



HAL
open science

Développement de plateformes moléculaires silylées supportées pour une fluoration facilitée de biomolécules : études de réactivité et applications en imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP)

Marion Tisseraud

► **To cite this version:**

Marion Tisseraud. Développement de plateformes moléculaires silylées supportées pour une fluoration facilitée de biomolécules : études de réactivité et applications en imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP). Chimie organique. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0361 . tel-02056186

HAL Id: tel-02056186

<https://theses.hal.science/tel-02056186>

Submitted on 4 Mar 2019

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
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Marion TISSERAUD

**DEVELOPPEMENT DE PLATEFORMES MOLECULAIRES
SILYLEES SUPPORTEES POUR UNE FLUORATION
FACILITEE DE BIOMOLECULES
ÉTUDES DE RÉACTIVITÉ ET APPLICATIONS EN IMAGERIE
PAR TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION DE POSITONS (TEP)**

Sous la direction de : Éric FOUQUET
(co-encadrant : Philippe HERMANGE)

Soutenue le 14 décembre 2018

Membres du jury :

M. DENAT, F	Professeur, Université de Bourgogne	Président
M. DENIAUD, D	Professeur, Université de Nantes	Rapporteur
M. MAGNIER, E	Directeur de Recherche, Université de Versailles	Rapporteur
M. FOUQUET, E	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. HERMANGE, P	Maître de Conférences, Université de Bordeaux	Co-Encadrant

L'ensemble de ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM). Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Éric FOUQUET directeur de l'ISM de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Je tiens aussi à le remercier en tant que directeur de thèse pour m'avoir accueillie dans son équipe.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Philippe HERMANGE pour son accueil au sein de l'équipe, ainsi que pour son encadrement et ses nombreux conseils lors de cette thèse. Merci de sa confiance pour ce projet après mon passage en stage mais aussi de son soutien durant ces trois années.

Je tiens à remercier l'INCI et Philippe FERNANDEZ qui ont permis de faire les réactions de marquage et notamment Jürgen SCHULZ et Delphine VIMONT qui ont réalisés les réactions avec du fluor-18 présentées dans cette thèse.

Je remercie monsieur Franck DENAT d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse et messieurs Emmanuel MAGNIER et David DENIAUD d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail de thèse.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe CSH pour leurs conseils et leur disponibilité qui m'ont permis de faire avancer mon projet. Merci à Murielle BERLANDE pour les discussions matinales qui me permettaient de commencer la journée de bonne humeur, même quand la chimie ne marchait pas.

Je remercie toutes les personnes que j'ai pu côtoyer lors de ces trois années au sein de l'équipe. Ces personnes qui m'ont permis de passer de bons moments, de rigoler et de faire passer ces trois années très rapidement : Thomas CORNILLEAU, Charlotte FLEAU, Alexis TABEY, Julien GICQUIAUD, Thifanie CHRISTINE, Morgan CORMIER, Nancy LEON JANAMPA, Obinna OSUJI, Baptiste ABADIE et Laura BOURMEYSTER. Je n'oublie pas les étudiants qui sont passés au laboratoire et que j'ai pu parfois encadrer.

Je tiens aussi remercier les personnes des autres équipes : Nicolas FANTOZZI, Vincent PIRENNE, Anthony FERNANDES, Jonathan LUSSEAU, Lisa ROUVIERE, Claire LAYE, Iman TRABOULSI, Maxime DOUARRE, ...

Je tiens à remercier le CESAMO qui m'a permis de faire mes analyses (masse et RMN) lors de ma thèse. Bien sûr, un grand merci principalement à Cybille ROSSY et Claire MOUCHE pour les discussions et les pâtisseries.

Enfin, je tiens à remercier ma famille qui a toujours été là pour me soutenir et m'encourager depuis de nombreuses années. Merci à mes parents qui m'ont toujours poussé vers l'excellence, à mes grands-parents pour leur encouragement et bien sûr à Céline et Julien pour toutes ces conversions Skype qui m'ont permis de tenir le coup au moment où j'avais des doutes.

Table des matières

Introduction générale	9
A. De l'imagerie médicale à l'élaboration de radiotraceurs	13
I. L'imagerie médicale	15
1) Les différentes techniques d'imagerie médicale	15
2) La Tomographie par Émission de Positons (TEP)	17
a. Le principe	17
b. Les radioéléments de type β^+	18
c. Le fluor-18	20
II. Les radiotraceurs au fluor-18	22
1) Les radiotraceurs de faibles poids moléculaires	22
2) Les radiotraceurs bioconjugués	26
a. Radiomarquage indirect	27
i. Formation de liaisons amides	27
ii. Les groupements prosthétiques liés par réaction thiol-ène	30
iii. Les groupements prosthétiques avec une fonction aldéhyde	32
iv. Radiomarquage par cycloaddition de Huisgen	34
b. Radiomarquage direct	36
i. Formation de liaison C- ^{18}F	36
ii. Formation de liaison B- ^{18}F	39
iii. Formation de la liaison Al- ^{18}F	44
iv. Formation de liaison Si- ^{18}F	46
III. Purification des radiotraceurs	56
1) Méthode classique	56
2) Utilisation d'une cartouche SPE (Solid-Phase Extraction)	56
3) Utilisation d'une chaîne perfluorée	57

4)	Utilisation d'un support solide	59
a.	Fluorures supportés	59
b.	Précurseurs supportés	61
B.	Développement d'une nouvelle méthode de fluoration en version non supportée	67
I.	Travaux préliminaires	69
1)	Objectif souhaité	69
2)	Choix du groupement partant.....	70
3)	Travaux préliminaires	72
II.	Preuve de concept : Synthèse des précurseurs	76
1)	Synthèse de la plateforme silylée	76
a.	Substitutions nucléophiles séquentielles.....	76
i.	Première substitution par le 1-methylimidazole	77
ii.	Première substitution par le groupement aryle	78
b.	Réaction de double substitution « one-pot »	81
2)	Synthèse d'une bibliothèque de plateformes bioconjuguées	86
a.	Fonctionnalisation de la plateforme silylée	86
b.	Réaction de bioconjugaison	88
i.	Synthèse de trois précurseurs modèles à base d'AZT.....	88
ii.	Application à différentes biomolécules	91
III.	Étude de la réaction de fluoration au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$	93
1)	Étude préliminaire de la réactivité.....	93
2)	Influence des conditions de la fluoration.....	94
a.	Influence du solvant	94
b.	Influence de la source d'acide.....	95
c.	Influence de la source de fluor.....	96
d.	Influence du milieu aqueux.....	98

3)	Application sur la bibliothèque de précurseurs	99
IV.	Étude de la fluoration au $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$	101
1)	Principe.....	101
2)	Marquage du précurseur AZT 30	103
3)	Marquage du précurseur RGD 37	106
C.	Développement d'une nouvelle méthode de fluoration en version supportée	109
I.	Formation d'une paire ionique avec une résine acide.....	111
II.	Greffage sur une résine.....	114
1)	Fonctionnalisation de l'imidazole en N_1	114
a.	Préparation du groupement imidazole.....	114
b.	Synthèse de précurseurs SiFA-imidazole	115
c.	Greffage du précurseur 51 sur une résine	116
d.	Fluoration au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$	118
2)	Fonctionnalisation de l'imidazole en C_4	120
a.	Préparation du groupement imidazole	120
i.	À partir du 1-méthylimidazole	120
ii.	À partir du 4-imidazolecarboxaldéhyde.....	124
b.	Essais de synthèse de précurseurs SiFA-imidazole	126
3)	Post-fonctionnalisation de la plateforme 21	127
a.	Fonctionnalisation de la plateforme 21	127
i.	Introduction d'un iode	127
ii.	Réaction de Sonogashira	128
iii.	Hydrogénation et déprotection de la plateforme	130
iv.	Fonctionnalisation de la plateforme	132
b.	Greffage sur une résine.....	132
i.	Par une réaction de carbonylation.....	132

ii.	Par une réaction d'estérification.....	135
c.	Fluoration au [¹⁸ F]F ⁻	138
III.	Utilisation d'une chaîne perfluorée	141
D.	Conclusion générale.....	143
E.	Bibliographie	147
F.	Partie expérimentale	161

Abréviations

v_e	Particule d'énergie
ACN	Acétonitrile
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AZT	Azidothymidine
Ci	Curie
CI	Ionisation chimique
Conv.	Conversion
CT	Tomodensitométrie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDPFB	<i>m</i> -Maleino- <i>N</i> -(<i>p</i> -fluorobenzyl)benzamide
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DSC	<i>N,N'</i> -Disuccinimidyl carbonate
e^+	Positron
e^-	Électron
E_{max}	Énergie maximale
EA	Ethyl acetate
EDCI	1-Éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide
EI	Ionisation électronique
eq	Équivalent
ESI	Electrospray ionisation
FBA	<i>p</i> -Fluorobenzaldéhyde
FDA	5'-Fluoro-5'-déoxyadénosine
FDG	Fluorodéoxyglucose
FDOPA	Fluorodopa
FET	Fluoro-éthyl-tyrosine
FLT	Fluorothymidine
FMISO	Fluoromisonidazole
FPCA	2-Fluoro-3-pyridinecarboxaldéhyde
FPyME	1-[3-(2-Fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione
FSPE	Fluorous solid-phase extraction
GBq	Gigabecquerel
INCIA	Institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HSA	Human Serum Albumin
IRM	Imagerie par résonance nucléaire
keV	Kiloélectronvolt
K222	Kryptofix™ 222
MBS	Acide 3-Maléimidobenzoïque ester <i>N</i> -hydroxysuccinimide
MeV	Mégaélectronvolt

mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
mL	Millilitre
mm	Millimètre
mmol	Millimole
M.O.	Micro-onde
MOM	Méthylméthyléther
MP	Melting point
μ A	Microampère
μ Ah	Microampèreheure
μ L	Microlitre
μ m	Micromètre
μ mol	Micromole
n.d.	Non déterminé
NMR	Nuclear magnetic resonance
PEG	Polyéthylène glycol
ppm	Parties par million (déplacement chimique)
PR	Pureté radiochimique
PS	Polystyrène
QMA	Cartouche de résine d'ammoniums quaternaires
RA	Rendement d'activité : Activité finale du produit radiomarqué sur l'activité initiale du radioélément en sortie de cyclotron.
RGD	Tri-peptide Arginine-Glycine-Aspartate
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RRC	Rendement Radiochimique : Activité finale du produit radiomarqué sur l'activité initiale du radioélément en sortie de cyclotron corrigée de la décroissance.
SiFA	Plateforme siliciée acceptrice de fluorure
SFB	<i>N</i> -Succinimidyl-4-fluorobenzoate
SPE	Solid-Phase Extraction
T	Température
$t_{1/2}$	Temps de demi-vie
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
TCCA	Acide trichloroisocyanurique
TEMP	Scintigraphie monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positon
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamine
TOF	Time of flight
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
W	Watt

Introduction générale

Le cancer est un problème majeur de santé publique. En effet, cette maladie touche plus de 14,1 millions de personnes dans le monde, et plus de 400 000 nouveaux cas de cancer ont été estimés en 2017 en France. De nombreux types de cancers existent avec chacun des spécificités différentes. Depuis quelques décennies, de nombreux moyens humains et financiers ont été investis dans des recherches scientifiques pour trouver des solutions contre cette maladie.

Afin de traiter au mieux cette maladie, il est nécessaire de la détecter le plus tôt possible. L'imagerie médicale permettant de détecter les cellules cancéreuses *in vivo*, de nombreuses améliorations ont été réalisées au cours de ces dernières années pour obtenir des images de plus en plus précises et spécifiques. Parmi ces techniques, l'imagerie nucléaire et plus particulièrement la tomographie par émission de positons permet la détection de cellules cancéreuses de manière non invasive grâce à l'injection d'un radiotracer. Actuellement, le radiotracer utilisé en routine est le [¹⁸F]-fluorodéoxyglucose ([¹⁸F]FDG), qui permet de visualiser la surconsommation de glucose dans le corps, significatif de certains types de cancers. Cependant, malgré son utilisation quotidienne en clinique, ce radiotracer manque de spécificité pour certains cas.

Dans un premier temps, le principe de la tomographie par émission de positons et les caractéristiques de cette technique seront présentés. Les différentes méthodes de marquage de radiotraceurs au fluor-18 seront ensuite développées, ainsi que les méthodes de purification de ceux-ci.

Dans un second temps, la synthèse d'un nouveau type de plateformes silylées pour le marquage au fluor-18 sera décrite. Une étude modèle de la réaction de fluoration de nouvelles plateformes sera réalisée avec du [¹⁹F]F⁻, avant de réaliser ensuite le marquage au fluor-18.

Enfin, une simplification de la purification de ces nouvelles plateformes sera envisagée. Plusieurs méthodes de greffage sur une résine seront étudiées afin d'essayer d'obtenir le marquage spécifique au fluor-18 de plateformes supportées.

A. De l'imagerie médicale à l'élaboration de radiotraceurs

I. L'imagerie médicale

1) Les différentes techniques d'imagerie médicale

L'imagerie médicale est un domaine de la médecine qui permet d'obtenir des images du corps humain grâce à un moyen physique. Elle est apparue avec l'étude des rayons X par le physicien Wilhelm Röntgen en 1896. À cette époque, Wilhelm Röntgen a pu montrer que cette technique permettait d'observer l'intérieur du corps humain de manière non invasive (Prix Nobel 1901). Très rapidement, le milieu médical s'est intéressé à cette technique et a pu la développer et l'améliorer. Depuis cette époque, de nouvelles méthodes d'imagerie médicale ont pu être créées grâce aux avancées technologiques. La radiologie, l'échographie ultrasonore, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la scintigraphie monophotonique (TEMP), la tomographie par émission de positons (TEP) ou encore l'imagerie optique font parties de ces différentes techniques d'analyse utilisables aujourd'hui.

Chacune de ces techniques d'analyse va apporter des informations différentes et complémentaires sur le corps humain. Il existe deux principaux types d'imagerie : l'imagerie morphologique ou anatomique et l'imagerie fonctionnelle. L'imagerie morphologique sert à étudier l'anatomie en mettant en évidence des anomalies visibles grâce à la forme et la taille des organes. L'imagerie fonctionnelle va permettre d'observer des phénomènes biochimiques ou physiologiques. Enfin, l'imagerie moléculaire, qui entre dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle, rend possible la visualisation directe ou indirecte des gènes ou des protéines au sein du corps humain.

Pour ces différentes techniques d'analyse, plusieurs principes physiques vont être utilisés comme le rayonnement des rayons X (radiologie, angiographie, tomodensitométrie (CT)), l'utilisation des ondes sonores de haute fréquence (échographie, échodoppler), la résonance magnétique nucléaire (IRM), la radioactivité (scintigraphie TEMP/TEP) et la fluorescence ou la bioluminescence (imagerie optique). Les différents principes physiques utilisés ont été améliorés au cours des années ce qui a permis de faciliter l'utilisation de ces techniques d'imagerie médicale.

Afin d'améliorer la sensibilité de ces techniques d'imagerie médicale, des agents de contrastes ont été développés. Ces agents seront différents selon la technique d'imagerie utilisée. Pour la radiographie, des composés iodés ou du BaSO₄ peuvent être injectés aux patients. Ces composés vont permettre d'augmenter la densité électronique du milieu pour augmenter localement le contraste. Des produits échogènes peuvent être injectés pour amplifier le signal écho-sonore de l'échographie. Pour l'imagerie optique, le choix des produits fluorescents aura un réel impact sur la sensibilité de la technique. Les images de l'IRM peuvent être améliorées grâce à l'injection de produits à propriété paramagnétique comme le gadolinium ou des nanoparticules métalliques. Enfin pour les deux méthodes de scintigraphie, la TEMP et la TEP, le choix du radiotraceur utilisé aura une influence sur la précision de cette technique d'imagerie.

Chaque technique possède une sensibilité et une spécificité différente (Tableau 1) qui définira la technique à utiliser en fonction des informations que l'on souhaite obtenir.

Tableau 1 : Caractéristiques de différentes techniques d'imagerie médicale.

Paramètre physique	Rayons X	Ultra-sons	Résonance Magnétique	Radioactivité	Rayonnement proche-visible / proche IR
Technique	Radiologie Angiographie CT	Echographie Echo-Doppler	IRM	TEMP / TEP	Imagerie optique
Ionisation	Ionisant	Non ionisant	Non ionisant	Ionisant	Non ionisant
Résolution	0,1 mm 1 mm ³	< 1 mm	1 mm	2-5 mm	1µm-1mm
Information	Structurelle	Physiologique	Structurelle	Physiologique Moléculaire	Physiologique Moléculaire

2) La Tomographie par Émission de Positons (TEP)

a. Le principe

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie non invasive où un traceur comportant un atome radioactif émetteur de β^+ est injecté au patient (Figure 1). Cette technique va permettre de voir, de comprendre et de quantifier des procédés physiologiques, biologiques et pharmacologiques *in vivo*. Cette spécificité permet à la TEP d'être avantageuse pour l'exploration de processus *in vivo* à un niveau cellulaire et moléculaire dans les domaines de la neurologie, l'oncologie et la cardiologie.

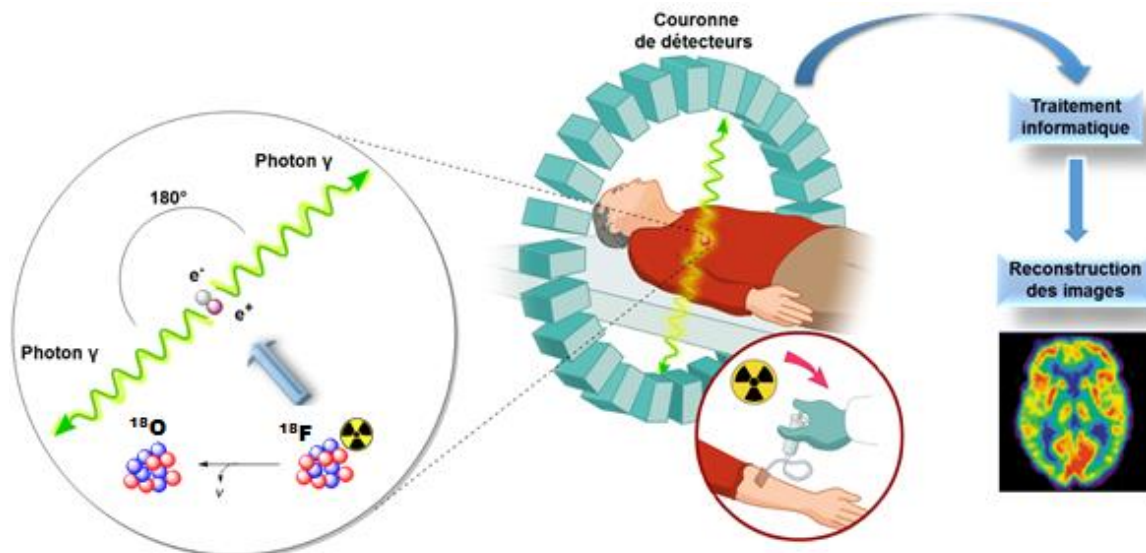


Figure 1 : Principe de la tomographie par émission de positons.

Une fois le traceur injecté, l'élément radioactif va se désintégrer et émettre un positon (e^+) ainsi qu'une particule d'énergie (ν_e). Une annihilation va avoir lieu lorsque ce positon va rencontrer un électron (e^-). Cette annihilation consiste en la formation de deux rayonnements γ avec une énergie de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre.¹ Ce sont ces rayonnements qui vont être détectés par la couronne de détecteurs composée de γ -caméras. Un traitement informatique permet ensuite de visualiser la position exacte où a eu lieu l'annihilation (position de l'isotope radioactif). Afin de localiser cette position par rapport au corps humain une superposition de l'image TEP avec une imagerie morphologique est nécessaire (IRM, Scanner).

La détection de marqueurs moléculaires par la TEP permet de faire des diagnostics et des traitements beaucoup plus tôt dès la survenue de dysfonctionnements biochimiques et donc avant l'apparition de modifications morphologiques. Ceci induit un meilleur pronostic et une prise en charge plus précoce pour les patients. L'imagerie médicale permet alors d'entrer dans l'ère de la médecine personnalisée.

b. Les radioéléments de type β^+

La TEP nécessite l'utilisation d'un radiotraceur qui comporte un isotope émetteur β^+ . Le choix de cet isotope est capital, d'importants critères sont à respecter. Les critères de sélection, dictés par une utilisation médicale optimale, sont essentiellement dépendants des propriétés nucléaires du radionucléide. La principale contrainte est le temps de demi-vie de cet isotope et l'énergie du positon émis. Cependant l'énergie et l'intensité du rayonnement gamma ainsi que le rendement positonique vont aussi entrer en compte dans le choix du radioélément.²

Le temps de demi-vie correspond au temps qu'il faut pour que la moitié des atomes d'un échantillon se désintègre. Plus le temps de demi-vie sera court, plus le rendement de production du radioélément devra être élevé pour compenser la perte de radioactivité due à la décroissance. La facilité de production de cet isotope va donc aussi avoir une influence sur le choix de celui-ci. La production de la plus grande partie des émetteurs β^+ peut se faire avec des cyclotrons, à basse (≤ 20 MeV) et moyenne énergie (≤ 35 MeV), capable d'accélérer des protons et des deutons.²⁻⁴

Ces cyclotrons sont utilisés pour produire des isotopes radioactifs (oxygène-15, carbone-11, azote-13, fluor-18) servant à la médecine nucléaire. Le principe d'un cyclotron consiste en l'introduction d'une source de particules (protons, deutons, ions, ...) entre deux électroaimants émettant un champ magnétique. Cette source de particules est alors accélérée grâce à un champ électrique en suivant une trajectoire en forme de spirale (Figure 2). Le champ magnétique du cyclotron repose sur la force de Lorentz, avec une application perpendiculaire par rapport au mouvement des électrons et des ions. Les particules se

retrouvent alors dans une spirale circulaire qui augmente leur énergie. Ce processus se répète plusieurs fois avec des particules de plus en plus rapides et le rayon de leur trajectoire de plus en plus grand. À la fin, les particules sont déviées à travers un champ électrique supplémentaire et dirigées sur une cible choisie afin d'obtenir le radioélément souhaité.

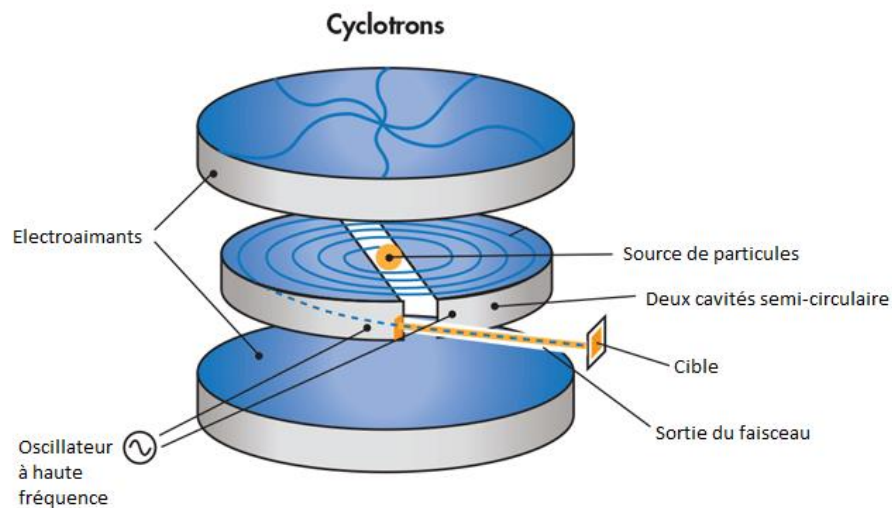


Figure 2 : Schéma d'un cyclotron.

Une fois le radioélément obtenu, le temps de demi-vie apporte une contrainte supplémentaire au niveau de la production du radiotracer. En effet, pour avoir un procédé efficace, on admet généralement que le temps entre la production de l'isotope jusqu'à l'injection du radiotracer au patient ne doit pas dépasser 2,5 fois le temps de demi-vie de l'isotope utilisé. Ceci oblige à avoir une production des isotopes et unité de synthèse des traceurs à proximité du centre d'imagerie médicale.

Le second critère de sélection est l'énergie du positon car plus l'énergie de celui-ci est élevée, plus la distance parcourue (correspondant à une perte d'énergie nécessaire avant l'annihilation) sera longue.² L'augmentation de cette distance induit une perte de résolution lors de la TEP. L'énergie et l'intensité du rayonnement γ du radioisotope entrent aussi dans les critères de sélection de celui-ci. En effet, plus cette énergie est grande, plus le radioisotope va émettre de lui-même des rayonnements γ non émis par annihilation ce qui crée une augmentation du bruit de fond sur l'imagerie TEP.

Enfin, le rendement positonique correspond au nombre de positons émis pour cent désintégrations du noyau. Ce rendement a donc une influence sur le choix du radioélément

puisque l'intensité du signal enregistré par les caméras TEP dépend du nombre de photons d'annihilation. Cela signifie que plus le rendement positonique du radioélément sera élevé, plus l'intensité du signal sera grande. En revanche, la quantité de radioactivité administrée au patient est inversement proportionnelle à ce rendement. Cela induit que pour un radioélément avec un faible rendement positonique, une augmentation de la quantité de radioactivité injectée ou du temps d'acquisition est nécessaire pour ne pas obtenir une dégradation de l'intensité du signal, ce qui implique une augmentation de l'irradiation du patient.

Les principaux radioéléments utilisés en TEP sont le fluor-18, le carbone-11, l'oxygène-15, l'azote-13, le cuivre-64, le gallium-68 et l'iode-124. Les caractéristiques de ces isotopes sont intéressantes pour la TEP car elles entrent dans les critères de sélection énoncés précédemment (Tableau 2).^{2,5-7} Le choix du radioélément va alors être le meilleur compromis entre ces caractéristiques physiques et l'utilisation que l'on souhaite en faire.

Tableau 2 : Présentation de différents radioéléments avec leur caractéristique physique.

Radioélément	$t_{1/2}$	E_{\max} (keV)	Rendement β^+ %
¹⁸ F	109,8 min	635	97
¹¹ C	20,4 min	960	99,8
¹⁵ O	2,04 min	1730	99,9
¹³ N	9,97 min	1190	100
⁶⁴ Cu	12,7 h	657	18
⁶⁸ Ga	68,1 min	1900	89
¹²⁴ I	4,2 jours	2130	23

c. Le fluor-18

Le fluor-18 est le radioélément le plus utilisé à l'heure actuelle pour ses caractéristiques physiques et nucléaires intéressantes.^{3,5,7-9} Sa première caractéristique est son temps de demi-vie qui est de 109,8 min. Ce temps permet de faire des réactions de radiomarquage en plusieurs étapes mais aussi d'avoir un site de production de radiotraceurs éloigné du site d'imagerie. La seconde caractéristique qui favorise l'utilisation du fluor-18 est

sa faible énergie positronique (0,64 MeV). En effet, cette faible énergie signifie que le radionucléide a une faible portée linéaire du positon émis dans les tissus (2,3 mm), ce qui induit une meilleure résolution des images TEP.

La production du fluor-18 peut se faire de différentes méthodes par un cyclotron de basse énergie (Tableau 3). Le fluor-18 a été produit pour la première fois grâce à la réaction $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$. Le Néon est très utilisé comme cible pour la préparation d'un précurseur anhydre. Le fluor-18 est alors obtenu sous forme de $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ou de $^{18}\text{F}]\text{HF}$ selon que l'on ajoute le F_2 ou H_2 en fin de production.¹⁰ Le $^{18}\text{F}]\text{HF}$ étant difficile à obtenir et peu reproductible, le $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ a été beaucoup plus utilisé pour des fluorations électrophiles.

Tableau 3 : Méthode de production du fluor-18.^{3,9}

Réaction	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
Cible	H_2^{18}O	H_2O	Ne (200 $\mu\text{mol F}_2$)	$^{18}\text{O}_2$, Kr (50 $\mu\text{mol F}_2$)
Produit	$^{18}\text{F}]\text{F}^-_{\text{aq}}$	$^{18}\text{F}]\text{F}^-_{\text{aq}}$	$^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$^{18}\text{F}]\text{F}_2$
Rdt (GBq/ μAh)	2.22	0.26	0.40	1.0
Activité molaire (MBq/ μmol)	600×10^3	50×10^3	100	600

La méthode la plus utilisée à l'heure actuelle pour la production du fluor-18 est la réaction $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, permettant de réaliser des fluorations nucléophiles. La cible utilisée pour le cyclotron est une source d'eau enrichie en oxygène-18 (>95%).^{11,12} Cette méthode permet d'avoir une grande quantité de fluor-18 avec d'excellents rendements. Pour améliorer les rendements, une augmentation du temps d'irradiation ou une augmentation du champ électrique est possible.

II. Les radiotraceurs au fluor-18

Un radiotraceur pour la TEP comprend une partie ayant une reconnaissance biologique et un radioélément (ici le fluor-18). La taille de la partie amenant la reconnaissance peut aller de la petite molécule naturelle (glucose, acides aminés, ...) ou synthétique (principe actif, ...) jusqu'à la macromolécule (anticorps, peptide, protéine, ...). La fluoration peut se faire à différentes étapes de la synthèse, l'idéal étant d'introduire l'isotope sur le précurseur le plus avancé possible. Dans le cas de la préparation de bioconjugués, on peut distinguer le radiomarquage direct qui correspond à l'introduction du fluor-18 en dernière étape sur une molécule d'intérêt biologique du radiomarquage indirect. En effet, celui-ci correspond à l'introduction du fluor-18 sur un groupement prosthétique simple qui sera ensuite lié par réaction « click » à une molécule ayant la reconnaissance biologique dans des conditions relativement douces.

1) Les radiotraceurs de faibles poids moléculaires

Pour les radiotraceurs de faible poids moléculaires, l'introduction du fluor-18 se fait la plupart du temps directement sur la structure même de la molécule affine. Celle-ci peut être réalisée par une voie électrophile ou une voie nucléophile.

Un analogue du glucose, le 2-fluoro-2-déoxy-glucose, où le groupement hydroxyle en C₂ est remplacé par un fluor a été développé par Pacak et *al.*^{13,14} Il a été montré que cette molécule avait un intérêt biologique puisqu'elle était un bon substrat vis-à-vis de l'hexokinase de levure qui phosphoryle le glucose et joue un rôle capital dans le métabolisme tissulaire.¹⁵ À partir de ces études, le premier radiotraceur a été développé par l'équipe de Wolf en 1976.¹⁶ Le 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-glucose ([¹⁸F]FDG) va, comme le glucose, être transporté à travers les cellules et sera phosphorylé par l'hexokinase. En revanche, par rapport au glucose, le [¹⁸F]FDG ne pourra pas subir d'autres réactions métaboliques à cause de l'absence du groupement hydroxyle en C₂. Ce radiotraceur, une fois phosphorylé, sera donc capté et accumulé préférentiellement dans les tissus consommant beaucoup de glucose comme certaines cellules cancéreuses.¹⁷⁻¹⁹

La synthèse développée initialement par Wolf est une fluoration électrophile à partir du $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ produit par la réaction $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ (Tableau 3).¹⁶ Le fluor est introduit sur la double liaison du 3, 4, 6-tri-O-acétyl-D-glucal, un mélange est alors obtenu entre le difluoroglucose et le difluoromannose (4 : 1). Le difluoroglucose est séparé et hydrolysé pour former le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ qui est obtenu avec un rendement d'activité de 8% (pureté radiochimique supérieur à 98%), une activité molaire de $0,3 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($0,009 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$) et en 2h au total (Schéma 1).^{16,17}

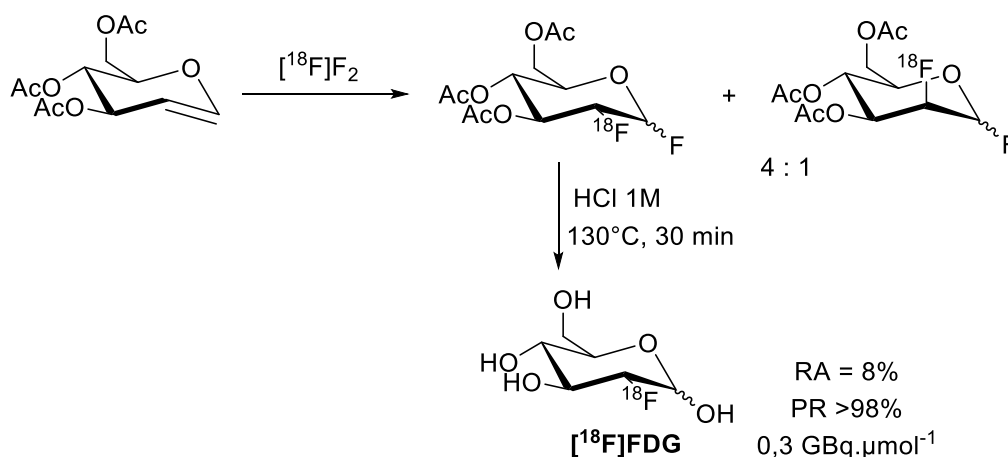


Schéma 1 : Synthèse du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ par fluoration électrophile.¹⁶

La principale contrainte de cette fluoration électrophile est l'introduction statistique d'environ 50% du fluor radioactif sur le précurseur ainsi qu'une faible activité molaire liée à la présence de fluor-19 dans le milieu initialement. Malgré ce faible rendement et cette activité molaire faible, le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a pu être utilisé comme radiotraceur chez l'homme notamment pour la détection de tumeurs.¹⁹ Plusieurs équipes ont alors travaillé sur une meilleure méthode de fluoration pour la production du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.²⁰⁻²⁷

En 1986, l'équipe de Hamacher a décrit une synthèse viable du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ par voie nucléophile en utilisant le fluor-18 produit par la réaction nucléaire $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ utilisant l'eau enrichie en oxygène-18 comme cible.²⁸ Le fluor-18 nucléophile substitue le groupement triflate du 1,3,4,6-tetra-O-acétyl-2-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose en présence de Kryptofix 222TM comme catalyseur. Le Kryptofix 222TM permet d'augmenter la réactivité du $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ en captant son contre-ion, le potassium. Le 1,3,4,6-tetra-O-acétyl-2- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro}$ - β -D-glucopyranose est obtenu avec 95% d'incorporation du fluor-18 (Schéma 2). Une étape de purification est ensuite réalisée pour obtenir le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ avec un rendement d'activité de plus de 50%.

