-complexé avec CuTC. Ceci permet l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C-S, conduisant à la formation de l'intermédiaire A. Ce complexe de palladium peut alors transmétaller avec l'acide boronique pour former le complexe B. L'élimination réductrice de ce dernier conduit à la formation du produit de couplage désiré (schéma 128).



L'application de ces conditions de couplage à la plateforme ABOI acide boronique (**186**) a permis d'isoler la structure désirée (**190**) avec un rendement non optimisé correct de 43 % après 1h30 de réaction (schéma 129).

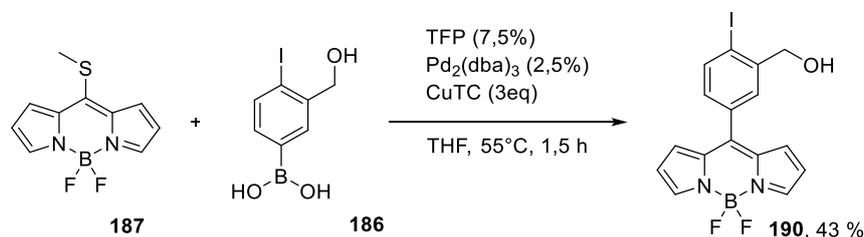


Schéma 129 : synthèse de la plateforme ABOI fluorescente (**190**).

Nous avons ensuite étudié la bioconjugaison de cette nouvelle plateforme ABOI (**190**) *via* la substitution d'un fluor en position 4. En 2014, l'équipe du Pr Mazitschek a présenté la synthèse d'une nouvelle classe de colorants à base de BODIPY, les monoalkoxy BODIPY.¹⁷¹ Les auteurs se sont inspirés de la stratégie de radio marquage par échange ¹⁹F/¹⁸F décrite précédemment. Ils ont alors constaté que l'intermédiaire (**192**) généré par mono-abstraction d'un fluoro en présence de TMSOTf, pouvait réagir avec différents alcools avec de très bons rendements, sans formation de sous-produits issus de la double substitution (schéma 130). Les auteurs ont également montré que cette nouvelle famille de BODIPY était caractérisée par une très bonne solubilité en milieu aqueux ainsi que par des propriétés physicochimiques favorables pour une utilisation *in vitro*. En 2015, l'équipe du Pr. Weissleder a appliqué cette stratégie à la synthèse d'une sonde bimodale TEP-IO.¹⁷² En effet, les auteurs ont introduit la deferoxamine (agent chélatant du zirconium-89) grâce à cette méthodologie utilisant l'intermédiaire borénium.

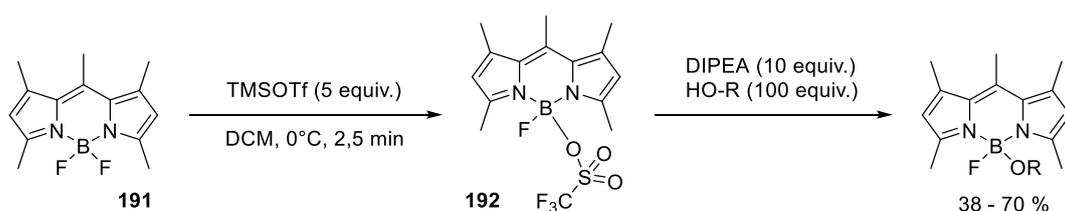


Schéma 130 : Synthèse de monoalkoxy-BODIPY.

Nous avons alors effectué un premier essai de bioconjugaison afin d'introduire la sérine déprotégée dans le but d'obtenir un acide aminé fluorescent marquant au carbone-11. Malheureusement, le bioconjugué (**194**) n'a pas été observé, certainement dû à la pauvre solubilité de la sérine dans le dichlorométhane (schéma 131).

¹⁷¹ Courtis, A. M.; Santos, S. A.; Guan, Y.; Hendricks, J. A.; Ghosh, B.; Szantai-Kis, D. M.; Reis, S. A.; Shah, J. V.; Mazitschek, R. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1043.

¹⁷² Meimetis, L. G.; Boros, E.; Carlson, J. C.; Ran, C.; Caravan, P.; Weissleder, R. *Bioconjugate Chem.* **2015**, *27*, 257.

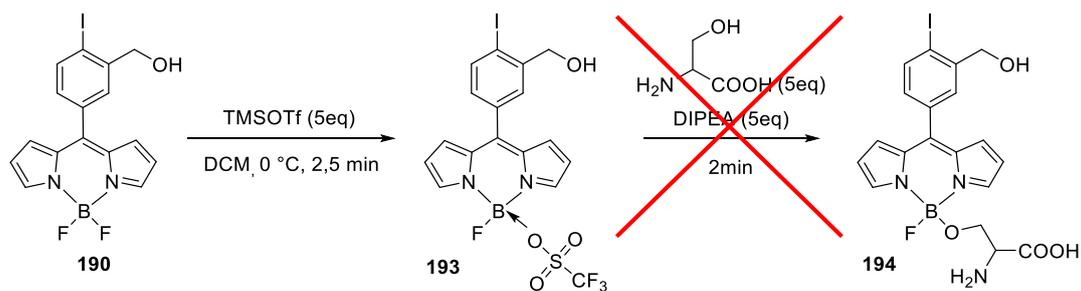


Schéma 131 : Essais préliminaire de bioconjugaison de la plateforme ABOI fluorescence.

5) Conclusion et perspectives

Au cours de ce projet, nous avons étudié le développement d'une nouvelle plateforme ABOI fluorescente pour le marquage de biomolécule au carbone-11 dans le but d'une application en imagerie bimodale TEP-IO. Les résultats préliminaires obtenus semblent plutôt encourageants. En effet, l'introduction du motif ABOI sur le noyau BODIPY a été effectuée avec succès grâce au couplage de Liebeskind-Srogl, à partir de la version acide boronique de la plateforme ABOI. Concernant ce couplage, les futures études porteront sur l'optimisation des conditions opératoires, en particulier sur l'utilisation d'une irradiation micro-onde.

Au regard du premier essai de bioconjugaison, nous avons envisagé d'utiliser un polyéthylène glycol propagylé comme espaceur. Ceci permettrait de conserver cette stratégie de bioconjugaison pour les propriétés physicochimiques intéressantes des composés monoalkoxy-BODIPY (bonne solubilité en milieux aqueux) en l'associant à la bioconjugaison par chimie click, facilitant l'introduction d'une grande diversité de biomolécules (schéma 132).

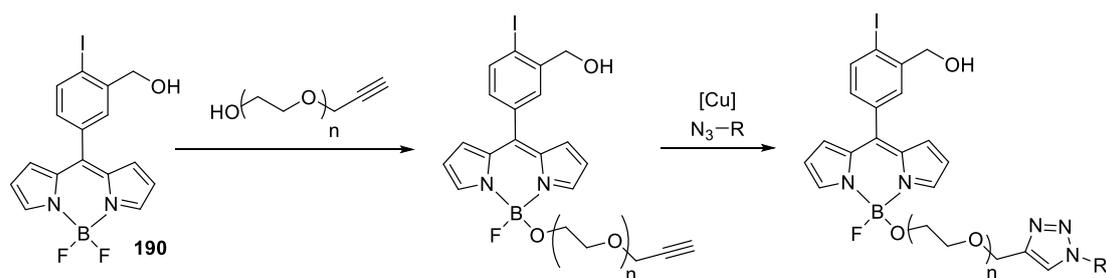


Schéma 132 : Futures études de bioconjugaison de la plateforme ABOI fluorescente.

Enfin, nous avons constaté l'importance de développer une sonde fluorescente émettant dans le proche IR, les futurs axes de recherche de ce projet porteront également sur la fonctionnalisation du noyau BODIPY dans le but de proposer une sonde multimodale efficace pour l'imagerie optique *in vivo*.

II) Réaction de carbonylation supportée pour la synthèse rapide et efficace de biotraceur.

Lors de la première partie, une nouvelle méthodologie permettant la synthèse de biotraceurs marqués au monoxyde de carbone-11 a été présentée. Grâce à l'excellente tolérance de cette réaction de carbonylation pallado-catalysée, une très grande variété de substrats à base de biomolécules ont été marqués avec succès. Ces potentiels nouveaux radiotraceurs ont également été évalués en imagerie *in vivo* TEP.

Afin de proposer un processus automatisable, nous avons choisi de travailler sur la synthèse de traceurs supportés en phase solide dont la carbonylation déclencherait la libération sélective du radiotraceur. Cette stratégie utiliserait des complexes de palladium préformés, immobilisés sur une résine, qui seraient compatibles avec les réactions de bioconjugaison et de carbonylation. Cela ouvrirait la voie vers le développement de cartouches chargées de résine portant le précurseur, stratégie particulièrement adaptée pour la recherche clinique et pré-clinique.

Dans un premier temps, une sélection de quelques exemples décrivant l'utilisation de complexes organométalliques pour la synthèse de radiotraceur sera présentée. Ensuite un éventail de différentes réactions de radiomarquage supportées fera l'état des lieux des connaissances actuelles dans ce domaine particulier. Enfin, les premiers résultats obtenus dans le cadre de cette étude seront à leur tour exposés.

1) L'utilisation de complexes organométalliques pour la synthèse de radiotraceurs.

Comme expliqué dans la première partie, le terme de « réaction médiée par un métal » est plus adapté au terme « réaction catalysée par un métal » lorsque l'on parle de radiomarquage. En effet il est statistiquement improbable pour le métal de prendre part à plusieurs cycles catalytiques, étant donnée la très faible quantité de radioélément présent dans le milieu. Afin de maintenir un rendement radiochimique maximal et un temps de réaction minimum dans ces conditions hautement diluées, les chimistes ont récemment mis l'accent sur la synthèse des complexes intermédiaires impliqués dans ces réactions « métallo-médiées ». Cette stratégie vise à contourner les différentes étapes élémentaires du cycle catalytique (complexation, échange de ligand, addition oxydante...) afin de préformer le complexe capable de réagir directement avec le substrat contenant le carbone-11 ou le fluor-18. Un exemple de cette stratégie a déjà été présenté avec la méthode utilisée par Skrydstrup et co-auteurs pour la synthèse de différents [¹¹C]-radiotraceurs-carbonylés (Partie A).

Cette stratégie a également été utilisée par Buchwald et co-auteurs pour la synthèse de différents radiotraceurs *via* [^{11}C]-cyanation de complexe de palladium.¹⁷³ Lors d'une réaction de [^{11}C]-cyanation classique pallado-médiée, le complexe intermédiaire A est formé par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le complexe de palladium (0) formé *in situ*. Cette intermédiaire A subit ensuite une transmétallation avec l'espèce cyanée, puis l'élimination réductrice conduit à la formation du nitrile aromatique désiré (schéma 133).

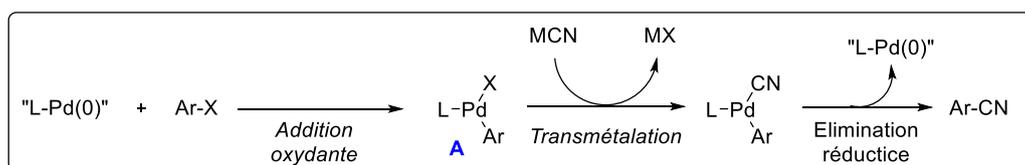


Schéma 133 : Séquence mécanistique d'une réaction de cyanation pallado-médiée.

Grâce à la préformation *in situ* du complexe d'addition oxydante A, les auteurs ont préparé dans des conditions douces, une grande variété de molécules [^{11}C]-radiomarquées avec d'excellents rendements radiochimiques allant de 18 à 95 %. Pour cela, dans un premier temps, le complexe A est préformé en mélangeant pendant 30 min la source de palladium avec une solution d'halogénure d'aryle. Ensuite, une solution de [^{11}C]-HCN dans le THF est introduite dans la fiole de réaction puis agitée à température ambiante pendant 1 minute (schéma 135).

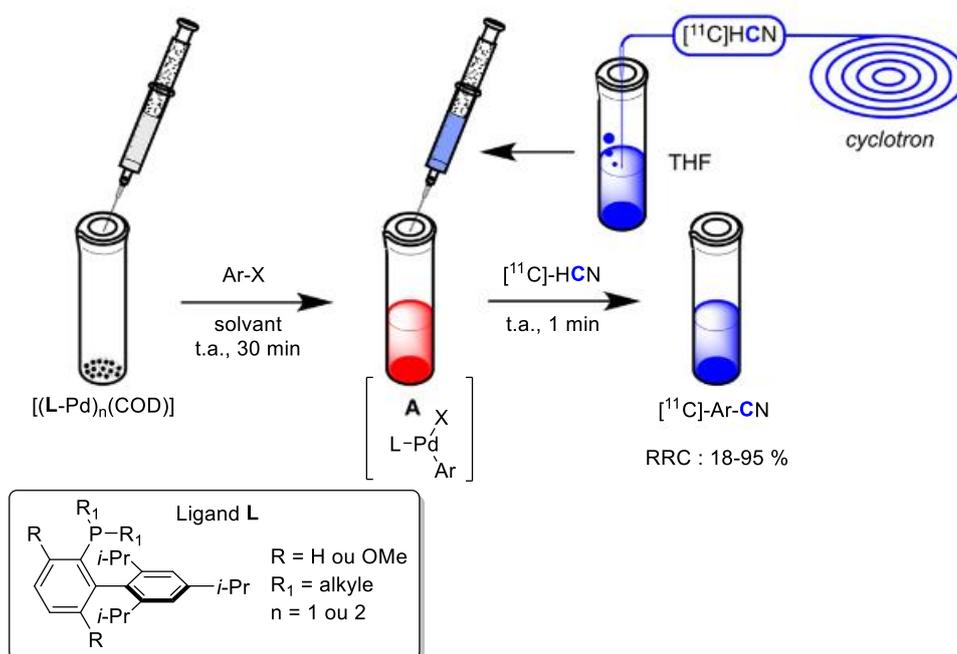


Schéma 134 : Radiosynthèse de [^{11}C]-nitriles d'aryles via préformation du complexe d'addition oxydante A.

¹⁷³ Lee, H. G.; Milner, P. J.; Placzek, M. S.; Buchwald, S. L.; Hooker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 648.

Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de la [^{11}C]-vilazodone (**195**) (antidépresseur), permettant sa préparation avec un rendement radiochimique de $30\pm 9\%$. Les auteurs ont également cherché à éviter la perte d'activité durant le transfert afin d'augmenter la quantité de radioactivité obtenue lors de la radiosynthèse. Pour cela, le gaz vecteur transportant l' [^{11}C]-HCN a été bullé directement dans la solution contenant le pré-complexe A. Après 5 minutes de bullage, le mélange réactionnel a été purifié par HPLC, afin d'obtenir le traceur (**195**) avec un rendement radiochimique de $18,8\%$ et une activité spécifique de $3,97\text{ Ci}/\mu\text{mol}$ après seulement 16 min de radiosynthèse (schéma 136).

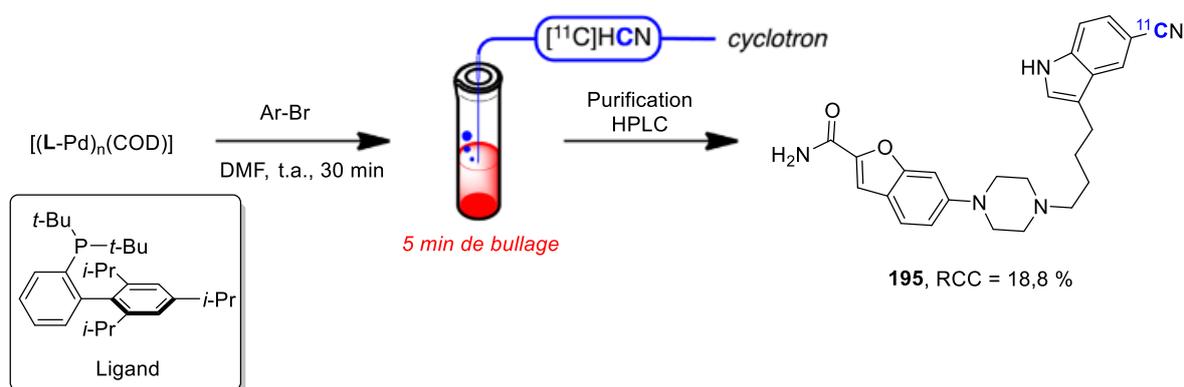


Schéma 135 : Radiosynthèse du traceur (**195**) via réaction de [^{11}C]-cyanation pallado-médiée.

En 2012, l'équipe du Pr. Ritter a également utilisé cette stratégie de complexes préformés pour le radiomarquage de molécules au fluor-18.¹⁷⁴ Ils ont décrit une réaction inédite de fluoration oxydante d'aryles ou d'alcènes en dernière étape à partir de complexes organométalliques de nickel en utilisant l'anion [^{18}F]-fluorure en présence d'oxydant. Lorsque le complexe de nickel (**196**) est mis en présence de l'iode hypervalent (**197**) et d'une source aqueuse de fluor-18, les molécules radiomarquées ont été obtenues à température ambiante en moins d'une minute, avec d'excellents rendements radiochimiques allant de 13 à 58 % (schéma 137).

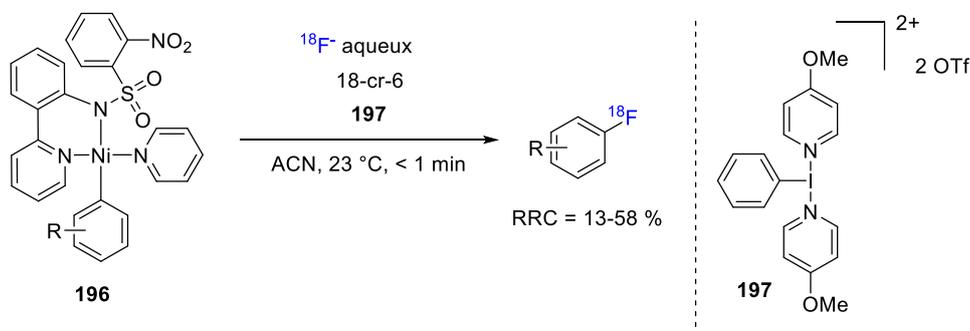


Schéma 136 : Fluoration oxydante de complexes organométalliques de nickel (II).

¹⁷⁴ Lee, E.; Hooker, J. M.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456.

Les complexes organométalliques de nickel (**196**) ont été synthétisés suivant la séquence réactionnelle décrite dans le schéma 137. En premier lieu, l'addition oxydante du bromure d'aryle sur le complexe commercial de nickel ($\text{Ni}(\text{COD})_2$) en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) permet de former le complexe intermédiaire (**198**). Puis ce dernier est mis en présence du sel d'argent (**199**) et de deux équivalents de pyridine afin d'obtenir les complexes désirés (**196**) avec des rendements allant de 30 à 92 %. Il est intéressant de préciser que ces complexes sont stables à température ambiante, à l'air et à l'humidité, et peuvent facilement être purifiés par colonne chromatographique sur silice ou par recristallisation.

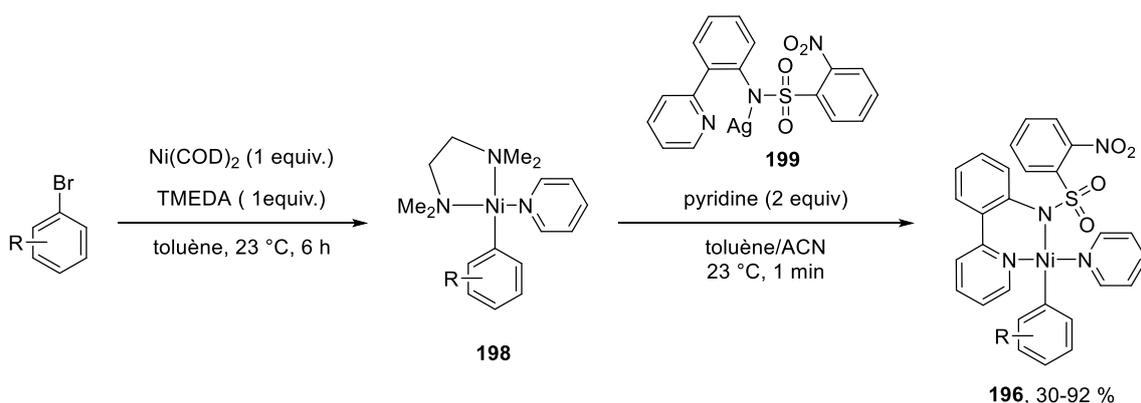


Schéma 137 : Synthèse des complexes organométalliques à base de nickel (**196**).

La stabilité des complexes est un paramètre extrêmement important, plus particulièrement dans le cas de notre stratégie, où nous envisageons une fonctionnalisation post-complexation pour introduire la sonde moléculaire *via* bioconjugaison. Cependant le complexe doit rester suffisamment réactif pour permettre le radiomarquage dans des conditions particulières imposées par l'utilisation du ^{11}C -CO.

2) Réactions de radiomarquage supportées.

Malgré tous les efforts des chimistes pour réduire le temps de radiosynthèse, la perte de temps lors de la purification par HPLC en fin de synthèse est l'inconvénient majeur de ces stratégies utilisant des complexes préformés. En effet, le large excès de produit de départ utilisé (habituellement 10^3 à 10^5 équivalent) implique généralement une procédure de sélection des conditions HPLC longue et fastidieuse pour chaque nouveau substrat avant d'obtenir une séparation efficace. Nous avons envisagé que l'utilisation de traceurs supportés sur phase-solide dont la libération est déclenchée par le radiomarquage, permettrait certainement d'améliorer l'étape de purification. Effectivement, il est envisageable de pré-charger une cartouche avec ce précurseur supporté, laquelle peut directement être connecté au système de production du radio-précurseur, facilitant ainsi la production et la

purification du radiotracer. Trois stratégies principales ont été décrites pour des applications en imagerie nucléaire.

i) Clivage d'une paire d'ions :

Le clivage d'une paire d'ions entre le support solide et le précurseur a été utilisé en 2011 par l'équipe du Pr. Kabalka pour la ^{123}I -iodation de substrat trifluoroborate.¹⁷⁵ L'iode-123 est utilisée comme radioélément pour l'imagerie de tomographie par émission monophotonique (TEMP). Les auteurs ont immobilisé les précurseurs organotrifluoroborates sur une résine Dowex® via un échange d'ions à température ambiante dans le méthanol aqueux. Les trifluoroborates supportés ont ensuite été iodés en présence de ^{123}I -NaI et d'un oxydant, afin de conduire au radiomarquage de différents aryles avec des rendements radiochimiques allant jusqu'à 95 % (schéma 139).

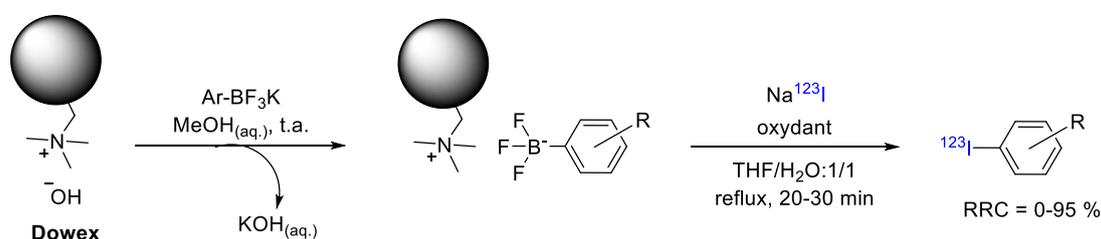


Schéma 138 : Radioiodation organotrifluoroborates supportés.

En 2015, Riss *et al* ont décrit la ^{18}F -fluoruration nucléophile de sels d'aryldiazonium fixés sur support solide.¹⁷⁶ L'immobilisation sur le support solide a également été effectuée par échange d'ions en présence de la résine Amberlyst A15®. Les ^{18}F -fluorations ont été réalisées en présence de ^{18}F -CsF dans le toluène à 120°C pendant 30 min, dans ces conditions un rendement radiochimique maximal de 6 % a été obtenu (schéma 140).

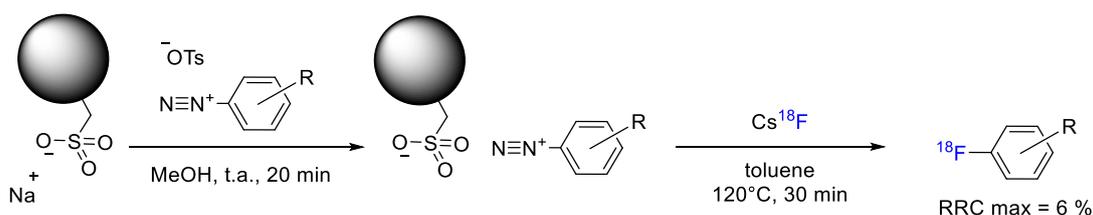


Schéma 139 : Radiofluoruration de sels d'aryles diazoniums supportés.

ii) Clivage de liaisons covalentes.

Dans le même article, Riss *et al* ont constaté que les faibles rendements obtenus étaient dûs à la fixation irréversible de 90 % du ^{18}F -fluor sur la résine. Afin de contourner ce problème, les auteurs ont choisi d'utiliser des analogues de triazènes connus pour se décomposer en diazoniums en présence

¹⁷⁵ Yong, L.; Yao, M.-L.; Kelly, H.; Green, J. F.; Kabalka, G. W. *J Label Compd Radiopharm* **2011**, *54*, 173.

¹⁷⁶ Riss, P. J.; Kuschel, S.; Aigbirhio, F. I. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1717.

d'acides forts. Ils ont alors immobilisé de façon covalente le sel de diazonium (**200**) sur une résine portant une fonction chlorométhylène en utilisant comme espaceur une molécule de pipérazine. Grâce à cette stratégie, les auteurs ont obtenu le composé [¹⁸F]-fluoré avec un rendement radiochimique de 14 % (schéma 141).