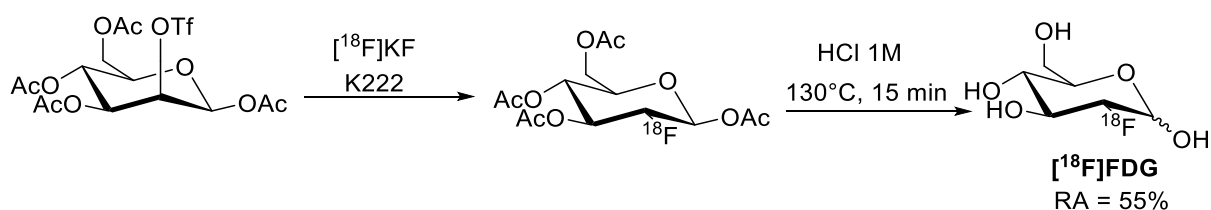


Schéma 2 : Synthèse du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ par fluoration nucléophile.²⁸

Le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est depuis devenu le radiotracer utilisé en routine pour l'imagerie TEP. D'autres molécules ont été développées pour observer différents processus biologiques et sont utilisées régulièrement en TEP (Tableau 4).

Tableau 4 : Descriptif de radiotraceurs utilisés en TEP.

Traceurs	Rendement d'activité *	Temps de production	Pureté radiochimique	Utilité, spécificité
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}^{**}$	70%	26 min	98%	Diagnostique cancer
$[^{18}\text{F}]\text{UCB-H}$	30-35 %	50 min	97%	Epilepsie, Maladie de Parkinson
$[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}^{**}$	35%	70 min	97%	Récepteurs dopamine
$[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$	40%	45 min	97%	Tumeurs hypoxique
$[^{18}\text{F}]\text{DCFPYL}$	30-35%	60 min	95%	Cancer prostate
$[^{18}\text{F}]\text{NaF}^{**}$	95%	10 min	99%	Anomalies squelettiques
$[^{18}\text{F}]\text{FLT}$	18%	45 min	97%	Détection prolifération cellulaire
$[^{18}\text{F}]\text{FET}$	40%	50 min	98%	Tumeur cérébrale

* Calculé en divisant l'activité finale par l'activité initiale ; ** Disposant d'une AMM

Par exemple, pour les tumeurs hypoxiques, le radiotracer le plus couramment utilisé est le $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$. Ce radiotracer a été développé en 1984 par l'équipe de Welch²⁹ à partir des études du FMISO non marqué ayant montré la spécificité vis-à-vis des tumeurs et des tissus du myocarde ischémique³⁰. Cette synthèse a été réalisée grâce à une ouverture d'époxyde, et le $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ a été obtenu avec un rendement d'activité inférieur à 1% en 1h avec une activité molaire estimée à $0,1 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($0,003 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$) (Schéma 3A).

Cette synthèse a ensuite été améliorée par une voie en deux étapes décrite par l'équipe de Krohn (Schéma 3B) où le rendement d'activité est de 40% et l'activité molaire de 24,8 GBq.μmol⁻¹ (0,67 Ci.μmol⁻¹).³¹

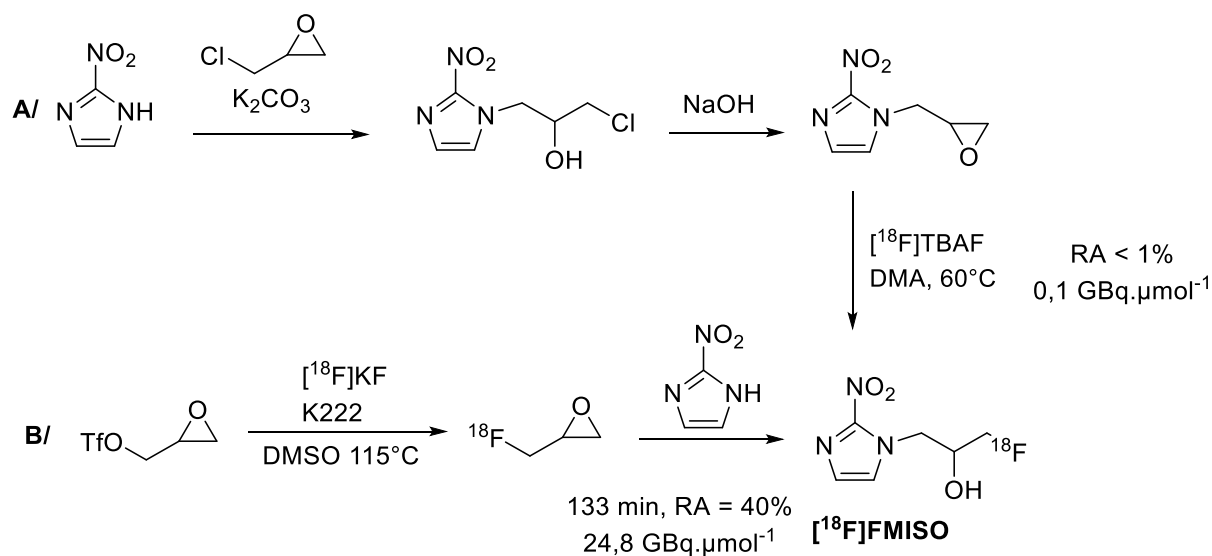


Schéma 3 : Synthèse du [18F]FMISO.^{29,31}

Le radiotracteur [18F]UCB-H a été développé en 2014 par l'équipe de Plenevaux comme nouveau traceur spécifique des protéines synaptiques des vésicules 2A dans le cerveau.³² Ces protéines ont un rôle dans les processus de neurotransmission ayant une implication dans l'épilepsie et la maladie de Parkinson. En 2016, des améliorations ont été apportées à cette synthèse, elles ont permis de passer de quatre étapes à une seule étape (Schéma 4) où le rendement d'activité a été amélioré à 34%, le temps de réaction à 50 min et l'activité molaire à 814 GBq.μmol⁻¹ (22 Ci.μmol⁻¹).³³

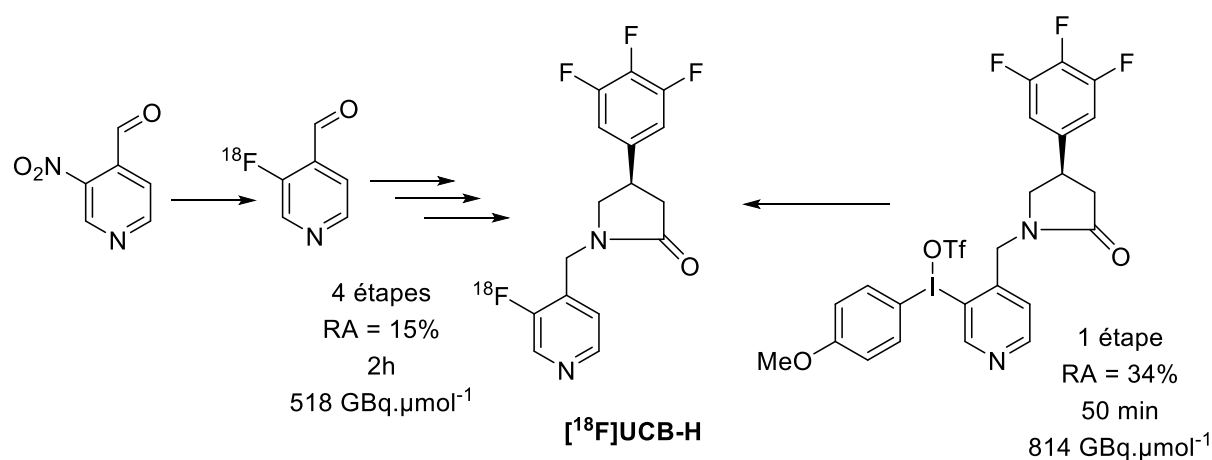
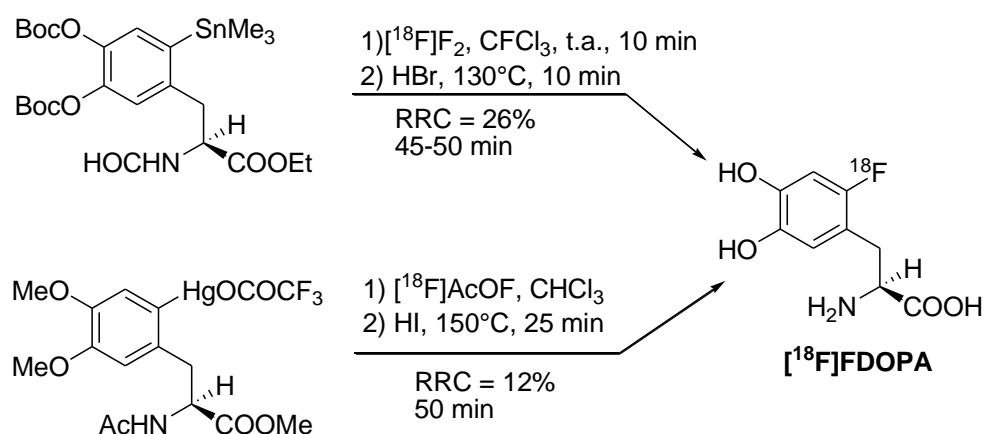


Schéma 4 : Synthèse du [18F]UCB-H.^{32,33}

Le 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA (^{18}F FDOPA) a été développé en 1972 par Garnett et *al* et a montré un intérêt dans l'étude de la neurotransmission de la dopamine au niveau présynaptique.³⁴ Cette étude a pu montrer que ce composé peut être utilisé dans le cas de la maladie de Parkinson.³⁵ Cette synthèse a ensuite été améliorée par une réaction de fluorodéméallation où deux voies de synthèse sont possibles (Schéma 5). Une première voie consiste en la fluoration de l'ester 4,5-di-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)oxy]-N-formyl-2-triméthylstanyl-L-phénylalanine éthylique, à partir du ^{18}F F₂ où le ^{18}F FDOPA est obtenu avec 26% de rendement radiochimique en 45-50 min et avec une très faible activité molaire.^{36,37} La seconde voie de synthèse passe par la formation de l'hypofluorite d'acétyle marqué au fluor-18 (^{18}F AcOF) comme intermédiaire. Ce composé va permettre la fluoration du L-méthyl-N-acétyl-[β-(3,4-diméthoxy-6-mercure-trifluoroacétyl-phényl)]alaninate avec 12% de rendement radiochimique en 50 min.^{38,39}



*Schéma 5 : Synthèse du ^{18}F FDOPA.*³⁶⁻³⁹

Les radiotraceurs au fluor-18 à base d'analogues d'adénosine⁴⁰, de guanine⁴¹, ou bien de thymidine⁴² sont aussi des petites molécules qui permettront de faire de l'imagerie TEP.

2) Les radiotraceurs bioconjugués

L'utilisation de biomolécules permet dans de nombreux cas d'obtenir un radiotracer plus spécifique d'un type d'interaction. L'incorporation directe du fluor-18 sur les radiotraceurs comprenant une biomolécule, comme une protéine ou un peptide, est difficile à cause des différents groupements fonctionnels présents. En effet, les conditions de réaction

impliquant des hautes températures ou des conditions basiques fortes peuvent causer la dénaturation ou la décomposition de la biomolécule. Pour surmonter cette contrainte, une fluoration indirecte est très souvent utilisée. Ainsi, un groupement prosthétique est fluoré dans un premier temps, puis ce groupement est ensuite lié à la macromolécule par une réaction sélective et douce.

a. Radiomarquage indirect

De nombreux groupes prosthétiques indirects ont été développés pour le marquage de biomolécules. La liaison à la biomolécule peut se faire de différentes manières via la formation d'une liaison amide, la réaction avec des groupements thiols, la formation d'oxime, la cycloaddition de Huisgen (catalysée au cuivre ou promue par les tensions de cycles), ...

i. Formation de liaisons amides

Les groupements prosthétiques réactifs vis-à-vis des fonctions amines sont les groupements les plus employés pour le marquage de biomolécules. En effet, un grand nombre de groupes prosthétiques marqués au fluor-18 sont utilisés pour le couplage des protéines grâce à leur fonction amine sur un acide aminé, ou par un bras de type amine aliphatique.

Le *N*-succinimidyl-4- ^{18}F fluorobenzoate (^{18}F SFB), est le groupement prosthétique le plus utilisé pour le marquage des protéines via une réaction d'acylation. La synthèse du ^{18}F SFB a été décrite pour la première fois par Zalutsky et *al* en 1992.⁴³ Cette synthèse se fait en trois étapes en passant par la formation du *p*- ^{18}F fluorobenzaldehyde (^{18}F FBA). Le ^{18}F SFB est obtenu avec un rendement radiochimique de 30-35% en 110 min (Schéma 6).⁴⁴⁻

46

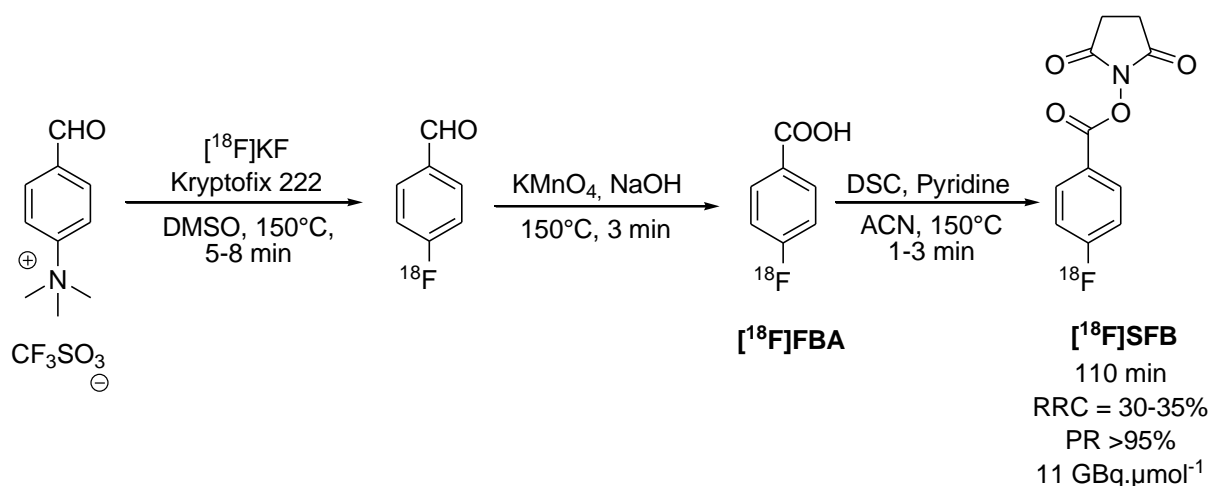
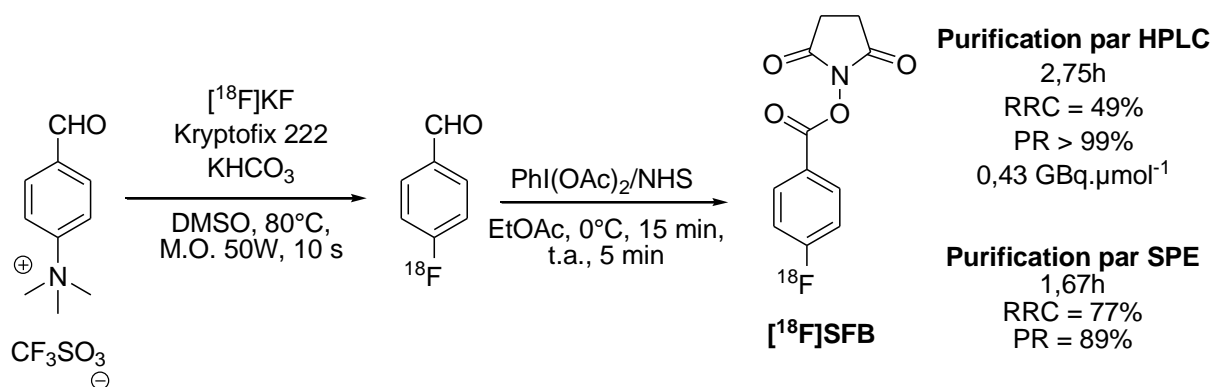


Schéma 6 : Synthèse du [¹⁸F]SFB en trois étapes. ⁴⁴⁻⁴⁶

Auparavant, avec le [¹⁸F]FBA, des agents d'activation comme le DCC ou l'HATU ainsi qu'une base étaient nécessaires pour former la liaison amide. Pour pallier au problème lié à la présence de ces agents de couplage pour la purification en HPLC, le [¹⁸F]SFB a été isolé intermédiairement. Une synthèse du [¹⁸F]SFB en seulement 2 étapes a été réalisée sous activation micro-onde par Glaser et *al* (Schéma 7).⁴⁷ Le [¹⁸F]SFB ainsi obtenu est un agent de choix pour le marquage de peptides telles que la bombésine, l'insuline, l'annexine-V ou le cyclo RGD.⁴⁸⁻⁵⁴



*Schéma 7 : Synthèse du [¹⁸F]SFB en deux étapes.*⁴⁷

Par exemple, la synthèse d'un radiotracteur TEP à base d'analogue de l'insuline a été décrite par Vailliant et *al*.⁵¹ Le [¹⁸F]AHx-insuline (Schéma 8A) a été synthétisé à partir du groupement prosthétique [¹⁸F]SFB avec un rendement radiochimique correct de 9% et une activité molaire de 0,3 GBq.μmol⁻¹ (0,008 Ci.μmol⁻¹) en 180-200 min. Lors de cette étude, il a

été montré que ce traceur était viable pour l'analyse de la distribution et de la biochimie de l'insuline *in vivo*.

Un marquage du peptide RGD grâce au [¹⁸F]SFB a lui aussi été décrit par l'équipe de Conti.⁴⁹ Le peptide RGD est un cyclopeptide composé de cinq acides aminés (Arg-Gly-Asp-Phe-Val). Les trois acides aminés principaux (Arg-Gly-Asp ou RGD) vont permettre une reconnaissance spécifique des intégrines α_v . Dans les cancers angiogéniques, une surexpression de ces intégrines a été montrée, ce qui permet d'utiliser cette interaction entre le peptide RGD et les intégrines pour l'étude de ce type de cancers. Le marquage au fluor-18 du peptide RGD a donc été obtenu avec 40% de rendement radiochimique avec une activité molaire de 230 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 8B). Il a été montré lors de cette étude une accumulation de l'activité du traceur vis-à-vis de tumeurs angiogéniques.

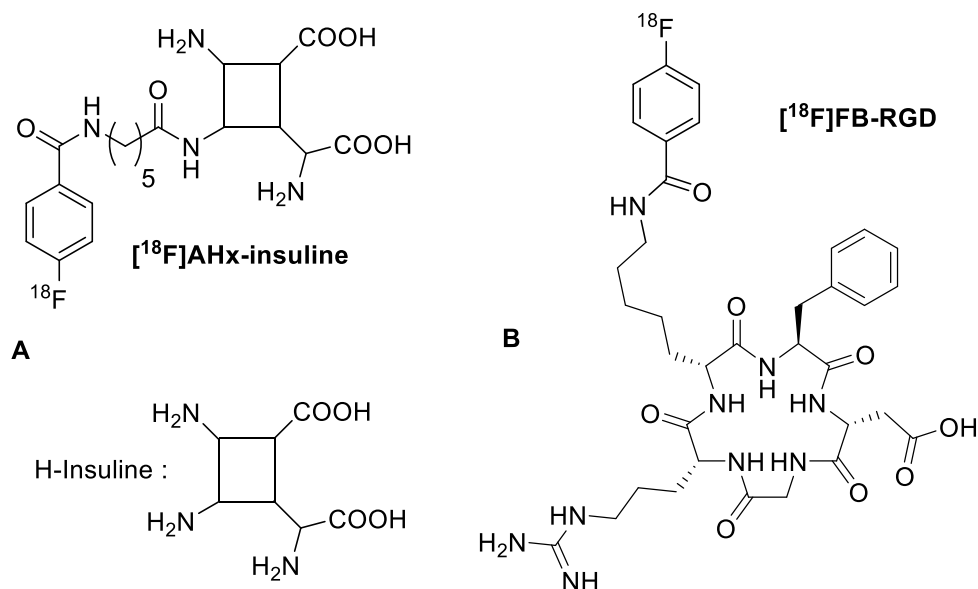


Schéma 8 : Structure schématique du : A [¹⁸F]AHx-insuline⁵¹ ; B [¹⁸F]FB-RGD⁴⁹

Sur le même principe, d'autres esters activés ont été utilisés pour le marquage indirect de biomolécules (Schéma 9). Par exemple, la synthèse de l'acide 2-[¹⁸F]fluoroacétique (Schéma 9A) a été décrite en 1988 par Stöcklin pour le marquage des amines primaires comme pour des peptides.⁵⁵

Le marquage de biomolécules par la formation d'une liaison amide peut également se faire grâce à un groupement prosthétique ayant une fonction amine. La synthèse de

radiotraceurs à base d'insuline a été décrite par exemple en utilisant le 1-[[4-[¹⁸F]fluorométhyl) benzoyl]amino]butane-4-amine (Schéma 9D).⁵⁶

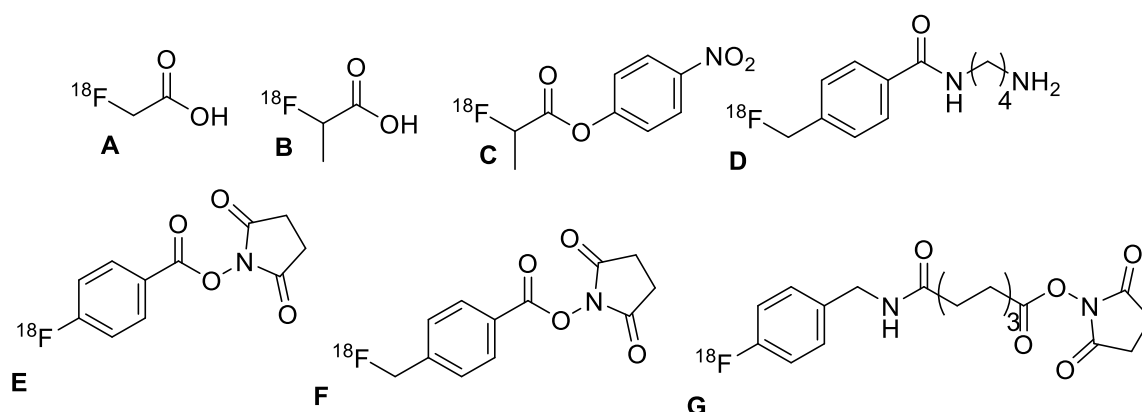


Schéma 9 : Groupes prosthétiques réactifs vis-à-vis des amines ; A : Acide 2-[¹⁸F]fluoroacétique ; B : Acide 2-[¹⁸F]fluoropropionique ; C : 4-Nitrophenyl-2-[¹⁸F]fluoro-propionate ; D : 1-[[4-[¹⁸F]fluorométhyl)benzoyl]amino]butane-4-amine ([¹⁸F]FMBA)⁵⁶ ; E : [¹⁸F]SFB^{43,47} ; F : N-Succinimidyl 4-[¹⁸F]fluoro méthyl benzoate ; G : N-Succinimidyl 8-[(4'-[¹⁸F]fluorobenzyl)amino]suberate ([¹⁸F]-SFBS)

ii. Les groupements prosthétiques liés par réaction thiol-ène

Deux groupements prosthétiques réactifs vis-à-vis des thiols portés par les cystéines des peptides et protéines sont utilisés principalement.

Le *m*-maleino-*N*-(*p*-[¹⁸F]fluorobenzyl)benzamide ([¹⁸F]DDPFB) a été le premier groupement prosthétique réactif vis-à-vis des thiols décrit par Hainfeld.⁵⁷ Ce groupement a été développé à la suite du succès du couplage d'un antigène (Fab'), se liant à des fragments d'anticorps, avec un maléimide qui ne s'est pas dénaturé. Une synthèse en trois étapes à partir du 4-nitro-benzonitrile a été réalisée pour obtenir le [¹⁸F]DDPFB avec 10% de rendement d'activité en 70 min (Schéma 10). Ce composé a ensuite pu être lié à cet antigène Fab' issu de l'immunoglobuline G du lapin avec 50% de rendement d'activité. Cette étude montre que le marquage de biomolécules via une liaison sélective avec une fonction thiol est possible par la réaction thiol-ène.

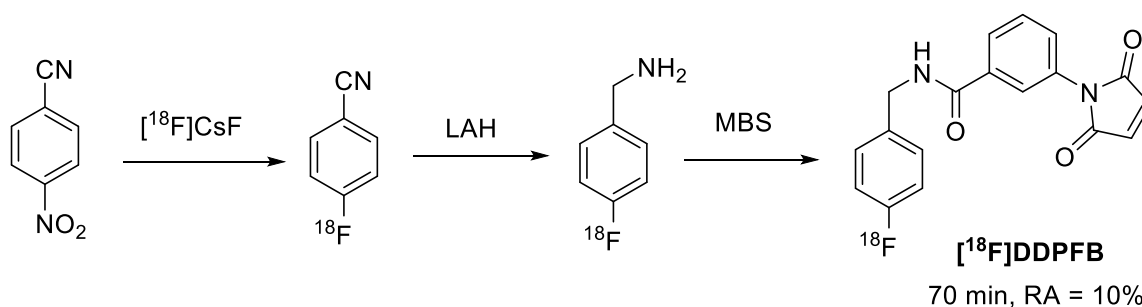


Schéma 10 : Synthèse du [¹⁸F]DDPFB.⁵⁷

L'équipe de Dollé décrit la synthèse en trois étapes du 1-[3-(2-[¹⁸F]fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione ([¹⁸F]FPyME) obtenu dans ce cas avec environ 20% de rendement d'activité en 110 min (Schéma 11).⁵⁸ Le [¹⁸F]FPyME a ensuite été couplé avec un hexapeptide modèle qui a permis de montrer que ce couplage est chimiosélectif vis-à-vis du groupement thiol par rapport au groupement amine. Par la suite, deux protéines (c-AFIM-0 et c-STxB) déjà connues comme sélectives de certaines tumeurs, ont été marquées au fluor-18 grâce à ce groupement prosthétique. Le couplage du [¹⁸F]FPyME avec les protéines a été réalisé avec de bons rendements d'activités d'environ 60 à 70% et réalisé en 130-140 min.

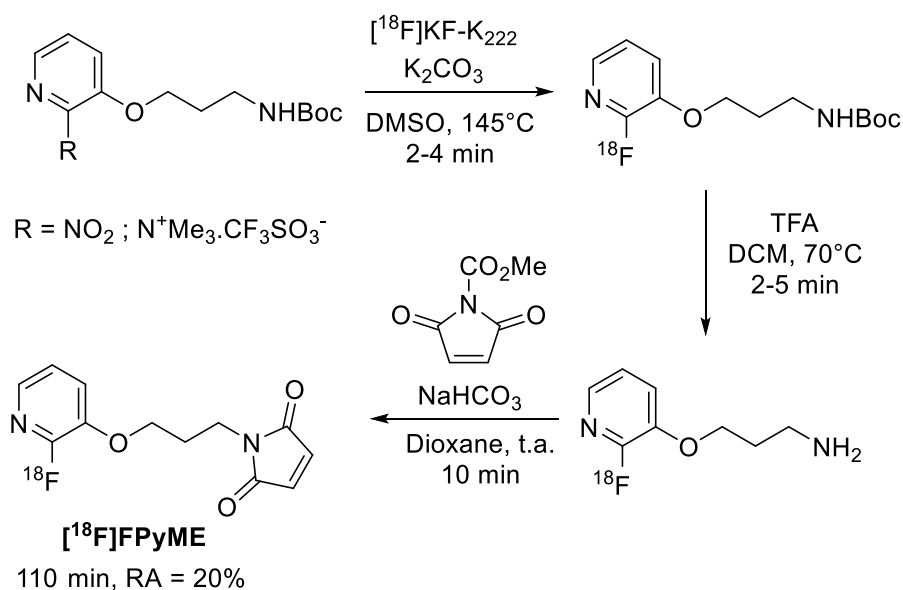


Schéma 11 : Synthèse du [¹⁸F]FPyME.⁵⁸

Cependant, bien qu'ayant montré une chimiosélectivité envers les fonctions thiols par rapport aux fonctions amines, cette stratégie implique la présence d'une unique cystéine pour obtenir un composé radiomarqué défini.

iii. Les groupements prosthétiques avec une fonction aldéhyde

D'autres types de groupements prosthétiques ont aussi été décrits basés sur le couplage d'un aldéhyde avec un azote porté par le peptide.

Ainsi, l'équipe d'Elmaleh a réalisé le marquage au fluor-18 de la HSA (Human Serum Albumin).⁵⁹ Pour cela, le pentafluorobenzaldehyde a été marqué grâce à un échange isotopique, le fluor-19 en *para* de l'aldéhyde étant échangé en fluor-18 (Schéma 12A). Le [¹⁸F]pentafluorobenzaldéhyde est ainsi obtenu dans ces conditions avec 50% de rendement radiochimique en 40 min. Une fois ce groupement prosthétique obtenu, il est couplé à la HSA par une amination réductrice.

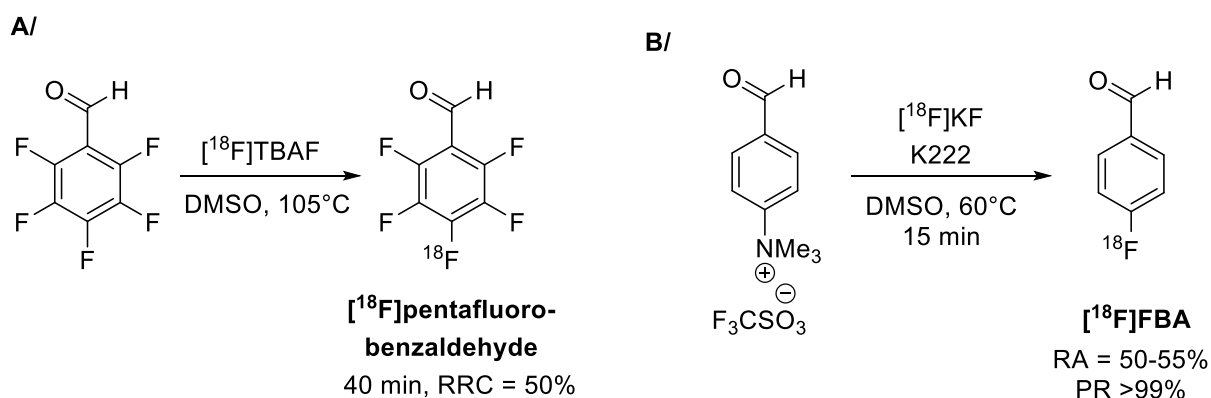


Schéma 12 : Synthèse du [¹⁸F]pentafluorobenzaldehyde (A)⁵⁹ et du [¹⁸F]-FBA (B)⁶⁰

Le marquage de la HSA a également été décrite grâce au [¹⁸F]fluorobenzaldéhyde ([¹⁸F]FBA) obtenu à partir du triflate de 4-N,N,N-triméthylaminebenzaldehyde (Schéma 12B).⁶⁰ Le [¹⁸F]FBA a été radiomarqué avec 50-55% de rendement d'activité en 85 min, avant d'être conjugué à la HSA précédemment fonctionnalisé par du NHS-HYNIC (N-Hydroxysuccinimide ester of hydrazinonicotinic acid). Une fonction hydrazone a permis la bioconjugaison finale avec des rendements variables de 25 à 90%. Le [¹⁸F]HYNIC-HSA a ensuite été injecté à des souris, ce qui a permis de montrer d'excellentes propriétés comme agent d'imagerie. Ce groupement prosthétique a été utilisé par de nombreuses équipes et a également pu être couplé par formation d'oximes avec différentes biomolécules.⁶¹⁻⁶⁵

Afin d'augmenter l'hydrosolubilité du groupement prosthétique aldéhyde, l'équipe de Cuthbertson a introduit un espaceur poly(éthylène glycol) (PEG).⁶³ La synthèse du (2-[2-[2-

(2-[¹⁸F]Fluoroéthoxy)éthoxy}éthoxy)éthoxy)acétaldéhyde a été réalisée en deux étapes (Schéma 13). Ce groupement prosthétique a ensuite été couplé, en formant une oxime, avec un précurseur RGD avec un rendement radiochimique de 38% et un temps total de synthèse de 3h. Ce dérivé du RGD marqué au fluor-18 a ensuite été étudié *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont montré un gain d'affinité envers la tumeur lorsque le groupement PEG était utilisé.

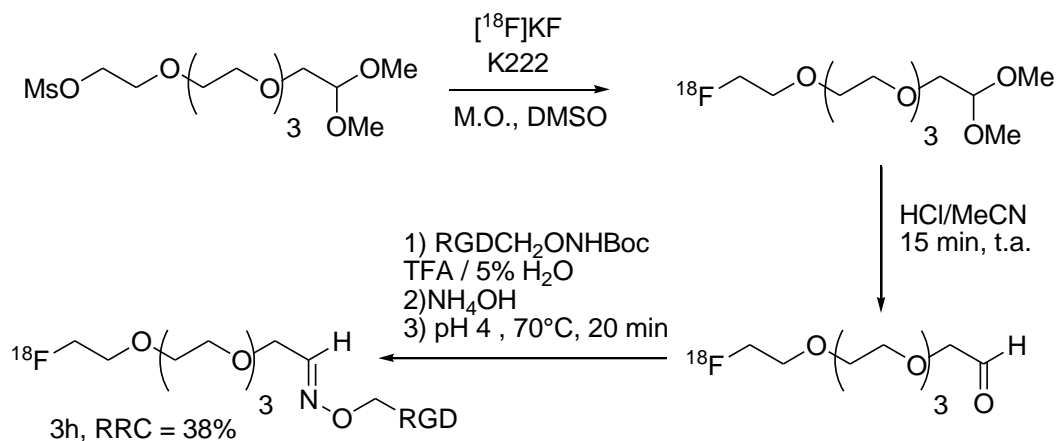


Schéma 13 : Synthèse du (2-{2-[2-(2-[¹⁸F]Fluoroéthoxy)éthoxy]éthoxy}éthoxy)acétaldéhyde.⁶³

L'équipe de Prenant a lui aussi développé un nouveau groupe prosthétique hydrosoluble, le 2-[¹⁸F]fluoro-3-pyridinecarboxaldéhyde ([¹⁸F]FPCA)⁶⁶. Pour obtenir le [¹⁸F]FPCA, une seule étape de synthèse a été nécessaire (Schéma 14). Le [¹⁸F]FPCA a été obtenu par la substitution du triméthylammonium par le fluor-18 en 45 min avec un rendement radiochimique de 28%. Il a ensuite été couplé à un peptide modifié, le RI-OR2-TAT, le radiotracer [¹⁸F]RIOR2-TAT a ainsi été obtenu avec 12% de rendement radiochimique en 2h avec une activité spécifique de 3,2 GBq.μmol⁻¹. Dans cette étude, le radiotracer a pu montrer une stabilité *in vivo* mais a montré une faible spécificité vis-à-vis de l'agrégation des plaques amyloïdes β.

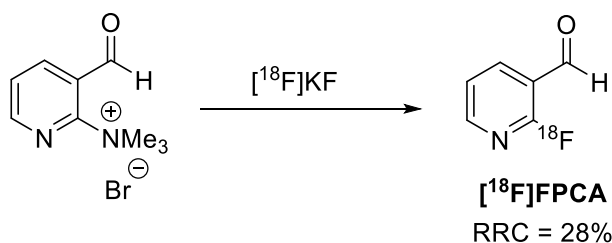


Schéma 14 : Synthèse du [¹⁸F]FPCA.⁶⁶

Cependant, le principal inconvénient de cette méthode de marquage réside dans le fait que ce réactif puisse être hydrolysé ou oxydé avant la réaction de couplage.

iv. Radiomarquage par cycloaddition de Huisgen

L'utilisation de la réaction de cycloaddition de Huisgen, très utilisée en chimie « click », va permettre de marquer au fluor-18 plus facilement les biomolécules. Les premiers à décrire une synthèse de ce type sont Marik et Sutcliffe en 2006 (Schéma 15).⁶⁷ Le composé ω - ^{18}F fluoroalcyne a été préparé par une substitution nucléophile du composé tosylo correspondant. Les différents composés ^{18}F fluoroalcyne ont été obtenus avec de bons rendements radiochimiques corrigés allant de 36 à 61% et une excellente pureté d'environ 98%.

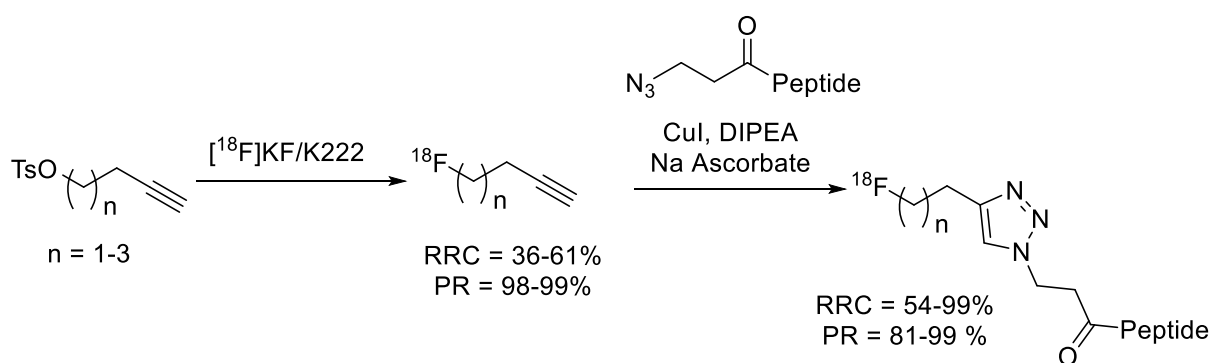


Schéma 15 : Synthèse décrite par Marik et Sutcliffe.⁶⁷

Avant la réaction de cycloaddition, le peptide est couplé préalablement à l'acide 3-azido-propionique sur sa chaîne N-terminale ou sur l'azote de la lysine. Le couplage entre le groupement prosthétique alcyne et le peptide azoturé a été réalisé en 10 min et le produit désiré a été obtenu avec d'excellents rendements radiochimiques de 54 à 99%. Lors de cette étude, les peptides fluorés ont été obtenus avec une activité molaire de 35 GBq.μmol⁻¹ pour une synthèse d'une durée totale de 30 min. Cette première synthèse a permis de montrer que l'utilisation de la chimie « click » permettait la préparation rapide de biomolécule marquée au fluor-18.

Un autre groupement prosthétique azoturé a été développé par Glaser et Årstad en 2007 (Schéma 16).⁶⁸ Lors de cette étude, ils ont décrit la synthèse du 2- ^{18}F fluoroéthylazoturé

avec un rendement radiochimique de 55% en une seule étape. Par la suite, il a été montré que le couplage avec différents peptides possédant une fonction alcyne donnait de bons rendements radiochimiques (60-98%) dans un temps assez court et dans des conditions douces.

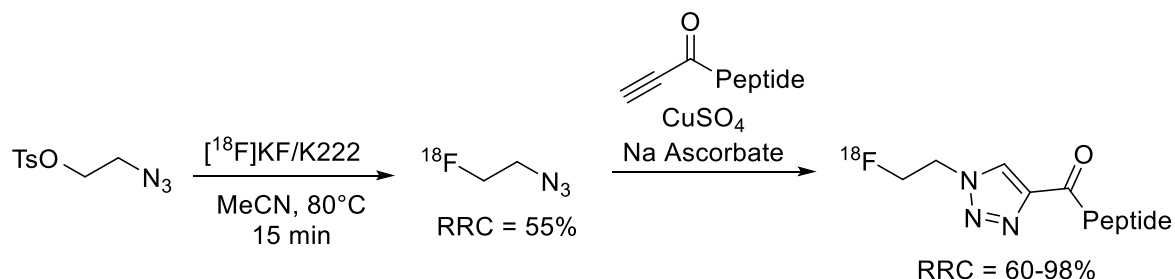


Schéma 16 : Synthèse de Glaser et Årstad.⁶⁸

D'autres groupements prosthétiques alcynes et azotures ont été développés par la suite, ce qui a permis de marquer au fluor-18 différentes biomolécules (Schéma 17).⁶⁹ Par exemple, le 2-déoxy-2-[¹⁸F]fluoroglucopyranosyl azide a été décrit par l'équipe de Prante (Schéma 18).⁷⁰ Ce composé a été préparé grâce à une substitution nucléophile de fluor-18 à partir du triflate de mannosyle suivi d'une déprotection en milieu basique. Le groupement prosthétique azoture obtenu a été couplé à différents peptides (NT1, NT3, NT4 et RGD). Les ¹⁸F-glycopeptides ont été obtenus en 75 min avec des rendements d'activité de 17-20% et une activité molaire de 55-210 GBq.μmol⁻¹.

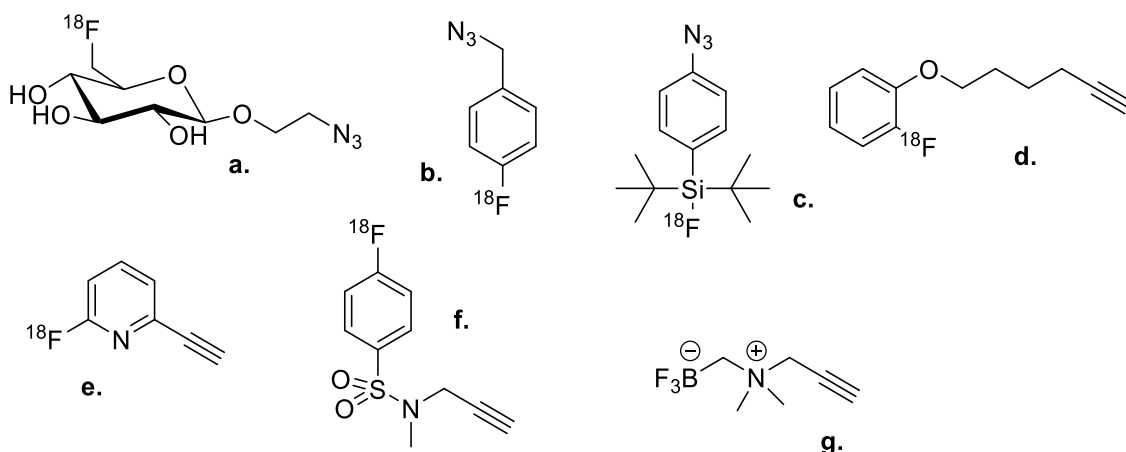


Schéma 17 : Structure de différents groupements prosthétiques pour la cycloadditions de Huisgen.⁶⁹ a. [¹⁸F]F-β-gluco⁷¹ b. [¹⁸F]1-azidométhyl-4-fluorobenzène⁷² c. [¹⁸F]4-(di-tert-butylfluorosilyl)benzylazide⁷³ d. [¹⁸F]FPy-5-yne⁷⁴ e. 6-[¹⁸F]fluoro-2-éthynylpyridine⁷⁵ f. p[¹⁸F]F-SA⁷⁶ g. [¹⁸F]azydoéthyl-AMBF₃⁷⁷

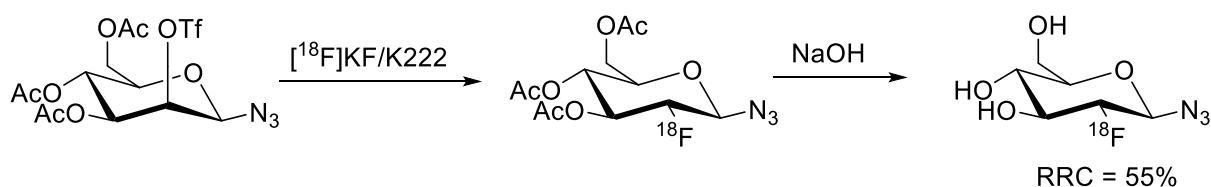


Schéma 18 : Synthèse du 2-déoxy-2-[¹⁸F]fluoroglucopyranosyl azoture⁷⁰

b. Radiomarquage direct

Plusieurs méthodes alternatives pour le radiomarquage direct de biomolécules ont ensuite été développées afin d'obtenir des synthèses plus rapides. Pour cela, les fluorations d'aryles ou d'hétéroatomes comme le bore, l'aluminium ou le silicium ont été principalement étudiées. Celles-ci sont généralement basées sur des fluorations nucléophiles.

En effet, la préparation du fluor-18 électrophile en grande quantité est assez difficile, et celui-ci est souvent trop réactif pour le marquage de biomolécules. Pour le fluor-18 nucléophile, la préparation de grandes quantités est maîtrisée, en revanche sa nucléophilie est assez faible en milieu aqueux, qui est en général l'environnement le plus propice aux biomolécules.

i. Formation de liaison C-¹⁸F

Quelques exemples de fluoration directe de biomolécules par la formation d'une liaison C-F ont été décrits. Le marquage au fluor-18 par une simple substitution nucléophile a été développé par l'équipe de Korksch.⁷⁸ Pour montrer la faisabilité du marquage direct au fluor-18 de peptides, une série de composés modèles triméthylammonium avec différents groupements électroattracteurs a été testée (Schéma 19A). Cette étude a montré une bonne incorporation du fluor-18 avec des conversions allant de 65 à 89%.

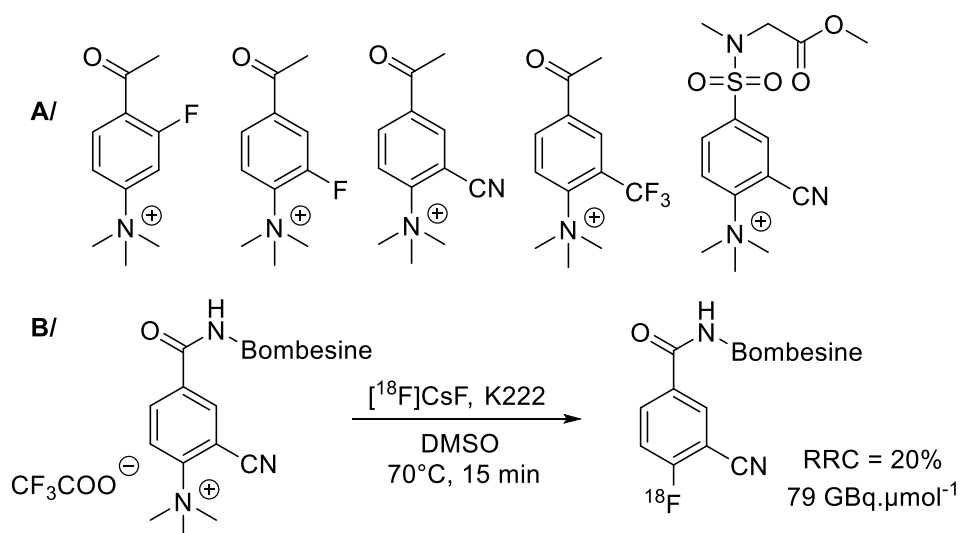


Schéma 19: A/Composés modèle triméthylammonium testés pour le marquage au fluor-18; B/ Marquage de la bombésine.⁷⁸

Au vu de ces résultats, le marquage d'un analogue de la bombésine a été réalisé à partir d'un complexe anhydre de [¹⁸F]CsF et de Kryptofix 222TM, chauffé à 70°C pendant 15 min (Schéma 19B). La bombésine ainsi marquée a été obtenue avec un rendement radiochimique de 20% avec une activité molaire de 79 GBq.μmol⁻¹. Il a donc pu être montré que le marquage de biomolécules en une seule étape était possible dans certains cas.

Un autre exemple de marquage direct de peptides a été décrit par Chen et *al.*⁷⁹ Le marquage du cyclo-RGD à partir d'un précurseur 4-nitro-3-trifluorométhyl arène a été montré (Schéma 20). Les radiotraceurs, monomérique et dimérique, ont été obtenus respectivement avec 19% et 9% de rendement radiochimique avec une activité molaire de 79 GBq.μmol⁻¹.

La fluoruration par l'utilisation d'enzymes (fluorinase, ...) a aussi été décrite dans quelques publications par O'Hagan et *al.*⁸⁰⁻⁸⁴ Ces enzymes permettent de réaliser une fluoruration au fluor-18 directement dans l'eau enrichi en oxygène-18, évitant ainsi l'étape de séchage des ions fluorures et permettant ainsi de gagner du temps pour la préparation de radiotraceurs. Cependant, les rendements radiochimiques sont généralement faibles (1 à 5 %)

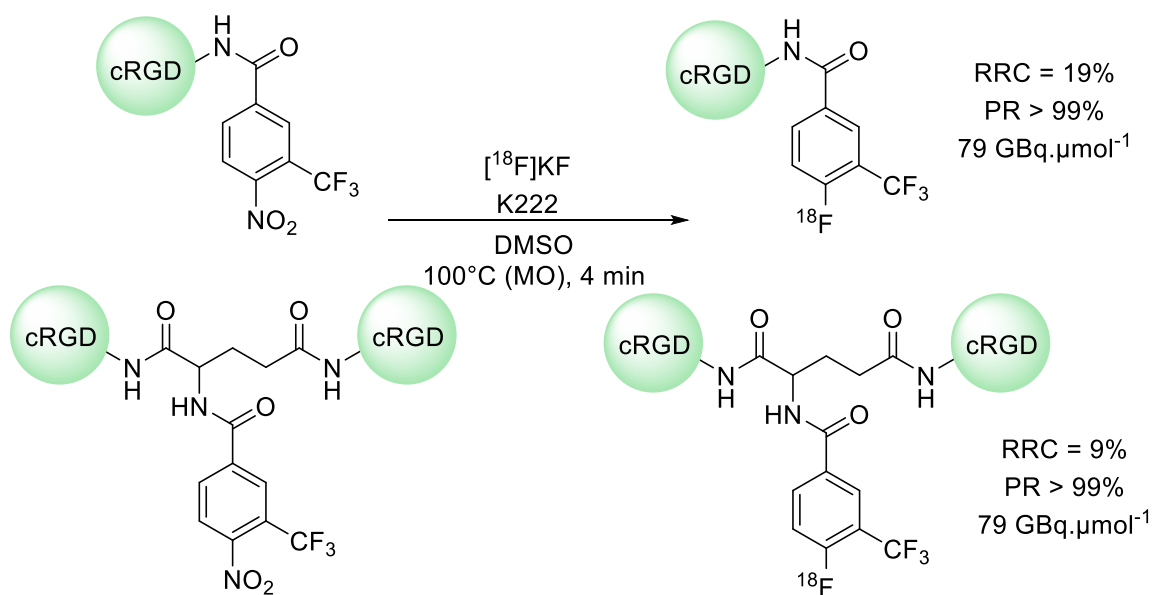


Schéma 20 : Radiomarquage du cyclo-RGD⁷⁹

L'une des premières synthèses enzymatiques formant la liaison C-¹⁸F a été décrite en 2003 où le 5'-[¹⁸F]fluoro-5'-déoxyadénosine ([¹⁸F]-5'-FDA) a pu être obtenu avec un rendement radiochimique de 1% (Schéma 21).⁸¹ Une amélioration de cette synthèse a été réalisée grâce à l'ajout du L-aminoacide oxydase favorisant la formation du [¹⁸F]-5'-FDA. En effet, l'oxydase réagit avec la L-méthionine libérée suite à la fluoruration du (S)-adénosyl-L-méthionine. Suite à cette amélioration, le [¹⁸F]-5'-FDA a été obtenu avec un rendement radiochimique de 95%.⁸³

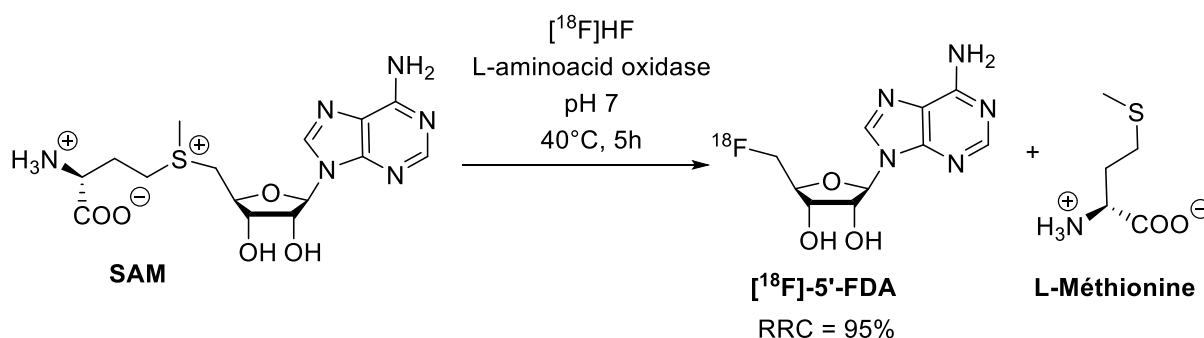


Schéma 21 : Synthèse du [¹⁸F]-5'-FDA par catalyse enzymatique^{81,83}

La fluoruration enzymatique a pu être appliquée au marquage d'un cyclo-RGD avec une durée de synthèse globale de 1h30 et un rendement d'activité de 5% (Schéma 22).^{82,84} Cependant ces exemples restent rares car peu d'enzymes peuvent réaliser la formation d'une liaison C-F limitant les possibilités de marquage au fluor-18.

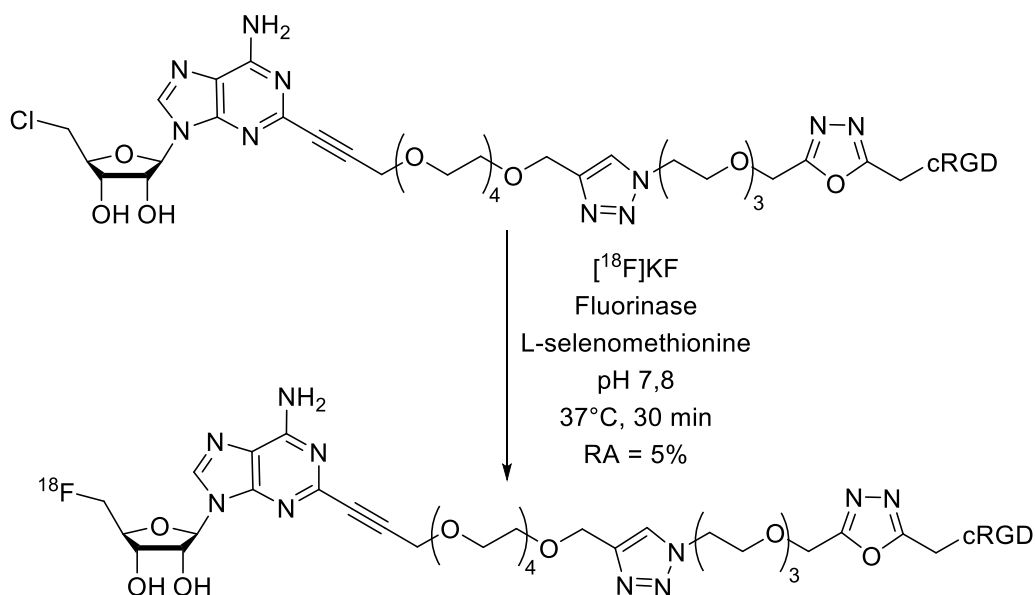


Schéma 22 : Marquage du cyclo-RGD par fluoruration enzymatique.^{82,84}

ii. Formation de liaison B-¹⁸F

L'utilisation du bore pour le marquage au fluor-18 a été décrite pour la première fois par l'équipe de Perrin en 2005.⁸⁵ Dans cette étude, un comparatif a été réalisé entre le radiomarquage d'un composé alkyltriéthoxysilane et d'un aryltrifluoroborate chacun couplé à une biotine (Schéma 23). La synthèse de ces composés a pu être réalisée en milieu aqueux à des pH allant de 4 à 7. Ce travail a permis de montrer une nouvelle méthode de marquage de biomolécules par des groupements aryltrifluoroborates qui sont de bons capteurs d'ions fluorure en milieu aqueux.

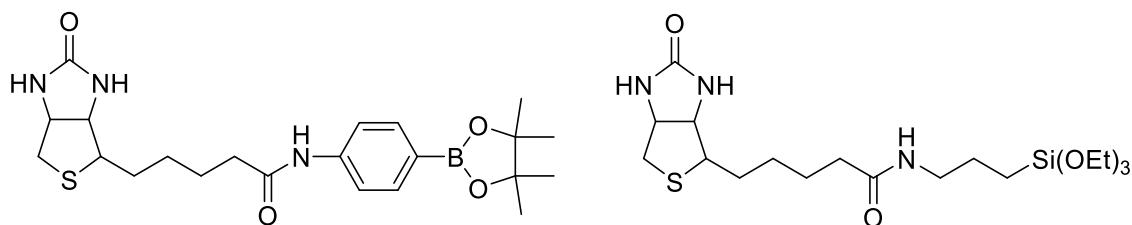
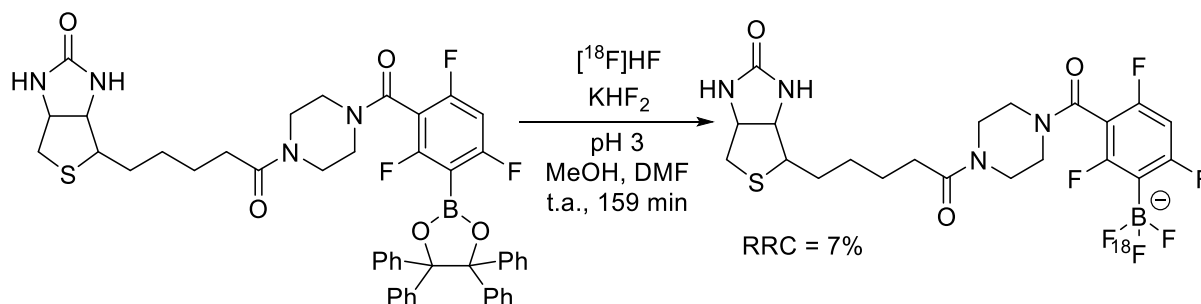


Schéma 23 : Structure des deux groupements décrits par Perrin et al.⁸⁵

La stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse de plusieurs de ces nouveaux composés aryltrifluoroborates (ArBF_3^-) a été étudié *via* un suivi par la RMN du fluor-19.⁸⁶⁻⁸⁸ Il a

notamment pu être montré que les groupements électroattracteurs sur les aryltrifluoroborates permettent de retarder la solvolysse contrairement aux groupements électrodonneurs qui l'accélèrent.

La première synthèse de radiotraceurs aryltrifluoroborates marqués au fluor-18, étudiés *in vivo*, a été décrite par Perrin.⁸⁹ Le marquage au fluor-18 a été réalisé à partir d'un ester arylboronique pour former l'anion aryltrifluoroborate $\text{ArB}^{[18\text{F}][^{19}\text{F}]_2^-}$ (Schéma 24). Lors de ce marquage sur l' $\text{ArB}(\text{OR})_2$, un mélange isotopique non séparable est obtenu entre l' ArBF_3^- et l' $\text{ArB}^{[18\text{F}][^{19}\text{F}]_2^-}$. Le composé doublement marqué n'a été observé qu'à un taux inférieur à 1% et le composé triplement marqué n'a pas été observé. Lors de cette synthèse, une biotine a été marquée à l'aide de cette méthode avec un rendement radiochimique de 7%, une étude *in vivo* a pu montrer une reconnaissance spécifique vis-à-vis de l'avidine.



*Schéma 24 : Synthèse du composé biotiny-ArB^{[18F][^{19F}]₂⁻}*⁸⁹

Par la suite, plusieurs biomolécules ont pu être marquées au fluor-18 soit à partir d'un ester arylboronique ($\text{ArB}(\text{OR})_2$) comme par exemple le marimastat⁹⁰, soit grâce à un échange isotopique sur un groupement aryltrifluoroborate (ArBF_3^-) comme pour le cyclo RGD⁹¹, ou encore la rhodamine⁹² obtenu en seulement une quinzaine de minutes avec des rendements radiochimiques de plus de 50% et une activité molaire de $529 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($14 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$).

Différents dérivés de type trifluoroborate ont pu être développés comme un ammoniométhyltrifluoroborate, ou des composés zwitterioniques par l'ajout d'un phosphonium ou d'un imidazolium.

Par exemple, un analogue de la famille des somatostatines, l'octréotate (TATE), a été marqué par un échange isotopique sur un ammoniométhyltrifluoroborate (AMBF_3).⁹³ Un radiotraceur à base d'octréotate permettra d'observer les tumeurs neuroendocrines ayant en général une surexpression des récepteurs de l'octréotate. Le $^{[18\text{F}]}\text{AMBF}_3\text{-TATE}$ a été obtenu

avec un rendement d'activité de 20-25 % et une activité molaire de 148 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 25). Une fois ce radiotracer préparé, une bonne stabilité *in vivo* et une excellente affinité de liaison vis-à-vis de la tumeur a pu être montrée.