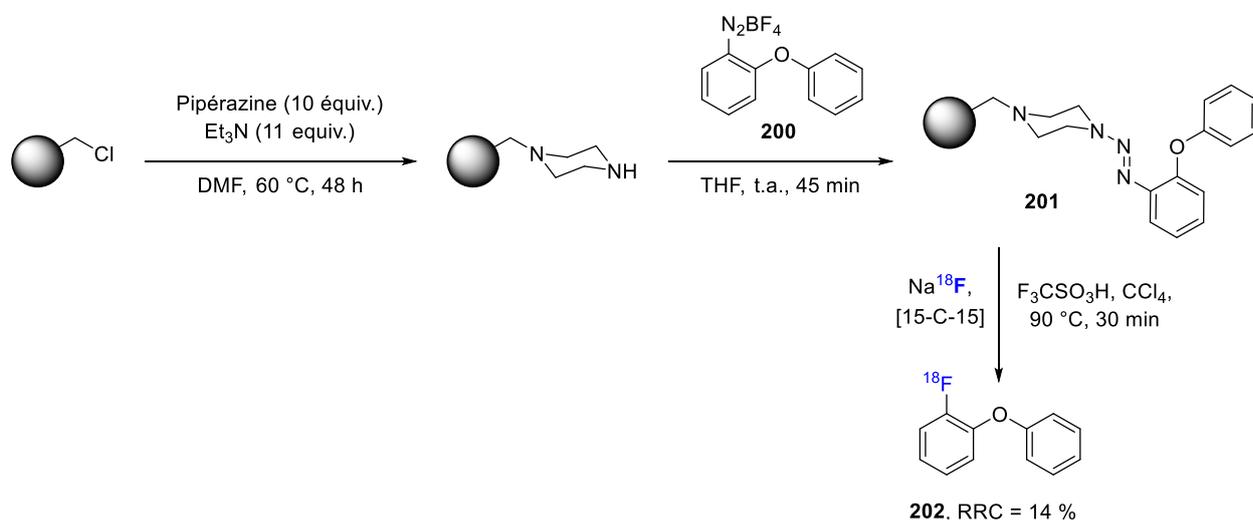


Schéma 140 : Radiofluoration du triazène supporté (**201**).

En 2007, L'équipe du Pr. Brown a utilisé l'ion [¹⁸F]-fluorure pour effectuer le clivage nucléophile de précurseurs supportés dans le but de développer une synthèse automatisable du [¹⁸F]-2-fluoro-2-déoxy-d-glucose ([¹⁸F]-FDG),¹⁷⁷ le radiotracteur le plus utilisé en TEP actuellement. Les auteurs ont choisi d'utiliser un lien sulfonate pour fixer le précurseur du FDG au support solide. Ce dernier peut ainsi relarguer en solution sélectivement le radiotracteur en présence d'ion [¹⁸F]-fluorure. Après une simple filtration, le radiocomposé (**203**) est déprotégé en présence d'acide chlorhydrique. Le [¹⁸F]-traceur (**204**) est directement accessible pour son administration au patient après une rapide purification par chromatographie échangeuse d'ions (schéma 142). Les auteurs ont également montré l'effet de la longueur de chaîne entre le précurseur et son support solide sur le rendement radiochimique. Ils ont établi la longueur de chaîne alkyle optimale à quatre groupements méthylènes (n = 3, schéma 142). En dessous de cette valeur, la gêne stérique du support solide fait chuter le RCC ; mais au-delà de cette valeur, l'effet hydrophobe des longues chaînes alkyles a un effet nuisible sur le rendement de radiosynthèse.

¹⁷⁷ Brown, L. J.; Bouvet, D. R.; Champion, S.; Gibson, A. M.; Hu, Y.; Jackson, A.; Khan, I.; Ma, N.; Millot, N.; Wadsworth, H.; Brown, R. C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 941.

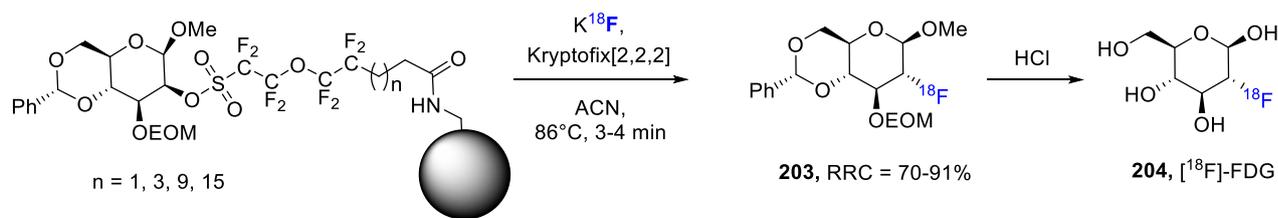


Schéma 141 : Radiosynthèse supporté du $[^{18}F]$ -2-fluoro-2-deoxy-d-glucose ($[^{18}F]$ -FDG).

iii) Clivage d'un lien métal-ligand.

Enfin, le clivage d'un lien métal-ligand entre le support solide et le précurseur a été utilisé par l'équipe du Pr. Roe pour la synthèse d'un complexe de technétium pouvant avoir des applications en imagerie TEMP.¹⁷⁸ Le chélate est fixé à une surface d'or par une liaison or-thiol. Cette stratégie consiste en la libération du radiocomplexe *via* une rupture de cette liaison par complexation du technétium avec ce ligand tétravalent. Le complexe hydrosoluble (**205**) a ainsi été obtenu avec un rendement radiochimique de 70 % (schéma 143).

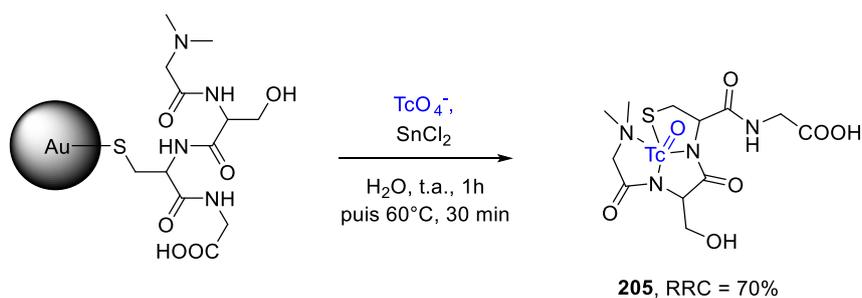


Schéma 142 : Préparation supporté du complexe hydrosoluble (**205**) via rupture de liaisons or-thiol.

En 1996, Kowai *et al* ont décrit le clivage de complexe de mercure par iodation électrophile pour la radiosynthèse du 6- $[^{125}I]$ -L-DOPA (**206**).¹⁷⁹ Le précurseur est fixé à une résine via formation d'une liaison carboxylate de mercure. La réaction de $[^{125}I]$ -iododémércuration de ce précurseur supporté a permis d'obtenir le radiocomposé (**206**) avec un rendement radiochimique de 97 % (schéma 144).

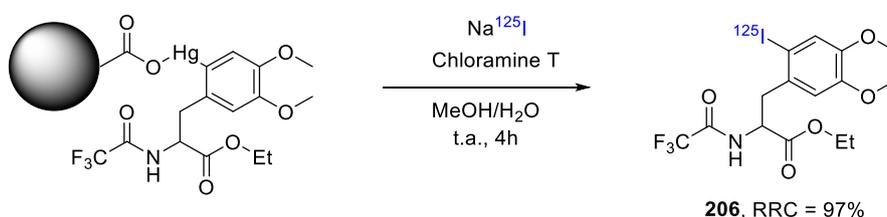


Schéma 143 : Synthèse de 6- $[^{125}I]$ -L-DOPA (**206**) via iododémércuration supportée.

¹⁷⁸ Pollak, A.; Roe, D. G.; Pollock, C. M.; Lu, L. F. L.; Thornback, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11593.

¹⁷⁹ Kowai, K.; Ohta, H.; Channing, M. A.; Kubodera, A.; Eckelman, W. C. *Appl. Radiat. Isot.* **1996**, *47*, 37.

3) Synthèse des premiers complexes et résultats préliminaires.

Durant la première partie de ce manuscrit, nous avons aperçu les potentielles applications de notre méthodologie de marquage au monoxyde de carbone dans le domaine médical. Cependant, la non-automatisation de la radiosynthèse ainsi que la perte de temps lors de la purification HPLC peut limiter son utilisation pour des études clinique ou préclinique. Nous avons alors recherché une technique permettant la simplification et l'automatisation de notre méthodologie. Les exemples décrits précédemment ont très bien montré que l'utilisation de précurseurs supportés sur une phase solide permettait un clivage-radiomarquage rapide et sélectif, conduisant à une simplification de la radiosynthèse allant jusqu'à son automatisation.

La stratégie envisagée est basée sur la préparation de complexes Pd-benzylalcoolates ancrés sur un support solide. Ces complexes pourraient ensuite être fonctionnalisés par un ligand spécifique de la cible biologique choisie par une « réaction douce de chimie click » (cycloaddition de Huisgen ou autres). L'étape de carbonylation permettrait le relargage direct du radiotraceur, le précurseur ainsi que le catalyseur restant immobilisés sur le support solide, ceci simplifierait et accélérerait l'étape de purification. Le support solide fonctionnalisé pourrait ensuite être conditionné dans une cartouche permettant ainsi une carbonylation en chimie de flux plus facilement automatisable (schéma 145).

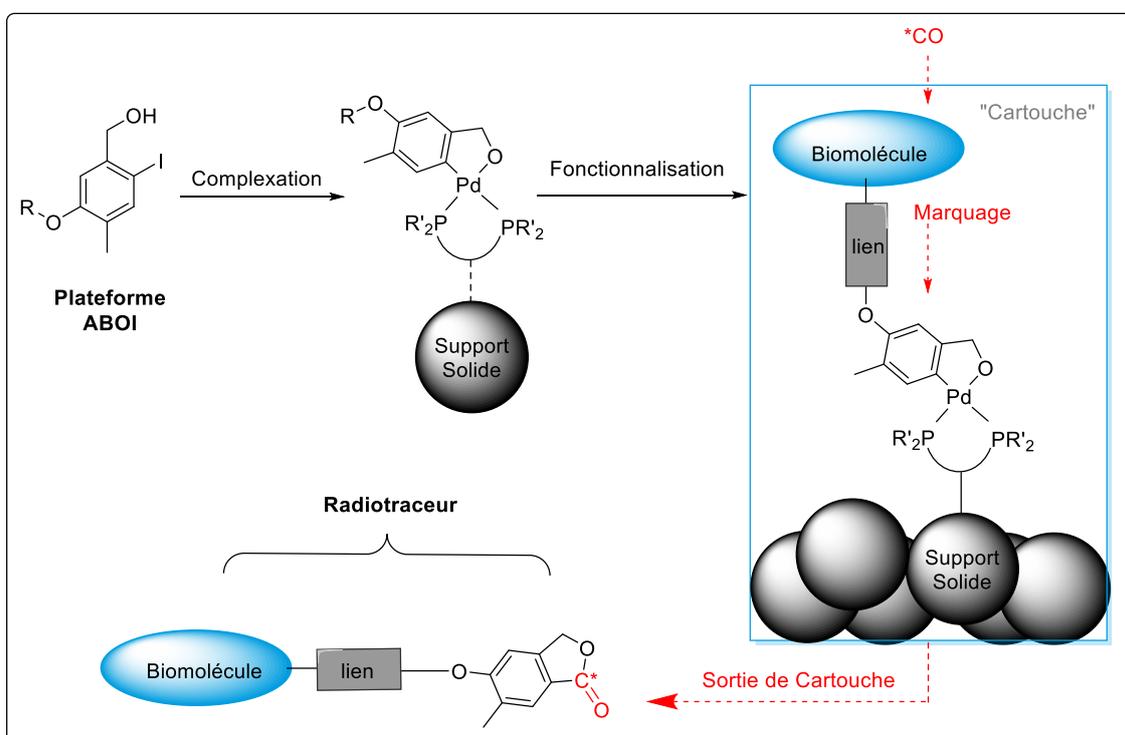


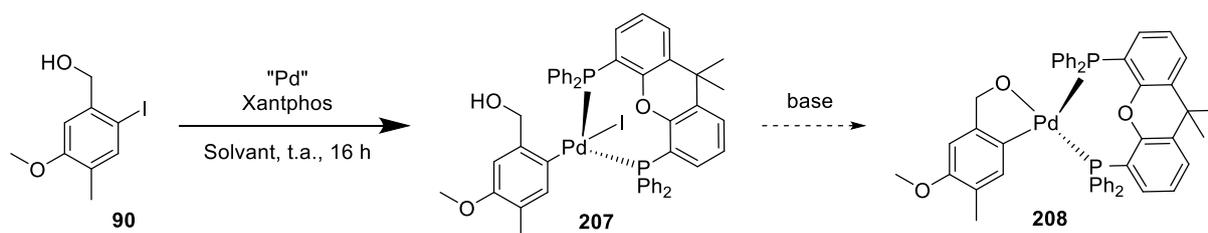
Schéma 144 : Stratégie de radiomarquage au monoxyde de carbone de pré-complexe de Pd supporté.

Afin d'assurer la modularité maximale de cette stratégie, nous avons étudié la synthèse de complexes Pd-benzylalcoolates. Ces derniers doivent être suffisamment stables pour permettre

l'introduction de la biomolécule sur le motif ABOI sans la dégradation du précomplexe. Cependant, ils doivent également rester suffisamment réactifs et sélectifs du CO pour permettre l'incorporation efficace du radioélément.

Notre premier choix s'est porté sur la formation du complexe intervenant dans notre méthodologie, c'est-à-dire avec comme ligand le Xantphos. Nous avons alors étudié la synthèse du complexe (**207**) dans le but d'obtenir le complexe Pd-benzylalcoolate (**208**) après déprotonation de l'alcool benzylique (tableau 9).

Tableau 9 : Etude de la synthèse du complexe (**207**).



entrée	Solvant	Source de Pd	Equivalent de Pd	Equivalent de Xantphos	Equivalent de (90)	Rendement pour (207) (%)
1	THF	[(1,5-COD)-Pd(CH ₂ TMS) ₂]	1	1,2	4	0
2	THF	[(1,5-COD)-Pd(CH ₂ TMS) ₂]	1	1,2	4	0
3	THF	[(1,5-COD)-Pd(CH ₂ TMS) ₂]	1	1,2	1,2	0
4	Toluène	Pd(dba) ₂	1	1,2	1,5	0

Devant ces maigres résultats, nous avons envisagé une autre stratégie. En effet, en 2001 l'équipe du Pr. Echavarren a décrit la synthèse de complexe Pd-benzylalcoolate.¹⁸⁰ Par une séquence réactionnelle conduisant à la formation de ces palladocycles commençant par l'addition oxydante de l'alcool-*o*-iodo-benzyle (**209**) sur le palladium (0) triphénylphosphine tetrakis. Le complexe de palladium (II) (**210**) obtenu est ensuite mis en présence de base (NaH) pour conduire à la formation du complexe dimérique tricyclique (**211**). En présence du ligand bidentate dppf (1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène) le complexe Pd-benzylalcoolate (**212**) est obtenu avec un

¹⁸⁰ Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Martín-Matute, B.; Monge, Á.; Gutiérrez-Puebla, E.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2001**, *20*, 2998.

rendement de 70 %. En 2005 Lindsell *et al.* ont utilisé cette stratégie pour synthétiser le complexe (**213**) à partir du ligand bidentate dppe (1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane) (schéma 146).¹⁸¹

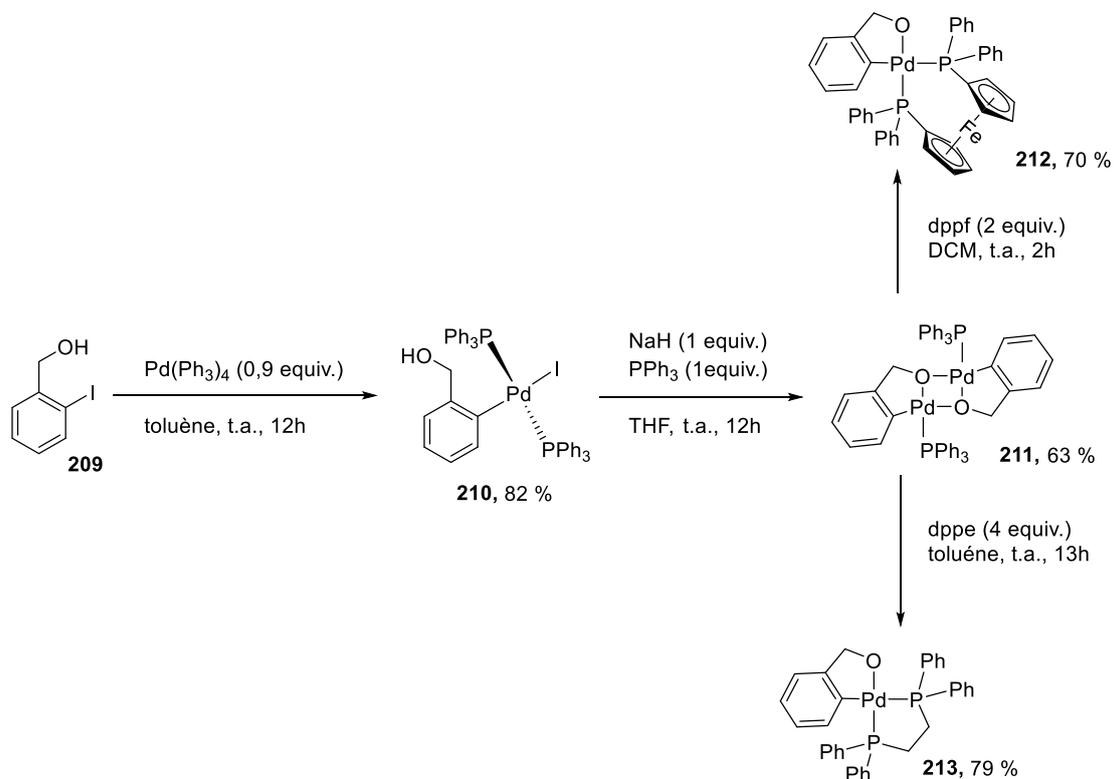
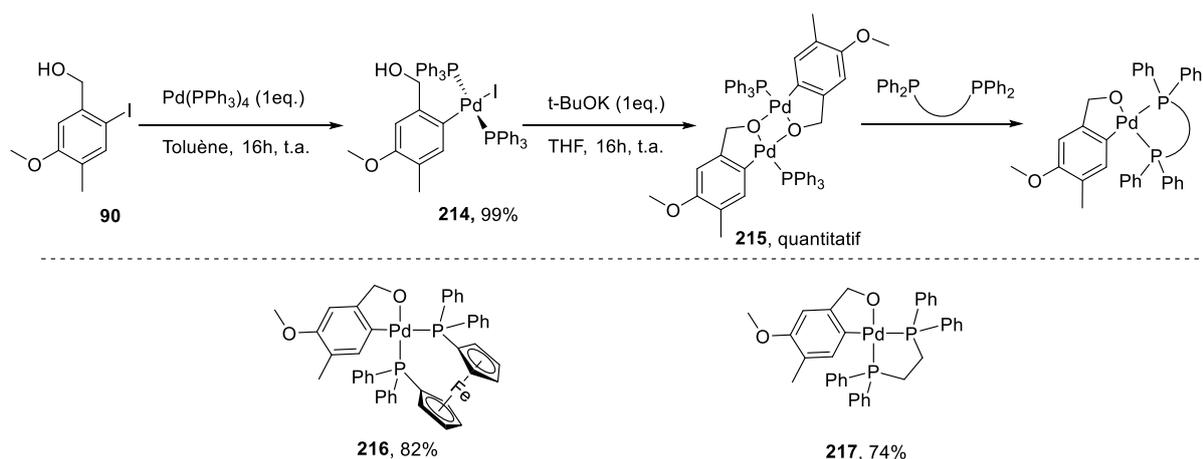


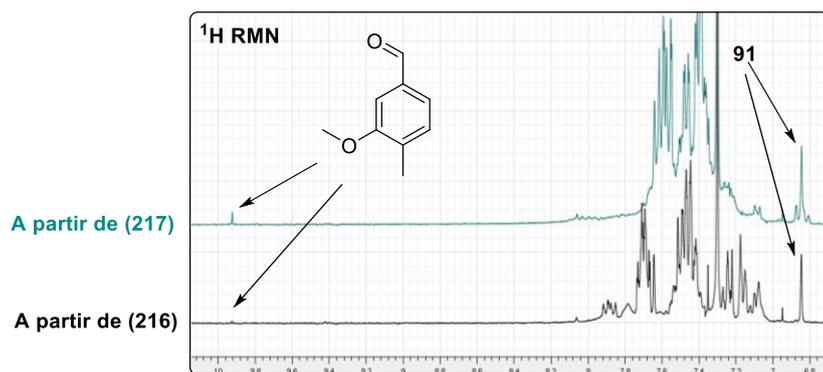
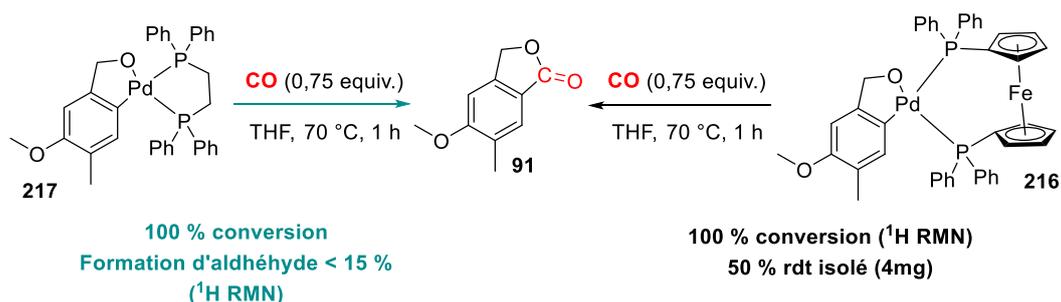
Schéma 145 : Séquence réactionnel conduisant à la formation des complexes Pd-benzylalcoolate (**212**) et (**213**).

Nous avons alors synthétisé le précurseur dimérique (**215**) à partir du composé modèle (**90**), dans notre cas l'utilisation du tert-butanolate de potassium (*t*BuOK) s'est montrée plus efficace, permettant d'obtenir le complexe (**215**) avec un rendement 99 %. A partir de ce complexe dimérique (**215**), nous avons étudié les différents échanges de ligands possibles. Aucun complexe Pd-benzylalcoolate n'a été observé avec les ligands : xantphos, 1,2-Bis(diphénylphosphino)benzène (dppbz) et 1,3-Bis(diphénylphosphino)propane (dppp). Seuls les complexes (**216**) et (**217**) ont été isolés avec comme rendements respectifs 82 % et 74 % (schéma 147).

¹⁸¹ Lindsell, W. E.; Palmer, D. D.; Preston, P. N.; Rosair, G. M.; Jones, R. V. H.; Whitton, A. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1119.



Ces deux complexes Pd-benzylalcoolates stables à l'air et à l'eau à température ambiante, ont conduit à la formation de la lactone (**91**) lorsqu'ils ont été placés dans les conditions de carbonylation précédemment développées. Une conversion totale a été observée dans les deux cas et la lactone (**91**) issue de la carbonylation du complexe (**216**) a été isolée avec un rendement de 50 %. Enfin, seule une quantité limitée (moins de 15 %) d'aldéhyde issue de la réaction d'oxydation compétitive a été observée par RMN ^1H après 1h à 70 °C (schéma 148).



Afin d'explorer la compatibilité de ces deux complexes prometteurs avec une stratégie de bioconjugaison via cycloaddition de Huisgen, la synthèse du complexe (**219**) a été étudiée. Pour cela, le complexe (**218**) a été synthétisé par addition oxydante de l'alcool-*o*-iodo-benzylrique propargylé (**87**) sur le palladium (0) triphénylphosphine tetrakis, avec un rendement de 90 %. Malheureusement, ce

complexe s'est avéré très peu stable en milieu basique, ce qui n'a pas permis d'isoler le complexe (**219**) convoité (schéma 179).

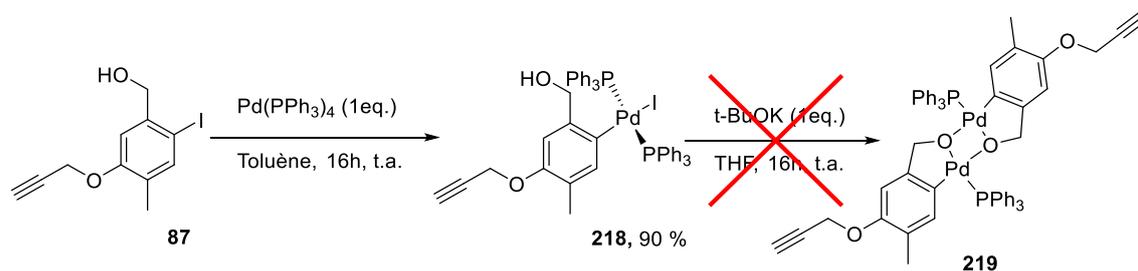


Schéma 146 : Etude de la synthèse du complexe dimérique propargylé (**219**).

4) Conclusion et perspectives.

Au cours de cette étude préliminaire, nous avons présenté le très grand potentiel d'une stratégie de [^{11}C]-carbonylation supportée dans le but d'automatiser la radiosynthèse des futurs radiotraceurs incorporant la plateforme ABOI. Les premiers résultats intéressants obtenus concernant la synthèse de ces complexes Pd-benzylalcooolates ont permis la naissance d'un projet de 3 ans financé par l'agence nationale pour la recherche (ANR). Ce projet s'articulera sur trois axes principaux : dans un premier temps la synthèse, la stabilité et la bioconjugaison de ces complexes seront étudiés afin d'assurer la modularité maximale de cette méthodologie. Dans un second temps, l'étude portera sur la stratégie d'ancrage de ces complexes sur support solide. Puis la carbonylation des précurseurs supportés sera étudiée suivant la procédure classique, afin de déterminer l'efficacité de la réaction d'alkoxycarbonylation intramoléculaire supportée. Enfin les précurseurs supportés seront conditionnés sous un format cartouche afin de permettre la [^{11}C]-carbonylation en flux.

Conclusion générale

L'objectif principal de ces travaux était le développement d'une plateforme synthétique permettant le radiomarquage de biomolécules en dernière étape au monoxyde de carbone.

La première partie de ce travail visait au développement de conditions de marquage « à froid » rapides, sélectives et efficaces d'une grande variété de bioconjugués obtenus *via* cycloadditions de Huisgen. L'utilisation du système catalytique Pd⁰-xantphos s'est avérée très efficace pour le piégeage ainsi que pour l'incorporation du CO avec une très haute tolérance fonctionnelle et d'excellents rendements de carbonylation. Ces conditions de carbonylation ont été transférées vers le radiomarquage au [¹¹C]-CO, et ceci sans aucune optimisation majeure, permettant l'obtention des radiocomposés avec une excellente efficacité de piégeage ainsi que de très bons rendements radiochimiques. Cette étude s'est poursuivie par la radiosynthèse et la purification de la sonde moléculaire à base de moxestrol permettant une production équivalente à une dose utilisée chez l'Homme. Malheureusement, aucune fixation spécifique n'a pu être démontrée chez la rate saine. Cependant l'excellente stabilité *in vivo* observée pour ce traceur, a permis de valider cette plateforme pour le marquage et de nouvelles architectures seront envisagées selon les besoins des futurs collaborateurs biologistes.