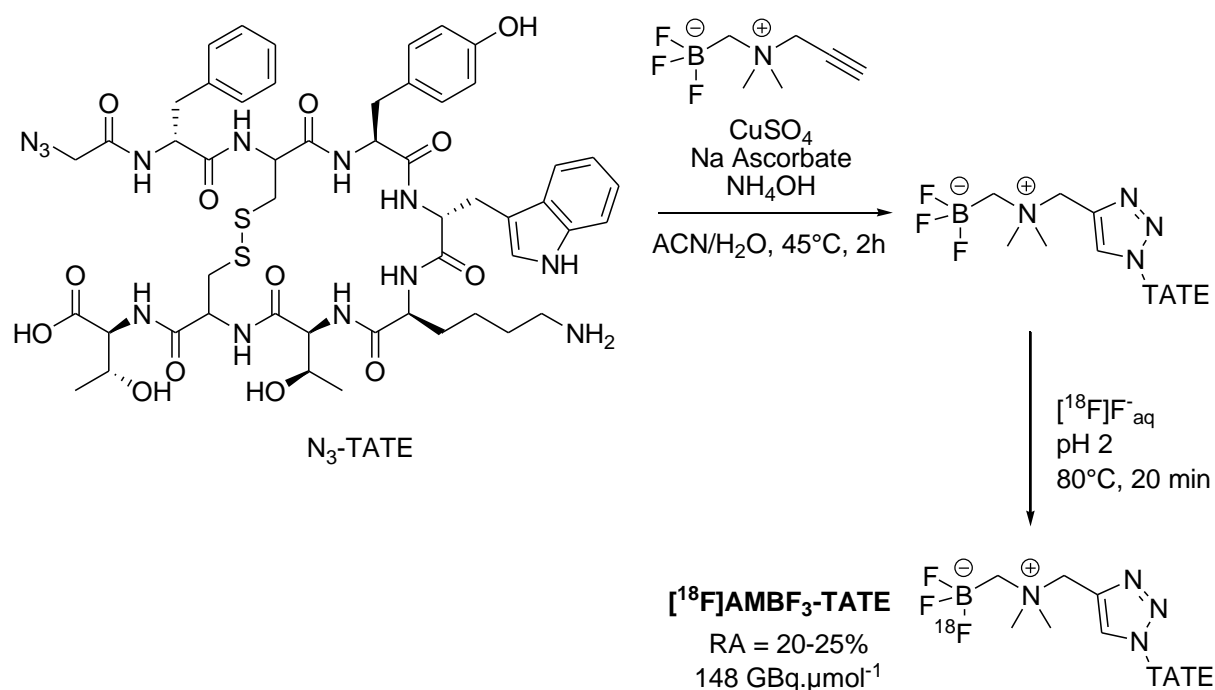


Schéma 25 : Synthèse du [¹⁸F]AMBF₃-TATE.⁹³

La synthèse de radiotraceurs bimodaux avec un ammoniométhyltrifluoroborate comme synthon a aussi été développée par l'équipe de Perrin (Schéma 26).⁷⁷ Dans cette étude la synthèse des radiotraceurs a été réalisée en moins de 30 min purification comprise.

Les dérivés zwitterioniques ammoniométhyltrifluoroborates ont été utilisés pour le marquage de plusieurs biomolécules. Par exemple, un dérivé du 2-nitro-imidazole marqué au fluor-18 a été obtenu avec un rendement radiochimique de 15% et une activité molaire de 24 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 27).⁹⁴ Le [¹⁸F]AmBF₃-Bu-2NI a ensuite été étudié *in vivo* et a montré un bon potentiel vis-à-vis des tumeurs hypoxiques tout comme le [¹⁸F]FMISO. Un dérivé ammoniométhyltrifluoroborate de l'œstradiol a aussi été décrit, devenant un radiotracer TEP potentiel pour le ciblage des récepteurs de l'œstrogène dans le cas du cancer du sein.⁹⁵

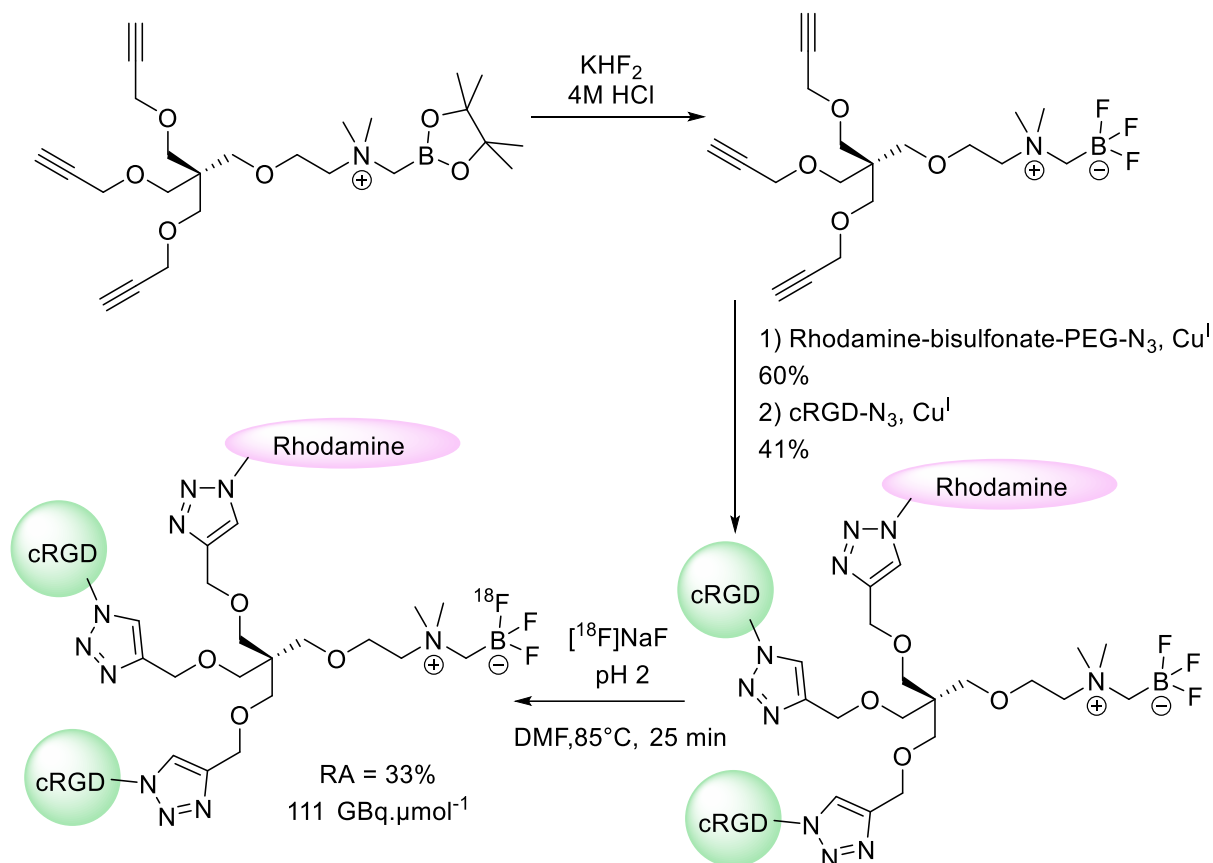


Schéma 26 : Synthèse d'un composé bimodal par Perrin et al.⁹⁶

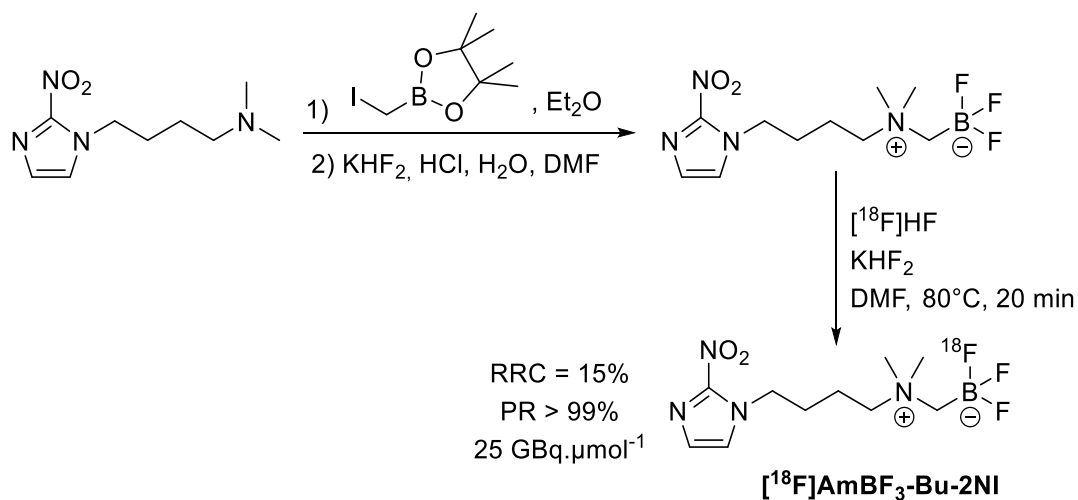


Schéma 27 : Synthèse du $[\text{}^{18}\text{F}]\text{AmBF}_3\text{-Bu-2NI}$.⁹⁴

Comme il a été montré qu'un groupement cationique permettait de stabiliser le groupement trifluoroborate, une autre forme zwitterionique a été développée par l'équipe de Gabbai.⁹⁷ De nouveaux composés phosphonium trifluoroborate (PARBF₃) ont alors été synthétisés (Schéma 28). Le marquage au fluor-18 de ces composés a été obtenu avec de

bonnes conversions de 90%. La stabilité *in vivo* a été étudiée et a montré qu'elle dépendait de la nature des substituants du phosphonium, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec les groupements phényles sur le phosphonium.

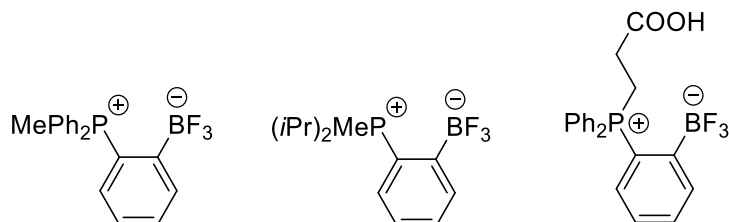


Schéma 28 : Différents composés phosphonium-trifluoroborates.⁹⁸

L'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien a pu être couplé à deux groupements phosphonium trifluoroborate différents par la formation d'une liaison amide (Schéma 29).⁹⁸ Un échange isotopique a été réalisé pour obtenir les deux [¹⁸F]PArBF₃-indométacine souhaités avec des rendements radiochimiques de 93 et 95% et des activités molaires respectives de 1,8 et 2,0 GBq.μmol⁻¹ (0,049 et 0,053 mCi.μmol⁻¹). Une étude *in vivo* a pu montrer que, selon la structure du phosphonium trifluoroborate, la biodistribution et la stabilité du traceur n'était pas la même. Les groupements phényle apportant une plus grande lipophilie au composé, entraîne une meilleure stabilité *in vivo* de celui-ci.

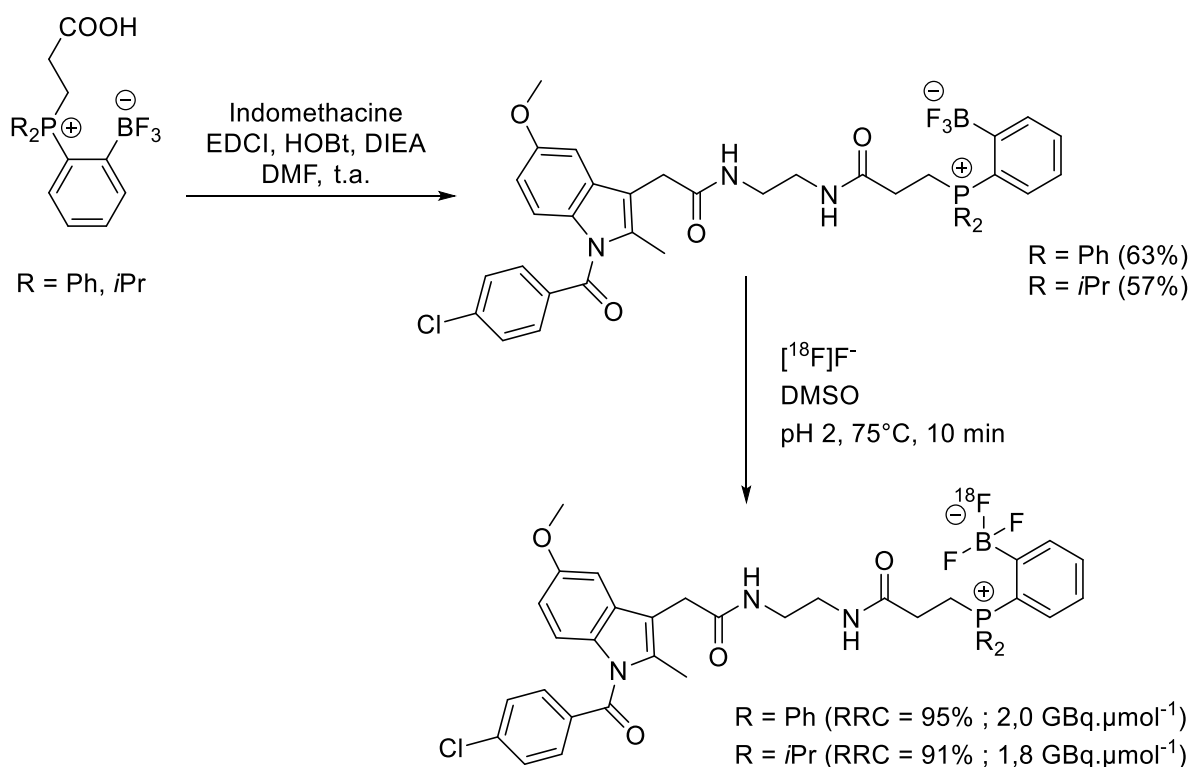


Schéma 29 : Synthèse des deux radiotraceurs [¹⁸F]PArBF₃-indométacine.⁹⁸

L'équipe de Gabbaï a aussi travaillé sur la stabilité des composés carbènes N-hétérocycliques trifluoroborates comme possible traceur pour la TEP.^{99,100} Ils ont synthétisé un composé [¹⁸F]maléimide fonctionnalisé par un NHC-BF₃ avec un rendement radiochimique de 54% et une activité molaire de 1,9 GBq.μmol⁻¹ (0,051 mCi.μmol⁻¹). Par la suite, cette équipe a couplé dans un premier temps le NHC-BF₃ avec la biomolécule puis réalisé l'échange isotopique. Ils ont pu marquer trois biomolécules, le glutamate-urée-lysine, le cyclo RGD et la neurotensine, avec des rendements radiochimiques de 21 à 29% avec une activité molaire de 3 à 6 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 30). Une excellente stabilité *in vitro* et *in vivo* de ces traceurs a pu être montrée. Les traceurs couplés au RGD et à la neurotensine ont montré une bonne spécificité vis-à-vis des tumeurs.

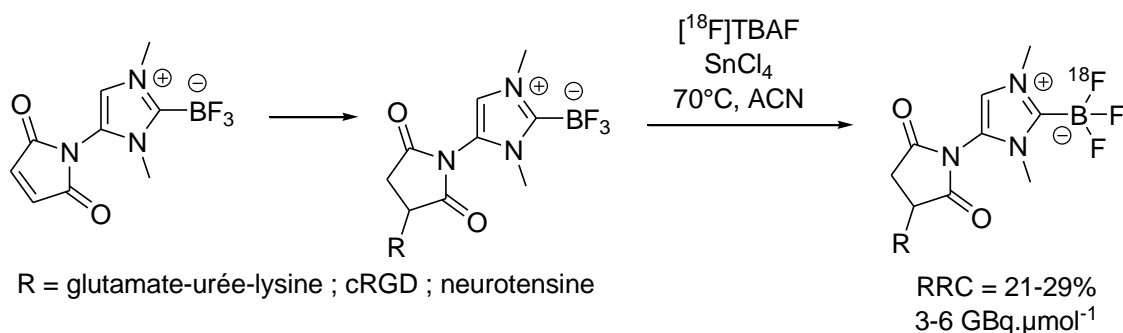


Schéma 30 : Synthèse d'un radiotracteur à base de NHC-BF₃ en une étape.^{99,100}

iii. Formation de la liaison Al-¹⁸F

Inspiré par les méthodes de marquage du cuivre-64 pour la tomographie par émission de positons qui utilise des groupements chélatants, une nouvelle méthode de marquage au fluor-18 a été développée par l'équipe de Golbenderg grâce à un piégeage des ions fluorures par un chélate d'aluminium.^{101,102} Ainsi, le [¹⁸F]AlF₂⁺ a été chélaté à des groupements de type DOTA, NOTA ou DTPA lié, à une biomolécule (Schéma 31).

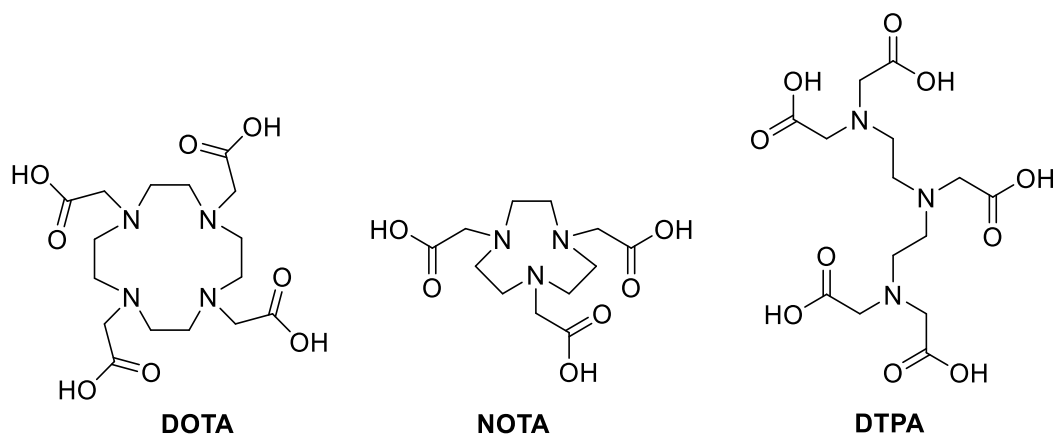


Schéma 31 : Groupements chélateurs de métaux.^{101,102}

Le groupement NOTA s'est montré être le meilleur groupement chélatant du complexe $[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$.¹⁰³ Dans cette étude, quatre peptides ont été liés à un groupe NOTA puis marqués au fluor-18. Des rendements d'activité allant de 6 à 87% avec des activités molaires de 115 $\text{GBq}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ ont été obtenus (Schéma 32).

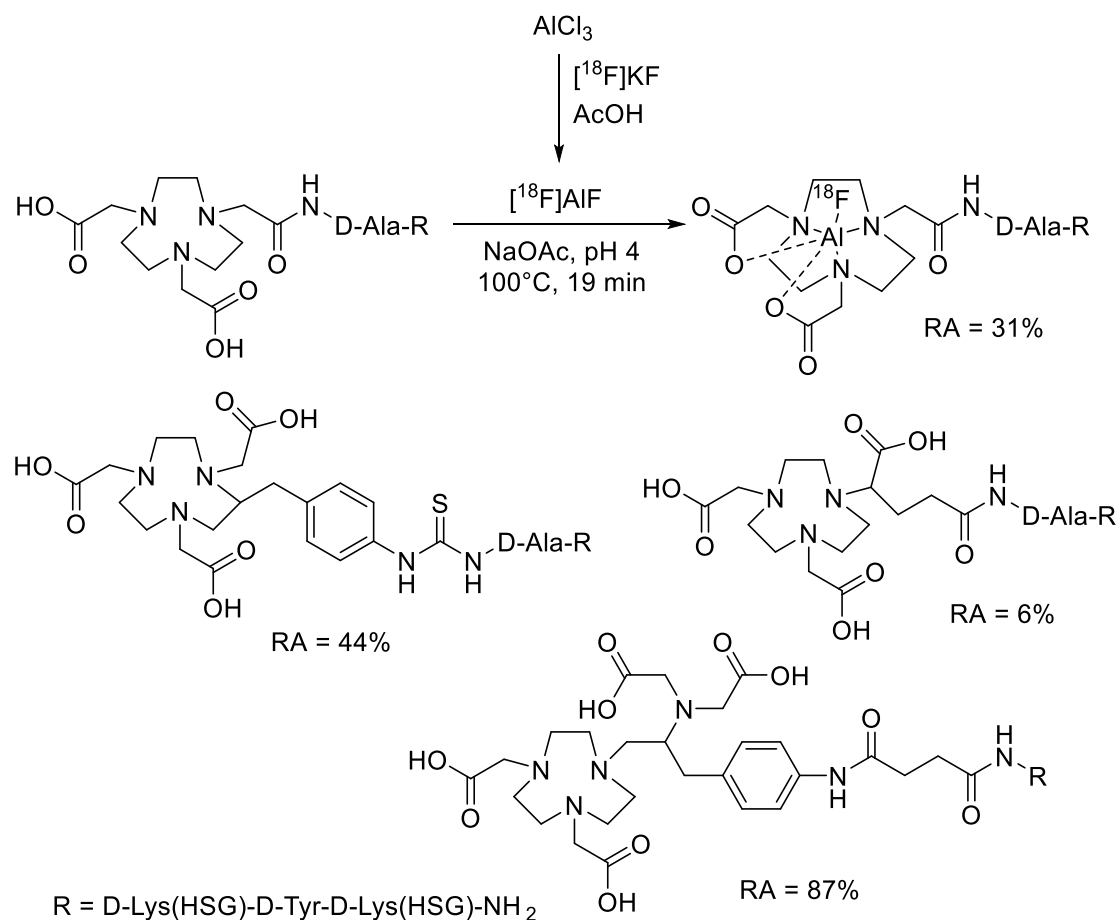


Schéma 32 : Peptides marqués par le complexe $[^{18}\text{F}]\text{AlF}$.¹⁰³

Deux autres méthodes de marquage ont été décrites par l'équipe de Goldenberg montrant d'excellents rendements radiochimiques de 74% et 72% ainsi que de bonnes activités molaires de 37 GBq.μmol⁻¹ et 48 GBq.μmol⁻¹ (1,0 Ci.μmol⁻¹ et 1,3 Ci.μmol⁻¹) (Schéma 33).¹⁰⁴ Plus récemment, il a été montré que le marquage par le complexe [¹⁸F]AlF pouvait être réalisé sur différentes biomolécules comme le cyclo-RGD, le folate, l'octréotate, la bombésine, ...^{105,106}

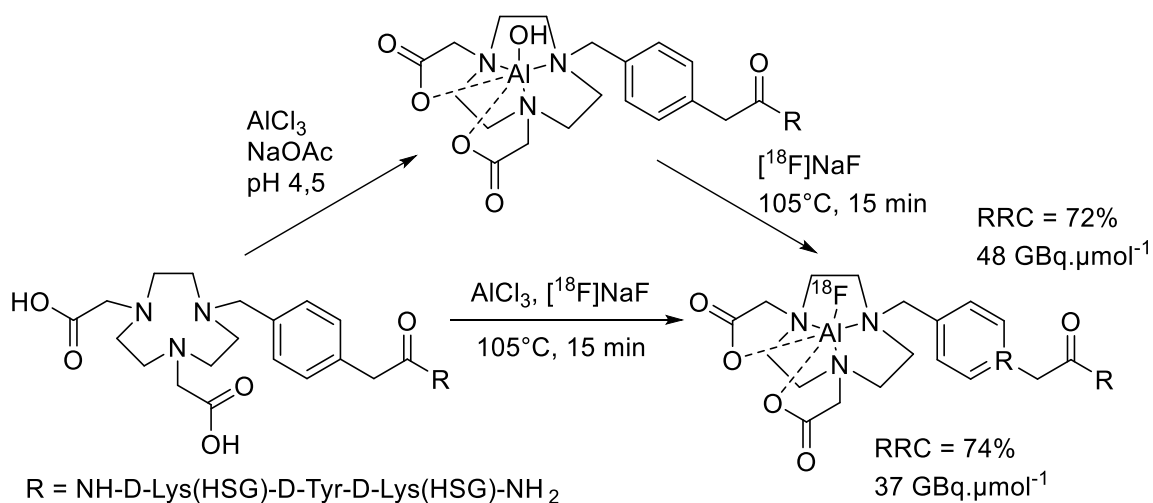


Schéma 33 : Marquage au fluor-18 décrit par l'équipe de Goldenberg.¹⁰⁴

iv. Formation de liaison Si-¹⁸F

L'introduction du fluor-18 sur les biomolécules impose de travailler dans des conditions douces, pour éviter la dégradation de celles-ci. L'utilisation du silicium pour la fluoration est intéressante puisque la formation de la liaison Si-F est conduite par la forte affinité entre le silicium et le fluor. En effet, l'énergie de la liaison Si-F (565 kJ.mol⁻¹) est plus forte que la liaison C-F (485 kJ.mol⁻¹), ce qui facilitera sa formation.¹⁰⁷

Le premier marquage au fluor-18 d'un groupement silicium a été décrit en 1985 par Gatley.¹⁰⁸ Le chlorotriméthylsilane a pu être marqué au fluor-18 assez facilement mais des conditions inertes sont nécessaires pour éviter l'hydrolyse rapide observé en présence d'eau (Schéma 34). Une étude *in vivo* a pu être réalisée, celle-ci montrant alors une rapide décomposition donnant lieu à la libération des ions fluorures dans le milieu, se fixant alors sur les os.

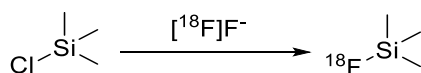
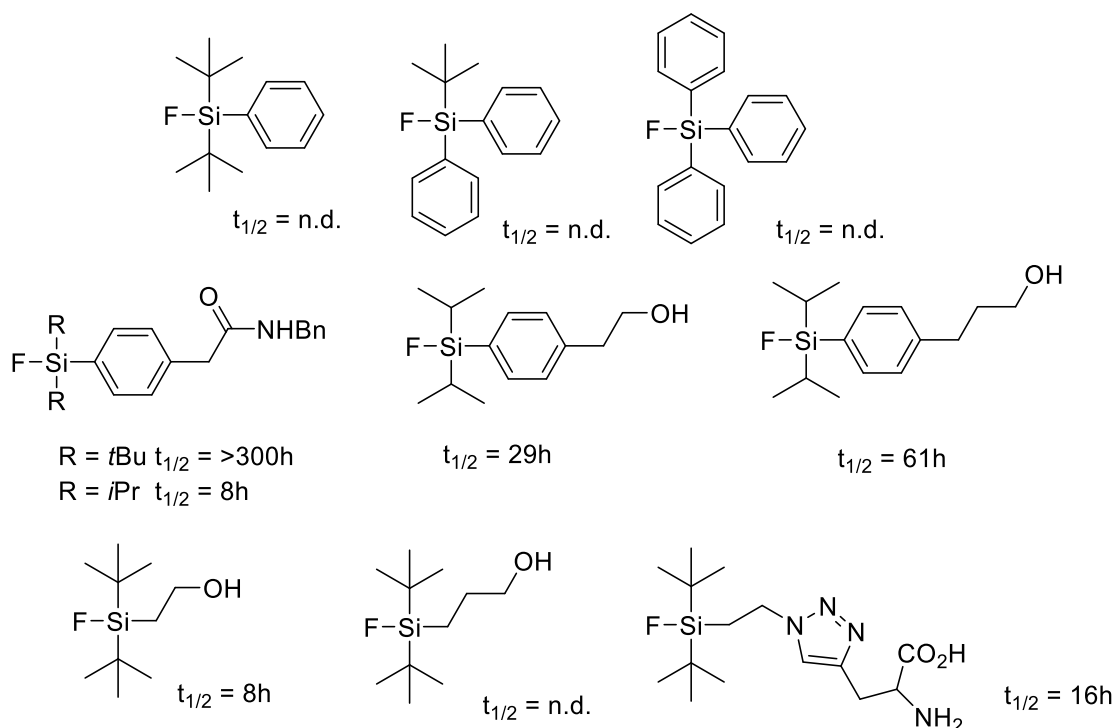


Schéma 34 : Synthèse du [¹⁸F]Fluorotriméthylsilane ([¹⁸F]FTMS).¹⁰⁸

C'est à partir de l'étude de Perrin, en 2005, qu'un intérêt pour la fluoration d'un groupement silylé a eu lieu.⁸⁵ Dans cette étude, une biotine liée à un alkylfluorosilicate a été développée et a pu montrer une certaine stabilité *in vitro*. Ce développement consiste en le premier marquage au fluor-18 en milieu aqueux et marque le point de départ de la radiochimie *via* une liaison Si-¹⁸F.

Afin d'obtenir une meilleure stabilité de la liaison Si-F, plusieurs études ont été réalisées.^{109–112} Plusieurs composés ont été synthétisés afin d'étudier leur stabilité en milieu aqueux *in vitro* et *in vivo* (Schéma 35). Ces études ont aussi montré que l'encombrement stérique du silicium joue un rôle clé dans la stabilisation de la liaison Si-F. Cet encombrement, maximisé par la présence de groupements *tert*-butyles, diminue l'acidité de Lewis du silicium et renforce la stabilisation de la liaison Si-F. Un modèle théorique a pu également être développé pour déterminer la stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse des composés fluorosilanes.¹¹¹



$t_{1/2}$: demi-vie d'hydrolyse de la liaison SiF en milieux aqueux

Schéma 35 : Stabilité de la liaison Si-F pour des composés modèles.^{109–112}

Le composé le plus fortement encombré, le ^{18}F Ph(tBu) $_2$ SiF (Schéma 34), a montré la meilleure stabilité *in vivo*, traduite par un faible marquage des os par du fluor-18 libre.¹⁰⁹ Ce composé di-*tert*-butylphényl fluoro silane s'est donc révélé comme une excellente plateforme siliciée acceptrice de fluorure (SiFA). À partir de cette étude, le marquage direct du dérivé SiFA amino-oxy Tyr³ octréotate non protégé a été réalisé. Cette fluoruration a été obtenue avec d'excellents rendements d'activité de 70 à 90% et une activité molaire de 3 à 5 GBq.μmol⁻¹. (Schéma 36)

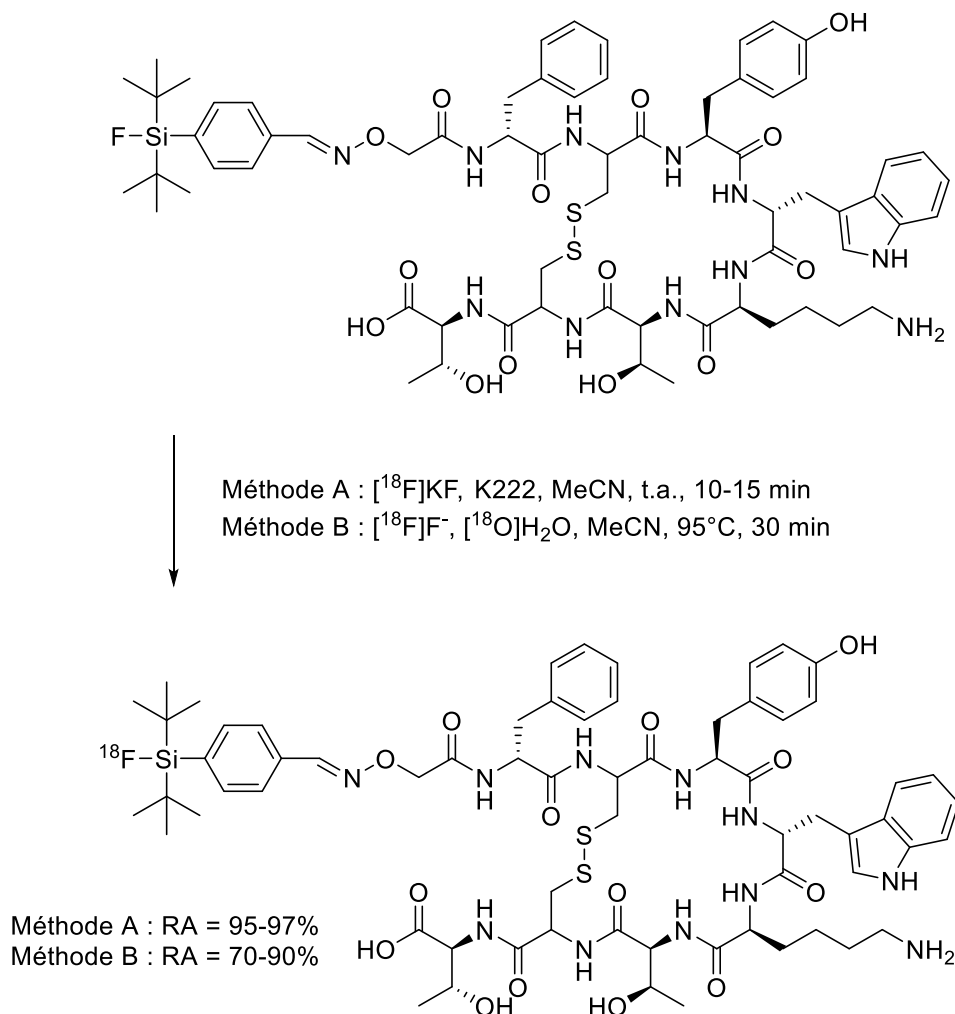


Schéma 36 : Synthèse du ^{18}F SiFA amino-oxy Tyr³ octréotate.¹⁰⁹

La fluoruration de la plateforme SiFA peut être réalisée de deux manières différentes : soit par une substitution nucléophile d'un groupement partant¹¹⁰⁻¹²¹ soit par un échange isotopique^{109,122-138}. Dans les deux cas, la fluoruration de la plateforme SiFA passe par un silicium pentavalent (Schéma 37).¹⁰⁷ La demande énergétique du marquage au fluor-18 par substitution nucléophile d'un groupement partant est réalisée à des températures de 25 à

95°C en 15-20 min. Il a été montré que des conditions acides peuvent être nécessaires pour obtenir de meilleurs rendements radiochimiques.^{111,113} Selon le groupement partant, de bons à d'excellents rendements radiochimiques et de bonnes activités molaires peuvent être obtenus avec cette méthode de fluoration.