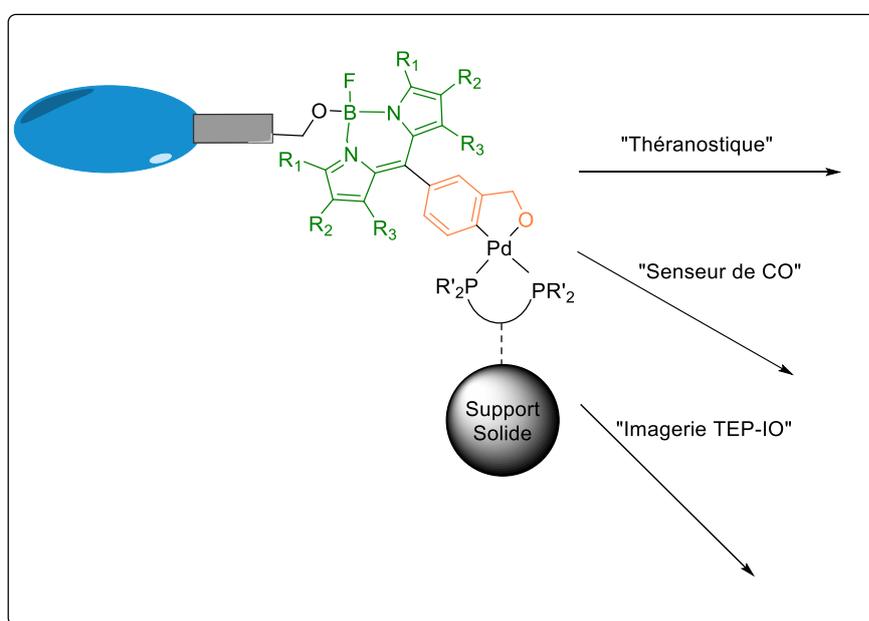
La seconde partie de ce travail a consisté en la mise au point d'une nouvelle stratégie de couplage entre un sel d'aryldiazonium et un acide boronique aromatique catalysé à l'or. Ce couplage s'est avéré efficace grâce à l'utilisation d'une source d'or accessible et pratique, dans des conditions douces. La très bonne tolérance fonctionnelle de cette méthode a permis de diversifier les modes de fonctionnalisation de la plateforme ABOI à des substrats inaccessibles *via* des réactions pallado-catalysées. Les observations mécanistiques ont permis de montrer qu'il ne s'agissait pas d'un processus purement photocatalytique en tandem et que la participation de la propagation radicalaire en chaîne était fortement dépendante de la substitution du sel de diazonium. Dans le but d'éclaircir la séquence mécanistique de ce couplage, les futures études porteront sur la synthèse de complexes d'Au (III) afin déterminer leur capacité de transmétallation avec les acides boroniques en présence de CsF.

La dernière partie de ces travaux a consisté en l'élargissement du champ d'application de cette stratégie de marquage au monoxyde de carbone à deux nouveaux axes de recherches. Le premier axe a visé le développement d'une nouvelle plateforme ABOI fluorescente pouvant être bioconjuguée à une biomolécule afin d'être utilisée comme agent bimodal pour l'imagerie TEP-IO. Les résultats préliminaires ont permis l'introduction du motif ABOI sur un noyau BODIPY modèle. Les futures études porteront sur le marquage au monoxyde de carbone ainsi que sur la bioconjugaison de cette nouvelle plateforme ABOI fluorescente. Les futures recherches porteront également sur la fonctionnalisation

du noyau bodipy dans le but de proposer une sonde multimodale émettant dans le proche IR afin d'obtenir un agent multimodal efficace pour l'imagerie optique *in vivo*.

Enfin, le dernier axe de recherche avait comme objectif le développement d'une séquence de radiomarquage automatisable grâce au développement d'une stratégie inédite de carbonylation supportée. Deux complexes Pd-benzylalcoolate modèles ont pu être synthétisés et les bons résultats obtenus lors de la carbonylation de ces complexes ont permis la naissance d'un projet de 3 ans financé par l'agence nationale pour la recherche (ANR).

L'idée finale sera de faire converger l'ensemble de ces axes de recherche afin de disposer d'une plateforme la plus modulable et la plus pratique possible.



Partie Expérimentale

NOTATIONS :

°C :	Celsius degree
DMF :	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EtOAc :	Ethyl acetate
PE :	Petroleum ether
Pent :	Pentane
Et ₂ O :	Diethyl ether
ACN :	Acetonitrile
MeOH :	Methanol
THF :	Tetrahydrofuranne
DMSO :	Dimethylsulfoxide
DCM :	Dichloromethane
AcOH :	Acetic acid
GC-MS :	Gaz chromatography coupled with Mass spectrometry
HRMS :	High resolution mass spectrometry
NMR :	Nuclear Magnetic Resonance
g :	Gramme
M :	Concentration (mol/L)
m.p :	Melting point
eq. :	Equivalent

Table des matières

Développement de nouvelles méthodes pour le marquage au monoxyde de carbone [¹¹C]	166
I) Méthodes générales.....	168
II) Synthèse des molécules plateformes.....	168
III) Optimisation.....	170
1) Carbonylation avec 71 comme source de CO.....	170
2) Carbonylation avec 73 comme source de CO.....	171
3) Carbonylation avec [¹³ C]- 73 comme source de ¹³ CO.	171
4) Carbonylation avec [¹³ C]- 73 comme source de ¹³ CO source en 20 min.....	172
IV) Bioconjugaison	172
V) Réactions de [¹² C]-carbonylations	178
VI) Réactions de [¹³ C]-carbonylations.....	184
VII) Réaction de [¹¹ C]-carbonylations.....	192
1) Méthodes générales pour les réactions de [¹¹ C]-carbonylation.	192
2) 5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one-1- ¹¹ C: [¹¹ C]- 91	193
3) ¹¹ C- α -D-1-Desoxy-1[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: [¹¹ C]- 108	194
4) ¹¹ C-Cyclo-RGD-[2-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-yl]: [¹¹ C]- 113	195
5) ¹¹ C-(11S)-11-Methyloxy-17-[1-(3-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-estradiol: [¹¹ C]- 106	196
VIII) Etudes <i>in vivo</i>	197
1) Expériences MicroTEP chez le rat.....	197
2) Analyse des métabolites plasmiqes chez le Rat.	198
Vers une fonctionnalisation de la plateforme par la catalyse à l'or	200
I) Méthodes générales.....	202
1) Préparation des sels d'aryldiazonium	204
2) Préparation du tétrafluoroborate de 3-(hydroxyméthyl)-4-iodobenzenediazonium 116 ..	204
3) Optimisation des conditions.....	205
4) Préparation de PPh ₃ AuPh.....	205
5) Conditions de couplage catalysé à l'or.....	205
6) Carbonylation de 169 (TC 372).....	206
7) Synthèse de 167 et 169 dans les conditions de Shi :	206
8) Synthèse de 169 et 170 dans les conditions de Felpin :	207
9) Suivi par ¹ H-RMN de la synthèse du 4-nitro-1,1'-biphenyl (3b) (TC 406).....	208
10) Détermination du rendement quantique (ϕ).....	209

11) Réactions Stoechiométrique entre PPh_3AuPh et 174 / 151 (TC 320)	211
II) Caractérisations.....	213
Vers une version bimodale et supportée de la plateforme ABOI	220
I) Synthèse d'une plateforme ABOI fluorescente (imagerie bimodale TEP-IO).....	222
II) Réaction de carbonylation supportée pour la synthèse rapide et efficace de biotraceur.....	223
1) Synthèse des complexes.....	223
2) Carbonylation des complexes 217 (TC 161) et 216 (TC 162)	224

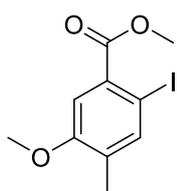
Développement de nouvelles méthodes pour le
marquage au monoxyde de carbone [^{11}C]

I) Méthodes générales

All commercial materials were used without further purification, unless indicated. ^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded on Bruker DPX-200 FT (^1H : 200MHz, ^{13}C : 50.2MHz), Bruker Avance 300 FT (^1H : 300MHz, ^{13}C : 75.3MHz), Bruker DPX-400 FT (^1H : 400MHz, ^{13}C : 100.2 MHz) spectrometers. The chemical shifts for the NMR spectra are reported in ppm relative to the solvent residual peak¹⁸⁰. Coupling constants J are reported in hertz (Hz). The following abbreviations are used for the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qt, quintet; st, sextet; m, multiplet; br, broad; dd, doublet of S2 doublet. Melting points were not corrected and were determined by using a Stuart Scientific apparatus (SMP3). Yields refer to isolated material determined to be pure by NMR spectroscopy and thin-layer chromatography (TLC), unless specified in the text. Analytical TLC was performed on Fluka Silica Gel 60 F254. The two-chamber system (S) was bought at SyTracks (<http://www.sytracks.com>). High-performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed using a Luna C18 (250×4.6 mm, 5 μm , 1mL/min) and the indicated conditions. Analytical HPLC systems used were Dionex P680 systems with Chromeleon software and a Dionex UVD170U system, equipped with UV multiwave length and Raytest Gabi Star detectors. High resolution mass spectra were performed by the CESAMO (Talence, France) and were recorded on Qq-TOF tandem mass spectrometer (API Q-STAR Pulsari, Applied Biosystems). Positive ion mode ESI-MS was used for the analysis. Blue light irradiations were performed with a Flexled INSPIRE LED lamp (1.5m, 45LED, 25 LUMEN, 3.45 W; $\lambda = 465$ nm) coiled inside a glass tube. Absorption spectra were recorded on a Varian Cary 5000 spectrophotometer in 1 cm pathlength quartz cells. All the reactions were performed in a sealed tube. When the irradiation was turned on, the internal temperature of the photochemical system slightly increased and stabilized at 30°C.

II) Synthèse des molécules plateformes

Methyl 2-iodo-5-methoxy-4-methylbenzoate : 84 (TC 34)

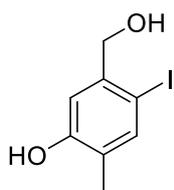


Under inert atmosphere, 1.802 g of methyl 3-methoxy-4-methylbenzoate (10 mmol, 1.0 eq) and 2.70 g of iodosuccinimide (12 mmol, 1.2eq) were dissolved in 40 mL of acetonitrile. 0.229 mL of TFA (3 mmol, 0.3 eq) was then added to the flask. The mixture was stirred at 80°C for 3 days¹⁸¹. The evolution of the reaction was followed by TLC (1:1 / pentane:CH₂Cl₂). The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and then extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with an aqueous solution of NaOH (1M), with water and was dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give 3.0 g of compound **84** (9.8 mmol, 98%) as a pale yellow solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C NMR HRMS (EI+(eiFi)) C₁₀H₁₁IO₃ calculated 305.9763, found 305.9752.

¹⁸⁰ Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.

¹⁸¹ Castanet A.-S., Colobert F., Broutin P.-E., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*,5047.

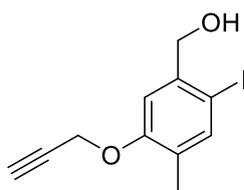
5-(Hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenol : 86 (TC 39)



Under inert atmosphere, 1.47 g of **84** (4.8 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 5 mL of dry CH_2Cl_2 . 9.6 mL of a solution of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2) was then added to the flask. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (100% CH_2Cl_2). The reaction was quenched with water and then extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO_4 .

The solvent was removed under reduced pressure to give crude 5-hydroxy-2-iodo-4-methylbenzoic acid engaged in the next step without further purification. Under inert atmosphere, the crude product was dissolved in 5 mL of dry THF. 15 mL of a solution of BH_3 (1M in THF) was then added to the flask. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (70/30:cyclohexane/ethyl acetate). The reaction was quenched with water and then extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 1.06 g of **86** (4.03 mmol, 84 %) as a white powder. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.46 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.3 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 157.4, 142.8, 141.5, 127.3, 115.7, 83.9, 69.2, 15.6. HRMS (FD+) $\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}_2$ calculated 263.9647, found 263.9654. MP ($^\circ\text{C}$): 156-157

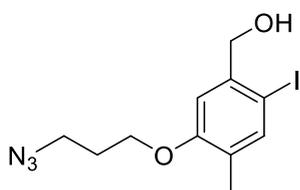
(2-Iodo-4-methyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)methanol : 87 (TC 48)



Under inert atmosphere, 528.7 mg of **86** (2 mmol, 1 eq.) were dissolved in 5 mL DMF. 166.7 μL of propargyl bromide (2.2 mmol, 1.1 eq., stabilized with MgO) and 552.8 mg of K_2CO_3 (4 mmol, 2 eq.) were then added to the flask. The mixture was stirred at 70°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (70/30:cyclohexane/ethyl acetate). Water was then added and the mixture extracted three times with diethylether. The combined organic layers were

dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 410.7 mg of **87** (1.36 mmol, 68 %) as a white powder. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.6, 141.2, 104.9, 129.2, 112.3, 86.8, 18.6, 75.8, 69.4, 56.2, 15.7. HRMS (FD+) $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IO}_2$ calculated 301.9804, found 301.9802. MP ($^\circ\text{C}$): 122-124

(5-(3-Azidopropoxy)-2-iodo-4-methylphenyl)methanol : 88 (TC 49)

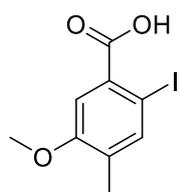


Under inert atmosphere, 528.7 mg of **86** (2 mmol, 1 eq.) were dissolved in 5 mL DMF. 561.7 mg of 3-azidopropyl toluenesulfonate¹⁸² (2.2 mmol, 1.1 eq.) and 552.8 mg of K_2CO_3 (4 mmol, 2 eq.) were then added to the flask. The mixture was stirred at 70°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (70/30:cyclohexane/ethyl acetate). Water was then added and the mixture extracted three times with diethylether. The combined organic

layers were dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 472.1 mg of **88** (1.36 mmol, 68%) as a pale yellow solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.5, 141.2, 140.6, 128.6, 111.5, 85.8, 69.4, 64.8, 48.4, 28.9, 15.7. HRMS (FD) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_2$ calculated 347.01307, found 347.01465. MP ($^\circ\text{C}$): 52-54

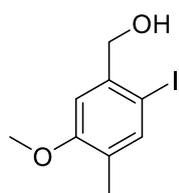
¹⁸² Pak J. K.; Hesse M. J. *Org. Chem* **1998**, *63*, 8200.

2-Iodo-5-methoxy-4-methylbenzoïque acide : 89 (TC 136)



Under inert atmosphere, 2.806 g of **84** (9.2 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 10 mL of ethanol. 10 mL of an aqueous solution of NaOH (1M) was then added to the flask. The mixture was stirred at 80°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (1/1 : pentane/CH₂Cl₂). The reaction was quenched with an aqueous solution of HCl (10% v/v) and then extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give 2.534 g of **89** (8.7 mmol, 94%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

(2-Iodo-5-methoxy-4-methyl)methanol : 90 (TC 147)

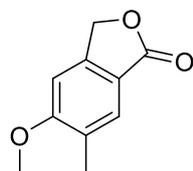


Under inert atmosphere, 2.534 g of **89** (8.7 mmol, 1.0 eq) were dissolved in 30 mL of dry THF. 20 mL of a solution of BH₃ (1M in THF) was then added to the flask. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (CH₂Cl₂). The reaction was quenched with water and then extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (CH₂Cl₂) affording 2.014 g of **90** (7.2 mmol, 83 %) as a white powder. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.13 (s, 3H). ¹³C NMR (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.3, 141.0, 140.3, 128.3, 110.5, 85.3, 69.2, 55.5, 15.6. HRMS (ESI) C₉H₁₁IO₂ [M+Ag] calculated 384.8849, found 384.8837.

III) Optimisation

1) Carbonylation avec **71** comme source de CO.

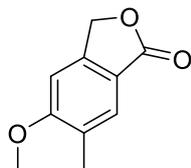
5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one : 91 (TC 02)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.7 mg of 9-methyl-9H-fluorene-9-carbonyl chloride **71** (0.25 mmol, 1 eq.), 14.4mg of Pd(dba)₂ (25 μmol, 10 mol%) and 7.3 mg of P(*t*Bu)₃.HBF₄ (25 μmol, 10 mol%). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 83.4 mg of the aryl iodide **90** (0.3 mmol, 1eq), 8.7 mg of Pd(dba)₂ (15 μmol, 5 mol%), 8.7 mg of P(*t*Bu)₃.HBF₄ (30 μmol, 10 mol%) and 67.3 mg of DABCO (0.6 mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of two-chamber system was purged three time with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 65.3 μl of distilled diisopropylethylamine (0.375 mmol, 1.5eq.) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 39.2 mg of **91** (0.22 mmol, 88%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.62 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.4, 163.0, 147.4, 129.1, 127.1, 117.3, 102.2, 69.2, 55.9, 16.6. HRMS (ESI) C₁₁H₁₄IN₃O₂ [M+H] calculated 179.0708, found 179.0703. MP (°C) : 143-145

2) Carbonylation avec **73** comme source de CO.

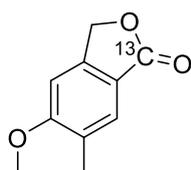
5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one : **91 (TC 07)**



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **72** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 83.4 mg of the aryl iodide **90** (0.3 mmol, 1eq), 8.7 mg of Pd(dba)₂ (15 μmol, 5 mol%), 8.7 mg of xantphos (15 μmol, 5 mol%) and 67.3 mg of DABCO (0.6 mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 25 μmol, 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 44.5 mg of **91** (0.25 mmol, 100%) as a white solid.

3) Carbonylation avec [¹³C]-**73** comme source de ¹³CO.

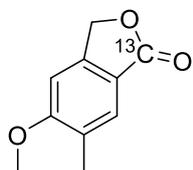
5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one-1-¹³C: [¹³C]-91** (TC 58)**



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 55.6 mg of the aryl iodide **90** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (20 μmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (20 μmol mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 15 μmol, 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 25 mg of [¹³C]-**91** (0.14 mmol, 93%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.5 (¹³C-enriched), 163.0, 147.4, 129.1, 127.1, 117.3, 102.2, 69.2, 55.9, 16.6. HRMS (EI+) C₁₀¹³CH₁₄N₃O₂ calculated 179.0658, found 179.0664. MP (°C) : 140-143

4) Carbonylation avec [^{13}C]-**73** comme source de ^{13}CO source en 20 min.

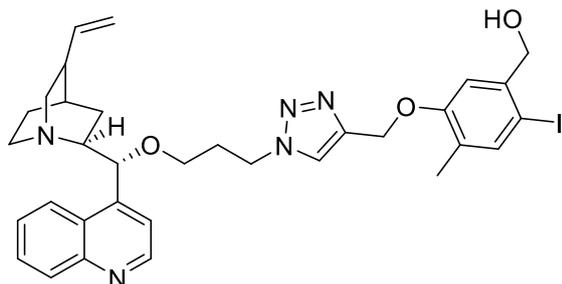
5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one-1- ^{13}C : [^{13}C]-91** (TC 91)**



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 12.2 mg of $\text{Ph}_2\text{MeSi-}^{13}\text{COOH}$ [^{13}C]-**73** (50 μmol , 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 55.6 mg of the aryl iodide **90** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (20 μmol , 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (20 μmol , 10 mol%), 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.) and 11.7mg of mesitylene as internal standard. The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 5 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 5 μmol , 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 20 min. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was analysed by ^1H NMR. A yield of 79% was determined by ^1H NMR by comparison to the internal standard.

IV) Bioconjugaison

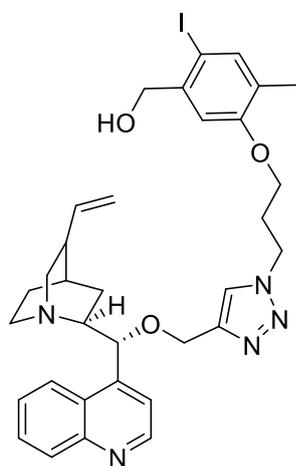
O-[3-(4-((5-(Hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanyl]-cinchonidine: **92 (TC 102)**



Under inert atmosphere, 882 mg of cinchonidine (3 mmol, 1eq.) were dissolved in 5 mL of DMF. 919 mg of $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ (3.6 mmol, 1.2 eq.) and 86.4 mg of NaH (3.6 mmol, 1.2 eq.) were then added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/aqueous NH_3). Water was then added and the mixture extracted three times with diethylether. The combined organic layers were dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3) affording 639 mg of O-[3-azidopropanyl]-cinchonidine (1.7 mmol, 57%) as a pale yellow pasty solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.88 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.13-3.02, (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.25 (br, 1H) 1.94-1.44 (m, 6H). Under inert atmosphere, 639 mg of O-[3-azidopropanyl]-cinchonidine (1.7 mmol, 1.1eq.) were dissolved in 8 mL of a $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$:3/1 mixture. 456 mg of **87** (1.5 mmol, 1 eq.), 37.4 mg of pentahydrate copper sulphate (0.15 mmol, 10mol%) and 297 mg of sodium ascorbate (1.1mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3) affording 462.1 mg of **92** (0.68mmol, 45%) as a white powder. ^1H NMR (400 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 8.82 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H) 7.67-7.62 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H) 7.17 (s, 1H), 5.76-5.64 (m, 1H) 5.22 (br s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.11-3.03 (m, 2H) 2.74-2.56 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H) ^{13}C NMR (100.2 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 157.0, 149.7, 148.0, 146.9, 144.1, 141.9, 141.3, 140.4, 130.0,

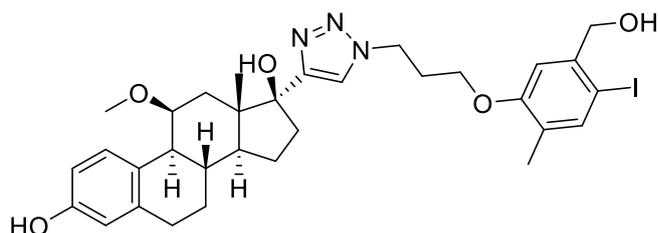
129.5, 128.2, 127.5, 126.5, 123.7, 123.1, 118.9, 114.7, 85.5, 80.8, 68.3, 66.1, 61.7, 60.4, 56.7, 47.8, 47.8, 43.1, 39.6, 27.8, 27.6, 27.4, 22.1, 15.3. HRMS (ESI) $C_{33}H_{38}IN_5O_3$ [M+Na] calculated 702.1911, found 702.1921. MP (°C) : 90-92.

O-[1-(3-(5-(Hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-methyl]-cinchonidine: 99 (TC 55)



Under inert atmosphere, 588 mg of cinchonidine (2 mmol, 1eq.) were dissolved in 5 mL of DMF. 181 μ l of propargyl bromide (2.4 mmol, 1.2 eq.) and 336 mg of *t*BuOK (3 mmol, 1.5 eq.) were then added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3). Water was then added and the mixture extracted three times with diethylether. The combined organic layers were dried with $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3) affording 365.6 mg of *O*-(propargyl)-cinchonidine (1.1 mmol, 55%) as a pale yellow pasty solid. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.89 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.46 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 5.01-4.86 (m, 2H), 4.22 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=15.8$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.44 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.88-1.45 (m, 6H) Under inert atmosphere, 365.6 mg of *O*-(propargyl)-cinchonidine (1.1 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/ H_2O :3/1 mixture. 420 mg of **88** (1.21 mmol, 1.1 eq.), 27 mg of pentahydrate copper sulphate (0.11 mmol, 10 mol%) and 218 mg of sodium ascorbate (1.1mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:EtOAc/MeOH/ aqueous NH_3) affording 409 mg of **99** (0.60mmol, 55%) as a white powder. 1H NMR (400 MHz, MeOD/ $CDCl_3$) δ (ppm) 8.84 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 3H), 1.67-.47 (m, 3H), 1.24 (s, 2H). ^{13}C NMR (100.2 MHz, MeOD/ $CDCl_3$) δ (ppm) 157.9, 140.4, 148.6, 144.3, 142.6, 104.9, 130.9, 130.2, 128.6, 128.4, 126.8, 124.9, 123.7, 127.7, 116.3, 111.4, 85.6, 77.3, 69.0, 67.7, 64.9, 63.1, 61.0, 56.5, 49.1, 39.1, 38.3, 30.5, 30.4, 28.0, 28.0, 16.5, 15.8. HRMS (ESI) $C_{33}H_{38}IN_5O_3$ [M+Na] calculated 702.1911, found 702.1920. MP (°C) : 117-120.

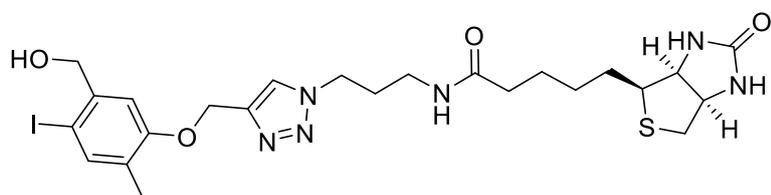
(11S)-11-Methoxy-17-[1-(3-(5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-estradiol: 100 (TC 77)



Under inert atmosphere, 359.1 mg of moxestrol (1.1 mmol, 1.1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 347 mg of **88** (1 mmol, 1eq.), 25 mg of pentahydrate copper sulphate (0.1 mmol, 10 mol%) and 198 mg of sodium ascorbate (1mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture

was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (8/2:AcOEt/cyclohexane). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2: EtOAc/cyclohexane) affording 636 mg of **100** (0.94mmol, 94%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.68 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.48-0.40 (m, 1H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 157.9, 154.9, 142.5, 140.9, 139.3, 128.4, 128.4, 127.4, 123.9, 116.1, 113.7, 111.5, 85.8, 83.0, 77.4, 68.8, 65.0, 61.4, 56.6, 49.9, 49.9, 49.4, 47.9, 35.5, 33.5, 30.4, 30.4, 28.1, 24.0, 16.0, 15.9, 14.5. HRMS (ESI) C₃₂H₄₀N₃O₅ [M+Na] calculated 696.1904, found 696.1926. MP (°C) : 147-149.

N-[3-(4-((5-Hydroxymethyl-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-yl]-biotinamide: 93 (TC 54)

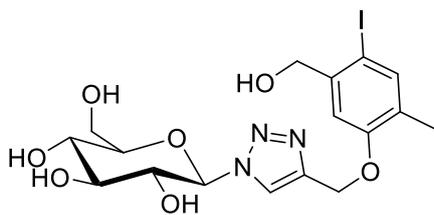


Under inert atmosphere, 362.4 mg of *N*-azidopronanyl-biotinamide¹⁸³ (1 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 332.2 mg of **87** (1.1 mmol, 1.1eq.), 25 mg of pentahydrate copper

sulphate (0.1 mmol, 10mol%) and 198 mg of sodium ascorbate (1 mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (9/1:CH₂Cl₂/MeOH). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1: CH₂Cl₂/MeOH) affording 479 mg of **93** (0.76 mmol, 76%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.40 (t, *J*=6.7Hz, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.21-3.13 (m, 3.17), 2.88 (dd, *J*=12.8Hz, *J*= 5.1Hz, 1H), 2.69 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 2.17 (t, *J*=6.7Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 5H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 175.9, 165.5, 157.8, 144.6, 142.6, 141.2, 129.1, 125.3, 125.1, 112.2, 86.2, 69.0, 63.0, 62.3, 61.2, 56.6, 41.0, 37.1, 36.5, 30.8, 29.4, 29.1, 26.4, 15.6. HRMS (ESI) C₂₄H₃₃N₆O₄S [M+Na] calculated 651.1220, found 651.1230. MP (°C) : 102-105.