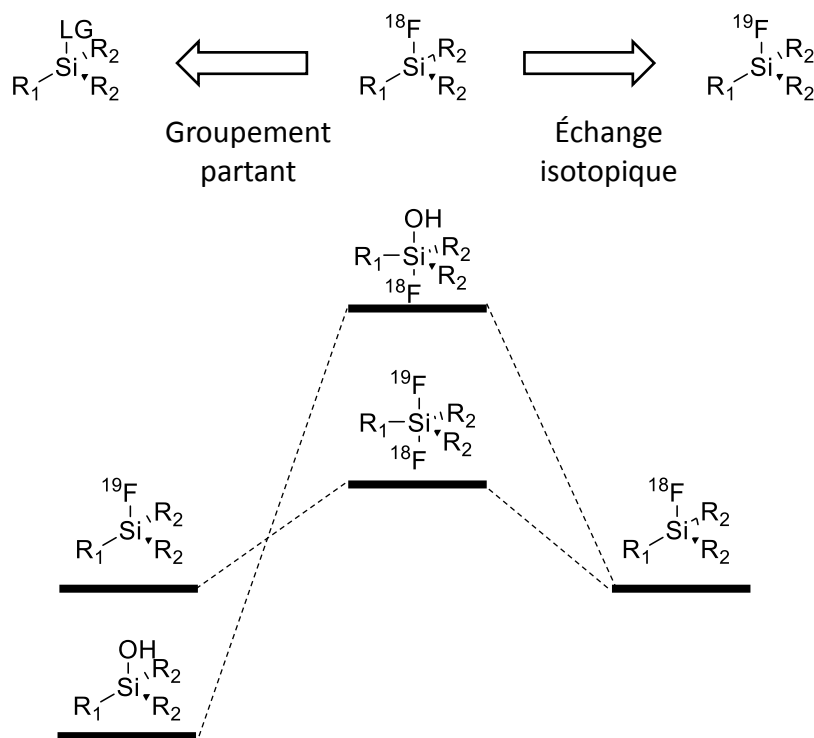


Schéma 37 : Comparaison entre la fluoration au fluor-18 de la plateforme SiFA par échange isotopique ou par l'utilisation d'un groupement partant.¹⁰⁷

L'échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ pour le marquage du composé SiFA est obtenu avec d'excellents rendements radiochimiques à température ambiante en moins de 30 min. L'efficacité de cet échange est dû à la faible barrière énergétique pour le remplacement du fluor-19 avec le fluor-18 *via* la formation d'un intermédiaire silicone pentavalent (Schéma 37).¹⁰⁷ L'avantage de cette méthode de marquage au fluor-18 est la possibilité de travailler sur faible quantité (quelques nmol) ainsi qu'une purification simplifiée puisqu'une simple filtration sur cartouche SPE (Solid Phase Extraction) est généralement nécessaire. En effet, l'échange isotopique ne produit pas de sous-produits ce qui simplifie la purification du radiotraceur synthétisé.

❖ Marquage par échange isotopique

Plusieurs exemples de biomolécules liées à une plateforme SiFA et marquées au fluor-18 par échange isotopique ont été décrits. L'équipe de Schirmacher a dans un premier temps utilisée la plateforme SiFA comme groupement prosthétique.^{122-125,128-130,133} Mais sa bonne tolérance fonctionnelle lui a permis d'être liée aux biomolécules avant d'être marquée au fluor-18 comme le montre le marquage du dérivé Tyr³-octréotate décrit précédemment (Schéma 36). Un dérivé de la bombésine a lui aussi été marqué par un échange isotopique avec 74% d'incorporation du fluor-18 après une réaction à 110°C pendant 20 min.¹¹¹

Cependant cette plateforme est très lipophile à cause de ces groupements *tert*-butyles, ce qui a conduit l'équipe de Wängler à ajouter une chaîne polyéthylène glycol à la séquence peptidique d'un dérivé Tyr³-octréotate, pour éviter un couplage hépatique trop important (Schéma 38)¹³⁹. Les différents dérivés Tyr³-octréotate ont été obtenus avec des rendements allant de 20 à 40% en environ 30 min avant le couplage avec la plateforme SiFA réalisé avec des rendements de 13 à 15%. Un échange isotopique sur les dérivés SiFA-Tyr³-octréotate a été réalisé avec un rendement d'activité de 38% et une activité molaire allant de 29 à 56 GBq.μmol⁻¹. Une étude *in vivo* a pu montrer une bonne affinité vis-à-vis des récepteurs de la somatostatine (SST2) présent dans les tumeurs neuroendocrines ainsi qu'une bonne stabilité *in vivo* vis-à-vis de l'hydrolyse.

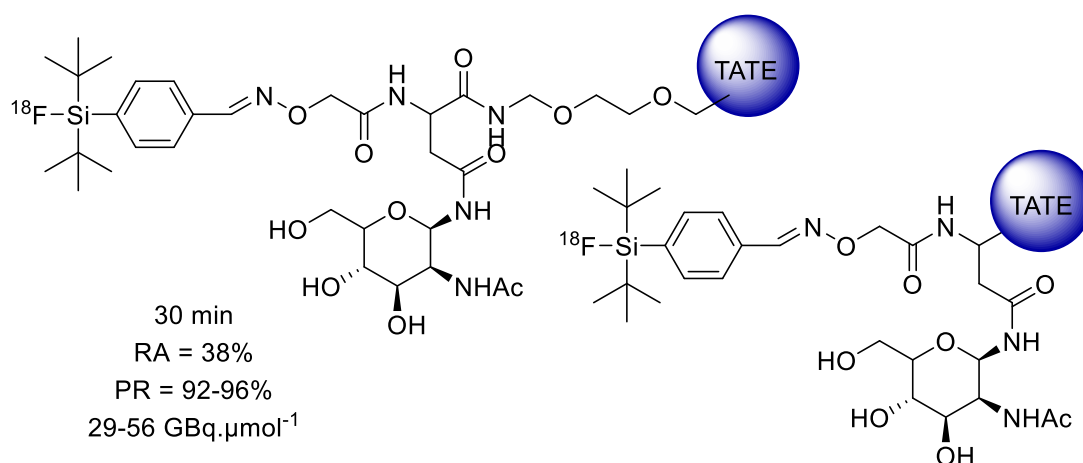


Schéma 38 : Marquage du Tyr³-octréotate au fluor-18¹³⁹ :A/ ([¹⁸F]KF, K222, DMSO, t.a., 5 min) ; B/ ([¹⁸F]KF, K222, DMSO, t.a., 5-15 min)

L'équipe de Jurkschat a également décrit une synthèse de différents dérivés Tyr³-octréotate obtenus avec des rendements d'activité allant de 34 à 70%, une pureté radiochimique de 92 à 99% et une activité molaire maximale de 48 GBq.μmol⁻¹.¹²⁷

D'autres exemples de marquage de biomolécules *via* une plateforme SiFA par échange isotopique ont été décrits.^{118,126,132,135} Par exemple, une série de ligands ayant des affinités vis-à-vis du récepteur de la dopamine D2 a été marquée au fluor-18 en seulement 10 min avec des rendements d'activité de 42 à 48% et une pureté radiochimique supérieure à 94% (Schéma 39).¹²⁶

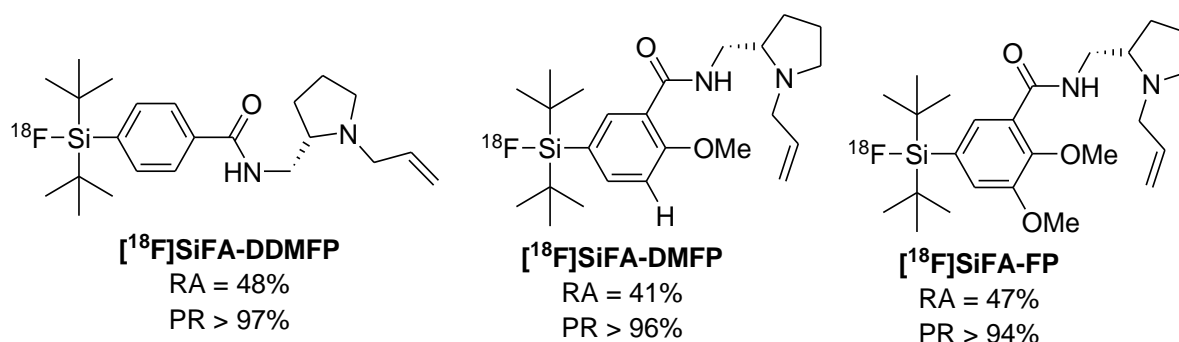


Schéma 39 : Ligands SiFA-DMFP, SiFA-FP et SiFA-DDMFP marqués au fluor-18 (¹⁸F]/TBAHCO₃, MeCN, t.a., 5 min).¹²⁶

Un radiotracer à partir d'un antagoniste du récepteur HER2, surexprimé dans le cas du cancer du sein, a été développé par Kiscock et *al.*¹¹⁸ Ce traceur a été marqué par l'échange isotopique sur la plateforme SiFA avec un rendement d'activité de 38% en 30-35 min avec une pureté radiochimique de 98% et une activité molaire de 1,2 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 40).

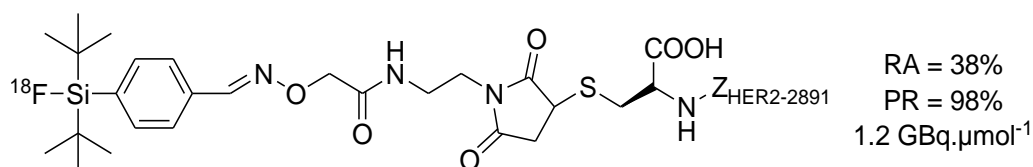
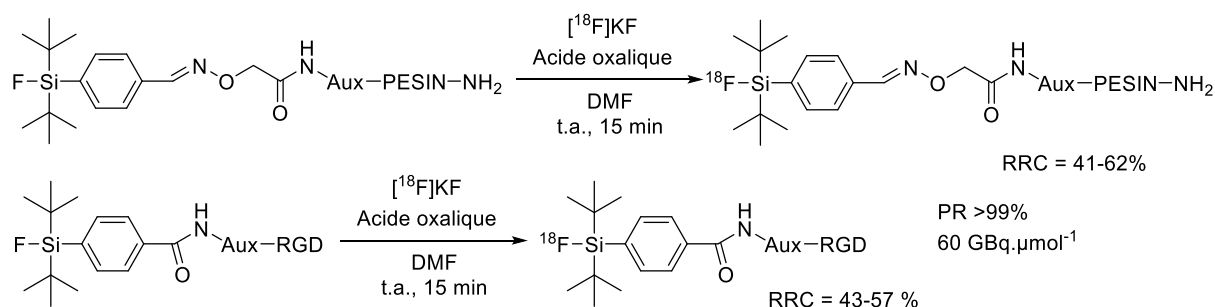


Schéma 40 : Marquage d'un antagoniste du récepteur HER2 (¹⁸F]/H₂O, pH 4, 100°C, 15 min)¹¹⁸

L'élaboration de traceurs à partir de la bombésine et du peptide RGD a été décrite par l'équipe de Wängler (Schéma 41).¹³² Ces synthèses ont été obtenues avec des rendements radiochimiques allant de 41 à 62% pour un temps global de synthèse de 20 min avec une pureté radiochimique supérieure à 99% et une activité molaire supérieure à 60 GBq.μmol⁻¹.



PESIN = PEG-Bombésine ; Aux = différents acides aminés

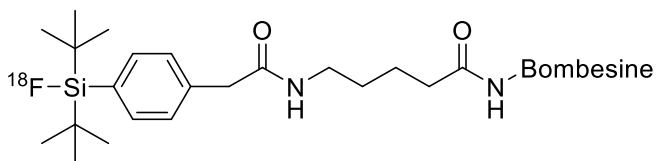
Schéma 41 : Marquage de dérivé de la bombésine et du RGD.¹³²

L'utilisation de l'échange isotopique pour le marquage du composé SiFA impliquant cependant que le produit est inséparable du produit non marqué, limitant alors l'activité molaire. Cependant, dans de nombreux cas, des activités molaires supérieures à 100 GBq.μmol⁻¹ sont nécessaires pour obtenir les meilleurs résultats de diagnostic.¹⁴⁰ La substitution nucléophile de groupements partants différents du fluor-19 permet dans ce cas la séparation de produit de départ du produit radiomarké, et donc d'augmenter l'activité molaire.

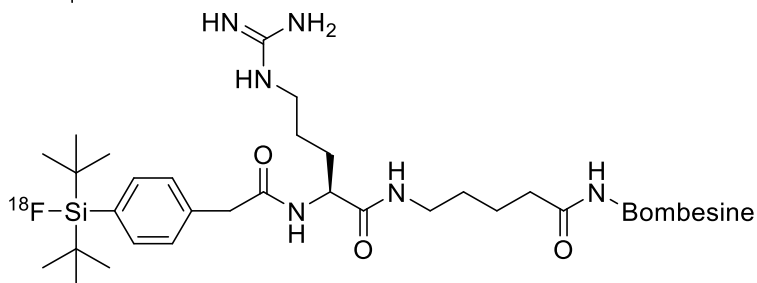
❖ Marquage à partir d'un SiH

Un dérivé de la bombésine a pu être marqué par l'utilisation d'une plateforme SiFA comportant un hydruure comme groupement partant.¹¹³ Lors de cette étude, trois analogues différents de la bombésine ont pu être développés en milieu acide et anhydre en moins de 25 min avec des rendements radiochimiques allant de 13 à 30%, une pureté radiochimique supérieure à 95% et une activité molaire de 62 GBq.μmol⁻¹ (Schéma 42).

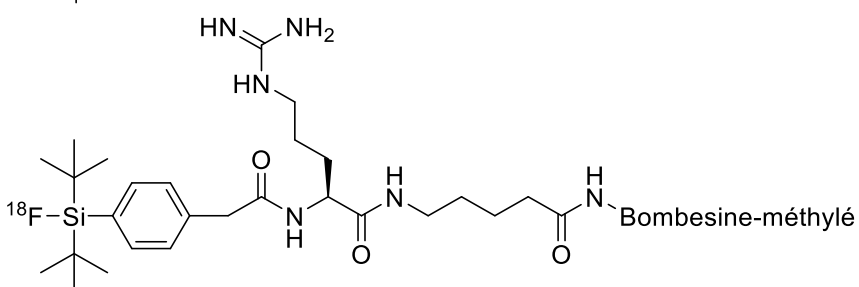
Le marquage de dérivés de la thymidine a été décrit par l'équipe de Fouquet.¹¹⁴ La synthèse d'un précurseur SiFA azoture et d'un précurseur SiFA alcyne a été montrée lors de cette étude (Schéma 43). Une fois ces précurseurs obtenus, des dérivés de la thymidine sont liés à ceux-ci par une cycloaddition de Huisgen. Le marquage au fluor-18 a ensuite été réalisé par la substitution d'un hydruure par le fluor-18 en milieu anhydre. Des rendements d'activité de 33 à 43% ont été obtenus avec cette méthode, ainsi que d'excellentes activités molaires de 259 à 370 GBq.μmol⁻¹.



Condition a.
Incorporation ^{18}F : 19%
PR = 69%



Condition b.
Incorporation ^{18}F : 85%
RRC = 30%
PR = 99%

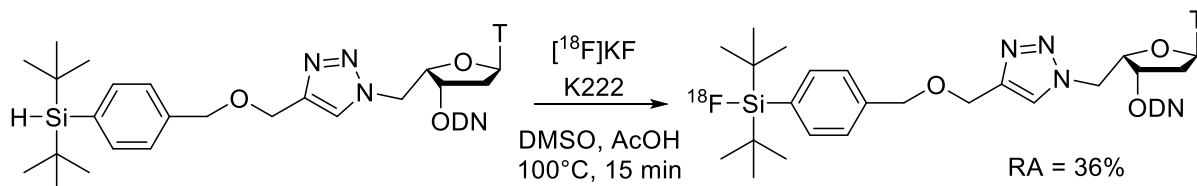


Condition b.
Incorporation ^{18}F : 31%
RRC = 13%
PR > 95%
62 GBq. μmol^{-1}

Condition a. : $[\text{}^{18}\text{F}]\text{KF}$, K222, MeCN, 90°C, 15 min

Condition b. : $[\text{}^{18}\text{F}]\text{KF}$, K222, AcOH, DMSO, 110°C, 20 min

Schéma 42 : Marquage d'analogue de la bombésine.¹¹³



ODN = 5'-(GACTGACGC)-3'

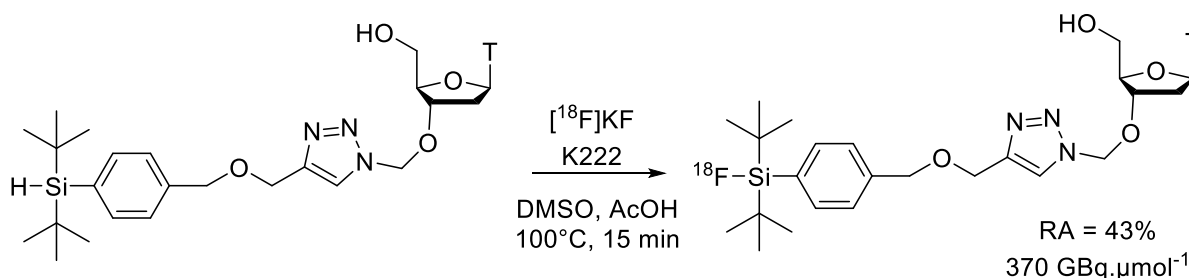


Schéma 43 : Marquage au fluor-18 d'oligonucléotides.¹¹⁴

Cette équipe a ensuite développé une synthèse permettant le marquage d'un cyclo-RGD (Schéma 44).¹¹⁶ Le composé $[\text{}^{18}\text{F}]\text{SiFA-cRGD}$ a été obtenu avec un rendement d'activité

de 17% et une activité molaire de 180 GBq.μmol⁻¹, ce traceur ayant également montré *in vivo* une affinité vis-à-vis de la tumeur.

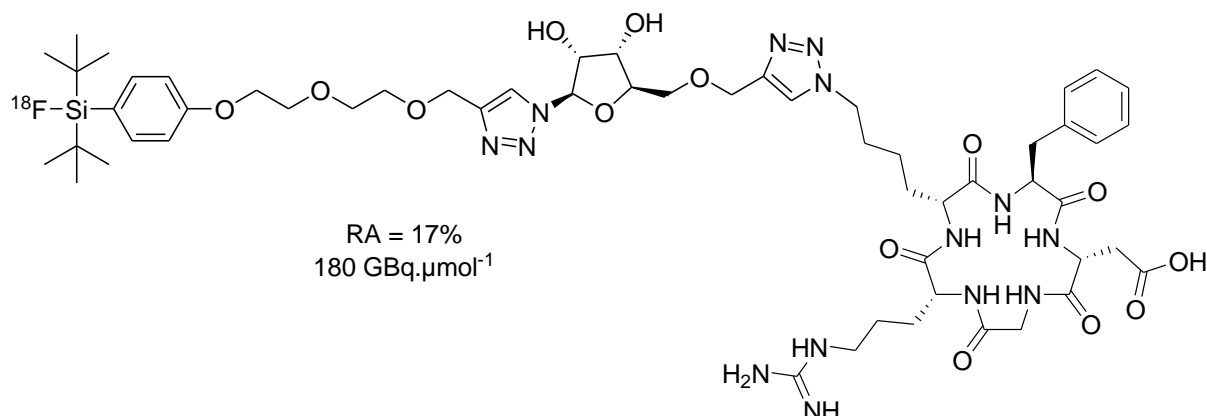


Schéma 44 : Synthèse du [¹⁸F]SiFA-cRGD ([¹⁸F]KF, K222, AcOH, DMSO, 100°C, 15 min)¹¹⁶

Les marquages d'autres bioconjugués par fluoration d'une plateforme Si-H ont été décrits, comme par exemple avec une bombésine¹¹² ou un antagoniste des récepteurs de la sérotonine¹²⁰

❖ Marquage à partir d'un SiOR

Enfin, le marquage au fluor-18 de la plateforme SiFA peut être réalisé en utilisant un groupement -OR comme groupement partant. Le radiomarquage au fluor-18 par substitution d'un groupe éthoxy sur la plateforme SiFA a été décrit et a été obtenu avec d'excellents rendements radiochimiques de 51 à 54 % (Schéma 45).¹¹⁵

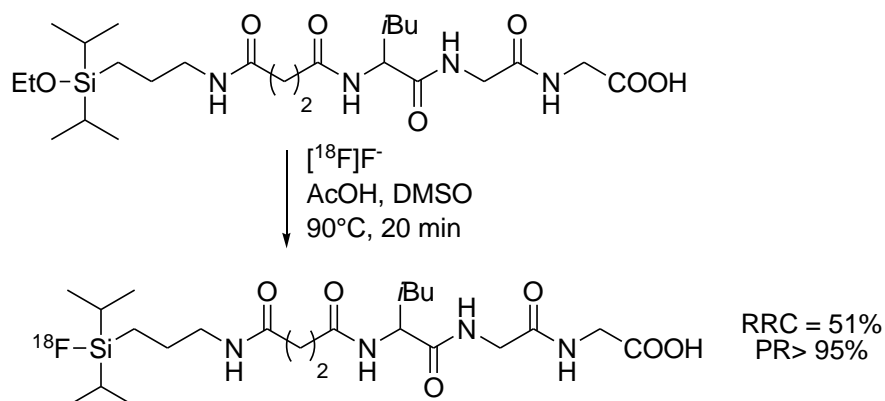


Schéma 45 : Radiotracer développé par l'équipe de Chapleur.¹¹⁵

Le marquage du cyclo-RGD et de l'estradiol a été décrit par l'équipe de Katzenellenbogen.¹¹⁷ Lors de cette étude, le [¹⁸F]SiFA-RGD et le [¹⁸F]SiFA-estradiol ont été obtenus avec des rendements d'activité respectivement de 82% et de 91% et des activités molaires de 100 GBq.μmol⁻¹ (2,7 Ci.μmol⁻¹) et de 89 GBq.μmol⁻¹ (2,4 Ci.μmol⁻¹) (Schéma 46).

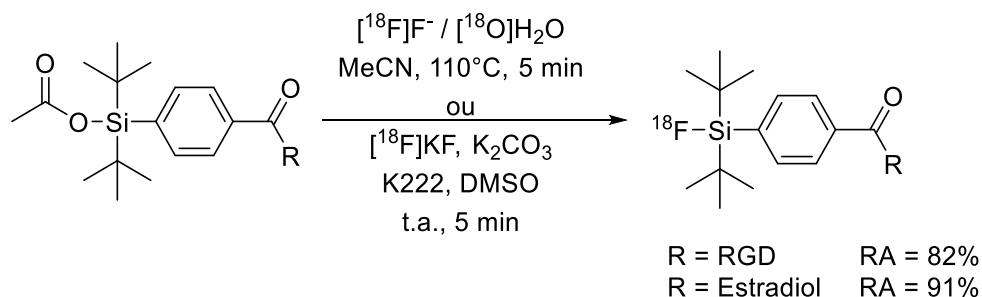


Schéma 46 : Synthèse du [¹⁸F]SiFA-RGD et du [¹⁸F]SiFA-estradiol.¹¹⁷

En conclusion, l'utilisation de composés SiFA a permis de marquer de manière rapide des biomolécules dans des conditions douces et dans certains cas en milieu aqueux. Le marquage au fluor-18 de ces composés a été obtenu avec de bons rendements radiochimiques et de bonnes activités molaires, offrant une alternative pour le développement de radiotraceurs plus spécifiques.

III. Purification des radiotraceurs

1) Méthode classique

Une fois le radiotraceur souhaité obtenu, celui-ci doit être purifié pour pouvoir être injecté *in vivo*. Cette purification va permettre d'éliminer le précurseur n'ayant pas réagi, les autres réactifs et l'excès de fluor-18. Les premières purifications étaient réalisées par radiochromatographie sur couche mince, quelques exemples de purifications par distillation ayant également été décrits mais ils restent rares.

De nos jours, la méthode de purification utilisée le plus classiquement est la radio-HPLC. Le principe de la radio-HPLC reste le même qu'une HPLC classique, mais un détecteur est ajouté pour localiser et quantifier la radioactivité.¹⁴¹ Cette technique de purification permet d'isoler le radiotraceur de façon pure. Cependant, les solvants utilisés pour l'HPLC ne sont en général pas compatibles avec une injection *in vivo*. Ainsi, il sera nécessaire de les éliminer lors de la formulation, ce qui augmentera le temps global de purification, augmentant aussi le temps de préparation totale du radiotraceur. C'est pour cela que l'amélioration ou le développement de nouvelles méthodes de purification est nécessaire pour diminuer au maximum les temps de purification.

2) Utilisation d'une cartouche SPE (Solid-Phase Extraction)

Malgré l'utilisation d'une HPLC, il est possible qu'un excès de fluor-18 libre ne soit pas éliminé. Le fluor-18 libre est problématique lors d'une injection car il se fixe sur les os entraînant, une augmentation du bruit de fond et compliquant l'interprétation des images TEP. L'utilisation d'une cartouche d'extraction liquide-solide SPE (Solid-Phase Extraction) hautement hydrophile (Oasis® HLB, Sep-Pak® C₁₈) avant l'HPLC peut être utilisée afin de capter l'excès de fluor-18.

Une étude comparative de purifications avec et sans cartouche SPE (Oasis® HLB) avant l'HPLC a été réalisée par Bormans.¹⁴² Comme le montre cette étude, l'utilisation d'une cartouche SPE a permis d'éliminer le fluor-18 résiduel et d'augmenter la pureté radiochimique du radiotraceur obtenu de 90 à 99% (Schéma 47).

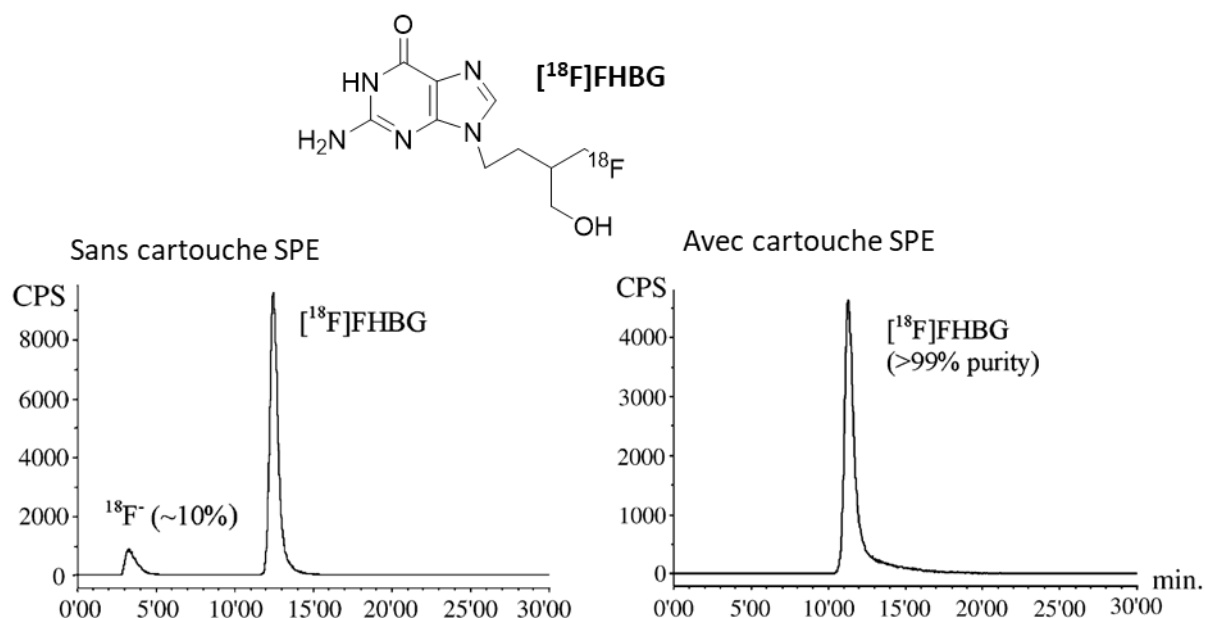


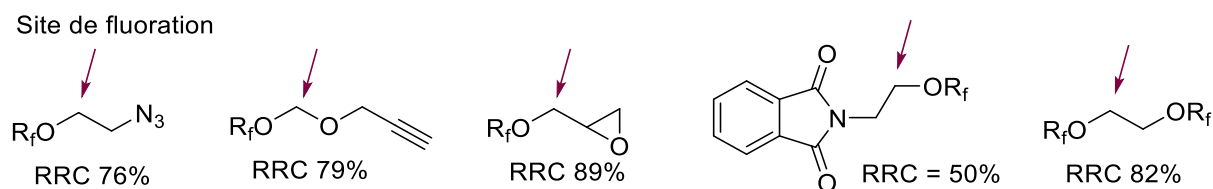
Schéma 47 : Étude de l'influence d'une cartouche Oasis® HLB sur la synthèse du [¹⁸F]FHBG¹⁴²

De plus, cette méthode est particulièrement intéressante lorsque le marquage est réalisé par un échange isotopique. Ainsi les seuls sous-produits obtenus devraient être le précurseur n'ayant pas réagi, identique au produit marqué à l'isotope près, et le fluor-18 libre en excès. La purification par une simple cartouche SPE a ainsi été réalisée sur des plateformes SiFA ou organotrifluoroborates marquées par échange isotopique, permettant de gagner du temps au niveau de l'obtention du radiotraceur.^{93,95,99,112,113,126,127,131,132,134} Cependant l'impossibilité de séparation du précurseur de départ du produit radiomarqué limite les valeurs d'activités molaires.

3) Utilisation d'une chaîne perfluorée

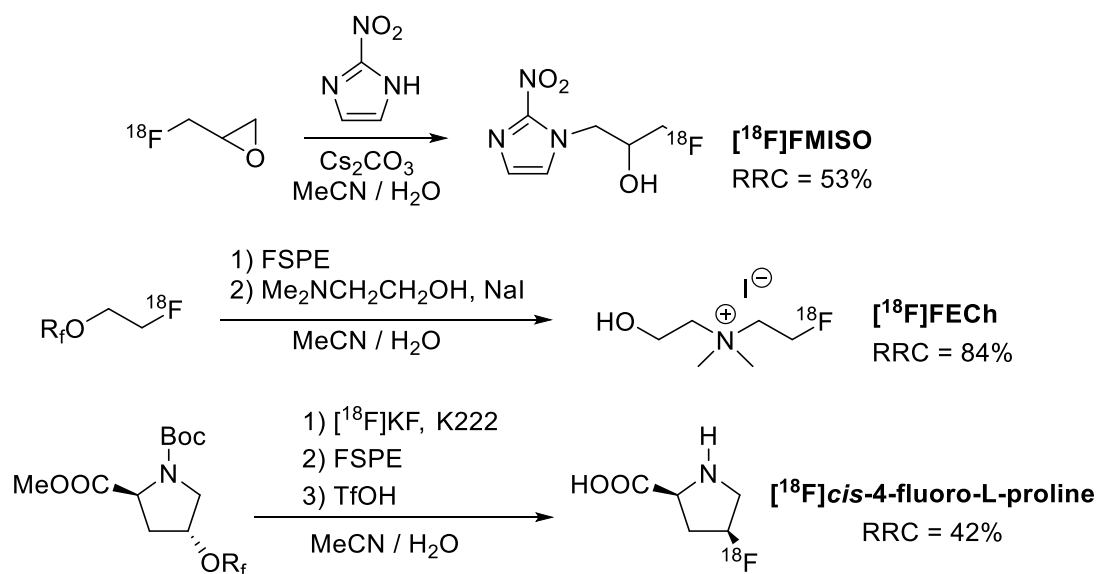
Une autre méthode de purification par une simple filtration est possible par l'utilisation de chaînes perfluorées. Le marquage au fluor-18 de plusieurs précurseurs de groupements prosthétiques liés à une chaîne fluorée a été décrit par Gouverneur et al.¹⁴³ Dans cette étude,

les groupements prosthétiques ont été isolés du précurseur fluoré par l'utilisation d'une cartouche FSPE (Fluorous Solid-Phase Extraction) et obtenus avec des rendements radiochimiques allant de 50 à 89% (Schéma 48).