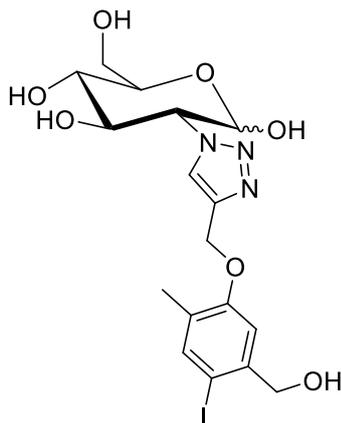
¹⁸³ Li, K.; Chen, Y.; Li, S.; Nguyen, H. G.; Niu, Z.; You, S.; Mello, C. M.; Lu, X.; Wang, Q. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1369.

α -D-1-Desoxy-1[4-((5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-glucopyranose: **94 (TC 24)**



Under inert atmosphere, 225.7 mg of α -D-1-desoxy-1-azido-glucopyranose¹⁸⁴ (1.1 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 351 mg of **87** (1.05 mmol, 1.05eq.), 27 mg of pentahydrate copper sulphate (0.11 mmol, 10 mol%) and 218 mg of sodium ascorbate (1.1mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (8/2/0.5: CH₂Cl₂/MeOH/H₂O). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.5: CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 446.2 mg of **94** (0.88mmol, 80%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.16-4.07 (m, 3H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 157.5, 144.4, 142.3, 141.0, 128.8, 123.8, 111.9, 88.9, 86.1, 80.2, 77.7, 73.3, 70.0, 68.9, 62.1, 61.8, 15.7. HRMS (ESI) C₁₇H₂₂IN₃O₇ [M+Na] calculated 530.0394, found 530.0402. MP (°C) : 98-100.

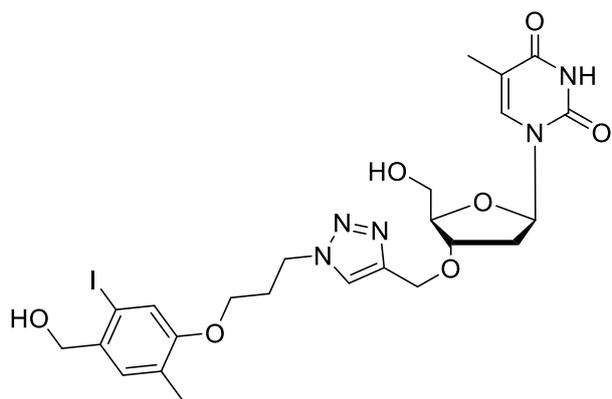
D-2-Desoxy-2-[4-((5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-glucopyranose: **95 (TC 100)**



Under inert atmosphere, 249 mg of D-2-desoxy-2-azido-glucopyranose (1.22 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 07.5 mg of **87** (1.34 mmol, 1.1eq.), 30 mg of pentahydrate copper sulphate (0.122 mmol, 10mol%) and 241.6 mg of sodium ascorbate (1.22mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (8/2/0.3:CH₂Cl₂/MeOH/H₂O). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.3: CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 618.9 mg of **95** (1.22mmol, 100%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.11 (s, 0.5H), 7.92 (s, 0.5H), 7.51 (s, 1H), 7.16, (s, 1H), 5.30 (d, *J*=3.3Hz, 0.5H), 5.19 (s, 2H), 5.11 (d, *J*=7.8 Hz, 0.5H), 4.52 (s, 3H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.56-3.44 (m 1H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 157.1, 157.1, 141.8, 140.4, 128.3, 128.3, 111.6, 111.5, 94.9, 91.5, 88.1, 87.9, 85.5, 85.5, 76.8, 76.2, 76.1, 74.1, 73.5, 73.3, 71.9, 71.4, 71.0, 68.5, 68.3, 65.6, 61.9, 61.7, 61.7, 61.6, 15.1. HRMS (ESI) C₁₇H₂₂IN₃O₇ [M+Na] calculated 530.0394, found 530.0397. MP (°C) : 132-135.

¹⁸⁴ Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7313.

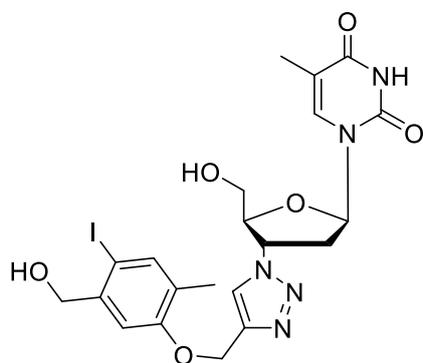
3'-O-[1-(3-(4-(Hydroxymethyl)-5-iodo-2-methylphenoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-thymidine: 101 (TC 48)



Under inert atmosphere, 308.1 mg of 3'-O-(propargyl)-thymidine¹⁸⁵ (1.1 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a tBuOH/H₂O:3/1 mixture. 420 mg of **88** (1.21 mmol, 1.1eq.), 27 mg of pentahydrate copper sulphate (0.11 mmol, 10mol%) and 218 mg of sodium ascorbate (1.1 mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (EtOAc). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel flash chromatography (EtOAc to 100/5:EtOAc/MeOH) affording 621 mg of **101** (0.99 mmol, 90%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H) 2.39-2.29 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.81 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 165.8, 157.6, 151.7, 144.9, 142.5, 141.1, 141.0, 137.5, 128.9, 124.3, 112.0, 111.7, 86.3, 86.2, 85.8, 68.9, 62.2, 61.6, 61.4, 60.5, 38.9, 15.8, 14.5, 12.6. HRMS (ESI) C₂₄H₃₀IN₅O₇ [M+Na] calculated 650.1082, found 650.1080. MP (°C) : 96-98.

3'-Desoxy-3'-[4-((5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-thymidine : 96 (TC 56)

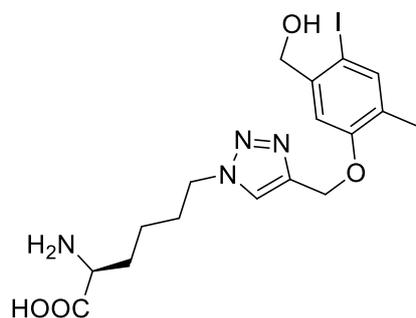


Under inert atmosphere, 147 mg of 3'-azidothymidine (0.55 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a tBuOH/H₂O:3/1 mixture. 184 mg of **87** (0.605 mmol, 1.1eq.), 14 mg of pentahydrate copper sulphate (0.055 mmol, 10mol%) and 109 mg of sodium ascorbate (0.55 mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (EtOAc). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel flash chromatography (EtOAc to 100/5:EtOAc/MeOH) affording 270 mg of **96** (0.47mmol, 86%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.45 (t, *J*= 6.5Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.90 (dd, *J*= 12.3Hz, *J*= 2.9Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*= 12.3Hz, *J*= 2.9Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 165.2, 157.0, 151.1, 144.2, 141.8, 141.8, 140.5, 136.9, 128.3, 123.7, 11.4, 111.0, 85.7, 85.5, 85.2, 68.3, 61.6 61.0, 59.8, 38.3, 15.2, 12.0. HRMS (ESI) C₂₁H₂₄IN₅O₆ [M+Na] calculated 592.0663, found 592.0669. MP (°C) : 110-112.

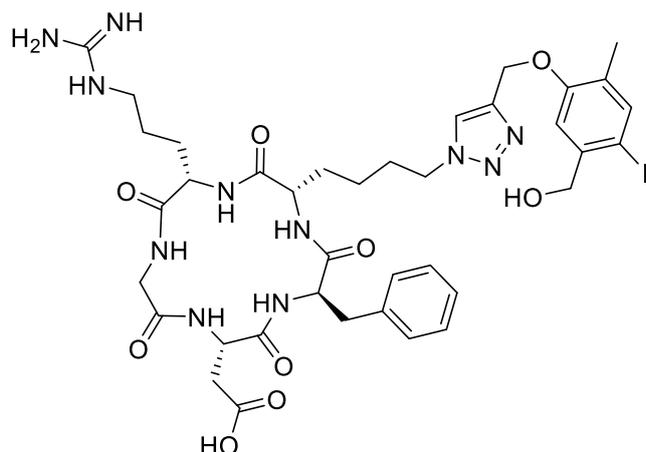
¹⁸⁵ Bordenave, T.; Hazari, P. P.; James, D.; Mishra, A. K.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1214.

(S)-2-Amino-6-(4-((5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanoic acid: 97 (TC 82)



Under inert atmosphere, 394 mg of *N*⁶-diazo-L-Fmoc-lysine¹⁸⁶ (1 mmol, 1eq.) were dissolved in 8 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 332.2 mg of **87** (1.05 mmol, 1.05eq.), 25 mg of pentahydrate copper sulphate (0.1 mmol, 10mol%) and 198 mg of sodium ascorbate (1 mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 2 ml of a piperidine solution (10% in DMF). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The product was precipitated by adding CH₂Cl₂, then filtered and washed with pentane affording 449 mg of **97** (0.95 mmol, 95%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.57-5.1 (m, 2H), 3.72-6.6 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.52 (s, 1H). ¹³C NMR (100.2 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 174.9, 158.1, 144.8, 142.7, 141.6, 129.8, 125.8, 113.2, 86.9, 69.1, 62.6, 55.9, 45.8, 31.4, 30.8, 23.6, 15.8. HRMS (ESI) C₁₇H₂₃IN₄O₄ [M+Na] calculated 497.0656, found 497.0669. MP (°C) : 170-172.

Cyclo-RGD-[4-((5-(hydroxymethyl)-4-iodo-2-methylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]: 98 (TC 94)



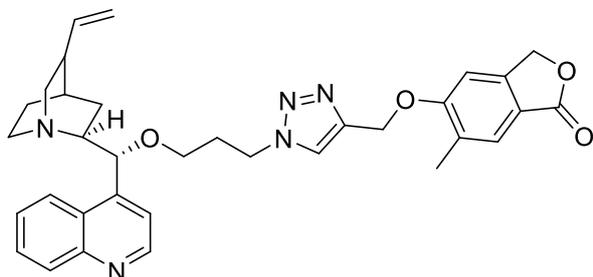
Under inert atmosphere, 157.4 mg of Cyclo-RGDN₃¹⁸⁷ (0.25 mmol, 1eq.) were dissolved in 4 mL of a *t*BuOH/H₂O:3/1 mixture. 83.6 mg of **87** (0.275 mmol, 1.1eq.), 6.2 mg of pentahydrate copper sulphate (0.025 mmol, 10mol%) and 50 mg of sodium ascorbate (0.25mmol, 1eq.) were then added successively. The mixture was stirred at 30°C for 16 hours. . The reaction was monitored by TLC (100/1:acetone/H₂O). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (6/4/0.6: CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 150 mg of **98** (0.16 mmol, 65%) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, D₂O/ACN-D₆) δ (ppm) (part H) HRMS (ESI) C₁₇H₂₃IN₄O₄ [M+Na] calculated 954.2735, found 954.2731 MP (°C) : 190 (degradation). The sample purity was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5µm, 4.6*100mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 10/90 isocratic (0-2 min) then gradient to 90/10 (2-25 min), 1 mL/min, t_{Compound18} = 16.03 min).

¹⁸⁶ Sminia, T.; Pedersen, D.; *Synlett* **2012**, 23, 2643.

¹⁸⁷ Amigues, E.; Schulz, J.; Szlosek-Pinaud, M.; Fernandez, P.; Silvente-Poirot, S.; Brillouet, S.; Courbon, F.; Fouquet, E.; *ChemPlusChem* **2012**, 77, 345.

V) Réactions de ^{12}C -carbonylations .

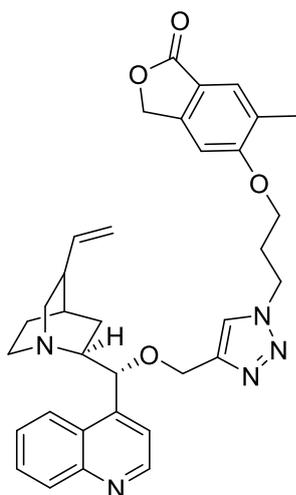
O-[3-(4-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-cinchonidine: 104 (TC 106)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of $\text{Ph}_2\text{MeSi-COOH}$ **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 135.9 mg of the aryl iodide **92** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%)

and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:AcOEt/MeOH/aqueous NH_3) affording 118 mg of **104** (0.20 mmol, 100%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 8.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.74-5.62 (m, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.25-5.22 (m, 4H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (br s, 3H), 1.72-1.47 (m, 2H). ^{13}C NMR (100.2 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 172.9, 162.5, 150.2, 148.5, 148.5, 146.7, 143.8, 141.1, 130.5, 130.0, 128.1, 127.4, 126.9, 124.4, 123.7, 119.3, 118.0, 115.6, 104.7, 70.3, 66.7, 62.7, 60.9, 56.8, 48.4, 48.3, 43.8, 39.6, 31.1, 28.1, 27.4, 22.4, 17.0. HRMS (ESI) $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ [M+Na] calculated 602.2738, found 602.2732. MP (°C) : 90-92

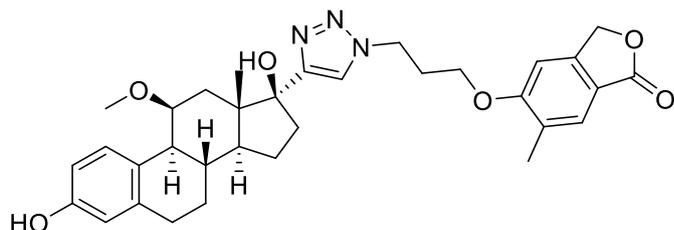
O-[1-(3-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-methyl)]-cinchonidine: 105 (TC 74)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of $\text{Ph}_2\text{MeSi-COOH}$ **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 135.9 mg of the aryl iodide **99** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:AcOEt/MeOH/ aqueous NH_3) affording 100 mg of **105** (0.173 mmol, 87%) as a white solid. ^1H NMR (200 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 8.81 (d, $J= 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J= 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.55 (m, 5H), 6.88 (s,

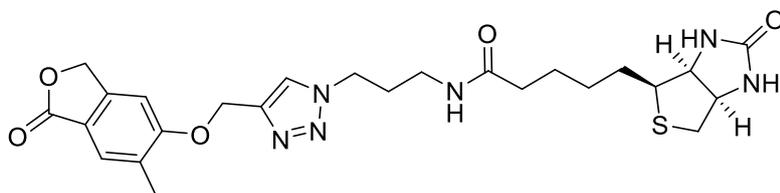
1H), 5.57-5.51 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.00-4.83 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (br s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.22 (br s, 1H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.1, 163.0, 150.4, 148.9, 148.6, 146.8, 144.7, 141.3, 130.6, 130.1, 129.8, 128.3, 127.3, 127.3, 127.0, 124.9, 123.9, 119.8, 117.8, 115.6, 104.4, 70.5, 65.8, 63.1, 61.1, 57.0, 48.0, 47.9, 44.0, 39.8, 30.4, 28.3, 27.3, 22.0, 17.0. HRMS (ESI) C₃₄H₃₇N₅O₄ [M+H] calculated 580.2918, found 580.2921. MP (°C) : 74-76.

(11S)-11-Methoxy-17-[1-(3-((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-estradiol: 106 (TC 83)



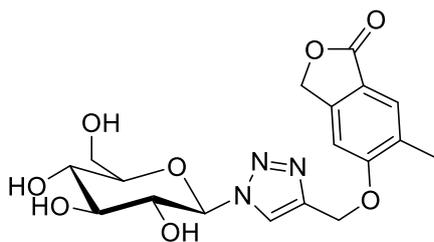
In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 134.7 mg of the aryl iodide **100** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2:CH₂Cl₂/MeOH) affording 109.6 mg of **106** (0.19 mmol, 96%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J= 8.6Hz, 1H), 6.55 (dd, J= 8.6Hz, J= 2.5Hz, 1 H), 6.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.06 (d, J= 5.6Hz, 2H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.03 (t, J= 5.8Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.03-1.72 (m, 5H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.26-1.07 (m, 5H), 0.50-0.38 (m, 1H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.1, 162.9, 155.0, 154.9, 148.3, 139.3, 129.8, 128.2, 127.4, 127.1, 123.6, 117.8, 116.1, 113.7, 104.2, 83.0, 77.4, 70.3, 65.5, 56.5, 49.9, 49.4, 47.9, 47.6, 37.9, 35.4, 33.5, 30.3, 30.2, 28.1, 23.9, 17.0, 15.9. HRMS (ESI) C₃₃H₃₉N₃O₆ [M+Na] calculated 596.2731, found 569.2740. MP (°C) : 158-160.

N-[3-(4-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanyl]-biotinamide: 107 (TC 71)



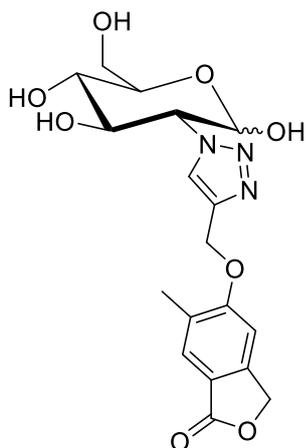
In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 125.7 mg of the aryl iodide **93** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1: CH₂Cl₂/MeOH) affording 106 mg of **107** (0.2 mmol, 100%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.29 (s, 4H), 4.51-4.41 (m, 3H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.9Hz, *J* = 4.9Hz, 1H), 2.71 (d, *J*=12.6Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.24 (br s, 1H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 175.6, 173.2, 165.2, 162.7, 148.7, 143.7, 130.2, 127.5, 125.1, 118.1, 104.9, 70.5, 62.8, 62.7, 61.0, 56.4, 40.9, 36.9, 36.4, 30.7, 29.2, 28.9, 26.2, 25.2, 17.0. HRMS (ESI) C₂₅H₃₂N₆O₅ [M+Na] calculated 551.2047, found 551.2055 MP (°C) : 113-115.

α-D-1-Desoxy-1[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: 108 (TC 66)



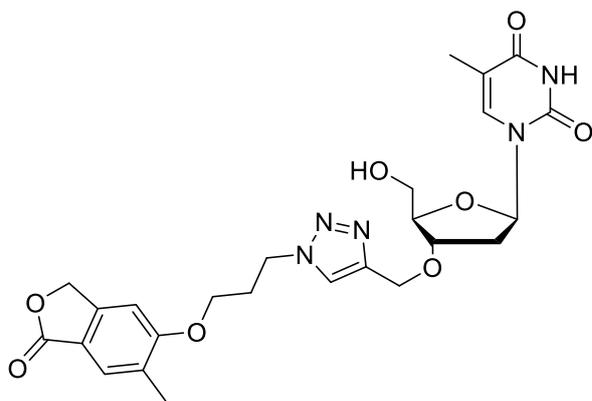
In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 101.4 mg of the aryl iodide **94** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.1: CH₂Cl₂ /MeOH/H₂O) affording 85 mg of **23** (0.20 mmol, 100%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.61 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 4H), 2.99 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 1H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.4, 163.1, 149.2, 144.0, 130.3, 127.6, 124.5, 118.3, 105.1, 89.4, 80.8, 78.2, 73.7, 70.7, 70.5, 62.8, 62.1, 17.0. HRMS (ESI) C₁₈H₂₁N₃O₈ [M+Na] calculated 430.1220, found 430.1231. MP (°C) : 150-155.

D-2-Desoxy-2-[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: 109 (TC 103)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 101.4 mg of the aryl iodide **95** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.3: CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 73.4 mg of **109** (0.18 mmol, 90%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.22 (s, 0.5H), 8.10 (s, 0.5H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 0.5H), 4.51 (s, 2H), 4.31-4.24 (m, 0.5H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.00-3.72 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.7, 163.3, 149.5, 143.6, 143.3, 130.5, 127.6, 127.0, 124.9, 118.4, 105.4, 96.1, 92., 78.1, 75.4, 73.2, 72.4, 72.1, 71.7, 71.0, 69.7, 66.8, 63.0, 62.6, 62.5, 30.7, 17.0. HRMS (ESI) C₁₈H₂₁N₃O₈ [M+Na] calculated 430.1220, found 430.1235. MP (°C) : 167-169.

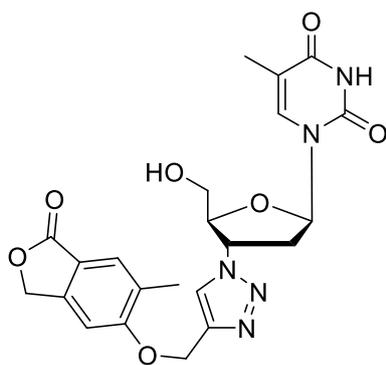
3'-O-[1-(3-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)]-thymidine: 110 (TC 92)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 125.4 mg of the aryl iodide **101** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3:EtOAc/MeOH) affording 93 mg of **110** (0.176 mmol, 88%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.23-6.18 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 5H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.12 (t, J= 5.8Hz, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.78 (dd, J= 11.8Hz, J= 3.3Hz, 1H), 3.72 (dd, J=11.8Hz, J= 3.3Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H),

2.26 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.24 (br s, 1H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.2, 165.8, 163.0, 151.7, 148.8, 145.4, 137.4, 129.8, 127.3, 124.6, 117.8, 111.6, 104.3, 86.0, 85.9, 80.3, 70.5, 65.8, 63.1, 62.7, 48.1, 38.2, 30.4, 17.0, 12.6. HRMS (ESI) C₂₅H₂₉N₅O₈ [M+Na] calculated 550.1908, found 550.1883. MP (°C) : 118-120.

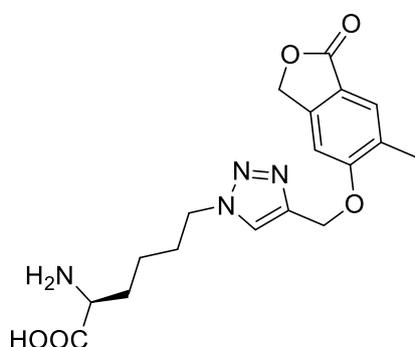
3'-Desoxy-3'-[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-thymidine : 111 (TC 61)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 114 mg of the aryl iodide **96** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10

mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3:EtOAc/MeOH) affording 93 mg of **111** (0.198 mmol, 99%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.47 (t, J= 6.5Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.94 (dd, J= 12.3Hz, J= 2.8Hz, 1H), 3.75 (dd, J=12.3Hz, J= 2.8Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.3, 166.0, 162.9, 151.9, 149.0, 144.3, 137.7, 130.2, 127.6, 124.8, 118.3, 111.8, 105.0, 86.5, 86.0, 70.7, 62.8, 61.9, 60.9, 39.1, 17.0, 12.6. HRMS (ESI) C₂₂H₂₃N₅O₇ [M+Na] calculated 492.1489, found 492.1505. MP (°C) : 152-154.

(S)-2-Amino-6-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanoic acid: 112 (TC 86)

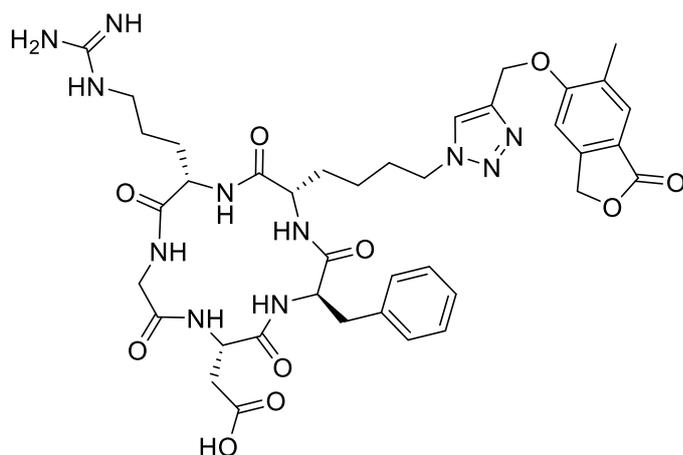


In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.25 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 94.9 mg of the aryl iodide **97** (0.2 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 5 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 5 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of

water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.025 mmol, 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16

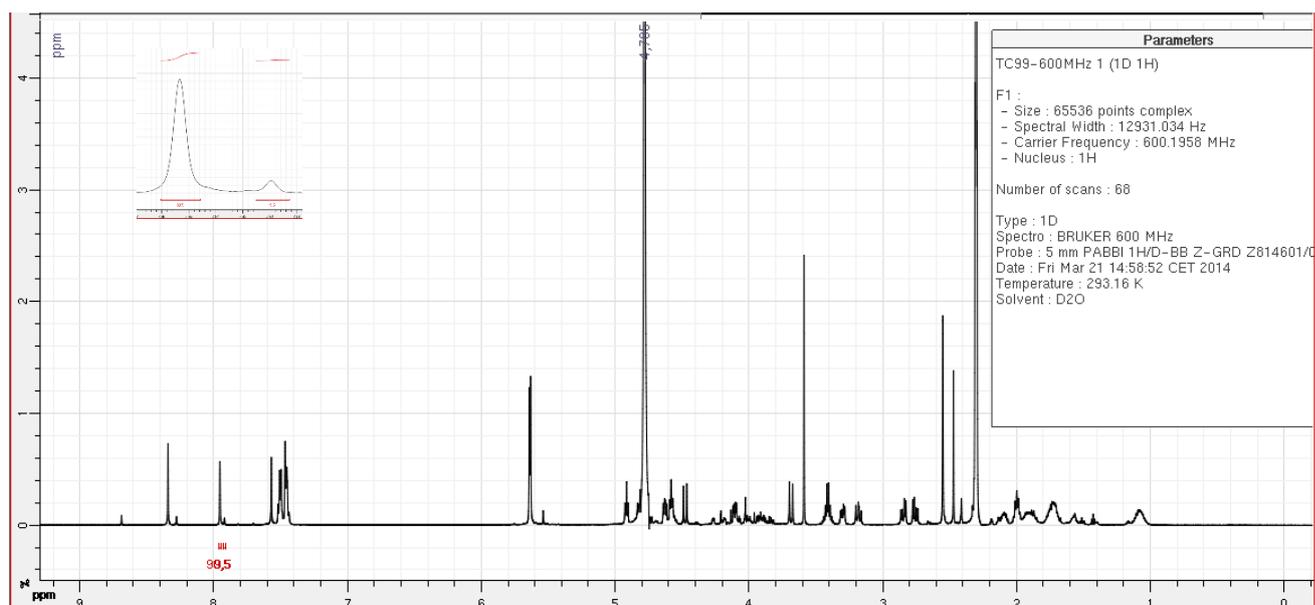
hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3/0.3:EtOAc/MeOH/H₂O) affording 58.2 mg of **112** (0.155 mmol, 78%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.28 (s, 4H), 4.46 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.0Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 2H). ¹³C NMR (100.2 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 175.0, 174.7, 163.2, 149.7, 144.2, 130.2, 127.4, 125.9, 117.7, 105.4, 71.5, 62.8, 55.8, 512, 31.3, 30.6, 23.0, 16.8. HRMS (ESI) C₁₈H₂₂N₄O₅ [M+Na] calculated 397.1482, found 397.1478 MP (°C) : 183-185.