*Schéma 48 : Préparation de groupements prosthétiques.*¹⁴³

Le [¹⁸F]FMISO, le [¹⁸F]FECh (un traceur potentiel pour l'étude des cancers métaboliques) et le *cis*-4-[¹⁸F]fluoro-L-proline (un biomarqueur utilisé dans le cas des tumeurs cérébrales) ont pu être développés avec cette méthode de purification avec des rendements radiochimiques de 53%, 84% et 42% respectivement (Schéma 49).



*Schéma 49 : Synthèse du [¹⁸F]FMISO, du [¹⁸F]FECh et du *cis*-4-[¹⁸F]fluoro-L-proline.*¹⁴³

L'utilisation de chaînes perfluorées permet donc de faciliter la purification des radiotraceurs. Cependant, les différentes études de marquage au fluor-18 n'ont été concluantes que pour la fluoration de groupements prosthétiques.^{143,144} De plus, les activités molaires sont généralement diminuées dû à la présence de fluorures-19 résiduels.

4) Utilisation d'un support solide

La synthèse sur support solide est intéressante car elle permet souvent de minimiser les problèmes de solubilité, facilite le travail sur petite quantité, et facilite surtout les purifications. En effet, une simple filtration peut permettre de séparer le composé souhaité des autres réactifs. Les premières applications efficaces d'un support solide en synthèse organique ont été la synthèse de peptides et de protéines.^{145,146} Ce type de synthèse a également été envisagé en radiochimie afin de faciliter l'automatisation par l'utilisation d'un précurseur supporté. La possibilité de purification par une simple filtration est aussi un point essentiel qui permet potentiellement de réduire le temps de purification du radiotracteur, et par conséquent de réduire le temps de préparation de celui-ci.

a. Fluorures supportés

Une synthèse du [¹⁸F]FDG a été décrite en utilisant une résine Merrifield qui supporte le fluor-18 (Schéma 50).¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Dans ce cas, ce n'est pas le précurseur qui est supporté mais le fluor-18.

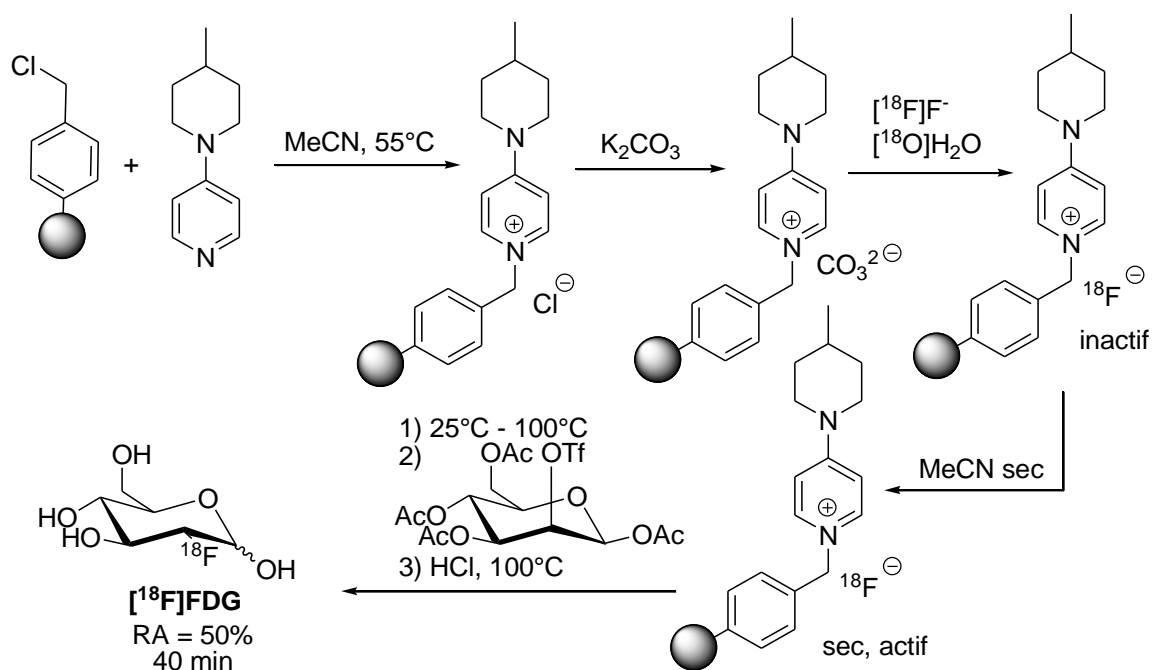


Schéma 50 : Synthèse du [¹⁸F]FDG en utilisant un support solide.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Cependant cette synthèse correspond au premier exemple de synthèse assisté par un support solide. La résine Merrifield a été modifiée en deux étapes afin de capter le fluor-18. Ensuite, cette résine est introduite dans le milieu réactionnel afin de produire le [^{18}F]FDG avec un rendement d'activité de 50% en 40 min. Cette première synthèse a pu démontrer que l'utilisation d'un support solide en marquage au fluor-18 était possible.

Par la suite, il a été montré que l'utilisation d'une résine aminopyridinium modifiée par l'ajout d'un espaceur permettait d'avoir de meilleurs rendements d'activité jusqu'à 70% (Schéma 51).

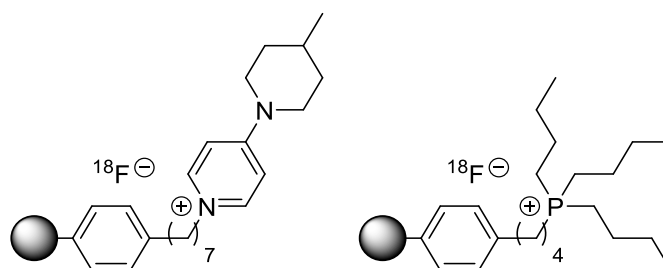


Schéma 51 : Résine aminopyridinium modifiée.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Un autre support solide qui capte le fluor-18 a été décrit par Zhuravlev.¹⁵⁰ Un phosphazène supporté par un polymère capte le [^{18}F]HF à 99%, puis permet de marquer au fluor-18 différents substrats. Des substrats aliphatiques sulfonates ont pu être marqués au fluor-18 avec des rendements radiochimiques de 64%, et de 42% pour les composés aliphatiques bromés (Schéma 52). Ces marquages supportés ont été réalisés en 45 min maximum.

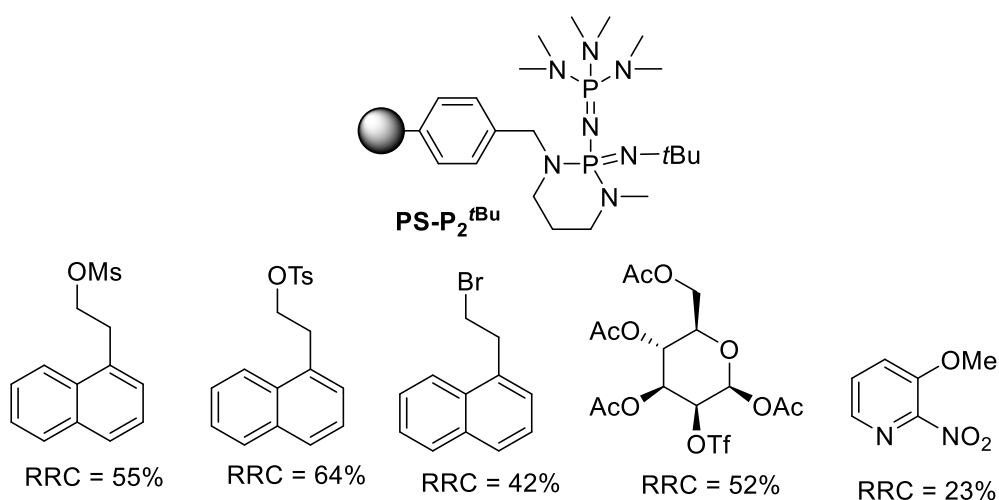


Schéma 52 : Phosphazène supporté pour capter le fluor-18, différents substrats marqués au fluor-18¹⁵⁰

Cependant, ce type de purification permet uniquement d'enlever les fluorures-18 libres n'ayant pas réagi et nécessite la plupart du temps une purification ultérieure.

b. Précurseurs supportés

Pour les raisons évoquées précédemment, la fluoration au fluor-18 de précurseurs supportés a été une stratégie envisagée par plusieurs groupes au cours de ces dernières années. La synthèse du 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA a été décrite en utilisant un support solide par Eckelman en 1998.¹⁵¹ Le développement d'un précurseur mercurique DOPA insoluble supporté sur une résine polystyrène a permis d'éviter les différentes étapes de filtration et de purification HPLC nécessaire pour enlever le mercure présent dans le milieu. Pour cela, trois résines différentes ont été préparées puis ont été liées au L-DOPA protégé par le mercure (Schéma 53).

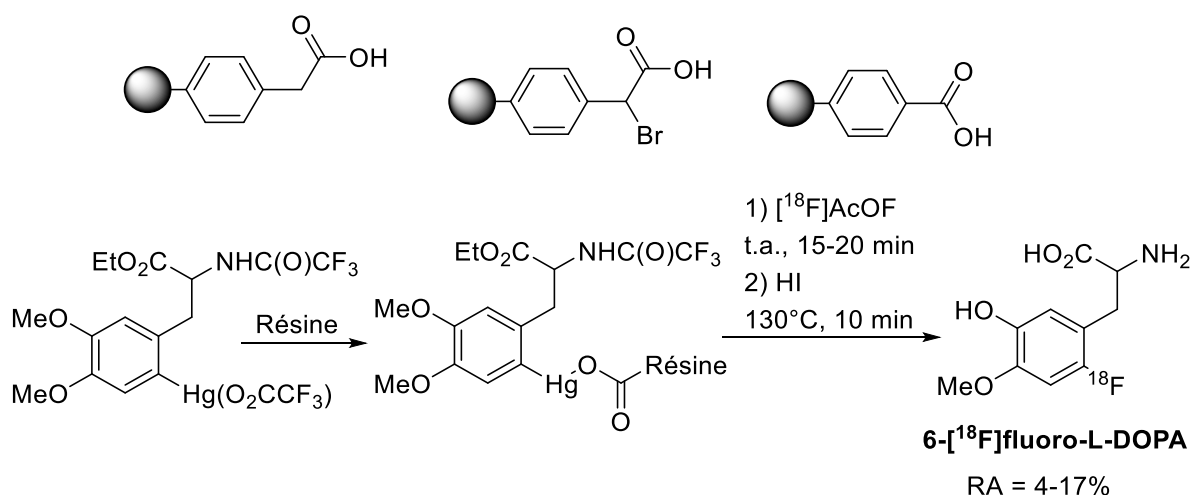


Schéma 53 : Marquage du 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA en version supportée.¹⁵¹

Lorsque ces différents précurseurs ont été préparés, la réaction de radiomarquage au fluor-18 électrophile, suivi d'une étape de déprotection ont été réalisées afin d'obtenir le 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA avec des rendements d'activité allant de 4 à 17%, et une pureté radiochimique supérieure à 98%. La meilleure synthèse a été obtenue avec la résine phényl acide acétique où le 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA a été obtenu avec un rendement radiochimique de 6,7% en 60 min.

L'équipe de Brown a ensuite décrit une synthèse à partir d'un précurseur supporté afin d'obtenir le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.¹⁵² Des précurseurs perfluoroalkylsulfonates supportés sur une résine polystyrène ont ainsi été marqués, permettant d'obtenir le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ avec 73% de rendement radiochimique (Schéma 54). Il a été montré que la longueur de la chaîne entre la molécule d'intérêt et la résine pouvait avoir une influence sur le rendement, le meilleur rendement ayant été obtenu avec une chaîne butane.

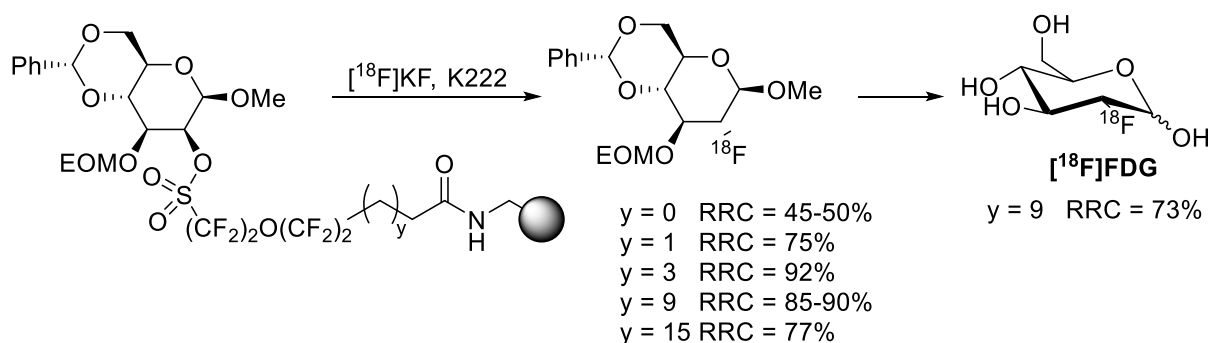


Schéma 54 : Synthèse du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ à partir de précurseurs supportés.¹⁵²

Un autre exemple de précurseur supporté a été décrit par Aigbirhio et *al.*¹⁵³ Lors de cette synthèse, le 1- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro}$ -2-phénoxybenzène a été obtenu avec un rendement d'activité de 14% (Schéma 55). Il a été montré que 18% de la radioactivité était absorbée par la résine lors de la réaction de fluoration après trois lavages de résine, induisant une diminution du rendement radiochimique et de l'activité molaire. Cependant, cette nouvelle méthode de marquage en version supportée a montré que le radiomarquage au fluor-18 de composés aromatiques par fluoration nucléophile était possible.

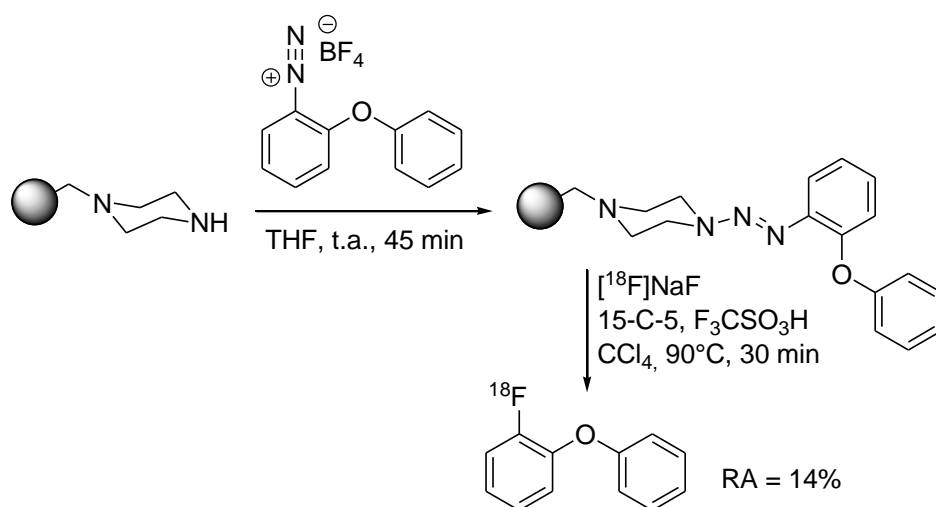


Schéma 55 : Synthèse du 1- $[^{18}\text{F}]\text{-fluoro}$ -2-phénoxybenzène¹⁵³.

La synthèse du radiotracer O-(2-[¹⁸F]fluoroéthyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]FET) a été décrite par l'équipe de Brown (Schéma 56).¹⁵⁴ Dans un premier temps, un précurseur du FET a été synthétisé puis greffé sur une résine benzylamine. Ce précurseur supporté a ensuite été fluoré permettant le clivage du précurseur à la résine et libérant le [¹⁸F]FET protégé avec un rendement d'activité de 94%. La déprotection de l'acide carboxylique et de l'amine a été ensuite réalisée en milieu acide avec de l'acide trifluoroacétique, permettant d'obtenir le [¹⁸F]FET avec un rendement d'activité de 41% et une pureté radiochimique de 97% après une simple filtration sur cartouche SPE.

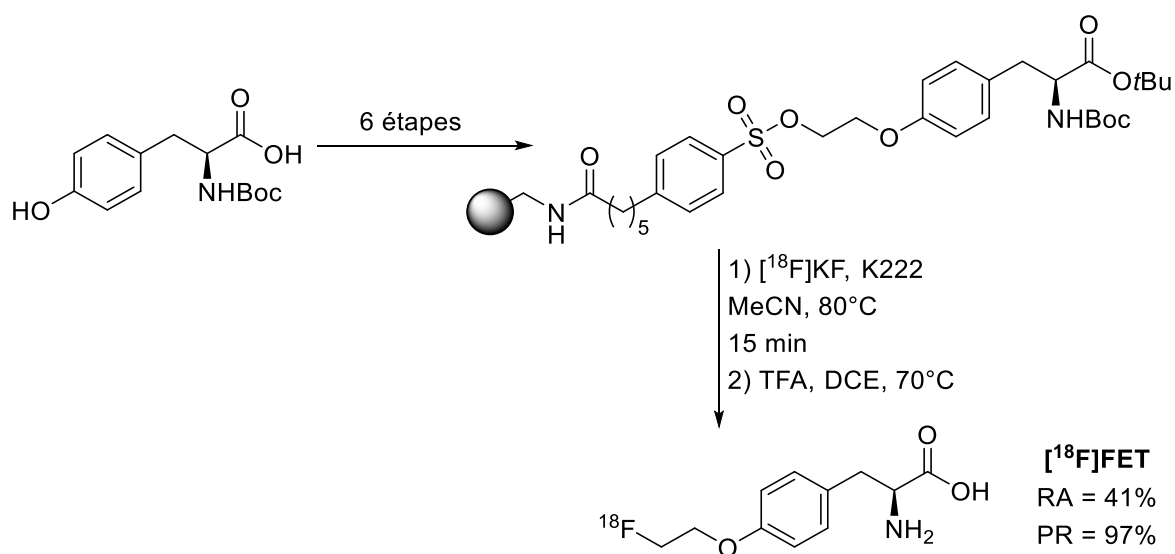


Schéma 56 : Synthèse du [¹⁸F]FET.¹⁵⁴

Enfin, un exemple de marquage supporté d'une plateforme SiFA a été décrite récemment et succinctement par l'équipe de Katzenellenbogen (Schéma 57).^{155,156} Lors de ce marquage supporté, la préparation d'un groupement prosthétique [¹⁸F]SiFA-NHS a été obtenue avec un rendement d'activité de 93% et une activité molaire de 118 GBq.μmol⁻¹.

Par la suite, le cyclo-RGD a été lié à une plateforme SiFA puis greffé à une résine. Le clivage de la résine a lieu, comme précédemment, au moment de la fluoruration et le composé [¹⁸F]SiFA-cRGD a été pu être obtenu avec 30% de rendement d'activité.

Ces différents exemples montrent que le marquage en version supportée est possible avec d'excellentes puretés radiochimiques et des rendements d'activité ou radiochimiques correctes.

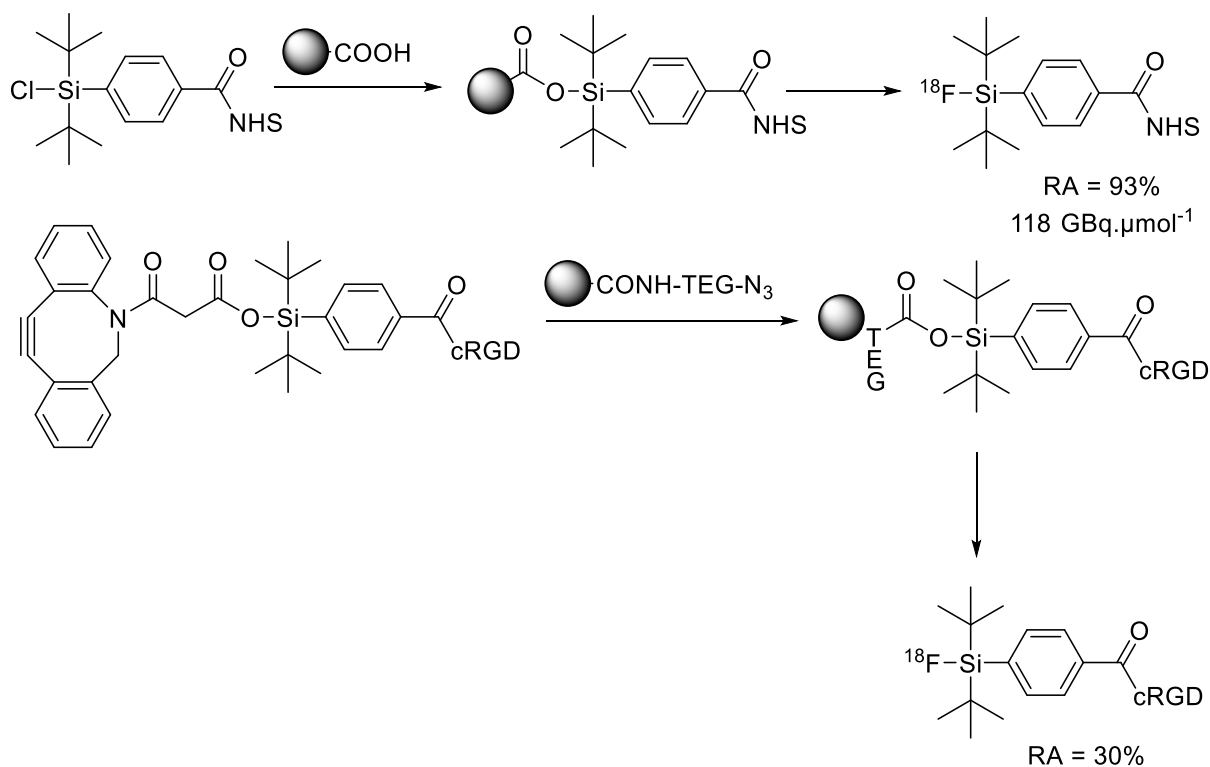


Schéma 57 : Marquage au fluor-18 d'une plateforme SiFA supportée.^{155,156}

En conclusion, suite à cette étude bibliographique, il a pu être montré que le marquage de macromolécules pour l'élaboration de radiotraceurs plus spécifiques était principalement réalisé grâce à un marquage indirect. Ce type de marquage implique l'utilisation d'un groupement prosthétique qui permet d'introduire le fluor-18 plus facilement avant d'être couplé de manière efficace à la macromolécule. Cependant, cette méthode ne permet pas un marquage en dernière étape du radiotracer et augmente ainsi son temps de préparation.

Une seconde méthode plus intéressante a été décrite en réalisant un marquage direct en utilisant un groupement partant extrêmement activé ou un hétéroélément ayant une forte affinité pour le fluor. Ce marquage permet donc de gagner du temps pour la préparation de radiotraceurs en introduisant le fluor-18 en dernière étape. Plusieurs exemples de marquages directs ont été décrits dans la littérature en formant une liaison C-¹⁸F, B-¹⁸F, Al-¹⁸F ou Si-¹⁸F.

L'introduction du fluor-18 par la formation d'une liaison C-¹⁸F a été possible en réalisant une substitution d'un groupement extrêmement activé de type ammonium ou nitro. Cependant, ce type de marquage reste limité car les substitutions aromatiques nucléophiles

sont peu sélectives des ions fluorures vis-à-vis des nombreux groupements fonctionnels libres de la macromolécule. Il est donc nécessaire d'avoir une réaction de marquage spécifique afin de ne pas réagir sur d'autres groupements nucléophiles ou marquer la macromolécule à plusieurs endroits. C'est pour cela que le radiomarquage direct est principalement décrit en utilisant un hétéroélément ayant une forte affinité pour le fluor.

La formation de liaison B-¹⁸F a principalement été décrite grâce à un échange isotopique réalisé sur un trifluoroborate pouvant être stabilisé par un ammonium ou un phosphonium. Cette méthode a permis de limiter la formation de sous-produits cependant, l'activité molaire du radiotraceur préparé est généralement diminuée. Quelques exemples ont aussi pu être réalisés en milieu aqueux, mais les conditions très acides utilisées (pH 2-3) peuvent être problématiques pour des biomolécules sensibles.

L'utilisation d'un complexe Al-¹⁸F en combinaison avec un macrocycle chélatant a permis d'obtenir des radiotraceurs avec de bons rendements radiochimiques. Le principal inconvénient de cette méthode reste la taille et la nature ionique des composés obtenus, induisant par exemple potentiellement des difficultés à passer la barrière hémato-encéphalique.

Enfin de nombreux exemples ont été décrits dans la littérature par la formation d'une liaison Si-¹⁸F grâce à la forte énergie de liaison entre le silicium et le fluor. Il a été montré que les groupements sur le silicium avaient une importance pour la stabilité de la liaison Si-¹⁸F *in vivo* et que plus l'encombrement stérique du silicium était grand, plus la liaison était stable. Les plateformes SiFA (Silicon based Fluoride Acceptor) comportant deux groupements tert-butyles et un groupement aryle ont permis de développer des radiotraceurs avec une macromolécule et un radiomarquage direct en dernière étape. Différents types de marquages de ces plateformes ont été présentés, soit par échange isotopique soit par substitution d'un groupement partant (OR, OCOR ou H). L'utilisation d'un groupement partant permet d'éviter la diminution de l'activité molaire du radiotraceur mais nécessite une purification.

Comme le marquage à partir de plateforme SiFA a déjà été développé au sein du laboratoire et présente l'avantage d'être une méthode de marquage simple et efficace, la simplification de purification a été envisagée, en développant de nouvelles plateformes

silylées qui pourraient être greffées sur une résine, tout en gardant une réactivité suffisante pour permettre un marquage au fluor-18.

**B. Développement d'une nouvelle méthode de fluoration en
version non supportée**

I. Travaux préliminaires

1) Objectif souhaité

Dans ce contexte, l'établissement d'une production de radiotraceurs rapide, facilement adaptable à plusieurs traceurs et automatisable reste un enjeu crucial. Ainsi, à partir des précédents travaux réalisés au sein du laboratoire (Schéma 58), une nouvelle méthode de fluoration d'une plateforme SiFA souhaite être établie.^{114,116,120} En effet, des plateformes SiFA conjugués au cyclo-RGD ont pu être développées précédemment avec de bons rendements d'activité.^{114,116,120} Cependant, le développement d'une méthode de fluoration plus facile et plus rapide était souhaitable.

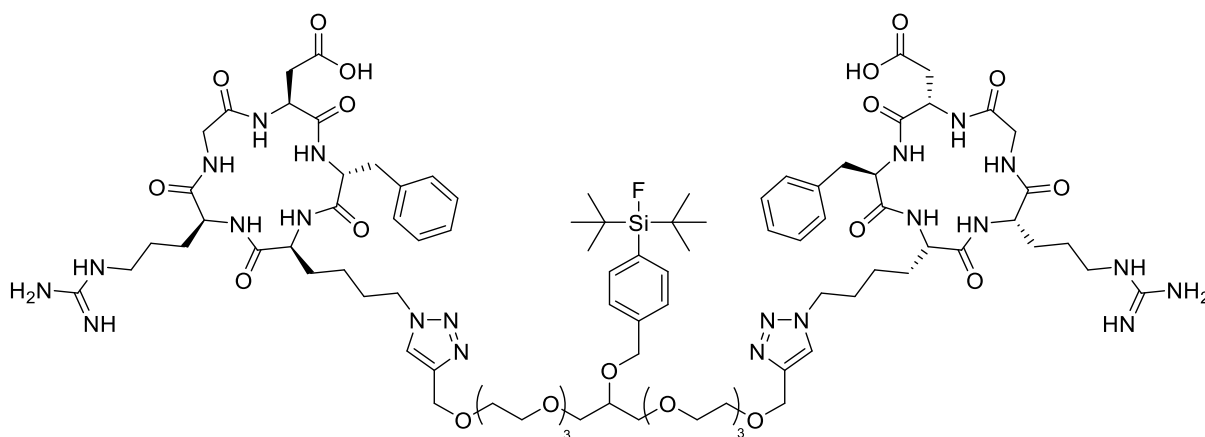


Schéma 58 : Exemple de bioconjugué développé au sein du laboratoire incorporant une plateforme SiFA

Afin d'obtenir une simplification de la purification du radiotraceur, un greffage sur une résine d'une plateforme SiFA a été envisagé (Schéma 59). Pour cela, il sera nécessaire de développer un précurseur SiFA où l'hydruure sera remplacé par un groupement partant pouvant se lier à une résine.

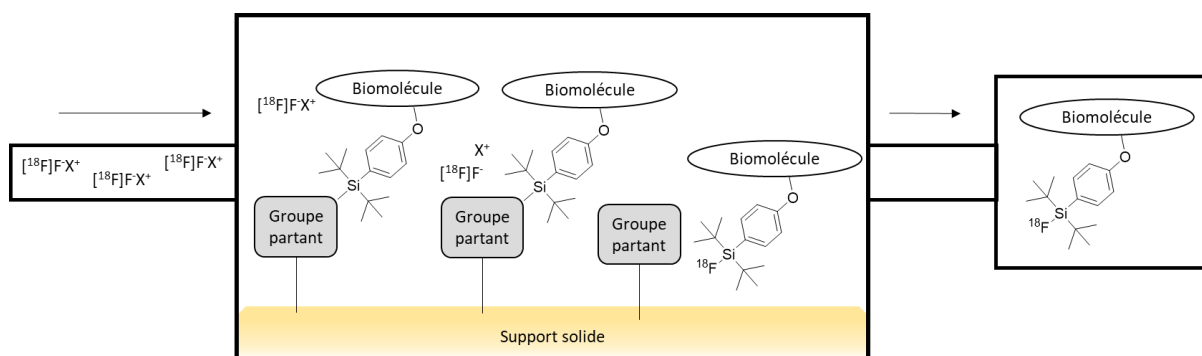


Schéma 59 : Automatisation d'une plateforme SiFA supportée

Ce système, une fois mis en place, pourrait être mis sous format « cartouche » ce qui permettrait une automatisation de la synthèse (Schéma 59). Le clivage de la plateforme développé avec la résine aurait lieu au moment de la réaction de fluoruration, libérant uniquement le radiotracer souhaité. Une simple purification sur cartouche SPE enlèverait l'excès d'ions ^{18}F -fluorures, et le temps global de préparation du radiotracer serait ainsi réduit par la suppression de l'étape de purification par HPLC.

2) Choix du groupement partant

Le principal défi de cette nouvelle méthode de fluoruration est la perte de réactivité liée à la synthèse sur support solide. En effet, il est connu que les réactions sur support solide ont souvent des cinétiques plus faibles par rapport à leurs versions homogènes. Le choix du groupement qui liera le silicium à la résine sera donc essentiel, car il devra être stable mais aussi pouvoir se cliver facilement de la résine.

Nous nous sommes intéressés en particulier au groupement imidazole. En effet ce noyau peut être facilement silylé en position C₂ après traitement au *n*-butyllithium. Une fois activé en milieu acide, ce cycle passe sous forme imidazolium chargé positivement. Il devient alors un bon groupement partant et peut potentiellement créer une interaction ionique avec les fluorures. Ces deux phénomènes permettraient ainsi de palier à la diminution de la réactivité de la réaction de fluoruration en version supportée.^{157,158}

Le clivage de la liaison Si-C₂ d'un imidazolium a été étudié par l'équipe de Brown en 1980.¹⁵⁹ Classiquement, le clivage d'un groupement triméthylsilane nécessite un bon

groupement partant comme des alcoolates ou des halogénures. Cependant, lors de cette étude, il a été montré que le silyl-imidazolium était également très sensible aux ions hydroxydes et aux fluorures (Schéma 60). Il a aussi été montré que selon le pH, l'attaque des ions hydroxydes ou des fluorures était favorisée.