Cyclo-RGD-[2-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-yl]: **113 (TC 99)**



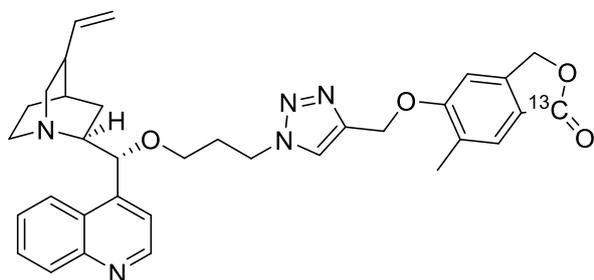
In the chamber 1 of the two-chamber system were added 24.2 mg of Ph₂MeSi-COOH **73** (0.1 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 46.6 mg the aryl iodide **98** (0.05 mmol, 1eq), 3.0 mg of Pd(dba)₂ (5 μmol, 10 mol%), 3.0 mg of xantphos (5 μmol, 10 mol%) and 11.2 mg of DABCO (0.1mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a

silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 40°C, then 25 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.01 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 40°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2:CH₂Cl₂/MeOH, then 6/4/0.6 CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 34.2 mg of **113** (74% yield, 30.8 mg) in mixture with **98** (3.4mg). ¹H NMR (400 MHz, D₂O/ACN-D₆) δ (ppm) (next) HRMS (ESI) C₃₉H₄₉N₁₁O₁₀ [M+H] calculated 832.3736, found 832.3724.). The sample purity was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5μm, 4.6*100mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 10/90 isocratic (0-2 min) then gradient to 90/10 (2-25 min), 1 mL/min, t_{Compound28} = 14.47 min).



VI) Réactions de ^{13}C -carbonylations.

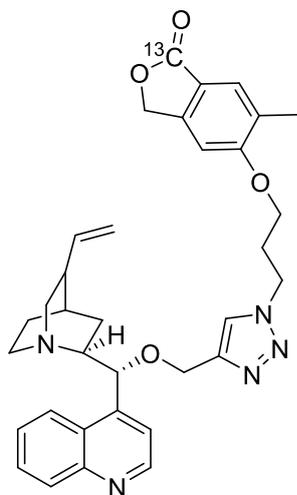
^{13}C -O-[3-(4-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanyl]-cinchonidine: ^{13}C -104 (TC 108)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of $\text{Ph}_2\text{MeSi-}^{13}\text{COOH}$ [^{13}C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 135.9 mg of the aryl iodide **92** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10

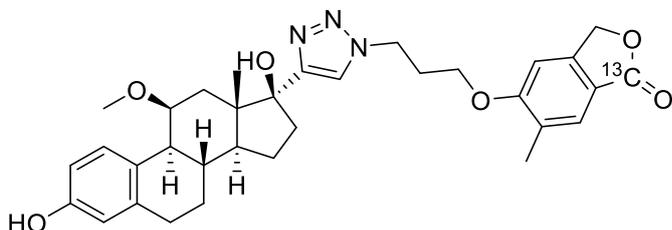
mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C , then 15 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:AcOEt/MeOH/aqueous NH_3) affording 115 mg of [^{13}C]-**104** (74% yield, 64.4 mg) in mixture with **92** (50.6mg). A second reaction with an excess of [^{13}C]-**73** (1.25 eq.) allowed to obtain pure [^{13}C]-**104** as a white solid (88%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 8.81 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.74-5.63 (m, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.26 (s, 4H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.61-63 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.38 (br s, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (br s, 3H), 1.72-1.47 (m, 2H). ^{13}C NMR (100.2 MHz, MeOD/ CDCl_3) δ (ppm) 173.5 (^{13}C -enriched), 172.7, 162.5, 150.2, 148.5, 148.5, 146.7, 143.8, 141.1, 130.5, 130.1, 130.0, 128.1, 127.4, 126.9, 124.4, 123.7, 119.3, 118.0, 115.6, 104.8, 104.7, 70.3, 66.7, 62.7, 60.9, 56.8, 48.4, 43.8, 39.6, 31.1, 28.1, 27.4, 17.0. HRMS (ESI) $\text{C}_{33}^{13}\text{CH}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] calculated 603.2771, found 603.2767. MP ($^\circ\text{C}$) : 90-92

¹³C-O-[1-(3-((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-methyl]-cinchonidine: [¹³C]-105 (TC 75)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 135.9 mg of the aryl iodide **99** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of Xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1/0.1:AcOEt/MeOH/aqueous NH₃) affording 93.2 mg of [¹³C]-**105** (83% yield, 71.9 mg) in mixture with **99** (21.3mg). A second purification by silica gel flash chromatography allowed to obtain pure [¹³C]-**105** (51.4mg) as a white solid (49%). ¹H NMR (200 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.80 (d, *J*= 5.4Hz, 1H), 8.24 (d, *J*= 8.1Hz, 1H), 8.09 (d, *J*= 8.1Hz, 1H), 7.82-7.58 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.73-5.55 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.02-4.86 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 5H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 (br s, 3H), 1.65-1.45 (m, 2H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.1 (¹³C-enriched), 167.5, 162.8, 150.3, 148.5, 148.4, 145.8, 144.2, 140.3, 130.6, 130.1, 129.7, 128.3, 127.3, 126.7, 124.7, 123.8, 119.6, 116.1, 104.2, 104.1, 70.3, 35.7, 62.9, 60.8, 56.5, 47.9, 44.1, 39.1, 30.2, 27.9, 26.6, 21.3, 17.0. HRMS (ESI) C₃₃¹³CH₃₇N₅O₄ [M+H] calculated 581.2952, found 580.2959. MP (°C) : 74-76.

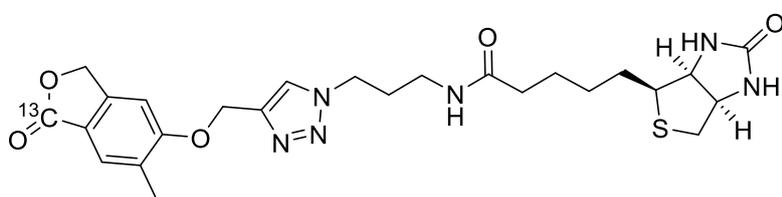
¹³C-(11S)-11-Methyloxy-17-[1-(3-((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-estradiol: [¹³C]-106 (TC 84)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of Ph₂MeSi-COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 134.7 mg of the aryl iodide **100** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2:CH₂Cl₂/MeOH) affording 93.8 mg of [¹³C]-**106** (94% yield, 80.8 mg) in mixture with **100** (13.0mg).

A second purification by silica gel flash chromatography allowed to obtain pure [¹³C]-**106** (51.4mg) as a white solid (54%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.6Hz, *J* = 2.5Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.5Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.3Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.3Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 0.46-0.41 (m, 1H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.1 (¹³C-enriched), 162.9, 155.0, 154.9, 148.3, 139.3, 129.8, 128.2, 127.4, 127.1, 123.6, 117.8, 116.1, 113.7, 104.2, 83.0, 77.4, 70.3, 65.5, 56.5, 49.9, 49.4, 47.9, 47.6, 37.9, 35.4, 33.5, 30.3, 30.2, 28.1, 23.9, 17.0, 15.9. RMS (ESI) C₃₂¹³CH₃₉N₃O₆ [M+Na] calculated 597.2765, found 597.2769. MP (°C) : 158-160.

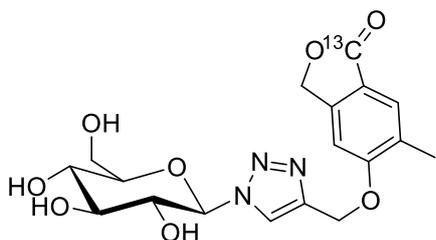
¹³C-N-[3-(4-(((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanyl]-biotinamide: [¹³C]-107** (TC 70)**



In the chamber 1 of the two-chamber system were added successively 36.5 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a

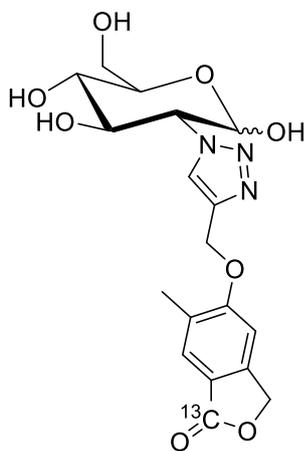
silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 125.7 mg of the aryl iodide **93** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9/1:CH₂Cl₂/MeOH) affording 81.5 mg of [¹³C]-**107** (79% yield, 62.3 mg) in mixture with **93** (19.2 mg). A second purification by silica gel flash chromatography allowed to obtain pure [¹³C]-**107** 46.5 mg as a white solid (60%). ¹H NMR (200 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.31-5.26 (s, 4H), 4.53-4.39 (m, 3H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.27-3.12 (m, 3H), 2.89 (dd, *J* = 12.9Hz, *J* = 4.9Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 12.6Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 5H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 2H). ¹³C NMR (50.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 175.6, 173.2 (¹³C-enriched), 165.2, 162.7, 148.7, 143.7, 130.2, 127.5, 125.1, 118.1, 104.9, 70.5, 62.8, 62.7, 61.0, 56.4, 40.9, 36.9, 36.4, 30.7, 29.2, 28.9, 26.2, 25.2, 17.0. HRMS (ESI) C₂₄¹³CH₃₂N₆O₅ [M+Na] calculated 552.2081, found 552.2094 MP (°C) : 113-115.

¹³C- α -D-1-Desoxy-1[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: [¹³C]-108 (TC 67)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 60.6 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-73 (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 101.4 mg of the aryl iodide **94** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μ l of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.1:CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 81 mg of [¹³C]-108 (87% yield, 54.3 mg) in mixture with **94** (26.7mg). A second reaction with an of [¹³C]-73 (1.25 eq.) allowed to obtain pure [¹³C]-108 as a white solid (90%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.22 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.60 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.29 (br s, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 3H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.4 (¹³C-enriched), 163.1, 149.2, 144.0, 130.3, 127.6, 127.5, 124.5, 118.3, 105.1, 89.4, 80.8, 78.2, 73.6, 70.5, 62.8, 62.1, 17.0. HRMS (ESI) C₁₇¹³CH₂₁N₃O₈ [M+Na] calculated 430.1220, found 430.1231. MP (°C) : 150-155.

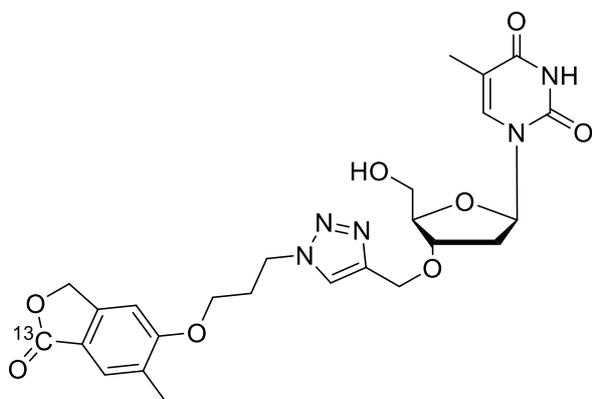
¹³C-D-2-Desoxy-2-[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: [¹³C]-109 (TC 105)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-73 (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 101.4 mg of the aryl iodide **95** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μ l of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2/0.1:CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 69 mg of [¹³C]-109 (80% yield, 49 mg) in mixture with **95** (20mg). A second reaction with an excess of [¹³C]-73 (1.25 eq.) allowed to obtain pure [¹³C]-109 as a white solid (86%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.26 (s, 0.5H), 8.17 (s, 0.5H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.17-5.13 (m, 0.5H), 4.72-4.67 (m, 0.5H), 4.32-4.25 (m, 0.5H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 0.5H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 2H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (¹³C-enriched), 163.3, 149.5, 143.6, 143.3, 130.5,

127.6, 127.0, 124.9, 118.4, 105.4, 96.1, 92.0, 78.1, 75.4, 73.2, 72.4, 72.1, 71.7, 71.0, 69.7, 66.8, 63.0, 62.6, 62.5, 30.7, 17.0. HRMS (ESI) $C_{17}^{13}CH_{21}N_3O_8$ [M+Na] calculated 431.1254, found 431.1264. MP (°C) : 167-169.

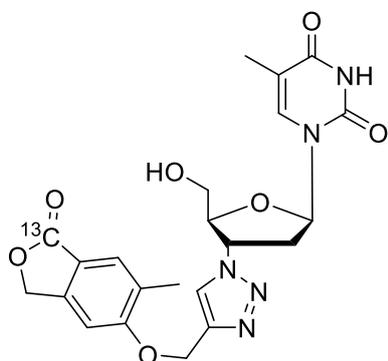
^{13}C -3'-O-[1-(3-((6-Methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-thymidine: [^{13}C]-110 (TC 90)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of $Ph_2MeSi-^{13}COOH$ [^{13}C]-73 (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 125.4 mg of the aryl iodide **96** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of $Pd(dba)_2$ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the

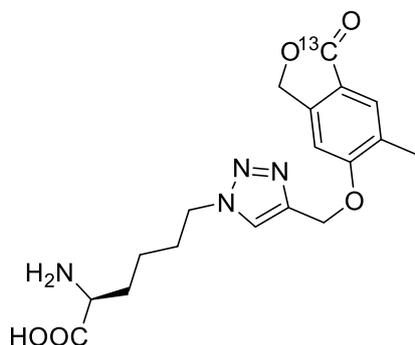
two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 μ l of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3:EtOAc/MeOH) affording 93.8 mg of [^{13}C]-110 (83% yield, 65.6 mg) in mixture with **96** (14.2mg). A second purification by silica gel flash chromatography allowed to obtain pure [^{13}C]-110 (46.1 mg) as a white solid (58%). 1H NMR (400 MHz, MeOD/ $CDCl_3$) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.69-4.62 (m, 5H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.8Hz, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8Hz, J = 3.3Hz, 1H), 3.72 (dd, J =11.8Hz, J = 3.3Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.24 (br s, 1H). ^{13}C NMR (100.2 MHz, MeOD/ $CDCl_3$) δ (ppm) 173.2 (^{13}C -enriched), 165.8, 163.0, 151.7, 148.8, 145.4, 137.4, 129.8, 127.3, 124.6, 117.8, 111.6, 104.3, 86.0, 85.9, 80.3, 70.5, 65.8, 63.1, 62.7, 48.1, 38.2, 30.4, 17.0, 12.6. HRMS (ESI) $C_{24}^{13}CH_{29}N_5O_8$ [M+Na] calculated 551.1942, found 551.1945. MP (°C) : 118-120.

¹³C-3'-Desoxy-3'-[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-thymidine : [¹³C]-111 (TC 68)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 35.6 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 114 mg of the aryl iodide **96** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3:EtOAc/MeOH) affording 76 mg of [¹³C]-**111** (79% yield, 55.5 mg) in mixture with **96** (23.5mg). A second reaction with an excess of [¹³C]-**73** (1.25 eq.) allowed to obtain pure [¹³C]-**111** as a white solide (90%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.48 (t, *J*= 6.5Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.93 (dd, *J*= 12.3Hz, *J*= 2.8Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*= 12.3Hz, *J*= 2.8Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). ¹³C NMR (100.2 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm) 173.3 (¹³C-enriched), 166.0, 162.9, 151.9, 149.0, 144.3, 137.7, 130.2, 127.6, 124.8, 118.3, 117.9, 111.8, 105.0, 86.5, 70.7, 62.8, 61.9, 60.9, 39.1, 17.0, 12.6. HRMS (ESI) C₂₁¹³CH₂₃N₅O₇ [M+Na] calculated 492.1489, found 492.1505. MP (°C) : 152-154.

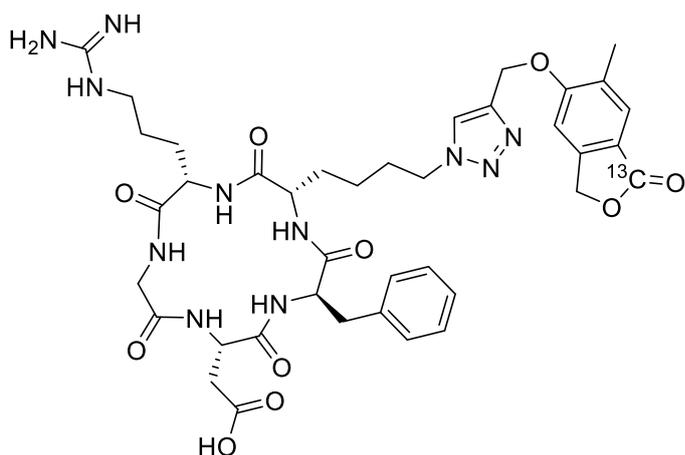
¹³C-(S)-2-Amino-6-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexanoic acid: [¹³C]-112 (TC 88)



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 36.5 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.15 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 94.9 mg of the aryl iodide **97** (0.2 mmol, 1eq), 11.5 mg of Pd(dba)₂ (0.02mmol, 10 mol%), 11.5 mg of xantphos (0.02 mmol, 10 mol%) and 44.9 mg of DABCO (0.4mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 15 µl of a solution of TBAF (1M in THF, 0.015 mmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (97/3/0.3:EtOAc/MeOH/H₂O) affording 50 mg of [¹³C]-**112** (80% yield, 45 mg) in mixture with **97** (5mg).

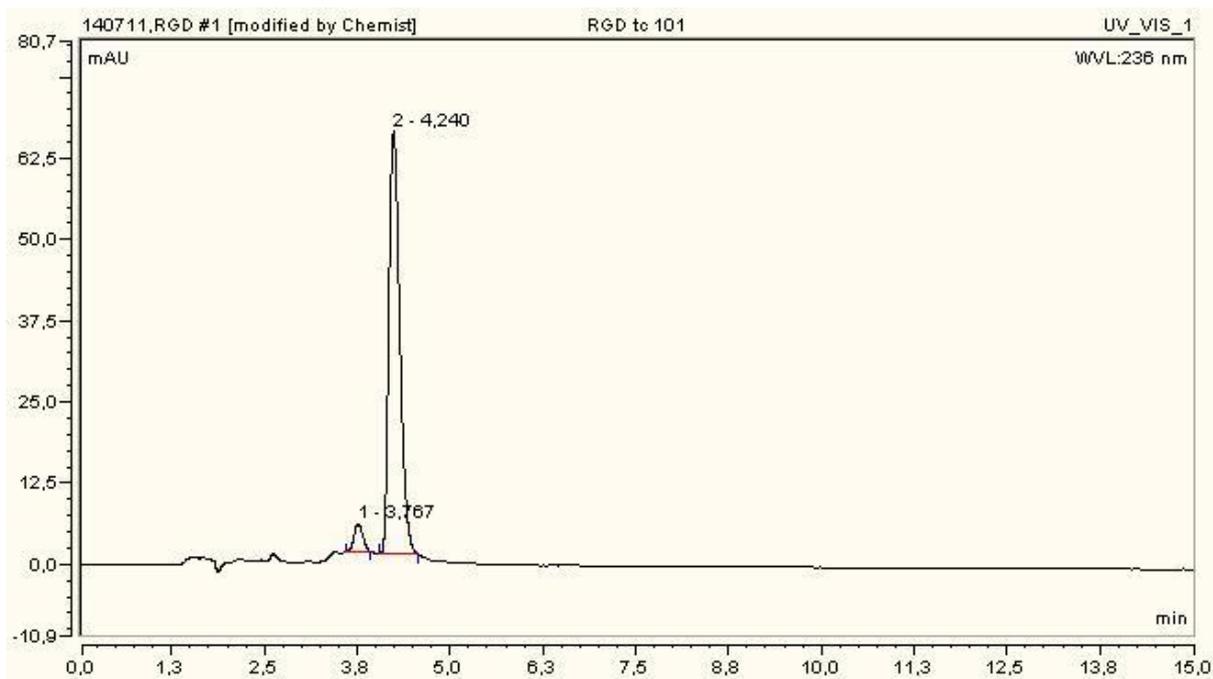
A second reaction with an excess of [¹³C]-**73** (1.25 eq.) allowed to obtain pure [¹³C]-**112** as a white solide (70%). ¹H NMR (400 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.0Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H). ¹³C NMR (100.2 MHz, D₂O/MeOD) δ (ppm) 175.0, 174.7 (¹³C-enriched), 163.2, 149.7, 144.2, 130.2, 127.4, 125.9, 117.7, 105.4, 71.5, 62.8, 55.8, 51.2, 31.3, 30.6, 23.0, 16.8. HRMS (ESI) C₁₇¹³CH₂₂N₄O₅ [M+Na] calculated 398.1516, found 398.1514 MP (°C) : 181-183.

¹³C-Cyclo-RGD-[2-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-yl]: [¹³C]-113** (TC 101)**

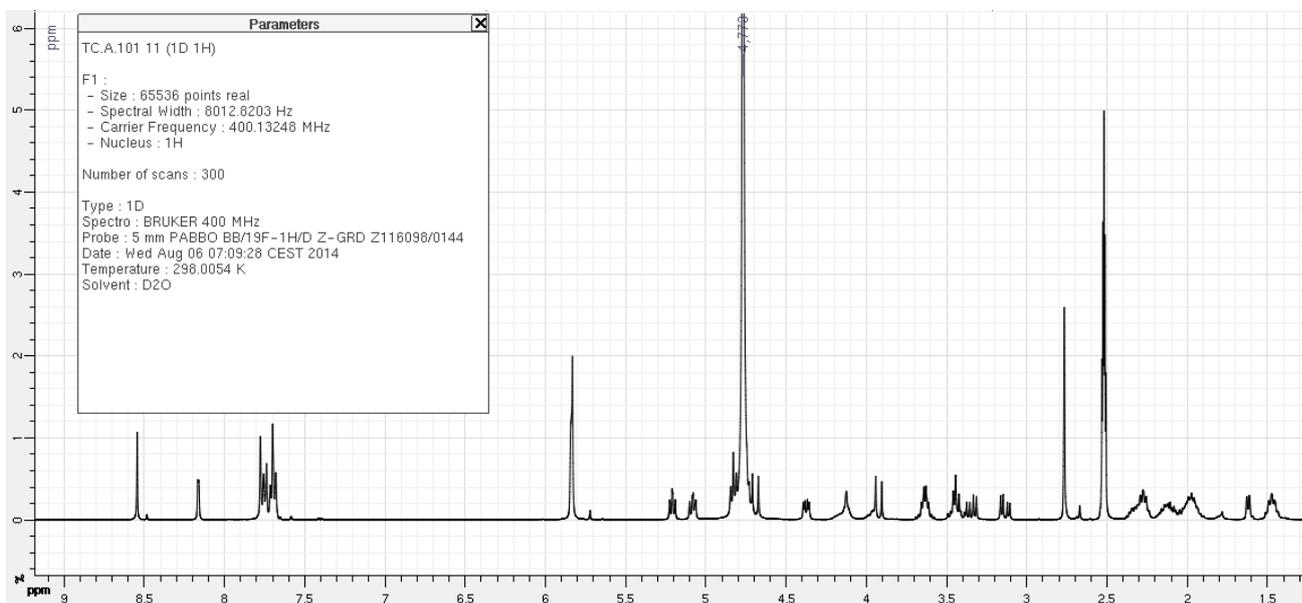


In the chamber 1 of the two-chamber system were added 9.1 mg of Ph₂MeSi-¹³COOH [¹³C]-**73** (0.0375 mmol, 1 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively 46.6 mg of the aryl iodide **98** (0.05 mmol, 1eq), 5.7 mg of Pd(dba)₂ (0.01mmol, 20 mol%), 5.7 mg of xantphos (0.01 mmol, 20 mol%) and 11.2 mg of DABCO (0.1mmol, 2eq.). The chamber 2 was sealed with a screwcap

fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 2 ml of dry THF in each chamber and 0.25 ml of water in the chamber **1** were added by syringe through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 3.8 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 3.8 μmol, 10 mol%) were added through the silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (8/2:CH₂Cl₂/MeOH, then 6/4/0.6 CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) affording 38.2 mg of a white solid containing [¹³C]-**113** in mixture other unidentified products. A portion (10 mg) was purified by preparative-HPLC (Luna C18, 10μm, 10*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: gradient from 2 3 10/90 to 75/25 (0-20 min) then gradient to 90/10 (20-24 min), 5 mL/min, t_r = 11.76 min) Compound28* 1 affording 6.0 mg of pure 28* as a white solid (19% i.e. 73% corrected yield). ¹H NMR (400 MHz, MeOD/CDCl₃) δ (ppm)) (next). HRMS (ESI) C₃₈¹³CH₄₉N₁₁O₁₀ [M+H] calculated 832.8804, found 832.8816. The sample purity was checked by analytical HPLC (Jupiter proteo 90A, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 30/70 isocratic (12 min), 1.5 mL/min, t_{Compound28*} = 4.24 min).



A	B	C	D	E	F	G	H	I
No.	Peakname	Ret. Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel. Area %	Resolution
1	n.a.	3,767	0,5960	n.a.	BMB*	4,362	5,11	1,93
2	n.a.	4,240	11,0647	n.a.	BMB*	64,981	94,89	n.a.
Total:			11,6606	0,0000		69,343	100,00	



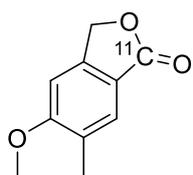
VII) Réaction de [¹¹C]-carbonylations

1) Méthodes générales pour les réactions de [¹¹C]-carbonylation.

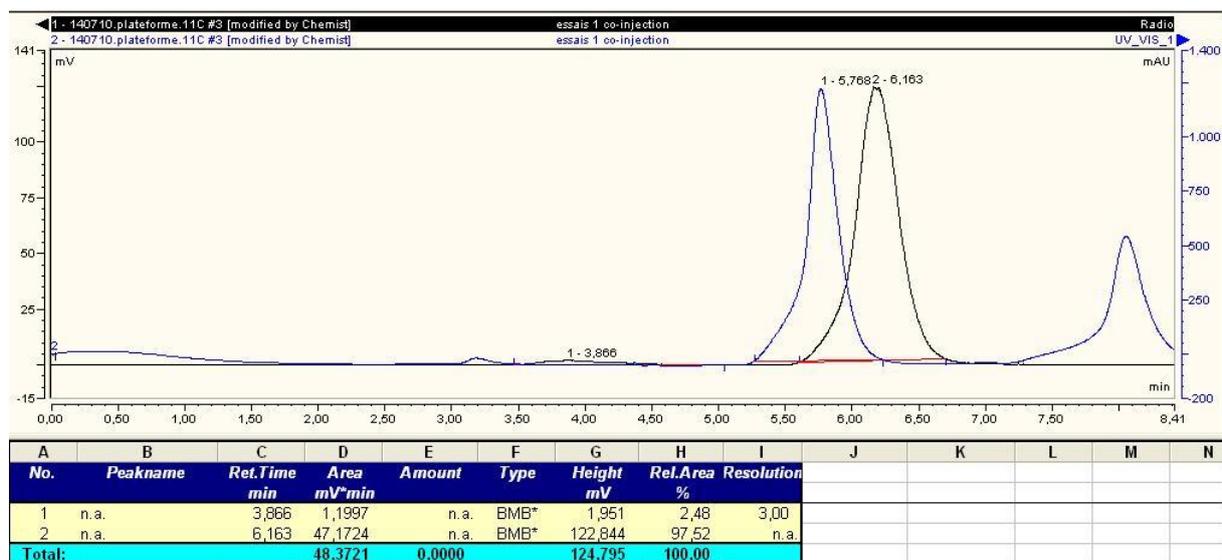
[¹¹C]Carbon dioxide was produced by the ¹⁴N(p,α)¹¹C nuclear reaction using a nitrogen gas target (containing 1% oxygen) pressurised to 150 psi and bombarded with 16 MeV protons using the General Electric Medical Systems PETtrace 200 cyclotron. Typically, the irradiation time was 30 minutes using a 40 μA beam current. After irradiation, [¹¹C]carbon dioxide was trapped and concentrated on 4 Å molecular sieves. The trapped [¹¹C]CO₂ was released from molecular sieves in a stream of Helium (30 ml/min) by heating them to 350°C. [¹¹C]CO₂ was reduced on-line to [¹¹C]carbon monoxide after passing through a quartz tube filled with Molybdenum powder heated to 850°C. The produced [¹¹C]carbon monoxide was transferred in our system set-up with a Helium flow (25 ml/min), where it was condensed on a silica gel trap at -196°C. After complete entrapment, the trap was heated in order to release the ¹¹CO into a vial (4 ml) containing the coupling reagents (aryl halide 0.02mmol, Pd(dba)₂ 10%mol and xantphos 10%mol dissolved in the desired solvent) crimped with a microwave cap and previously depressurised with a syringe (30 ml). The ¹¹CO trap was flush to the vial with a helium low-flow. The vial was heated at 70°C for 5 min, after which the vial was cooled to room temperature. The radioactivity was measured before and after the vial was flushed three time with air. Trapping efficiency was calculated from the percentage radioactivity remaining in the reaction mixture after nitrogen purge. The radiochemical purity (RCP) was established by analytical radio-HPLC¹⁸⁸. Analytical HPLC was performed using a P680 HPLC pump from Dionex equipped with a 20 μl injection loop connected in series with a reversed-phase HPLC column, a variable wavelength UV detector from Dionex (UVD 170U), and a sodium iodide radiodetector of in-house design. Radiochemical yield (RCY) was determined using the product peak area percentage corrected by the trapping efficiency.

¹⁸⁸ K. Dahl, M. Schou, N. Amini, C. Halldin, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1228–1231.

2) 5-Methoxy-6-methylisobenzofuran-1(3H)-one-1-¹¹C: [¹¹C]-91



In a glovebox under argon, all solid reagents were added in an oven-dried disposable 4 ml vial (chromacol): Pd(dba)₂ (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), Xantphos (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), DABCO (4.5 mg, 4 μmol, 2 eq.) and **90** (5.6 mg, 20 μmol, 1 eq.) then dissolved in anhydrous THF (1 ml). The vial was crimped with a microwave cap. The ¹¹CO was introduced to the sealed reaction vessel containing the coupling reagents following the general procedure. The vial was stirred at 70°C for 5 min, after which the crude reaction mixture was cooled to r.t. The radioactivity was measured before and after the nitrogen purge of the vial, therefore the CO trapping was 930 MBq. The radiochemical purity (RCP) was established by analytical radio-HPLC using a reverse phase column (luna 3u C8 100A) eluted with ACN and 70mM NaH₂PO₄ (60/40) at a flow rate of 0.5ml/min.

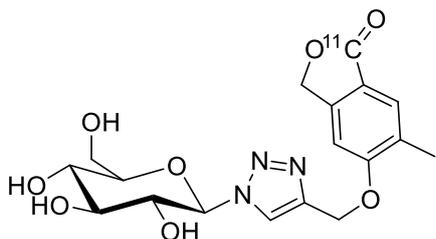


Analytical HPLC chromatogram [¹¹C]-91

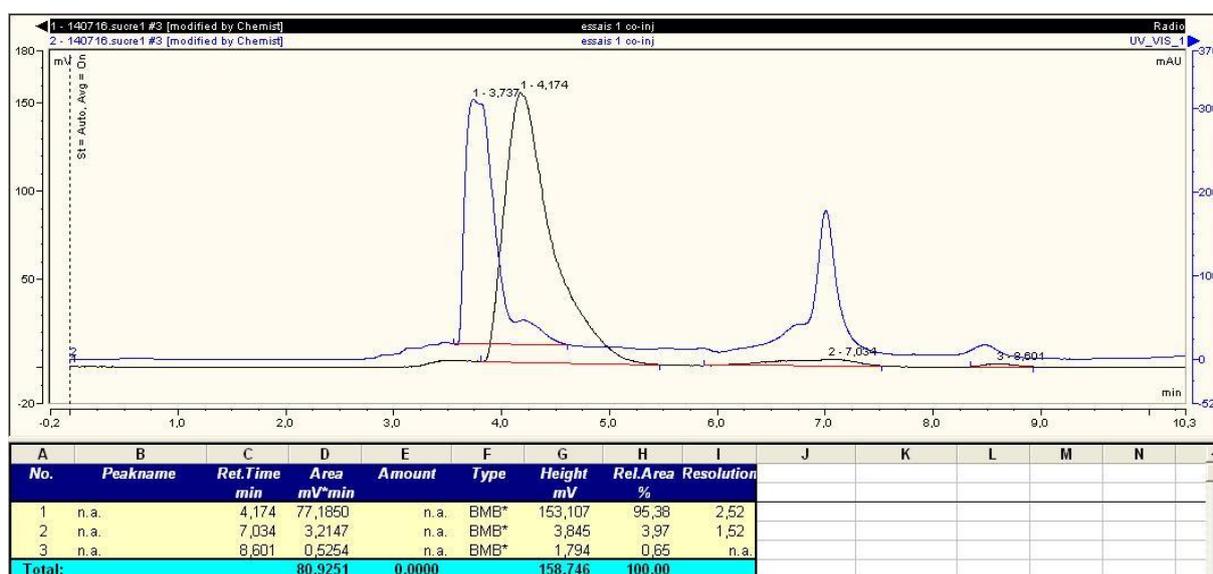
The reaction was run three times:

Run	Trapping (%)	RCP (%)	RCY (%)
1	91	>99	91
2	96	98	94
3	95	>99	95

3) ^{11}C - α -D-1-Desoxy-1[4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole-1-yl]-glucopyranose: [^{11}C]-108



In a glovebox under argon, all solid reagents were added in an oven-dried disposable 4 ml vial (chromacol): Pd(dba)₂ (1.2 mg, 2 μmol , 10%mol), Xantphos (1.2 mg, 2 μmol , 10%mol), DABCO (4.5 mg, 4 μmol , 2 eq.) and **94** (10.2 mg, 20 μmol , 1 eq.) then dissolved in a THF/H₂O (7/1) mixture (1 ml). The vial was crimped with a microwave cap. The ^{11}C O was introduced to the sealed reaction vessel containing the coupling reagents. The vial was stirred at 90°C for 5 min, after which the crude reaction mixture was cooled to r.t. The radioactivity was measured before and after the nitrogen purge of the vial, therefore the CO trapping was 1013 MBq. The radiochemical purity (RCP) was established by analytical radio-HPLC using a reverse phase column (luna 3u C8 100A) eluted with ACN and 70mM NaH₂PO₄ (30/70) at a flow rate of 0.5ml/min.

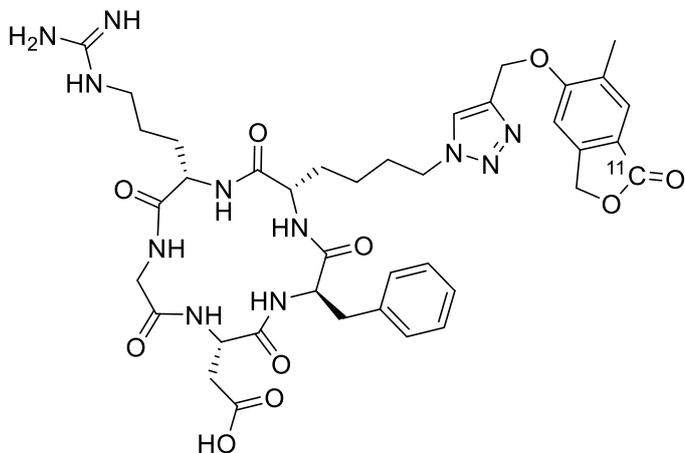


Analytical HPLC chromatogram [^{11}C]-108

The reaction was run three times:

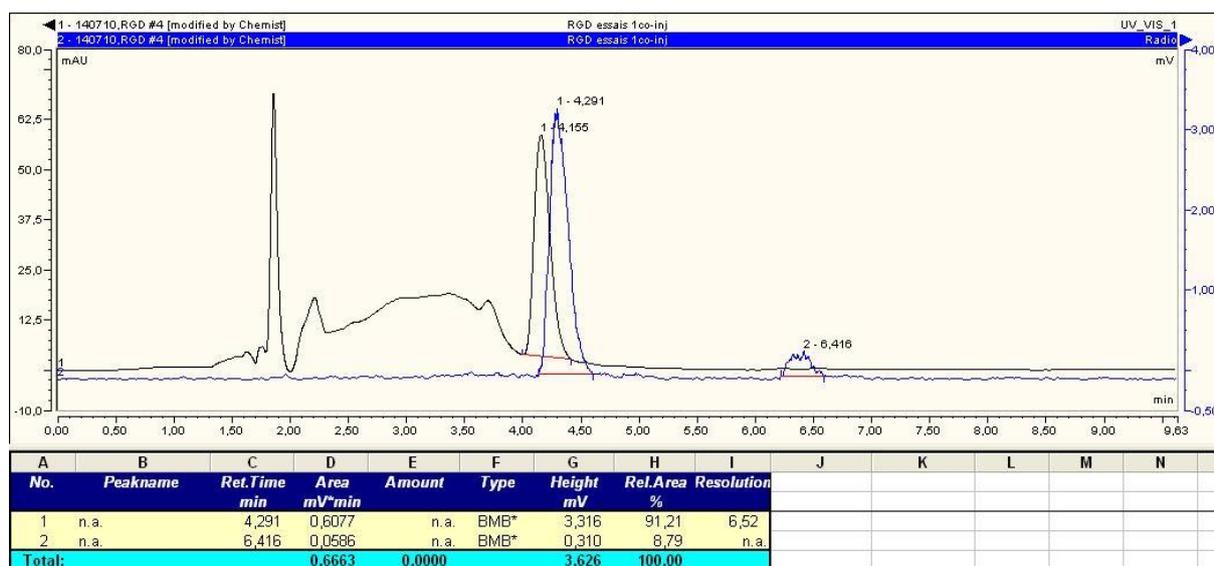
Run	Trapping (%)	RCP (%)	RCY (%)
1 (70°C)	74	80	60
2 (90°C)	85	95	81
3 (90°C)	>99	>91	91
4 (90°C)	63	86	54

4) ^{11}C -Cyclo-RGD-[2-(4-(((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-yl]: [^{11}C]-113



In a glovebox under argon, all solid reagents were added in an oven-dried disposable 4 ml vial (chromacol) : Pd(dba)₂ (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), Xantphos (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), DABCO (4.5 mg, 4 μmol, 2 eq.) and **98** (18.6 mg, 20 μmol, 1 equiv.) then dissolved in a THF/H₂O (7/1) mixture (1 ml). The vial was crimped with a microwave cap. The ^{11}C CO was introduced to the sealed reaction vessel containing the coupling reagents. The vial was stirred at 90°C for 5 min, after which the crude reaction mixture was cooled to r.t. The radioactivity was measured before and after the nitrogen purge

of the vial, therefore the CO trapping was 762 MBq. The radiochemical purity (RCP) was established by analytical radio-HPLC using a reverse phase column (jupiter proteo 90A) eluted with ACN, water and TFA (30/70/1) at a flow rate of 1.5ml/min.

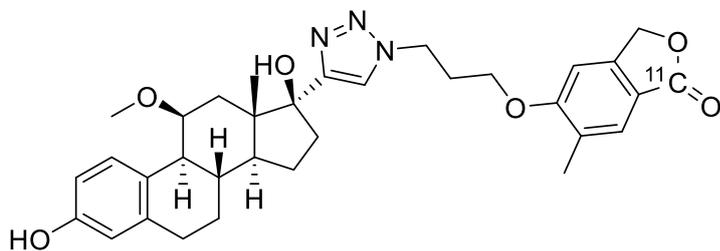


Analytical HPLC chromatogram [^{11}C]-113

The reaction was run three times:

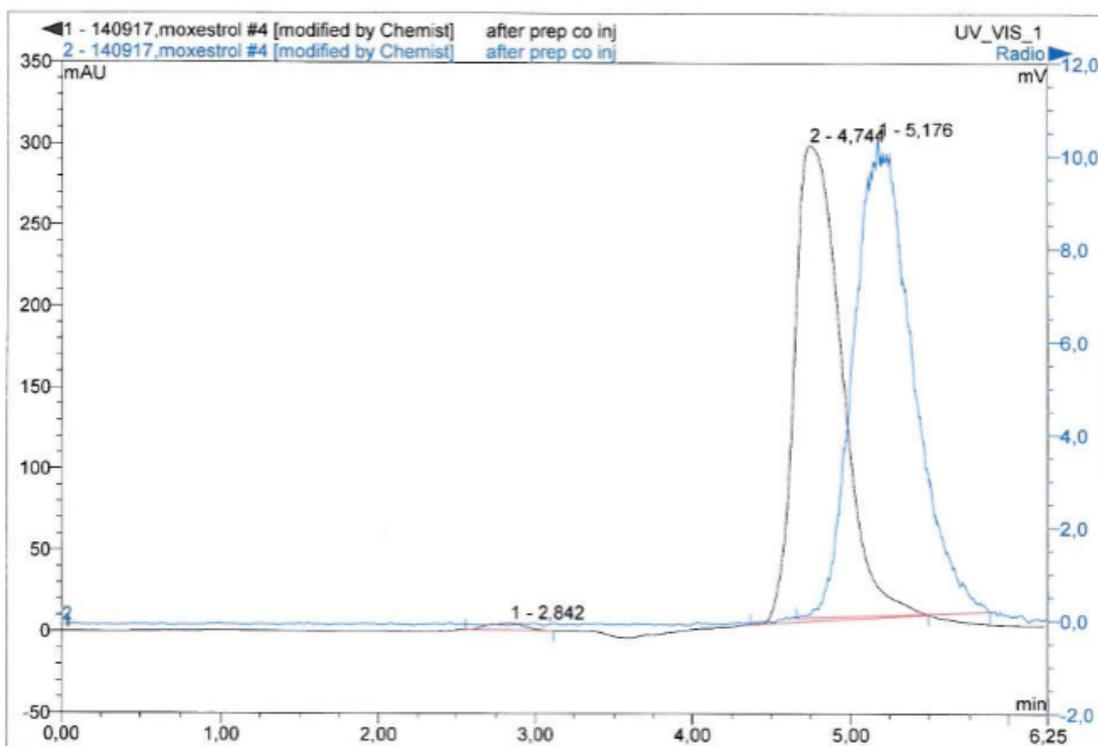
Run	Trapping (%)	RCP (%)	RCY (%)
1	65	44	29
2	75	80	60
3	60	91	55

5) ^{11}C -11S)-11-Methoxy-17-[1-(3-((6-methyl-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)oxy)propyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl]-estradiol: [^{11}C]-106



In a glovebox under argon, all solid reagents were added in an oven-dried disposable 4 ml vial (chromacol): Pd(dba)₂ (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), Xantphos (1.2 mg, 2 μmol, 10%mol), DABCO (4.5 mg, 4 μmol, 2 eq.) and **100** (13.5 mg, 20 μmol, 1 eq.) then dissolved in a THF (1 ml). The vial was

crimped with a microwave cap. The ^{11}CO was introduced to the sealed reaction vessel containing the coupling reagents. The vial was stirred at 90°C for 5 min, after which the crude reaction mixture was cooled to r.t. Semi-preparative HPLC purification was performed on a reversed-phase column (luna C18, 10u, 60*21.20) eluted with isocratic mobile phase consisting of ACN and 70mM NaH₂PO₄ (30/70) at a flow rate of 6 ml/min to isolate 740 MBq of [^{11}C]-21 (t_r = 4 min) with a RCP 99.9%. The radiochemical purity (RCP) was established by analytical radio-HPLC using a reverse phase column (Luna 3u C8100A) eluted with ACN and 70mM NaH₂PO₄ (60/40) at a flow rate of 0.5ml/min.

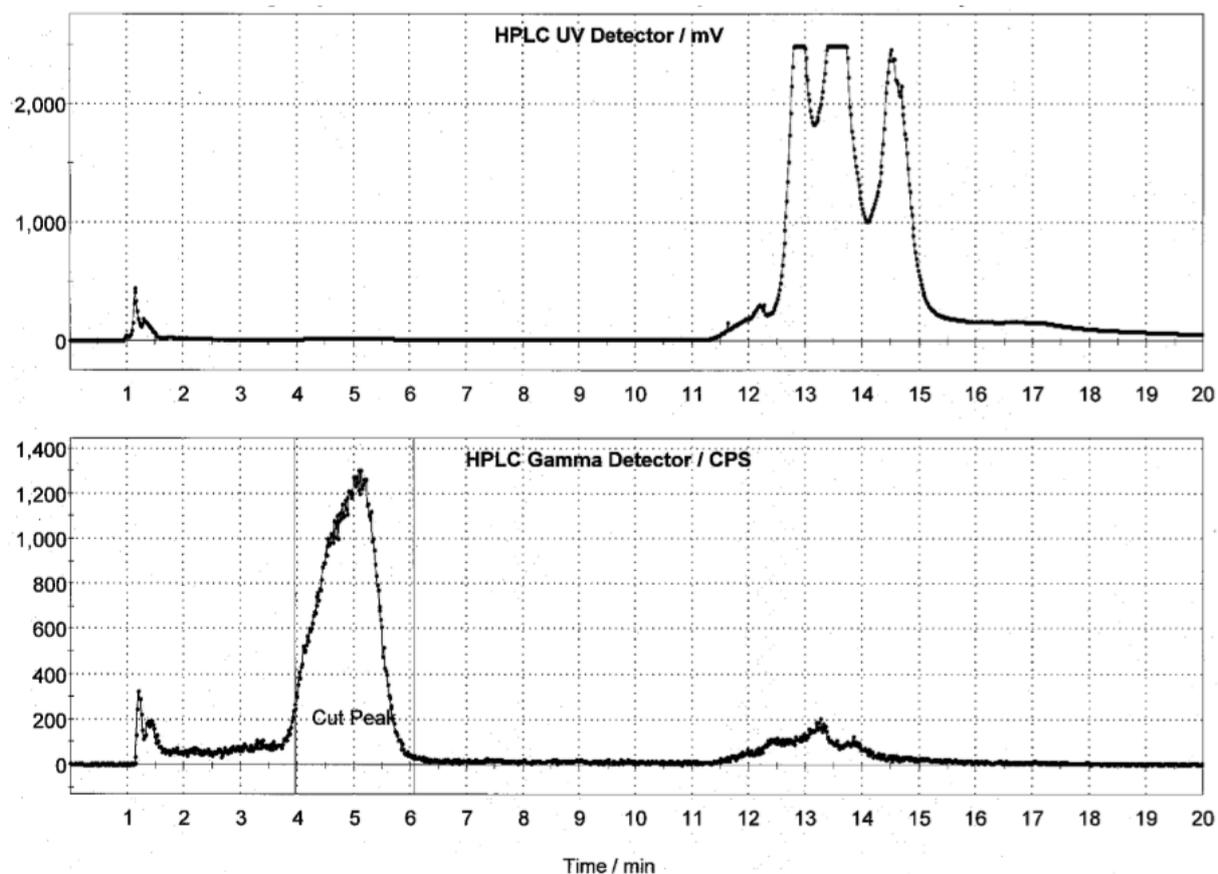


No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mV	Area mV*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	5.18	n.a.	10,254	4,447	100,00	n.a.	BMB*
Total:			10,254	4,447	100,00	0,000	

Analytical HPLC chromatogram [^{11}C]-106

The reaction was run three times:

Run	Trapping (%)	RCP (%)	RCY (%)
1	80	99	80
2	93	99	93
3	75	99	75



Preparative HPLC chromatogram [^{11}C]-106

VIII) Etudes *in vivo*.

1) Expériences MicroTEP chez le rat.

The studies were performed according to the Danish Animal Experimentation Act and the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other purposes (ETS No. 123). The animal protocols were approved by the board of the Institute of Clinical Medicine at Aarhus University according to the license for the use of experimental animals issued by the Danish Ministry of Food.

Female Lewis rats (240 – 310 gram) were microPET scanned (nanoScan PET/MRI from Mediso; PET center Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark) for 90 min with dynamic recording under isoflurane anesthesia after tail vein injection of between 30 and 35 MBq [^{11}C]-106). 26 acquisitions : 0, 15s, 30s, 45s, 1min, 1min15s, 1min30s, 1min45s, 2min, 2min30s, 3min, 3min30, 4min, 5min, 6min, 8min, 10min, 15min, 20min, 25min, 30min, 40min, 50min, 60min, 1h10min, 1h20min.

2) Analyse des métabolites plasmiqes chez le Rat.

After tail vein injection of 30-35 MBq of [^{11}C]-**106** to a female Lewis rats (240 – 310 gram). The arterial input blood was sampled (0.5 mL) from the femoral artery at 5, 12, 20, 30 and 40 minutes and the radioactivity concentrations of the ^{11}C -metabolites in plasma were measured by radioHPLC (using a reverse phase column (Luna 3u C8100A) eluted with ACN and 70mM NaH_2PO_4 (60/40) at a flow rate of 0.5ml/min).

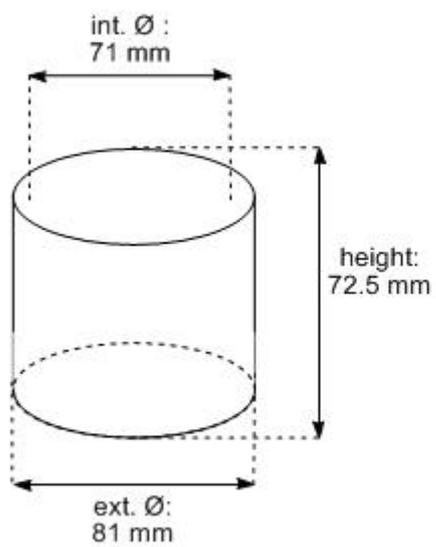
Vers une fonctionnalisation de la plateforme par la
catalyse à l'or

I) Méthodes générales

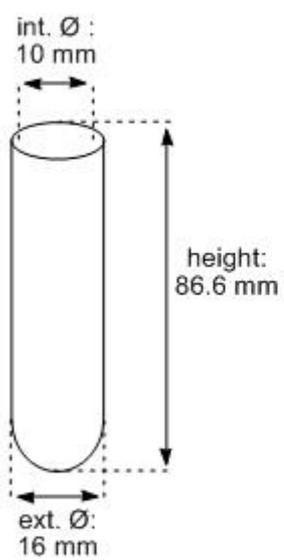


Blue light irradiation

Photochemical system



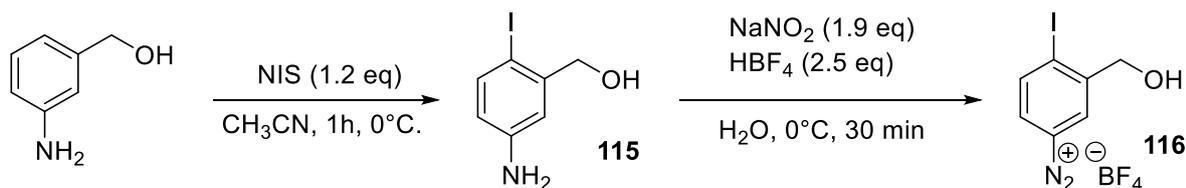
Reaction tube



1) Préparation des sels d'aryldiazonium

Aryl diazonium salts were synthesized according to previous literature reports.¹⁸⁹ The aniline (10 mmol, 1eq) was added to 6 mL of a 1:1 mixture of a solution of fluoroboric acid (50% w/w in H₂O) and distilled water at 0°C. Then, an ice-cold solution of sodium nitrite (704 mg, 10.2 mmol, 1.02 eq) in distilled water (3mL) was added. After stirring for 30 min at 0°C., the precipitate was collected on a Hirsch funnel and washed three times with 1-2 mL of ice-cold distilled water. The solid was dissolved in acetone and precipitated by slow addition of diethyl ether to the solution. The mixture was triturated, the supernatant was removed and this procedure was repeated two times. Aryldiazonium salts were obtained as white crystalline solids with yields ranging from 65% to 92%.

2) Préparation du tétrafluoroborate de 3-(hydroxyméthyl)-4-iodobenzénediazonium **116**

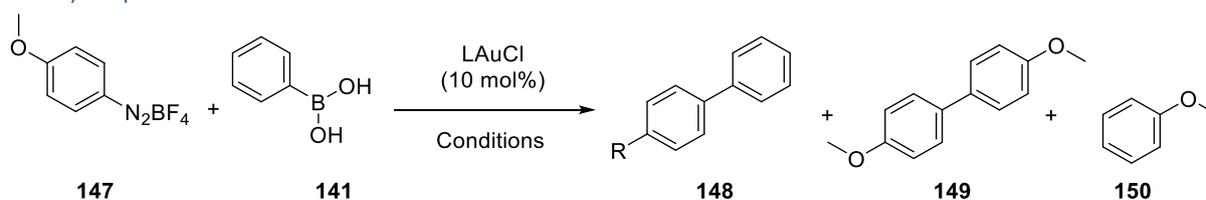


3-Aminobenzylalcohol (1.23g, 10 mmol, 1eq) was dissolved in 30 mL of CH₃CN and stirred at 0°C. A solution of N-iodosuccinimide (2.7g, 12 mmol, 1.2eq), in 30 mL of CH₃CN was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (60 mL). The mixture was extracted three times with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed four times (4 x 20 mL) with an aqueous solution of HCl (2.5M). The acid aqueous layer was collected and solid NaOH was added until reaching pH 11. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give 2.5 g of **115** as a white power (10 mmol, 100%).