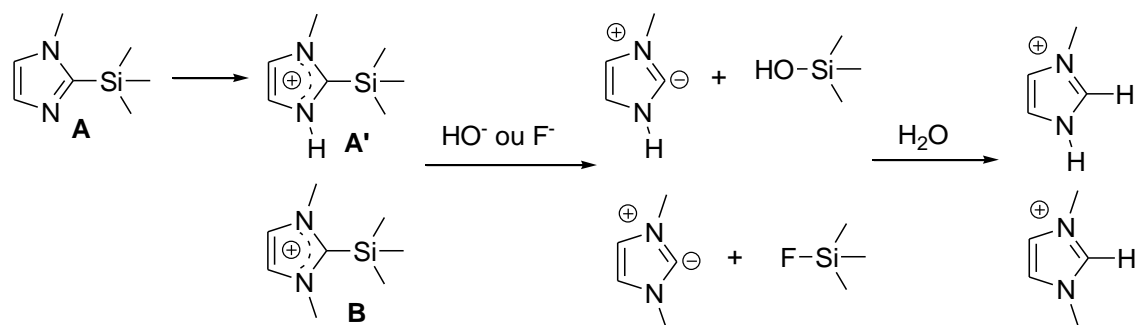
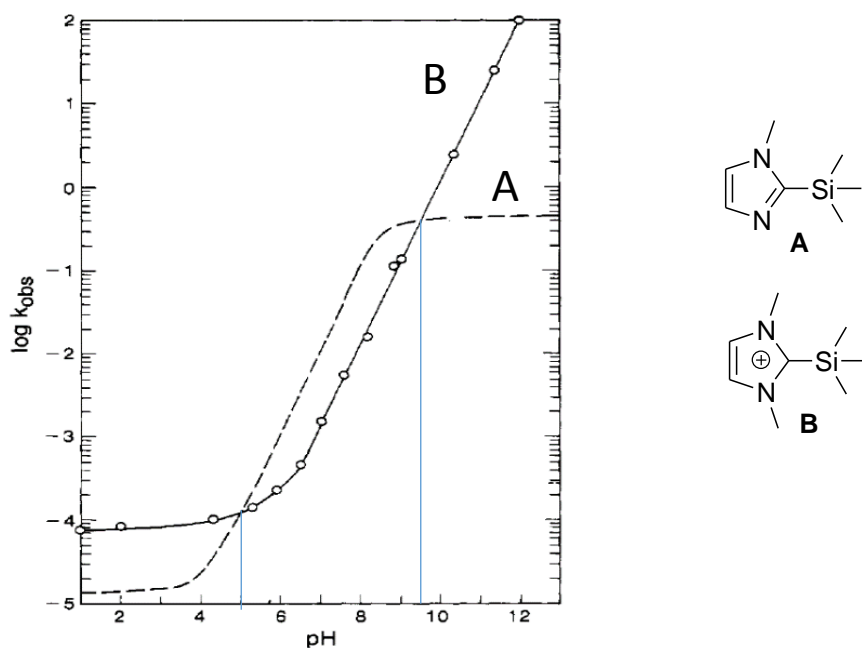


Schéma 60 : Clivage de la liaison Si-C₂¹⁵⁹

En effet, une étude de l'hydrolyse du composé 1,3-diméthyl-2-(triméthylsilyl)-1H-imidazol-3-ium (**B**) et du composé 1-méthyl-2-(triméthylsilyl)-1H-imidazole (**A**) en fonction du pH a été réalisée (Figure 3). Elle a montré que le composé **B** était hydrolysé moins rapidement que le composé **A** entre le pH 5 et le pH 9. Au-delà du pH 12 l'attaque des ions hydroxydes a été tellement rapide que le processus n'a pas pu être calculé montrant que l'activation de l'imidazole sous forme imidazolium favorise l'hydrolyse.



*Figure 3 : Etude de l'hydrolyse du 1,3-diméthyl-2-(triméthylsilyl)-1H-imidazol-3-ium (**B**) (-o-) et du 1-méthyl-2-(triméthylsilyl)-1H-imidazole (**A**) (- -) en fonction du pH.¹⁵⁹*

En conséquence, on peut supposer que la liaison Si-C₂ de la plateforme SiFA-imidazole pourra être clivée lors de la réaction de fluoration une fois le groupement imidazole activé en milieu légèrement acide. Le greffage à une résine pourra se faire grâce à une chaîne intermédiaire placée sur ce même groupement imidazole. Cette stratégie est d'autant plus intéressante qu'elle offre trois possibilités pour l'introduction de cette chaîne : en N₁, en C₄ et en C₅.

L'élaboration de la plateforme silylée supportée envisagée pour une nouvelle méthode de fluoration sera donc constituée d'un groupement imidazole se liant à la résine et d'une plateforme SiFA composé de deux tert-butyles et d'un groupement aryle (Schéma 61). Le groupement aryle comportera un espaceur de type polyéthylène glycol pour apporter de l'hydrosolubilité, et une fonction alcyne pour permettre l'introduction de la biomolécule grâce à une réaction de Huisgen.

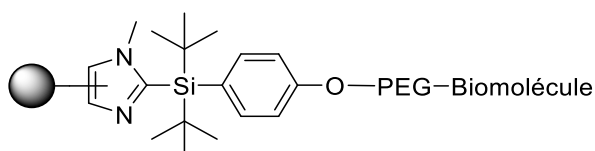


Schéma 61 : Structure de la plateforme SiFA supportée désirée

3) Travaux préliminaires

La plateforme imidazole-di-*tert*-butyl-aryl-silane visée étant extrêmement encombrée (Figure 4), une première étude a été réalisée avec un composé modèle imidazole-*tert*-butyldiméthylsilane pour examiner la stabilité en milieu aqueux de ce type de structure ainsi que leurs réactivités vis-à-vis des fluorures.

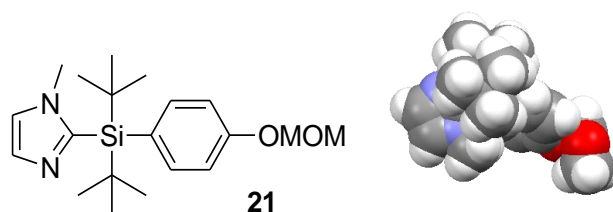


Figure 4 : Représentation 3D d'une plateforme silylée (AM1)

Dans un premier temps, le composé **1** a été synthétisé à partir du 1-méthylimidazole en présence de *n*-butyllithium et de *tert*-butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate avec un rendement de 95% (Schéma 62). L'obtention du composé **1** a permis de confirmer la possibilité d'une substitution en C₂ du 1-méthylimidazole par un groupement silylé encombré. Ce composé a ensuite été activé sous forme imidazolium par méthylation en N₃ avant d'être fluoré en milieu aqueux. Le produit fluoré **3**, résultant du clivage de la liaison C-Si de l'imidazolium, a pu être observé par RMN ¹H, prouvant une réactivité de cet imidazolium avec les ions fluorures.

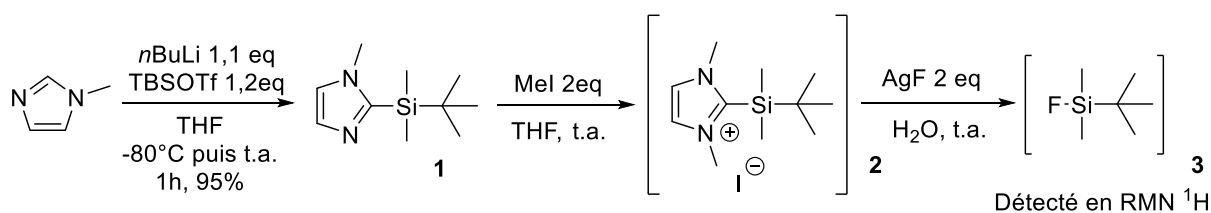


Schéma 62 : Synthèse du 2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-1-méthyl-1H-imidazole, méthylation puis fluoration

Par la suite, un composé modèle imidazole-di-*tert*-butyl-aryl-silane **5** a pu être obtenu, validant la possibilité synthétique de cette plateforme par une réaction « one-pot » (Schéma 63). Celle-ci commence en réalisant une première substitution nucléophile du composé di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) **4** commercial avec le 1-méthyl-1H-imidazole préalablement déprotoné par du *n*-butyllithium. Une seconde substitution a été réalisée *in situ* en ajoutant directement dans le milieu réactionnel une solution de phényllithium commerciale. Le composé **5** a alors été obtenu avec des rendements allant de 45 à 59%.

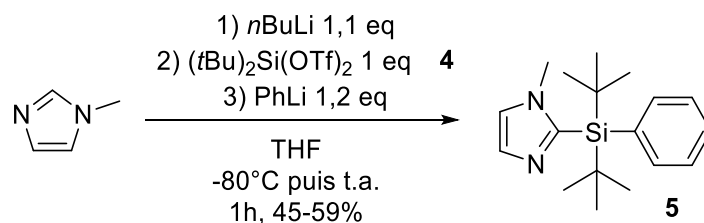


Schéma 63 : Synthèse du 2-[di-*tert*-butyl(phényl)silyl]-1-méthyl-1H-imidazole **5**

Cette double substitution a aussi été testée en utilisant le bromobenzène à la place du phényllithium, et en effectuant un échange halogène-métal *in situ* (Schéma 64). Le composé **5** a été obtenu dans ces conditions avec 43% de rendement, montrant que cette stratégie était

valide. Ainsi, une utilisation d'un bromure d'aryle fonctionnalisé permettrait d'introduire la biomolécule désirée.

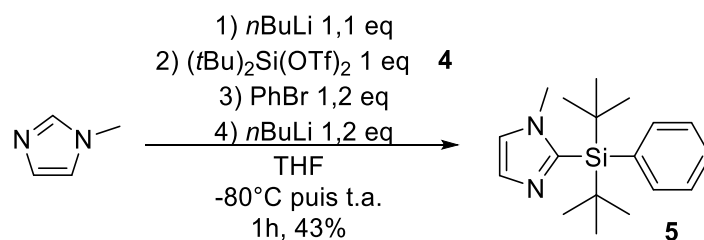


Schéma 64 : Synthèse du 2-[di-tert-butyl(phényl)silyl]-1-méthyl-1H-imidazole 5 par échange halogène-métal.

Le composé **5** a ensuite été activé en formant un 1,3-diméthyl-1H-imidazolium (Schéma 65). Pour cela, l'iodure de méthyle a été utilisé dans un premier temps mais l'ajout de 10 équivalents et un chauffage à 90°C pendant 3 jours ont été nécessaires pour observer une conversion. De plus, le composé **6** n'a pas pu être isolé de manière pure. Des conditions plus douces ont alors été utilisées en ajoutant le triflate de méthyle comme électrophile. De façon intéressante, ces deux composés modèles **5** et **7** ont aussi montré une bonne stabilité dans l'eau.

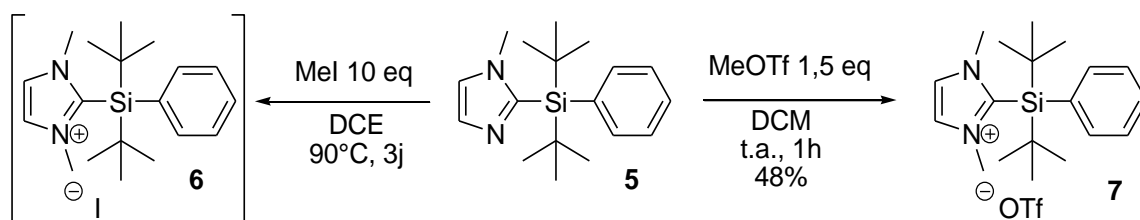


Schéma 65 : Activation du composé 5 par la formation du 1,3-diméthyl-1H-imidazolium

Les fluorations des composés modèles **5** (avec l'imidazole activé *in situ* par un proton) ou **7** (préalablement activé par un méthyle) ont été étudiées (Schéma 66). Dans les deux cas, une conversion de 100% a été observée.

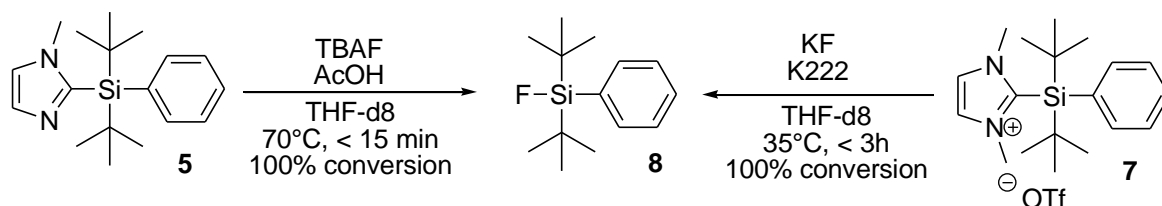


Schéma 66 : Réaction de fluoration de deux composés modèles 5 et 6

Cependant, pour le composé **7**, malgré une réactivité observée dès 35°C, l'apparition d'un composé majoritaire non désiré correspondant au produit Si-OH (composé **9**) a été observée. Il semble provenir de l'attaque d'hydroxyde résultant de la déprotonation de traces d'eau contenues dans le THF-d₈ (Schéma 67). En revanche, cette étude a montré une meilleure sélectivité du composé **5** vis-à-vis des fluorures lorsqu'il est activé *in situ* par ajout d'acide acétique.

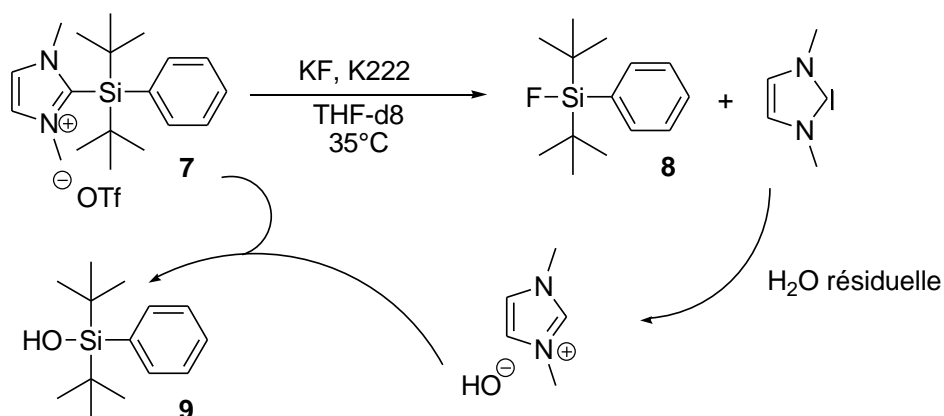


Schéma 67 : Formation du composé 9 Si-OH

En conclusion, lors de ces travaux préliminaires, il a été montré que la structure imidazole-di-*tert*-butyl-aryl-silane **5** était synthétisable et que celle-ci était stable en milieu aqueux. De plus, cette plateforme a montré une bonne réactivité vis-à-vis des ions fluorures, notamment lorsque l'activation de cette plateforme est réalisée *in situ* par un acide lors de la réaction de fluoration.

II. Preuve de concept : Synthèse des précurseurs

À la suite de ces travaux préliminaires réalisés au sein du laboratoire, il a donc été envisagé de développer des plateformes silylées bioconjuguables avec différentes molécules. Pour cela, une plateforme silylée avec un groupement aryle de type phénol protégé a été sélectionnée comme motif. Une étude de la réaction de fluoration avec un précurseur modèle sera aussi réalisée afin d'optimiser les conditions réactionnelles, avant de les appliquer ensuite à une bibliothèque de précurseurs bioconjugués. Enfin, le passage au fluor-18 sera envisagé pour démontrer les propriétés intéressantes de ce nouveau groupe SiFA pour le radiomarquage TEP.

1) Synthèse de la plateforme silylée

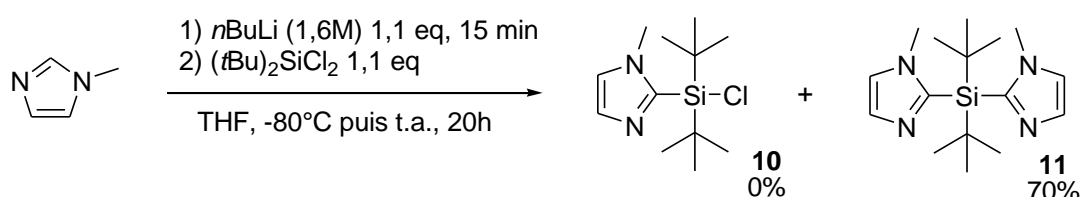
La création de la plateforme modèle silylée **5** décrite précédemment a été réalisée par une réaction de double substitution « one-pot ». Cependant, afin de déterminer les meilleures conditions possibles pour l'élaboration de ce nouveau type de plateforme, plusieurs voies réactionnelles ont été testées.

a. Substitutions nucléophiles séquentielles

La formation de la plateforme silylée a d'abord été étudiée en réalisant une première substitution, puis en essayant d'isoler le composé intermédiaire formé. Pour cela, il existe deux possibilités, soit la première substitution sur le $(t\text{Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ est réalisée avec le 1-méthylimidazole, soit avec l'aryle. Ces deux voies de synthèse ont donc été explorées.

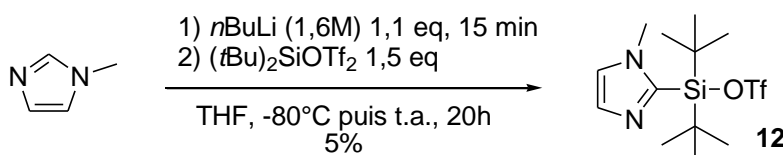
i. Première substitution par le 1-méthylimidazole

Dans un premier temps, l'étude de la substitution par le 1-méthylimidazole a été réalisée en utilisant trois composés silylés commerciaux différents. Une substitution a été réalisée en utilisant directement du di-*tert*-butyldichlorosilane, mais le composé monosubstitué **10** n'a pas pu être obtenu (Schéma 68), seul le composé de la double substitution **11** ayant été observé.



*Schéma 68 : Synthèse du 2-[di-*tert*-butyl(chloro)silyl]-1-méthyl-1H-imidazole 10*

Ensuite, une substitution nucléophile a été réalisée en utilisant le di-*tert*-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate). Le composé **12** a pu alors être obtenu, mais avec seulement 5% de rendement et celui-ci se dégrade rapidement comme précédemment observé (Schéma 69).



*Schéma 69 : Synthèse du di-*tert*-butyl(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)silyl trifluorométhane sulfonate 12.*

Enfin, la substitution a été réalisée à partir du di-*tert*-butylchlorosilane où le composé **13** a été obtenu avec 95% de rendement (Schéma 70). Une purification sur alumine a été nécessaire car la purification plus classique sur silice conduisait à sa dégradation. Cependant, il a été observé que ce composé se dégradait également au cours du temps. Toutes les tentatives pour réaliser une seconde substitution par la suite ont échoué (hydrosilylation au rhodium ou *via* une chloration ou triflation du silane)

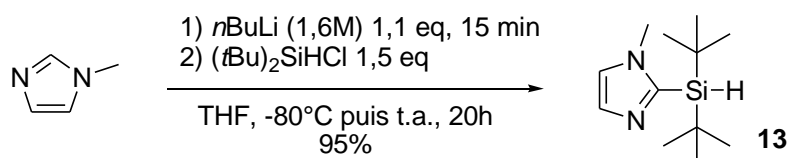


Schéma 70 : Synthèse du 2-(di-tert-butylsilyl)-1-méthyl-1H-imidazole 10

En conclusion, quel que soit le composé silylé utilisé, la substitution nucléophile avec le 1-méthylimidazole a bien lieu mais le composé formé (**10**, **12** ou **13**) est en général instable. La formation de la plateforme silylée n'a donc pas pu être obtenue à partir du produit de mono-substitution par l'imidazole.

ii. Première substitution par le groupement aryle

La première substitution à partir du 1-méthylimidazole ayant donné peu de résultats, la substitution par le groupement aryle a été étudiée. Pour cela, dans un premier temps les groupements phénols protégés ont été synthétisés. Le 4-bromophénol a été protégé par deux groupements protecteurs différents, soit par un groupement silylé TBS pour donner le composé **14**, soit par un groupement méthylméthyléther (MOM) pour donner le composé **15**. Ces deux molécules **14** et **15** ont été synthétisées avec des rendements respectifs de 95% et 85% (Schéma 71).

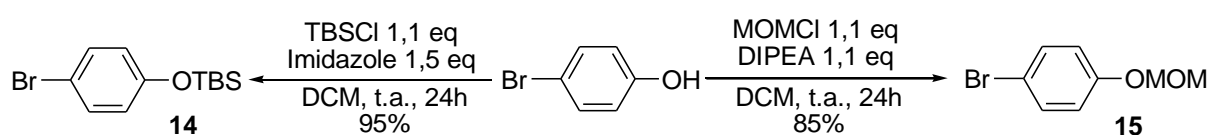


Schéma 71 : Protection du 4-bromophénol.

Ensuite, un premier essai de substitution du composé **15** avec le di-*tert*-butyldichlorosilane a été réalisé (Schéma 72), cependant le composé **16** n'a pas pu être observé lors de cette réaction au cours des différents essais.

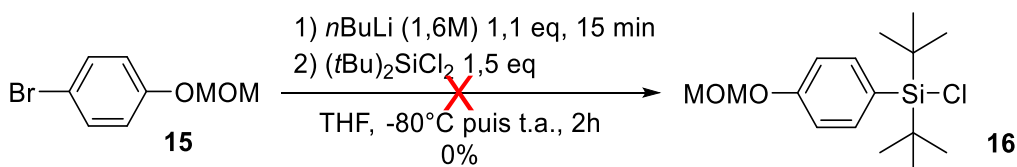


Schéma 72 : Synthèse du di-*tert*-butyl(chloro)[4-(méthoxyméthoxy)phényl]silane **16**

La réaction de monosubstitution sur le groupement aryle **14** et **15** a alors été mise en place en utilisant le di-*tert*-butylchlorosilane à la place du di-*tert*-butyldichlorosilane. Les composés **17** et **18** issus de cette monosubstitution ont été obtenus avec d'excellents rendements respectivement de 75 et 68% (Schéma 73).

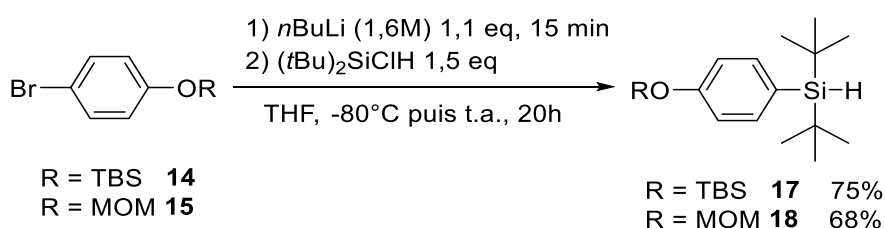


Schéma 73 : Réaction de mono-substitution par les composés **14** et **15**

Une fois les composés **17** et **18** obtenus, la création de la plateforme silylée par une seconde substitution nucléophile a été testée. Le premier essai a été réalisé à partir du composé **17** activé par l'ajout d'acide triflique, puis une solution du 1-méthylimidazole déprotoné par le *n*-butyllithium a ensuite été additionnée au milieu réactionnel. Lors de cette réaction, le produit attendu **19** n'a pas été observé en RMN ¹H. De plus le composé **17** a été déprotégé à cause de l'acide présent dans le milieu (Schéma 74).

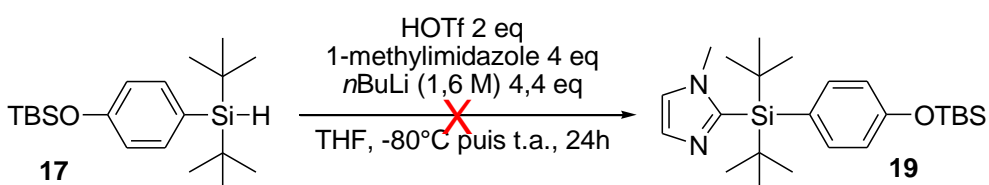


Schéma 74 : Synthèse de la plateforme silylée **19**

Comme l'utilisation d'acide triflique clive le groupement TBS, une activation plus douce par oxydation en chlorosilane a été envisagée. Pour cela, plusieurs agents de chloration ont été testés sur le composé **17** afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles (Schéma 75).

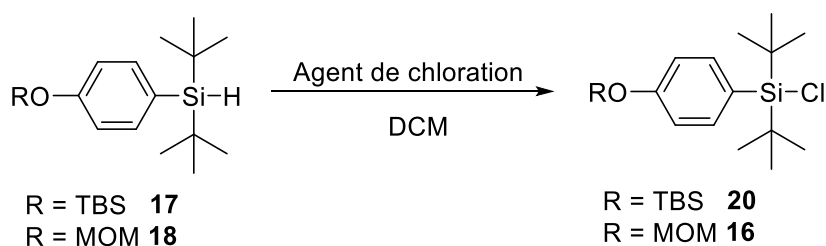


Schéma 75 : Réaction de chloration des composés 17 et 18.

Un premier essai en suivant les conditions réactionnelles de Leino et *al* a été réalisé en présence de chlorure d'acétyle, mais le composé chloré **20** désiré n'a pas été obtenu (Tableau 5, entrée 1).¹⁶⁰ En effet, après purification, seul le produit de départ **17** a été récupéré. Une autre méthode de chloration a alors été envisagée.

Tableau 5 : Conditions réactionnelles testées pour la réaction de chloration

Entrée	R	Composé	Agent de chloration	Température	Temps	Rendement
1	TBS	17	Fe(acac) ₃ 0,02eq AcCl 1,5 eq	45°C	48h	0%
2	TBS	17	TCCA 0,5 eq	t.a.	48h	65%
3	MOM	18	TCCA 0,5 eq	t.a.	48h	88%

Un second essai a été réalisé avec le TCCA dans les conditions réactionnelles décrites par Stutts (Tableau 5, entrée 2).¹⁶¹ À température ambiante, le composé chloré **20** a été obtenu avec 65% de rendement après 48h. Du fait de ce bon rendement, ces conditions ont été appliquées au composé **18** qui a pu être obtenu avec 88% de rendement (Tableau 5, entrée 3).

De nouvelles tentatives pour la formation de la plateforme silylée **19** ont alors été réalisées à partir du composé chloré **20** (Schéma 76).

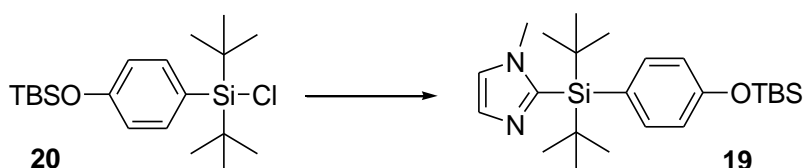


Schéma 76 : Formation de la plateforme silylée 19

Dans un premier temps, le composé **20** a été ajouté à une solution de 1-méthylimidazole préalablement déprotoné par du *n*-butyllithium à -80°C (Tableau 6, entrée 1). La réaction a ensuite été laissée revenir à température ambiante, mais malheureusement le composé attendu **19** n'a pas été observé. Afin de faciliter cette seconde substitution, l'activation du composé **20** par ajout de triflate d'argent a été testée (Tableau 6, entrée 2). Ainsi, une fois le chlore substitué par le triflate, la solution de 1-méthylimidazole déprotoné a été ajoutée au milieu réactionnel. Cependant, cette fois encore, le composé **19** attendu n'a pas été formé malgré un chauffage à 50°C pendant 14h.

Tableau 6 : Conditions réactionnelles testées pour la formation de la plateforme silylée 19

Entrée	20 (mmol)	Conditions réactionnelles	Solvant	Rdt
1	0,45	1-méthylimidazole (1 eq), <i>n</i> BuLi (1,1 eq), -80°C puis t.a., 24h	THF	0%
2	0,75	1) AgOTf (2 eq), 0°C, 1h 2) 1-méthylimidazole (1eq), <i>n</i> BuLi (1,1 eq), -80°C puis t.a., 10h puis 50°C, 14h	THF	0%
3	0,50	1) AgPF ₆ (2 eq), 0°C, 1h 2) 1-méthylimidazole (1eq), <i>n</i> BuLi (1,1 eq), -80°C puis t.a., 10h puis 50°C, 14h	THF	0%

Enfin, l'activation du composé **20** a été tentée avec l'hexafluorophosphate d'argent, mais comme précédemment la plateforme silylée **19** n'a pas été obtenue (Tableau 6, entrée 3). Donc malgré l'obtention de composés intermédiaires stables, après substitution par les 4-bromophénols protégés **14** et **15**, la seconde substitution n'a pu avoir lieu. Le fort encombrement stérique de la plateforme silylée peut expliquer en grande partie la difficulté de cette formation.

b. Réaction de double substitution « one-pot »

Les différents essais pour former la plateforme silylée en deux étapes n'ayant pas été concluants, la réaction de double substitution en « one pot » a été à nouveau envisagée. Pour

réaliser cette réaction de double substitution, le di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhane-sulfonate) commercial a été utilisé (Schéma 77). Lors de cette réaction, le 1-méthylimidazole a été déprotoné par ajout de *n*-butyllithium en 15 min à -80°C, le di-*tert*-butylsilylbis (trifluorométhanesulfonate) a ensuite été ajouté pour réaliser la première substitution. Enfin, après 15 min, le 4-bromophénol protégé par un méthylméthyléther **15** puis une solution de *n*-butyllithium ont été ajoutés au milieu pour réaliser la seconde substitution. Le mélange est ensuite laissé revenir à température ambiante. Le plateforme silylée **21** a été aussi formée et a pu être isolée avec un rendement maximal de 30%.

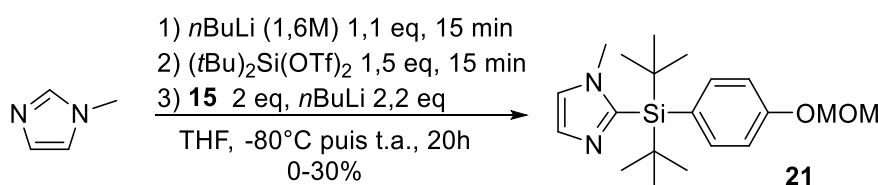


Schéma 77 : Réaction de double substitution pour la formation de la plateforme silylée 21

Malgré le fait que la plateforme silylée **21** ait pu être obtenue dans ces conditions, un problème majeur de reproductibilité est apparu. En effet, des rendements oscillants entre 0 et 30% ont été obtenus. Une première amélioration a été faite au niveau de la purification en changeant le solvant d'éluion de la colonne chromatographique, permettant d'augmenter légèrement les rendements pour l'obtention du composé **21**. Malgré cela, pour résoudre le problème de reproductibilité, une étude approfondie de cette réaction a été nécessaire. Plusieurs essais ont été réalisés afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles.

Tout d'abord, l'influence de l'ordre d'ajout des différents réactifs lors de la réaction de double substitution a été étudiée. Un premier essai a été réalisé où une solution de 1-méthylimidazole déprotoné par le *n*-butyllithium a été préparée, puis le di-*tert*-butylsilylbis (trifluorométhanesulfonate) a ensuite été ajouté à ce milieu réactionnel. En parallèle, l'échange halogène-métal du composé aryle **15** par le *n*-butyllithium a été effectué à part, puis cette solution a ensuite été ajoutée à la précédente (Schéma 78A). Plusieurs essais ont été effectués mais une seule réaction a permis d'obtenir le composé **21** avec 24% de rendement, montrant que la préparation séparée du composé **15** ne semblait pas améliorer le rendement de la réaction.