Compound **115** (1.0 g, 4 mmol, 1eq) was added to a 1:1 mixture of aqueous tetrafluoroboric acid (1.25 mL, 10 mmol, 2.5eq, 50% w/w) and water (1.25 mL) at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C and a solution of sodium nitrite (524 mg, 7.6 mmol, 1.9eq) in H₂O (1.1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and the resulting solid was filtered off using a sintered-glass filter. The solid was recrystallized from acetone and ice-cold diethyl ether to give 791 mg of **116** (2.27mmol, 57%) as a brown solid.

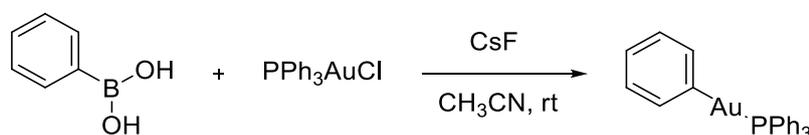
¹⁸⁹ Broxton, T. J.; Bunnett, J. F.; Paik, C. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 643

3) Optimisation des conditions.



In a tube were added 30.5 mg of phenylboronic acid **141** (250 μmol , 1 eq), the diazonium salt **147**, the gold complex (25 μmol , 10 mol%), the base (0.5 to 2.0 eq) and the photosensitizer if needed. The tube was sealed, purged three times with argon, and placed inside the turned-off photochemical reactor. CH_3CN (2 mL) was added and the blue light irradiation was turned on. The reaction mixture was stirred at 30°C (controlled by a thermometer) under blue light irradiation for 16h. The **147/148/149/150** ratios were determined by analysis of the ^1H NMR of the crude mixture.

4) Préparation de PPh_3AuPh



In a vial was added PPh_3AuCl (49.5 mg, 0.1 mmol, 1 eq), dried CsF (30.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq) and phenylboronic acid (12.2 mg, 0.1 mmol, 1 eq). The vial was purged three times with argon and ACN (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min. The solvent was removed under reduced pressure. Benzene (2 mL) was added to the residue and the mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was evaporated under reduced pressure and triturated with pentane to precipitate the product. The resulting white suspension was evaporated under reduced pressure to give 53 mg of PPh_3AuPh (0.1 mmol, 100%) as a white solid. ^1H -NMR spectrum was in accordance to the data previously reported.¹⁹⁰

5) Conditions de couplage catalysé à l'or.

Conditions with the acridinium as photosensitizer (A):

In a tube were added the boronic acid (250 μmol , 1 eq), the diazonium salt (375 μmol , 1.5 eq), 12.4 mg of PPh_3AuCl (25 μmol , 10 mol%), 4.0 mg of 9-mesityl-10-acridinium tetrafluoroborate (10 μmol , 4 mol%) and 40.0 mg of dried CsF (263 μmol , 1.05 eq). The tube was sealed, purged three times with argon, and placed inside the turned-off photochemical reactor. CH_3CN (2 mL) was added and the blue light irradiation was turned on. The reaction mixture was stirred at 30°C (controlled by a thermometer) under blue light irradiation for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

Conditions with of $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ as photosensitizer (R):

In a tube were added the boronic acid (250 μmol , 1 eq), the diazonium salt (375 μmol , 1.5 eq), 12.4 mg of PPh_3AuCl (25 μmol , 10 mol%), 4.3 mg of $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (5 μmol , 2 mol%) and 40.0 mg of dried CsF (263 μmol , 1.05 eq). The tube was sealed, purged three times with argon, and placed inside the turned-off photochemical reactor. CH_3CN (2 mL) was added and the blue light irradiation was

¹⁹⁰ Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. J. *Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 592.

turned on. The reaction mixture was stirred at 30°C (controlled by a thermometer) under blue light irradiation for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

Conditions in the dark (D):

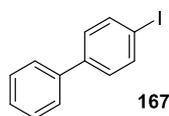
In a tube were added the boronic acid (250 μmol , 1 eq), the diazonium salt (375 μmol , 1.5 eq), 12.4 mg of PPh_3AuCl (25 μmol , 10 mol%) and 40.0 mg of dried CsF (263 μmol , 1.05 eq). The tube was sealed, purged three times with argon, fully covered by an aluminum foil and placed inside the turned-off photochemical reactor. CH_3CN (2 mL) was added and the blue light irradiation was turned on. The reaction mixture was stirred at 30°C (controlled by a thermometer) under blue light irradiation for 16h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

6) Carbonylation de **169** (TC 372).

In the chamber 1 of the two-chamber system were added $\text{Ph}_2\text{MeSi-}^{13}\text{COOH}$ [^{13}C]-**73** (28.5 mg, 0.117 mmol, 1 eq). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively the aryl iodide **169** (40 mg, 0.129 mmol, 1.1 eq), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.7 mg, 11.7 μmol , 10 mol%), xantphos (6.8 mg, 11.7 μmol , 10 mol%), DABCO (28.9 mg, 0.257 mmol, 2 eq). The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 1 mL of dry THF was added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 12 μL of a solution of TBAF (1M in THF, 12 μmol , 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hour. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (60/40:cyclohexane/diethyl ether) affording 22 mg of **171** (0.104 mmol, 90%) as a white solid.

7) Synthèse de **167** et **169** dans les conditions de Shi :

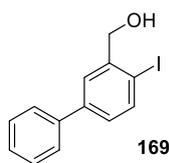
4-Iodo-1,1'-biphenyl **167** (TC 406)



$\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{TA})\text{OTf}$ (prepared according to a previously described procedure)¹⁹¹ (14.8 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), 2,2'-bipyridyl (12.4 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), sodium carbonate (84.8 mg, 0.8 mmol, 2 eq) and phenyl boronic acid **141** (48.8 mg, 0.4 mmol, 1 eq) were added to 0.8 mL of freshly distilled acetonitrile in a 1 mL-dram vial. To this solution was added the 4-iodoaryldiazonium salt (0.48 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred under room temp for 10 hrs. Upon reaction completion, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane) affording 16 mg of **167** (0.057 mmol, 14%) as a white solid.

¹⁹¹ Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100.

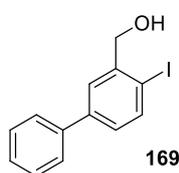
2-Iodo-5-phenylbenzylalcohol 169 (TC 405)



Ph₃PAu(TA)OTf (14.8 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), 2,2'-bipyridyl (12.4 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), sodium carbonate (84.8 mg, 0.8 mmol, 2 eq) and phenyl boronic acid **141** (48.8 mg, 0.4 mmol, 1 eq) were added to 0.8 mL of freshly distilled acetonitrile in a 1 mL-dram vial. To this solution was added the diazonium salt **116** (167 mg, 0.48 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred under room temp for 10 hrs. Upon reaction completion, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording 12 mg of **169** (0.039 mmol, 10%) as a white solid.

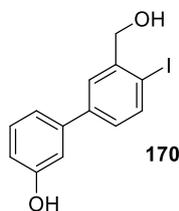
8) Synthèse de **169** et **170** dans les conditions de Felpin :

2-Iodo-5-phenylbenzylalcohol 169 (TC 426)



To a solution of the diazonium salt **116** (125 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) in MeOH (4.8 mL) were added phenyl boronic acid **141** (36 mg, 0.3 mmol, 1eq) and 5% w/w Pd(0)/BaCO₃ (3.2 mg, 0.5 mol%). The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane) affording 5.5 mg of **169** (0.018 mmol, 6 %) as a white solid.

3'-(Hydroxymethyl)-4'-iodo-1,1'-biphenyl-3-ol 170 (TC 422)



To a solution of the diazonium salt **116** (125 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) in MeOH (4.8 mL) were added 3-hydroxyphenyl boronic acid (41 mg, 0.3 mmol, 1eq) and 5% w/w Pd(0)/BaCO₃ (3.2 mg, 0.5 mol%). The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (cyclohexane) affording 15 mg of **170** (0.046 mmol, 15 %) as a white solid.

9) Suivie par ^1H -RMN de la synthèse du 4-nitro-1,1'-biphenyl (**3b**) (TC 406)

In a tube were added 30.5 mg of phenyl boronic acid **141** (250 μmol , 1 eq), 88.8 mg of 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate **151** (375 μmol , 1.5 eq), 12.4 mg of PPh_3AuCl (25 μmol , 10 mol%), 40.0 mg of dried CsF (263 μmol , 1.05 eq) and 14 mg of 1,3,5-trimethoxybenzene (83 μmol , 0.33 eq) as internal standard. 4.3 mg of $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (5 μmol , 2 mol%) were also added for the reaction performed under blue light irradiation. The tube was sealed and purged three times with nitrogen, and placed inside the turned-off photochemical reactor. CH_3CN (2 mL) was added and the blue light irradiation was turned on. The reaction mixture was stirred at 30°C (controlled by a thermometer) under blue light irradiation (blue line) or under the dark (covered by an aluminium foil, orange line). The yields of 4-nitro-1,1'-biphenyl (**152**) were determined by analysis of the ^1H -NMR spectra of aliquots of the reaction mixture (protected from light, diluted in CDCl_3 , 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard,).

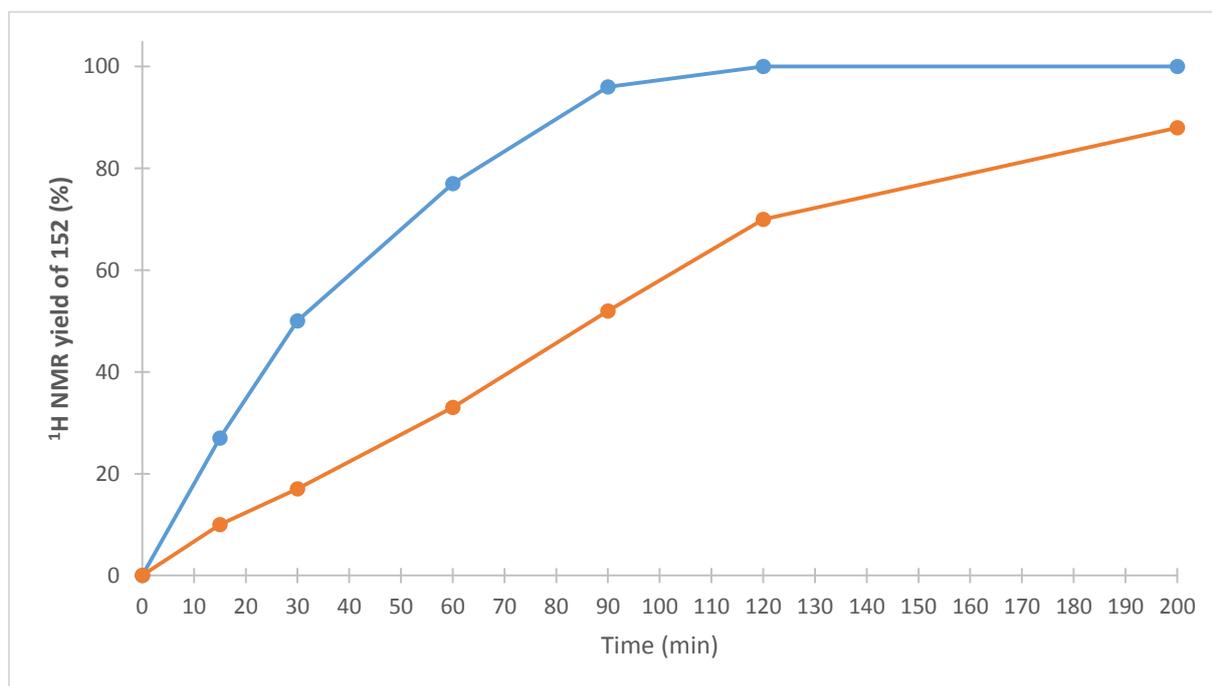
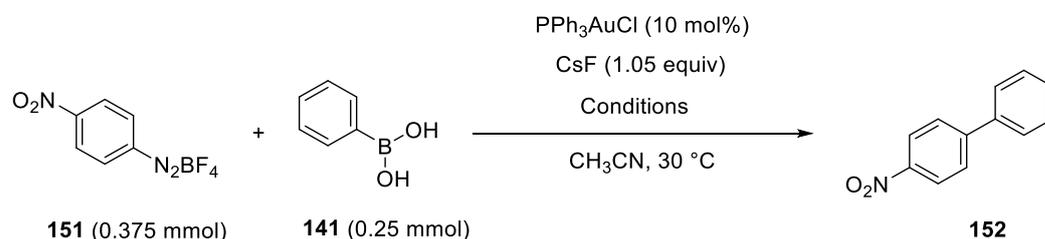


Figure 1: Evolution in time of the ^1H NMR yield of **152** in the dark (orange line) or under blue LEDs irradiation in combination with $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (blue line).

10) Détermination du rendement quantique (ϕ).

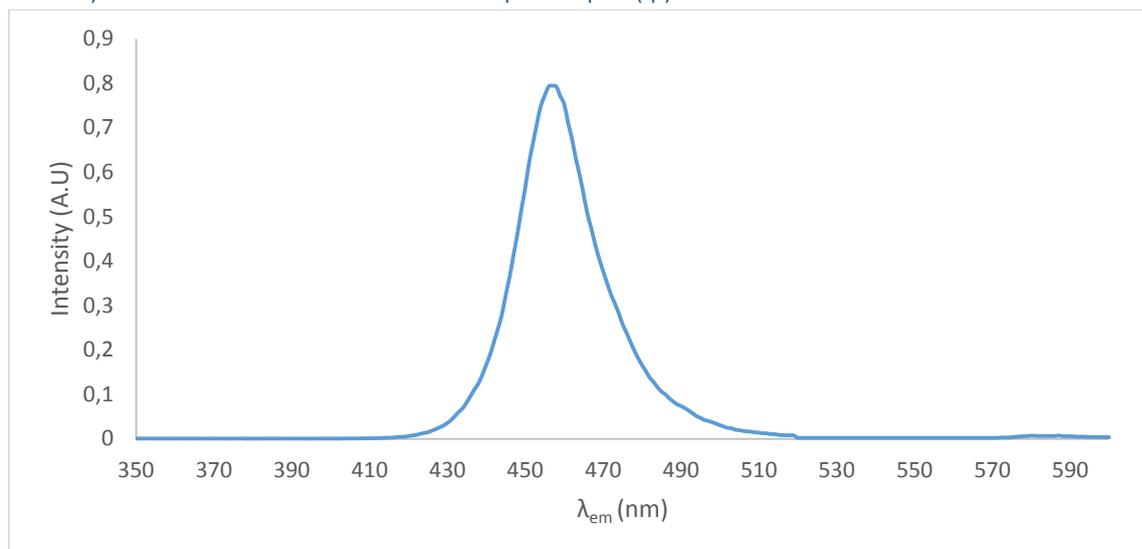
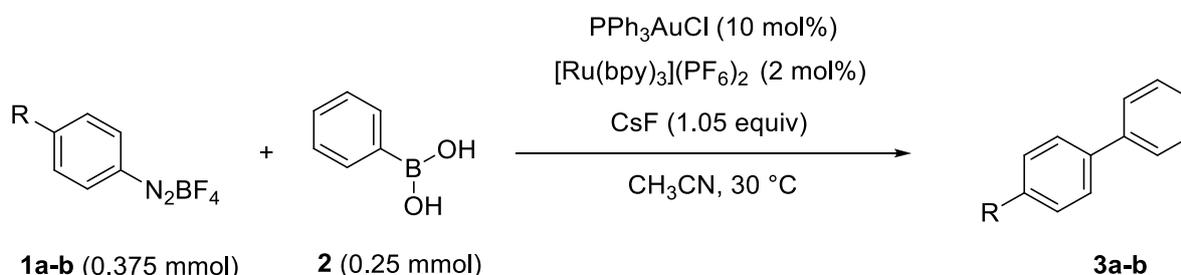


Figure 2 : Emission spectrum of the blue LEDs of the photochemical system ($\lambda_{max} = 458 \text{ nm}$)

Following a modified procedure reported previously,¹⁹² an aqueous ferrioxalate actinometer solution was prepared and stored in the dark. This actinometer solution measures the photodecomposition of ferric oxalate anions to ferrous oxalate anions, which are then reacted with 1, 10-phenanthroline to form $\text{Fe}(\text{Phen})_3^{2+}$. Its concentration is then estimated by UV/Vis absorbance at 510 nm. The number of moles of $\text{Fe}(\text{Phen})_3^{2+}$ complex formed is related to the number of photons absorbed by the actinometer solution.

Preparation of the solutions used for the studies:

- 1) Potassium ferrioxalate solution: Potassium ferrioxalate trihydrate (295 mg) and 95-98% H_2SO_4 (140 μL) were added to a 50 mL volumetric flask and filled to the mark with distilled water. The solution was stored in the dark.
- 2) Buffered solution of phenanthroline : 1,10-phenanthroline (25 mg), sodium acetate (5.63 g) in H_2SO_4 (25 mL of 0.5 M). The solution was stored in the dark.
- 3) The reaction solution: the phenylboronic acid **2** (250 μmol , 1 eq), the diazonium salt **147** or **151** (375 μmol , 1.5 eq), 12.4 mg of PPh_3AuCl (25 μmol , 10 mol%), 4.3 mg of $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (5 μmol , 2 mol%) and 40.0 mg of dried CsF (263 μmol , 1.05 eq) were added to a sealable quartz cuvette ($l = 1 \text{ cm}$) containing a stirring bar. In the absence of light, CH_3CN (2.0 mL) was added under argon.



¹⁹² (a) Wozniak, L.; Murphy, J. J.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5678. (b) Hopkinson, M. N.; Gómez-Suarez, A.; Teders, M.; Sahoo, B.; Glorius, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4361.

Actinometry measurements:

- Two quartz cuvettes ($l = 1 \text{ cm}$) were filled with 2 mL of the potassium ferrioxalate solution. One of the cuvettes was placed in the photochemical system ($\lambda_{\text{max}} = 458 \text{ nm}$) and irradiated for 90 s, the second cuvette was stored in the dark.
- After irradiation, 0.35 mL of phenantroline solution was added to both cuvettes. The mixtures were stirred in the dark for 1 h to allow complete coordination of the phenantroline to ferrous ions.
- The absorbance of both solutions were measured by UV/Vis spectrophotometry at $\lambda = 510 \text{ nm}$.
- The number of moles of Fe^{2+} formed was determined by the following equation:

$$\text{mol Fe}^{2+} = \frac{V \cdot \Delta A(510 \text{ nm})}{l \times \varepsilon}$$

Where:

V = Irradiated volume (0.00235 L).

$\Delta A(510 \text{ nm})$ = Difference in absorbance between the irradiated solution and the solution stored in dark.

ε = Molar extinction coefficient of $[\text{Fe}(\text{Phen})_3]^{2+}$ complex ($11100 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

l = Optical path-length of the cuvette (1 cm).

- The photon flux can be calculated using :

$$\text{Photon flux} = \frac{\text{mol Fe}^{2+}}{\Phi \times t \times f}$$

Where:

Φ = Quantum yield for the ferrioxalate actinometer (0.85 at $\lambda_{\text{ex}} = 458 \text{ nm}$).¹⁹³

t = Irradiation time (90 s)

f = Fraction of light absorbed at $\lambda_{\text{ex}} = 458 \text{ nm}$ by the actinometer. This value is calculated using $f = 1 - 10^{-A(458 \text{ nm})}$, $A(458 \text{ nm})$ is the absorbance of the ferrioxalate solution at 458 nm.

- The photon flux was determined to be $5.03 \times 10^{-9} \text{ einsteins} \cdot \text{s}^{-1}$ (average of three experiments).
- After 1h of irradiation, the number of moles of the biaryl product (**148** or **152**) was determined by ^1H NMR analysis of the crude using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. The measured absorbance of the reaction solution at 458 nm by UV/Vis spectrophotometer was greater than 3. Thus, the number of moles of photons absorbed by the reaction mixture is roughly equal to the number of moles of incident photon per unit time (Photon flux). The calculated apparent quantum yield (Φ) was determined using :

$$\Phi = \frac{\text{mol of product formed}}{\text{Photon flux} \times t \times f}$$

Where:

Photon flux = $5.03 \times 10^{-9} \text{ einsteins} \cdot \text{s}^{-1}$.

t = Reaction time (3600 s).

f = Fraction of light absorbed at $\lambda_{\text{ex}} = 458 \text{ nm}$ by the reaction mixture. This value is calculated using $f = 1 - 10^{-A(458 \text{ nm})}$, $A(458 \text{ nm})$ is the absorbance of the reaction mixture at 458 nm.

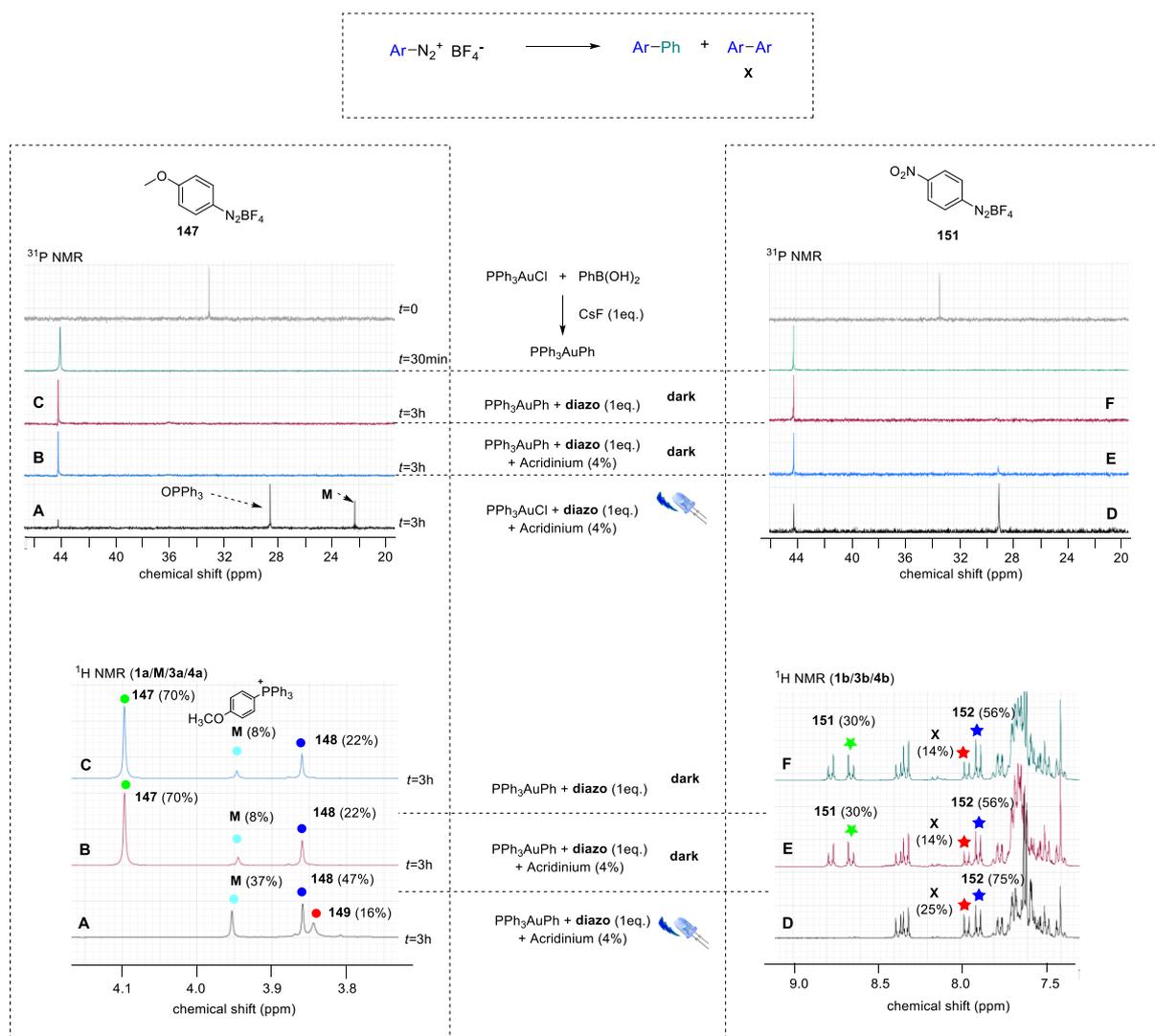
- The reaction quantum yield (Φ) was thus determined to be 1.4 with **148** and 9.6 with **152**

¹⁹³ M. Monalti, et. al. Chemical Actinometry. *Handbook of Photochemistry*, 3rd Ed; Taylor and Francis Group, LLC. Boca Raton, FL, 2006, 601.

11) Réactions Stoichiometrique entre PPh₃AuPh et **174** / **151** (TC 320)

Six NMR tubes were labelled as **A**, **B**, **C**, **D**, **E** and **F**. PPh₃AuPh (5.4 mg, 10 μmol), 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate **147** (2.2 mg, 10 μmol) and 9-mesityl-10-acridinium tetrafluoroborate (0.2mg, 0.5 μmol) were added in tube **A** and **B** and dissolved in 0.4 ml of CD₃CN. PPh₃AuPh (5.4 mg, 10 μmol) and diazonium salt **147** (2.2 mg, 10 μmol) were added in tube **C** and dissolved in 0.4 ml of CD₃CN. PPh₃AuPh (5.4 mg, 10 μmol), 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate **151** (2.4 mg, 10 μmol) and 9-mesityl-10-acridinium tetrafluoroborate (0.2mg, 0.5 μmol) were added in tube **D** and **E** and dissolved in 0.4 ml of CD₃CN. PPh₃AuPh (5.4 mg, 10 μmol) and diazonium salt **151** (2.4 mg, 10 μmol) were added in tube **F** and dissolved in 0.4 ml of CD₃CN.

Tubes **B**, **C**, **E** and **F** were each fully covered by an aluminum foil and all tubes **A**, **B**, **C**, **D**, **E** and **F** were placed in the photochemical reactor. The reactions were monitored by ¹H NMR and ³¹P NMR after 3h.



After 3h, ¹H NMR analysis of the reactions performed in the dark indicated 30% of conversion for the methoxy-substituted diazonium salt **147** (tube **B** and **C**) and 70% of conversion of the nitro-substituted diazonium salt **151** (tube **E** and **F**). However, both diazonium **147** and **151** fully disappeared

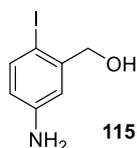
within 3h when the reactions were performed under blue light irradiation in presence of the acridinium. In tube **A**, **M** may originate from the Au^{III} intermediates.¹⁹⁴

It should be noted that in ³¹P NMR, only monitoring of the remaining PPh₃AuPh was possible. Indeed, formation of the free PPh₃ couldn't be precisely seen on this scale, probably due to the concomitant formation of gold nanoparticles or gold mirrors in these stoichiometric experiments.

¹⁹⁴ Shu, X.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844.

II) Caractérisations.

5-Amino-2-iodobenzylalcohol 115 (CL 02)



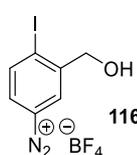
White solid.

^1H NMR (200MHz, MeOD) δ (ppm): 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=8.48$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H).

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ (ppm): 149.9, 144.8, 140.5, 117.4, 116.4, 81.6, 69.6.

HRMS (ESI) $\text{C}_7\text{H}_8\text{INO}$, calculated for $[\text{M}+\text{H}]$: 249.9723, found 249.9713.

3-(Hydroxymethyl)-4-iodobenzenediazonium tetrafluoroborate 116 (TC 427)

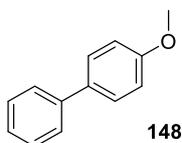


Light brown solid.

^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.51 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H).

^{13}C NMR (75MHz, CD_3CN) δ (ppm): 150.8, 143.4, 131.2, 129.4, 115.5, 115.4, 68.2.

4-Methoxy-1,1'-biphenyl¹⁹⁵ 148 (TC 361)

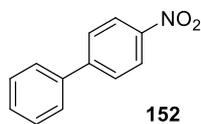


The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **148** as a white solid (*conditions R*: 29.0 mg, 63% yield; *conditions A*: 25.3 mg, 55% yield; *conditions D*: 9.2 mg, 20% yield).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56-7.50 (m, 4H), 7.4 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.0, 140.7, 133.6, 128.6, 128.0, 126.6, 126.5, 114.0, 55.2.

4-Nitro-1,1'-biphenyl¹⁹⁶ 152 (TC 369)



The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **152** as a pale yellow solid (*conditions R*: 37.4 mg, 75% yield; *conditions A*: 37.8 mg, 76% yield; *conditions D*: 40.3 mg, 81% yield).

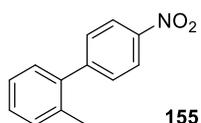
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.9, 147.4, 139.1, 129.5, 129.2, 128.1, 127.7, 124.4.

¹⁹⁵ Tanimoro, K.; Ueno, M.; Takeda, K.; Kirihata, M.; Tanimori, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7844.

¹⁹⁶ Keesara, S.; Parvathaneni, S.; Dussa, G.; Mandapati, M. *R. J. Organomet. Chem.* **2014**, *765*, 31.

2-Methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl¹⁹⁷ **155 (TC 350)**

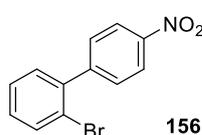


The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **155** as a colourless oil (*conditions R*: 48.0 mg, 90% yield; *conditions A*: 49.0 mg, 92% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.1, 147.1, 139.9, 135.3, 131.0, 130.4, 129.7, 128.7, 126.4, 123.7, 20.6.

2-Bromo-4'-nitro-1,1'-biphenyl¹⁹⁸ **156 (TC 349)**

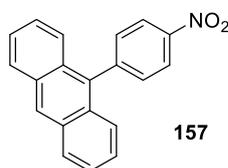


The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **156** as a colorless oil (*conditions R*: 50.7 mg, 73% yield; *conditions A*: 55.6 mg, 80% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J*=7.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.40 (dt, *J*=7.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 145.5, 140.6, 133.7, 131.1, 130.7, 130.1, 127.9, 123.5, 122.2.

9-(4-Nitrophenyl)anthracene¹⁹⁹ **157 (TC 352)**

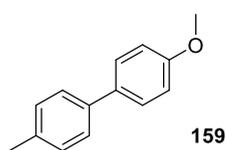


The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **157** as a yellow solid (*conditions R*: 29.9 mg, 40% yield; *conditions A*: 41.2 mg, 55% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 2H).

¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 146.5, 134.2, 132.6, 131.4, 129.9, 128.8, 128.0, 126.3, 126.0, 125.5, 123.9.

4-Methoxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl²⁰⁰ **159 (TC 333)**



The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **159** as a white solid (*conditions R*: 27.3 mg, 55% yield; *conditions A*: 19.8 mg, 40% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.5 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.6, 138.0, 136.4, 129.5, 128.0, 126.6, 114.2, 55.4, 21.1.

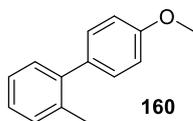
¹⁹⁷ Han, W.; Liu, C.; Jin, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 501.

¹⁹⁸ Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1438.

¹⁹⁹ Crisóstomo, F. P.; Martín, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2181.

²⁰⁰ Nicolas, E.; Ohleier, A.; D'Accrisio, F.; Pécharman, A.-F.; Demange, M.; Ribagnac, P.; Ballester, J.; Gosmini, C.; Mézailles, N. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7690.

4'-Methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl²⁰¹ **160 (TC 370)**

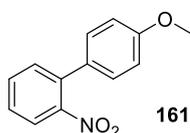


The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **160** as a colourless oil (*conditions R*: 44.6 mg, 90% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34-7.27 (m, 6H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.6, 141.6, 135.5, 134.4, 130.4, 130.3, 130.0, 127.0, 125.8, 113.5, 55.3, 20.6.

4'-Methoxy-2-nitro-1,1'-biphenyl²⁰² **161 (TC 371)**

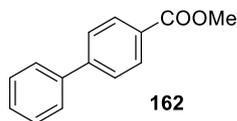


The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **161** as a yellow oil (*conditions R*: 52.7 mg, 92% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (dd, *J*=8.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.7 Hz, 2H) 7.00 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.8, 149.6, 136.0, 132.3, 132.1, 129.6, 128.7, 127.9, 127.2, 124.2, 114.4, 55.5.

Methyl (1,1'-biphenyl)-4-carboxylate²⁰³ **162 (TC 363)**



The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **162** as a white solid (*conditions R*: 34.5 mg, 65% yield; *conditions A*: 34.5 mg, 65% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.49-7.33 (m, 3H), 3.93 (s, 3H).

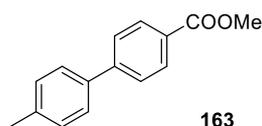
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.8, 145.4, 139.8, 129.9, 128.7, 127.9, 127.1, 126.9, 52.0.

²⁰¹ Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 7174.

²⁰² Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 863.

²⁰³ Xia, Q.; Liu, X.; Zhang, Y.; Chen, C.; Chen, W. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3326.

Methyl 4'-methyl-(1,1'-biphenyl)-4-carboxylate²⁰⁴ 163 (TC 338)

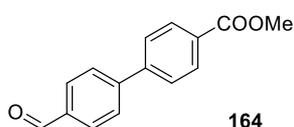


The residue was purified by silica gel flash chromatography (90/10:cyclohexane/diethyl ether) affording **163** as a white solid (*conditions R*: 28.3 mg, 50% yield; *conditions A*: 28.2 mg, 50% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.1, 145.6, 138.2, 137.1, 130.1, 129.7, 128.6, 127.1, 126.8, 52.2, 21.2

Methyl 4'-formyl-(1,1'-biphenyl)-4-carboxylate²⁰⁵ 164 (TC 341)

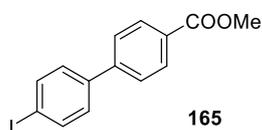


The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **164** as a white solid (*conditions R*: 30.0 mg, 50% yield; *conditions A*: 30.1 mg, 50% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.9, 130.5, 130.4, 128.1, 127.5, 127.3, 52.4.

Methyl 4'-iodo-(1,1'-biphenyl)-4-carboxylate²⁰⁶ 165 (TC 343)



The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **165** as a white solid (*conditions R*: 46.5 mg, 55% yield; *conditions A*: 31.3 mg, 37% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.12 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

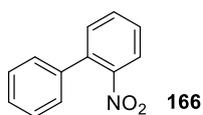
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.7, 144.3, 137.9, 130.0, 129.1, 128.9, 127.1, 126.9, 126.6, 94.0, 52.0.

²⁰⁴ Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505.

²⁰⁵ Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, S.-M.; Zhou, Y.-G.; Sun, F.-Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1543.

²⁰⁶ Wintner, E. A.; Conn, M. M.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8877.

2-Nitro-1,1'-biphenyl²⁰⁷ **166 (TC 356)**

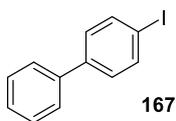


The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **166** as a yellow oil (*conditions R*: 20.4 mg, 41% yield; *conditions A*: 37.3 mg, 75% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88-7.80 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.35-7.27 (m, 2H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137.6, 136.5, 132.5, 132.5, 128.9, 128.4, 128.1, 124.3.

4-Iodo-1,1'-biphenyl²⁰⁸ **167 (TC 331)**

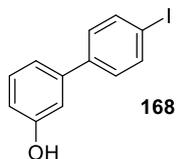


The residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane) affording **167** as a white solid (*conditions R*: 23.1 mg, 33% yield; *conditions A*: 32.9 mg, 47% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 5H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.0, 140.3, 138.3, 138.2, 138.1, 129.3, 129.2, 128.0, 127.2, 93.3.

4'-iodo-1,1'-biphenyl-3-ol²⁰⁹ **168 (TC 425)**

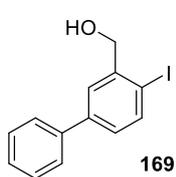


The residue was purified by silica gel flash chromatography (60/40:cyclohexane/diethyl ether) affording **168** as a white solid (*conditions R*: 35 mg, 47% yield; *conditions A*: 22 mg, 30% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 2.6, 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.1, 141.9, 140.3, 138.0, 132.7, 130.3, 129.1, 124.7, 120.6, 114.8, 114.0, 93.4.

2-Iodo-5-phenylbenzylalcohol **169 (TC 367)**



The residue was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/diethyl ether) affording **169** as a white solid (*conditions R*: 38.7 mg, 50% yield; *conditions A*: 38.8 mg, 50% yield, *Felipin's conditions (Pd)*: 5.5 mg, 6% yield).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.2, 142.0, 140.2, 139.8, 129.2, 128.2, 127.5, 127.2, 96.2, 69.6.

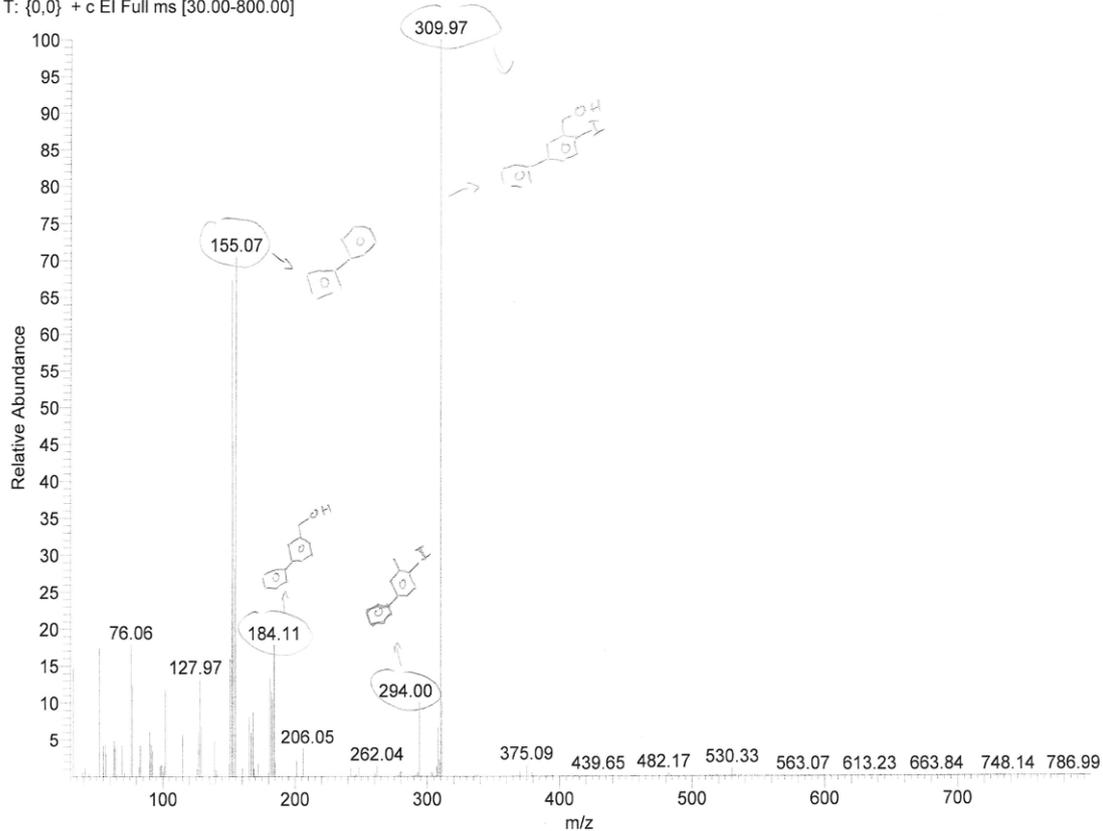
MS (EI) C₁₃H₁₁IO, calculated for [M⁺]: 309.98, found 309.97.

²⁰⁷ Xia, Q.; Liu, X.; Zhang, Y.; Chen, C.; Chen, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3326.

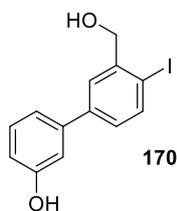
²⁰⁸ Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1438.

²⁰⁹ Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3127.

AS260216-TC367-INJ2 #3084-3246 RT: 12.49-13.04 AV: 163 SB: 272 10.68-11.33, 14.40-14.67 NL: 6.45E4
T: {0,0} + c EI Full ms [30.00-800.00]



3'-(Hydroxymethyl)-4'-iodo-1,1'-biphenyl-3-ol 170 (TC 423)



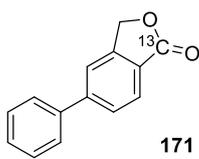
The residue was purified by silica gel flash chromatography (50/50:cyclohexane/diethyl ether) affording **170** as a white solid (*conditions R*: 37 mg, 47% yield; *conditions A*: 24 mg, 29% yield; *Felbin's conditions (Pd)*: 15 mg, 15% yield).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (d, $J = 8.26$ Hz, 1H); 7.65 (d, $J = 2.33$ Hz, 1H); 7.32-7.25 (m, 1H); 7.21-7.16 (m, 1H); 7.15-7.11 (m, 1H); 7.04-7.01 (m, 1H); 6.84-6.79 (m, 1H); 4.72 (s, 2H)/

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm):160.5, 155.8, 143.0, 139.3, 130.0, 127.7, 126.9, 119.3, 114.5, 113.7, 96.0, 69.5.

MS (FD+{eiFi}) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IO}_2$, calculated for $[\text{M}^+]$: 325.98037, found 325.98090.

1-¹³C-5-Phenylisobenzofuran-1(3H)-one 171 (TC 372)



White solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (dd, *J*=8.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 5.35 (d, *J*=2.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2 (¹³C-enriched), 147.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 126.3, 126.2, 120.8, 120.8, 69.8.

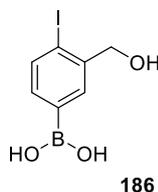
HRMS (IC) C₁₃¹³CH₁₀O₂, calculated for [M⁺]: 211.0714, found: 211.0719.

Vers une version bimodale et supportée de la plateforme

ABOI

I) Synthèse d'une plateforme ABOI fluorescente (imagerie bimodale TEP-IO)

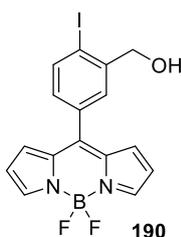
(3-(Hydroxymethyl)-4-iodophenyl)boronic acid 186 (TC 412)



HBF_4 (48 % aqueous solution, 1.96 ml, 15 mmol, 2.5 eq.) was added to a suspension of aniline **115** (1.494 g, 6 mmol, 1 eq.) in water (7.5 mL) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 1 min before being cooled to 0°C. A solution of NaNO_2 (496.8 mg, 7.2 mmol, 1.2 equiv) in water (3.7 mL) was added dropwise with a syringe, and the reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C. The solution was collected on suitable size funnel and added dropwise to an aqueous solution at 0°C (45 mL) of $\text{B}_2\text{O}_4\text{H}_4$ (1.039 g, 12 mmol, 2 eq.) and NaHCO_3 (1.008 g, 12 mmol, 2eq.). Then, the mixture was stirred at room temperature for 15 min. EtOAc (30 mL) and HCl (6 M aqueous solution) were added to the reaction mixture until pH=6 and the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. Then the combined organic layers were concentrated to 30 mL and was transferred into a separatory funnel. An equal amount of an aqueous solution of sorbitol (1M) and Na_2CO_3 (1M) was added. The two layers were hand shaken in the separatory funnel for about 5 min, and the organic layer was discarded. The aqueous layer was placed in a flask equipped with a suitable size stir-bar, and cooled in an ice-water cooling bath. An HCl aqueous solution (6M) was added slowly until pH 2-3. The solution was transferred into an appropriate separatory funnel, an equale amount of EtOAc was added and the aqueous layer was extracted three times. The combined organic layers were washed twice with water, dried with anhydrous MgSO_4 and filtered. The residue was concentrated affording 664 mg of **186** (2.4 mmol, 40%) as a brown solid.

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm) : 6.8 (s, 1H), 6.7 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

(5-(5,5-difluoro-5H-4H,5H4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-yl)-2-iodophenyl)methanol 190 (TC 421)



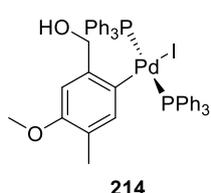
A Schlenk tube equipped with a stir bar was charged with Beillman BODIPY **187** (90.2 mg, 0.379 mmol, 1 eq.), the boronic acid **186** (315.9 mg, 1.137 mmol, 3 eq.), and dry THF (15 mL). The mixture was sparged with N_2 for 5 min, and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.42 mg, 11.37 μmol , 3 mol%), trifurylphosphine (6.16 mg, 26.52 μmol , 7 mol%), and CuTC (216.8 mg, 1.136 mmol, 3 eq.) were added under N_2 . The Schlenk tube was then immersed in a preheated oil bath at 55°C. The oil bath was removed after the starting BODIPY was consumed (3 h) (checked by TLC, 20% EtOAc/cyclohexane). After the mixture reached room temperature, the crude material was adsorbed on silica gel, and the product was purified by silica gel flash chromatography (80/20:cyclohexane/ethyl acetate) affording 67.9 mg of **190** (0.160 mmol, 43 %) as a red-green-yellow solid.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H).

II) Réaction de carbonylation supportée pour la synthèse rapide et efficace de biotraceur.

1) Synthèse des complexes.

trans-[(2-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methyl)phenyl]iodobis(triphenyl-phosphine)palladium 214 (TC 166)

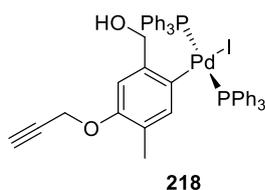


To a solution of o-iodobenzylalcohol **90** (292 mg, 1.06 mmol, 1eq.) in toluene (5 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (1.12 g, 0.96 mmol, 1.01 eq.), and the resulting solution was briefly sonicated and then stirred at room temperature for 16 h. The solid was filtered and washed with Et₂O to give **214** (963 mg, 1.06 mmol, 100 %) as a white yellow solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.41-7.48 (m, 12H) 6.44-6.47 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.7.

trans-[(2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy))phenyl]iodobis(triphenyl-phosphine)palladium 218 (TC 182)

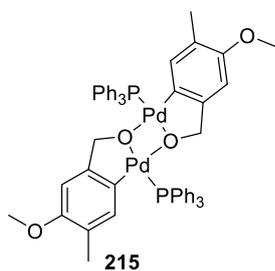


To a solution of o-iodobenzylalcohol **87** (320 mg, 1.06 mmol, 1eq.) in toluene (5 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (1.12 g, 0.96 mmol, 1.01 eq.), and the resulting solution was briefly sonicated and then stirred at room temperature for 16 h. The solid was filtered and washed with Et₂O to give **218** (989 mg, 1.06 mmol, 100 %) as a white yellow solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.50 (m, 12H), 6.48-6.51 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.7.

(Oxomethylene-1,2-phenylene)(triphenylphosphine)-palladium Dimer 215 (TC 168)

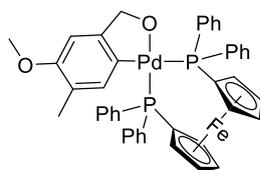


To a solution of **215** (963 mg, 1.06 mmol, 1eq.) in THF (5 mL) was added *t*BuOK (118 mg, 1.06 mmol, 1 eq.), and the resulting solution was briefly sonicated and then stirred at room temperature for 16 h. A solution of Et₂O (0°C, 5ml) was added then the solid was filtered and washed with Et₂O and water to give **215** (549 mg, 0.53 mmol, 100%) as a white yellow solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.80-7.91 (m, 6H), 7.30-7.47 (m, 9H), 5.76 (s, 1H), 5.61-5.66 (m, 1H), 3.70 (br s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42.6.

(Oxomethylene-1,2-(4-methoxy-5-methyl)phenylene)-[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]]palladium 216 (TC 159)



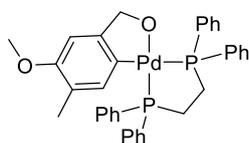
216

A mixture of **215** (52 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) and dppf (55.4 mg, 0.1 mmol, 2eq.) in DCM (2 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated, and the residue was triturated with Et₂O to give **216** (68 mg, 0.084 mmol, 84 %) as an orange solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.00-8.08 (m, 4H), 7.75-7.86 (m, 4H), 7.30-7.43 (m, 12H), 6.62-6.65 (m, 1H), 5.56-5.65 (m, 1H), 5.29 (br s, 2H), 4.53 (br s, 2H), 4.25-4.37 (m, 4H), 4.18 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.0 (d, *J*= 35 Hz), 17.5 (d, *J*= 35 Hz).

(Oxomethylene-1,2-(4-methoxy-5-methyl)phenylene)-[1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]]palladium 217 (TC 156)



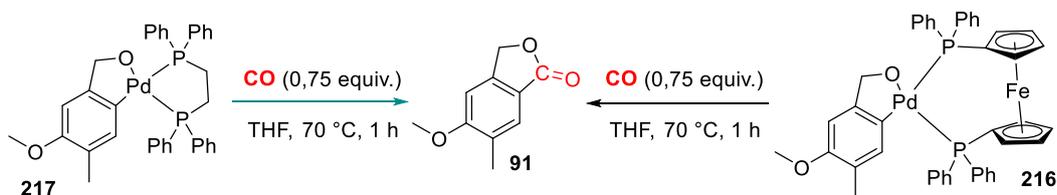
217

A mixture of **215** (52 mg, 0.05 mmol, 1 eq.) and dppf (79.6 mg, 0.2 mmol, 4 eq.) in toluene (7 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated, and the residue was triturated with Et₂O to give **217** (49 mg, 0.075 mmol, 75 %) as a white yellow solid.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.00-8.08 (m, 4H) 7.74-7.87 (m, 4H), 7.35-7.51 (m, 12H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.24-6.30 (m, 1H), 5.70 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.48-2.50 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 5H).

³¹P NMR (121MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.0 (d, *J*= 27.1 Hz), 55.7 (d, *J*= 27.1 Hz).

2) Carbonylation des complexes **217** (TC 161) et **216** (TC 162).



In the chamber 1 of the two-chamber system were added 11 mg of Ph₂MeSi-COOH **72** (0.045 mmol, 0.75 eq.). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added 49 mg of **216** (0.06 mmol, 1 eq.) or 39 mg of **217** (0.06 mmol, 1 eq.) and 2.5 mg (0.015 mmol, 0.25 eq.) of 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. The chamber 2 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. The atmosphere of the two-chamber system was purged three times with argon. Then, 1 ml of dry THF were added by syringe in each chamber through the silicone/PTFE seal. The loaded two-chamber system was stirred at 70°C, then 5 μl of a solution of TBAF (1M in THF, 4.5 μmol, 10 mol%) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 70°C for 1 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was analysed by ¹H NMR. A conversion of 100 % was determined by ¹H NMR by comparison to the internal standard for both starting material. The residue from **216** was purified by TLC preparative (70/30:cyclohexane/ethyl acetate) affording 4 mg of **91** (0.03 mmol, 50 %) as a white solid.

Développement de nouvelles molécules plateformes pour le marquage par du monoxyde de carbone.

Applications en imagerie par Tomographie d'Emission de Positrons (TEP) et imagerie bimodale TEP/optique.

Résumé :

La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) constitue l'une des techniques d'imagerie moléculaire les plus novatrices pour la visualisation *in vivo* des processus biologiques. Elle intervient comme technique de choix pour le diagnostic dans de nombreux domaines. La conception et l'élaboration de nouveaux radiotraceurs sont en perpétuel développement. Dans ce contexte une méthode d'introduction du radioisotope ^{11}C a été développée pour le marquage de composés bioconjugués. Les conditions particulièrement douces de l'alcoxycarbonylation intramoléculaire mise au point ont permis un marquage en dernière étape de synthèse. La diversification des structures des précurseurs a également été envisagée grâce à un nouveau couplage biarylique catalysé à l'or sous conditions photorédox. Enfin la fonctionnalisation de motifs BODIPY a conduit à de premières avancées pour l'obtention de sondes bimodales innovantes.

Mots clés : Tomographie par Emission de Positrons, Carbone-11, Monoxyde de Carbone, Carbonylation, Radiomarquage en dernière étape, Catalyse à l'or, Photorédox, Sondes bimodales.

Abstract :

Positron Emission Tomography (PET) is a powerful molecular-imaging technique for physiological and biological investigations in various areas. Due to the increasing need of this technique for *in vivo* applications, there is always a demand for the development of new tracers and radiolabeling strategies. In this context an original method was developed to introduce the ^{11}C -radioisotope for the labeling of bioconjugated compounds. The extremely mild conditions of this intramolecular Pd-catalyzed alcoxycarbonylation allowed to label these structures in the last step of the synthesis. Diversification of the available precursors was investigated by a novel biaryl cross coupling using gold catalysis under photoredox conditions. Finally, preliminary studies for the functionalization of BODIPY cores were realized to obtain innovative bimodal probes.

Key words : Positron Emission Tomography, Carbon-11, Carbone monoxide, Carbonylation, One step radiolabelling, Gold catalysis, Photoredox, Bimodal probes.