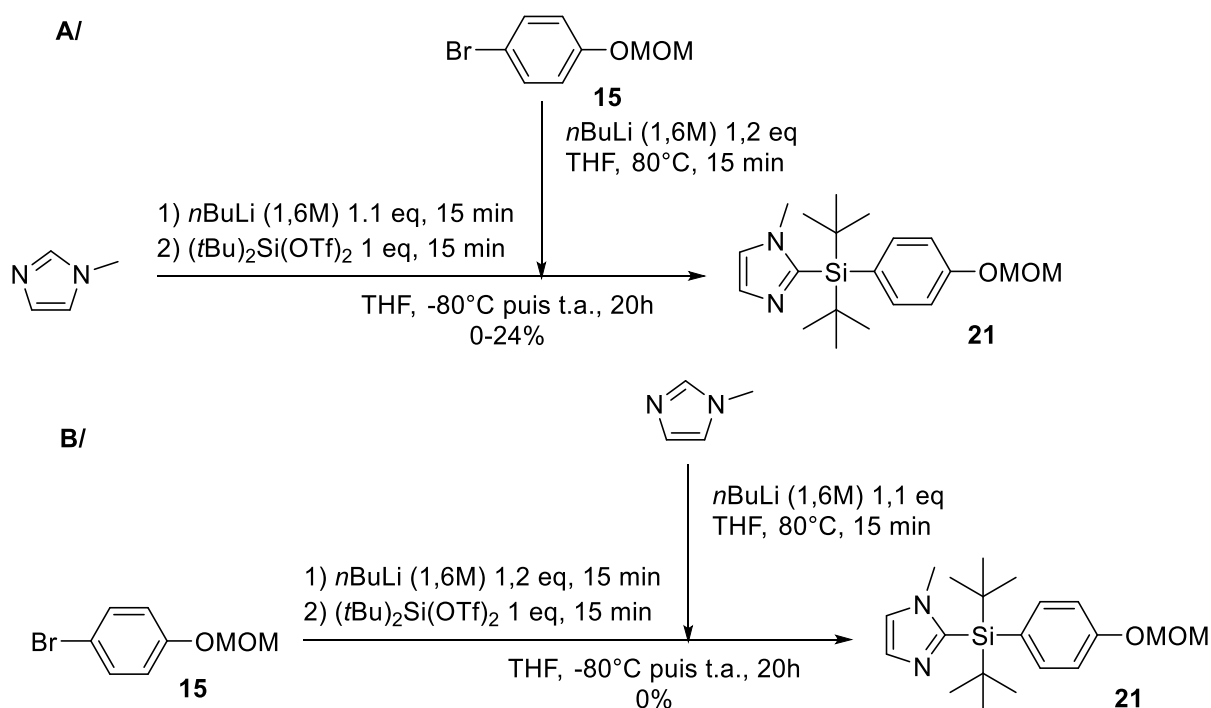


Schéma 78 : Synthèse de la plateforme 21

La synthèse de la plateforme a ensuite été réalisée en inversant l'ordre d'addition des réactifs (Schéma 78B). Ainsi, l'échange halogène-métal du groupement aryle **15** a d'abord été effectué puis le di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) a été ajouté au milieu réactionnel, suivi de la solution du 1-méthylimidazole déprotoné. Cependant, dans ce cas, seules quelques traces de la plateforme **21** ont pu être observées.

En conclusion, ces deux différentes alternatives pour l'ajout des réactifs n'ont pas permis d'améliorer la synthèse de la plateforme **21**. Cependant au cours de ces différents essais il a pu être noté que la présence d'eau dans le solvant (le THF) avait une influence sur la réaction. En effet lorsque l'eau est présente en trop grande quantité (>100 ppm) le rendement pour le composé **21** diminue. L'obtention de la plateforme silylée **21** nécessite donc des conditions extrêmement anhydres.

Lors du travail sur la formation de la plateforme en deux étapes, il a été montré qu'après la première substitution avec l'imidazole, les composés obtenus sont instables et se dégradent facilement. De ce fait, il a été décidé de diminuer le temps de réaction après l'ajout du di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) pour limiter la dégradation du produit formé après la première substitution.

Enfin, un examen approfondi du di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) a montré que différentes impuretés pouvaient être présente dans le produit commercial.^{162–164} En effet, ce composé est formé à partir du di-*tert*-butylchlorosilane en présence d'acide triflique en chauffant à 160°C pendant 2h (Schéma 79). En particulier, deux sous-produits peuvent se former de façon sporadique le di-*tert*-butylsilyl-trifluorométhanesulfonate ((*t*Bu)₂SiHOTf) et le di-*tert*-butyl(chloro)silyl-trifluorométhanesulfonate ((*t*Bu)₂SiClOTf) De plus, le produit obtenu s'hydrolyse rapidement pour libérer de l'acide triflique pouvant réagir avec les aryllithiens présent.

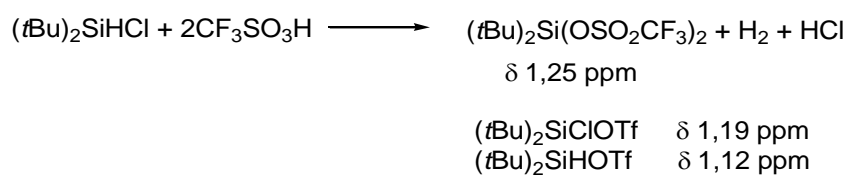


Schéma 79 : Formation du di-tert-butylsilyl bis (trifluorométhanesulfonate).^{162–164}

Des essais de double substitution en utilisant du di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) préparé juste avant la réaction ont été réalisés. Cependant, lors de ces essais, la plateforme silylée **21** n'a pas pu être obtenue à priori dû à un problème lors de la préparation de ce composé qui s'est révélé particulièrement complexe.

Tableau 7 : Étude de réaction de double substitution selon la provenance du composé silylé.

Entrée	Fournisseurs (<i>t</i> Bu) ₂ Si(OTf) ₂	Rendement
1	TCl	25%
2	SAF	36%
3	Fluorochem	54%
4	Roth ABCR	70%

Une étude de la réaction de double substitution avec le di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) de différents fournisseurs a alors été réalisé (Tableau 7). Lors de cette étude, la plateforme silylée **21** a été obtenu avec des rendements allant de 25 à 70% de rendement selon le fournisseur du di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate) montrant une grande variation sur la qualité de ce composé. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le composé silylé provenant de chez Roth ABCR, cependant lors de l'achat d'un nouveau lot, la réaction de double substitution n'a plus donné de résultats. Ce fournisseur ne donnant

pas une continuité dans la qualité des lots fournis, le composé silylé utilisé par la suite provient de chez Fluorochem.

Au cours des différentes synthèses, il a été noté que lorsque le di-*tert*-butylsilylbis (trifluorométhanesulfonate) peut comporter jusqu'à plus de 25% d'impuretés en RMN ^1H , le rendement baisse très fortement. Des RMN ^1H du composé silylé ont donc été réalisées avant toute réaction (Figure 5). En effet, toute tentative de purification préalable (filtration sur K_2CO_3 ou alumine) se sont révélées inefficaces, conduisant uniquement à la dégradation du composé.

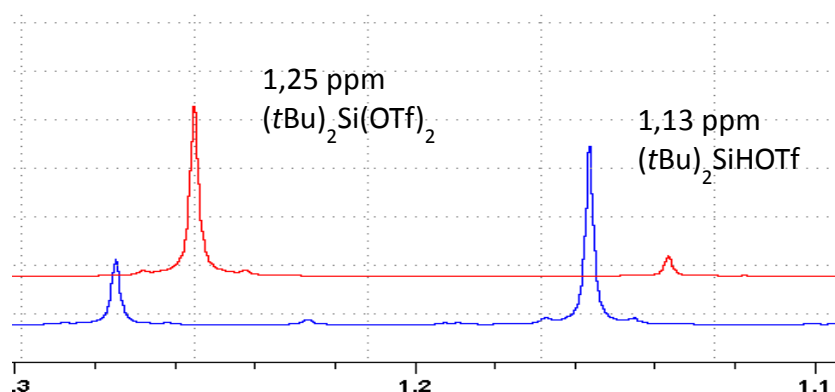


Figure 5 : Spectres RMN ^1H de deux lots de $(\text{tBu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ (Rouge lot pur, Bleu lot avec principalement des impuretés)

En conclusion, ces études ont pu permettre d'obtenir la plateforme silylée **21** de manière plus simple, plus régulière et avec de meilleurs rendements (Schéma 80). Cependant, lorsqu'une montée en échelle a été réalisée, une chute du rendement a également été observée. La réaction de double substitution a donc été réalisée préférentiellement de multiples fois sur la même échelle. Puis, pour gagner du temps, la purification a été réalisée après rassemblement des bruts réactionnels de ces réactions, permettant d'obtenir le composé **21** à l'échelle multigramme.

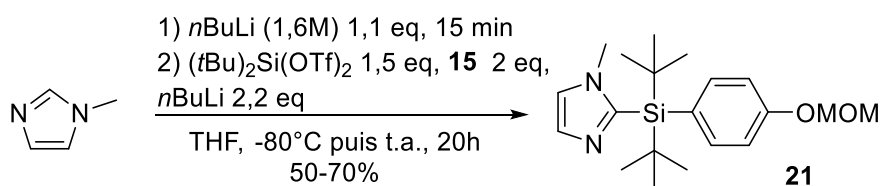


Schéma 80 : Synthèse de la plateforme silylée **21**

La synthèse de la plateforme silylée **19** a ensuite été réalisée en utilisant ces mêmes conditions réactionnelles (Schéma 81). Lors de cette synthèse, le composé **19** a été obtenu avec un rendement de seulement 7%. De plus, une fois isolé, le composé **19** se décompose au cours du temps. De ce fait l'utilisation de la plateforme **21** a été favorisée pour la préparation de la bibliothèque de précurseurs bioconjugués.

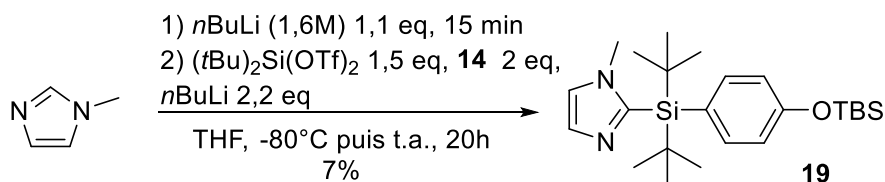


Schéma 81 : Synthèse de la plateforme 19

2) Synthèse d'une bibliothèque de plateformes bioconjuguées

a. Fonctionnalisation de la plateforme silylée

Une fois la plateforme **21** obtenue, celle-ci doit être déprotégée afin de pouvoir la fonctionnaliser par une chaîne permettant par la suite une bioconjugaison avec différentes biomolécules.¹⁶⁵ La déprotection de la plateforme **21** a été réalisée en milieu acide par l'H₂SO₄ dilué à 50°C pendant 12h (Schéma 82). Ainsi, la plateforme silylée déprotégée **22** a pu être obtenue avec 95% de rendement.

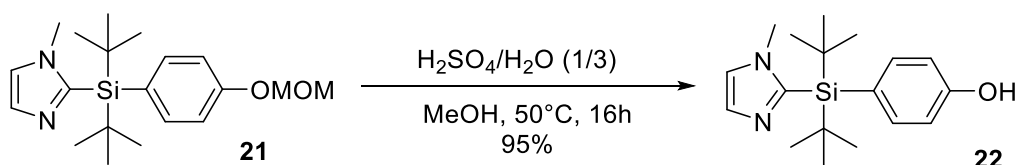


Schéma 82 : Synthèse de la plateforme silylée déprotégée 22

Pour réaliser la réaction de bioconjugaison, une fonction alcyne doit être ajoutée à la plateforme pour pouvoir réaliser une cycloaddition de Huisgen. Cette fonction alcyne a été ajoutée de deux manières différentes, soit par la fonctionnalisation directe par un propargyle, soit par ajout d'une chaîne polyéthylène glycol (PEG) terminée par le propargyle.

Ainsi, le phénol de la plateforme déprotégée **22** a été déprotoné par le *tert*-butylate de potassium, puis le bromure de propargyle a été ajouté (Schéma 83), le composé **23** a alors été obtenu avec un excellent rendement de 90%.

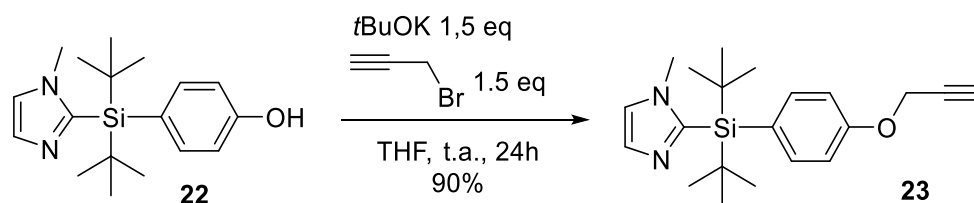


Schéma 83 : Synthèse du composé 23

Ensuite, la préparation de la chaîne PEG a été réalisée à partir du triéthylène glycol en deux étapes. Lors de la première étape, le triéthylène glycol a été déprotoné par du *tert*-butylate de potassium, puis le bromure de propargyle est ajouté en défaut dans le milieu afin d'effectuer une mono-fonctionnalisation (Schéma 84). Cependant, le composé **24** a été obtenu avec des rendements n'excédant pas 50%. L'introduction d'un groupe partant sur l'alcool libre de la chaîne PEG **24** a été réalisée par réaction avec le chlorure de tosylate. La chaîne PEG **25** a ainsi pu être obtenue avec un excellent rendement de 80%.

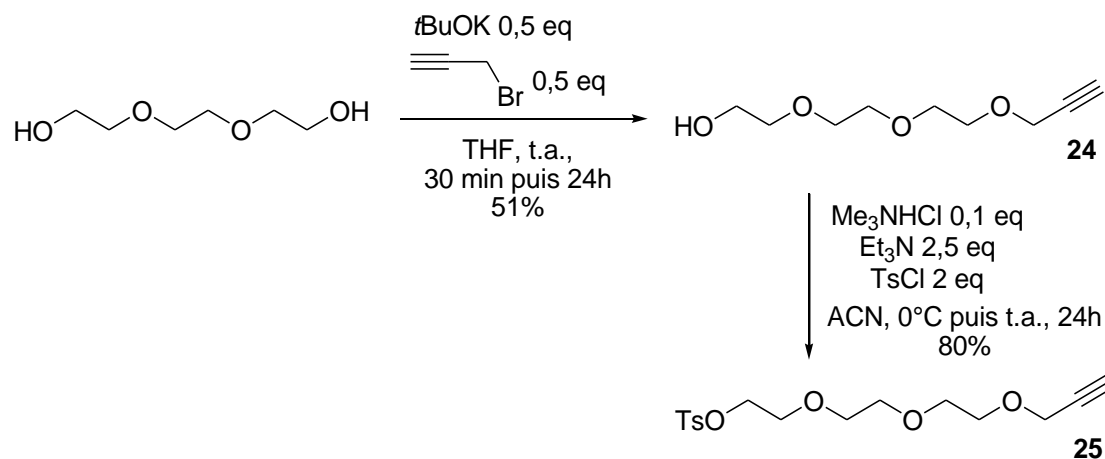


Schéma 84 : Synthèse de la chaîne PEG 25.

Pour introduire la chaîne PEG **25** sur la plateforme silylée déprotégée **22**, les conditions réactionnelles employées précédemment ont été utilisées. Dans ce cas, le milieu réactionnel a été laissé agiter pendant 3 jours, permettant d'obtenir le composé **26** avec un bon rendement de 70% (Schéma 85).

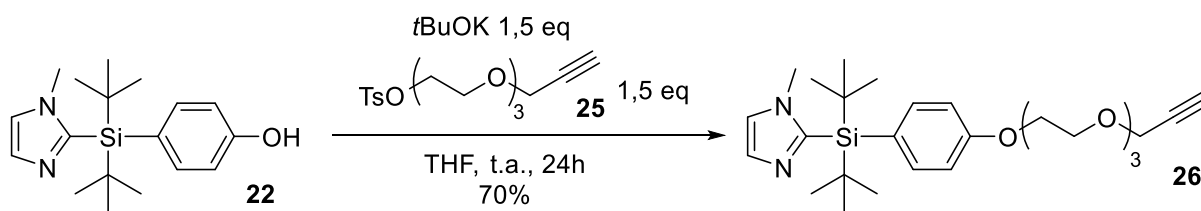


Schéma 85 : Synthèse du composé 26

b. Réaction de bioconjugaison

La création d'une bibliothèque de précurseurs a été ensuite envisagée afin de pouvoir démontrer la compatibilité de ce nouveau type de plateforme SiFA avec divers substrats. Pour réaliser la réaction de bioconjugaison, des cycloadditions de Huisgen catalysées au cuivre ont été réalisées dans des conditions réactionnelles déjà utilisées au sein du laboratoire.

i. Synthèse de trois précurseurs modèles à base d'AZT

Trois précurseurs modèles ont d'abord été développés pour réaliser une étude comparative de la réaction de fluoration. Ainsi, le précurseur silane de référence a été préparé à partir du 4-bromophénol protégé **15**. Dans ce cas, pour obtenir l'intermédiaire **27**, les mêmes conditions que pour le composé **18** ont été utilisées, mais la purification a été modifiée. En effet, à la fin de cette réaction, de la silice a directement été introduite dans le milieu, permettant ainsi de l'acidifier. Un dépôt solide a ensuite été préparé avant de réaliser la purification par colonne chromatographique (Schéma 86), donnant le composé déprotégé **27** directement avec un rendement de 68%. En utilisant les conditions précédentes (Schéma 87), la chaîne PEG **25** a ensuite été introduite sur la plateforme silane **27** avec 67% de rendement (Schéma 86).

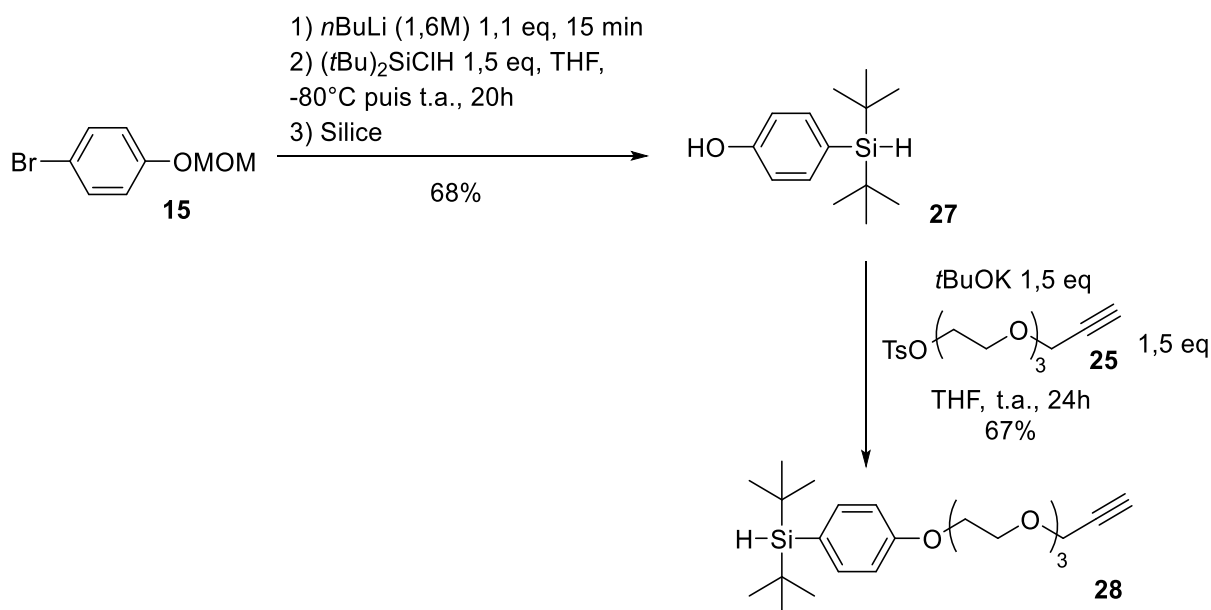


Schéma 86 : Synthèse du composé 27 et 28

La molécule qui a été choisie pour le couplage des précurseurs modèles est la zidovudine ou AZT, qui est un dérivé de la thymidine. Ce principe actif est un antiviral utilisé pour traiter les cas d'infection au virus d'immunodéficience humaine (VIH), en inhibant la transcriptase inverse. La zidovudine a été choisie car elle est commerciale, possède de nombreux groupements fonctionnels ainsi qu'une fonction azoture permettant de réaliser la cycloaddition de Huisgen.

Les premiers essais de cycloaddition ont été réalisés sur les composés **23** et **26** en utilisant les conditions réactionnelles déjà utilisées au laboratoire. Les composés **29** et **30** ont été obtenus respectivement avec des rendements de 27% et 41% (Schéma 87) (Tableau 8).

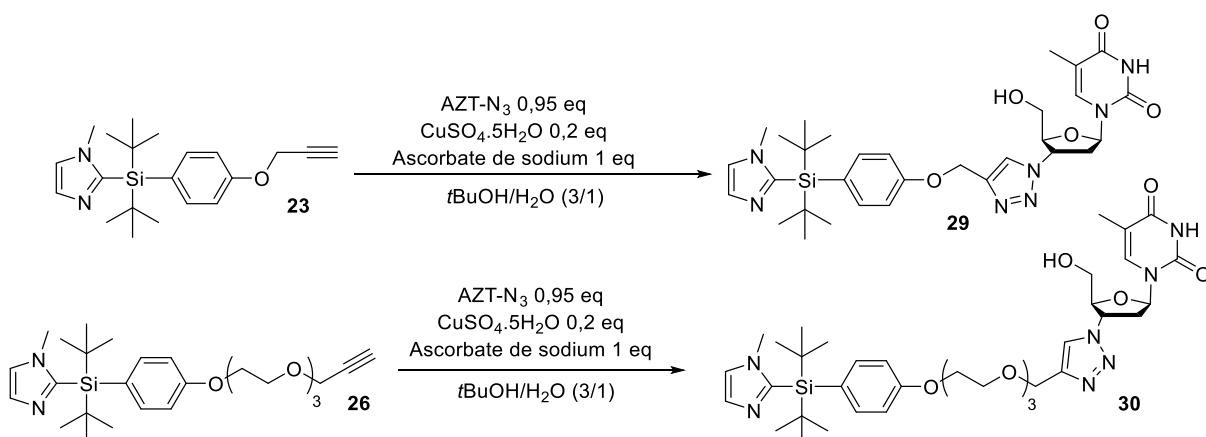


Schéma 87 : Synthèses des composés 29 et 30

Les composés **29** et **30** ayant été obtenus avec des rendements modérés, une amélioration a alors été tentée en utilisant la technique des micro-ondes. Le milieu réactionnel a ainsi été placé dans un tube scellé puis chauffé sous irradiation micro-onde à 100°C avec une puissance de 45W. Dans ces nouvelles conditions réactionnelles, les précurseurs **29** et **30** ont été obtenus avec de meilleurs rendement en seulement 5 à 10 min (Tableau 8).

Tableau 8 : Conditions réactionnelles de la réaction de bioconjugaison

Entrée	Composé	Conditions	Produit	Rdt
1	23	30°C Chauffage traditionnel 24h	29	27%
2	23	100°C M.O. (45W) 5 min	29	37%
3	26	30°C Chauffage traditionnel 72h	30	41%
4	26	100°C M.O. (45W) 10 min	30	70%

Ces conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à la réaction de bioconjugaison de la plateforme silane **28**, où le précurseur **31** a été obtenu avec un rendement de 70% en 10 min (Schéma 88). Ces trois précurseurs conjugués à la zidovudine ont donc pu être obtenus avec de bons rendements et en seulement une dizaine de minutes.

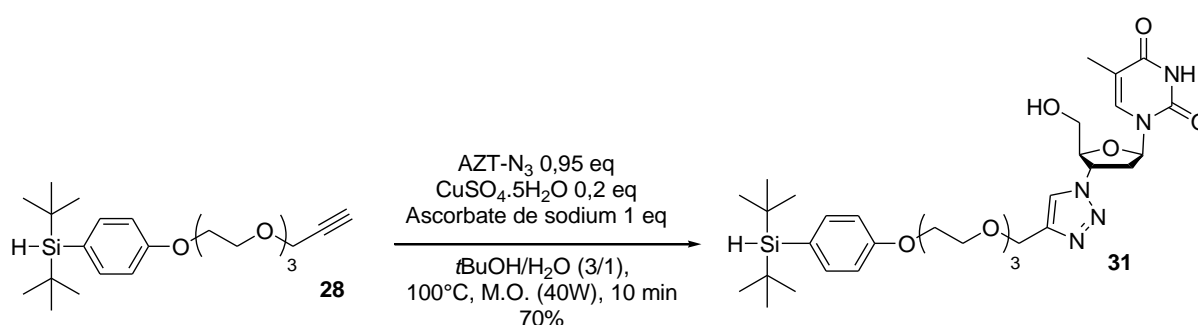


Schéma 88 : Synthèse du précurseur silane 31.

ii. Application à différentes biomolécules

Pour créer une bibliothèque de précurseurs, la réaction de bioconjugaison du précurseur alcyne **26** comportant une chaîne PEG a été réalisée avec différentes biomolécules (Schéma 89). En effet, ce précurseur a montré de meilleurs rendements que celui comportant qu'un groupe propargyle **23**, la chaîne PEG amenant une meilleure hydrosolubilité qui facilite à la fois la solubilité du composé dans les milieux aqueux et la réaction de bioconjugaison.

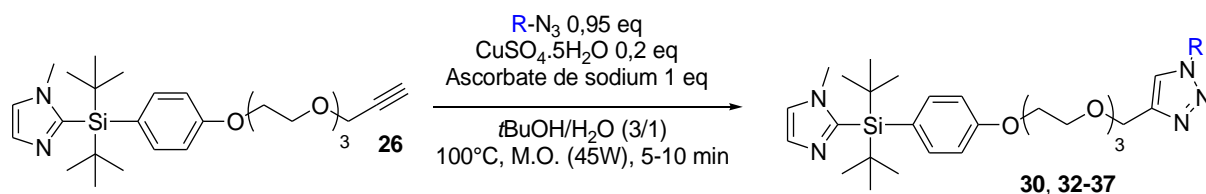


Schéma 89 : Synthèse générale de bioconjugaison

Lors de cette réaction de bioconjugaison, des rendements modérés à bons ont été obtenus (Schéma 90). Tout d'abord, un précurseur couplé à une cinchonidine **32** a été obtenu un rendement de 59%. Puis, deux précurseurs (**33** et **34**) de dérivés de sucres ont été synthétisés et obtenus avec des rendements de 45 et 62%. Un acide aminé protégé, la lysine, a aussi été couplé à la plateforme **26**, permettant d'obtenir le précurseur **35** avec un rendement de 35%. Le précurseur comportant la biotine **36** (ligand extrêmement afin pour l'avidine) a été obtenu avec 53% de rendement.

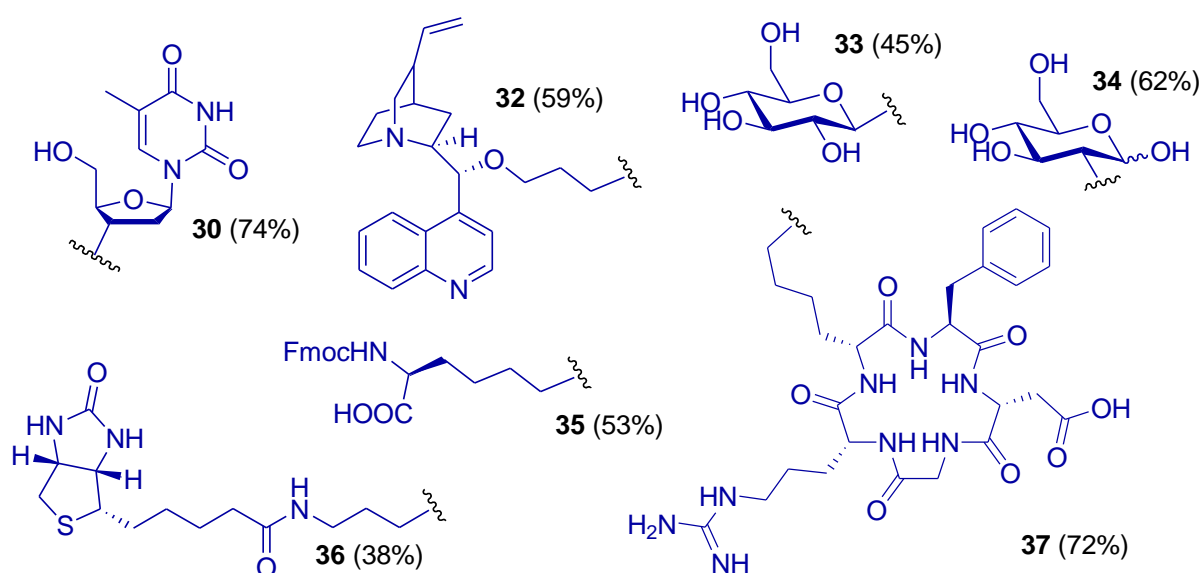


Schéma 90 : Bibliothèque de précurseurs synthétisés.

Enfin, pour développer un radiotracteur spécifique de l'angiogenèse tumorale, un précurseur couplé au cyclo-RGD a été synthétisé.¹¹⁶ Le précurseur **37** a été obtenu avec un excellent rendement de 72%.

III. Étude de la réaction de fluoration au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$

La réactivité de cette nouvelle plateforme SiFA vis-à-vis des ions fluorures sera évaluée dans différentes conditions réactionnelles avec le précurseur modèle **30**.¹⁶⁵ En particulier, sa fluoration en milieu non-anhydre et en présence de sels sera étudiée afin d'envisager la suppression de l'étape de séchage azéotropique classiquement nécessaire en fluoration au fluor-18, afin de gagner du temps sur l'ensemble de la préparation du radiotraceur.

1) Étude préliminaire de la réactivité

Une étude cinétique de la réaction de fluoration dans des conditions standards a été réalisée grâce à un suivi RMN ^1H . Pour cela, les composés modèles **29**, **30** et **31** développés précédemment ont été fluorés en présence de fluorure de tétrabutylammonium et d'acide acétique, dans un solvant deutéré, le THF- d_8 (Schéma 91). Le milieu réactionnel a été chauffé à 70°C , et le suivi cinétique a été réalisé sur 2h par prélèvement d'un aliquot à des temps réguliers. L'ajout d'un étalon interne a permis de quantifier la disparition du précurseur de départ et l'apparition du composé fluoré.

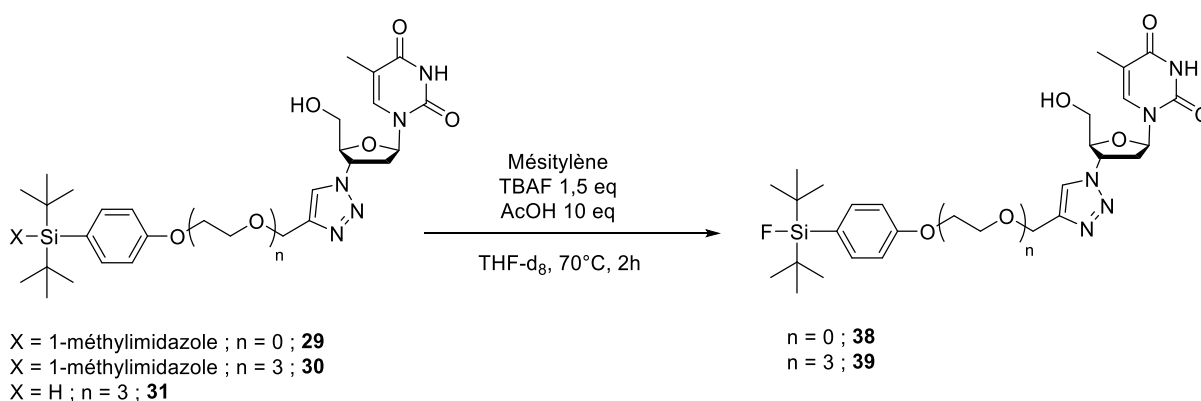


Schéma 91 : Conditions pour la réaction de fluoration

La fluoration du composé **31** a ainsi permis d'obtenir le composé **39** avec un rendement de seulement 30% au bout de 2h montrant une cinétique relativement lente. En revanche, la fluoration des composés **29** et **30** a été bien plus rapide, permettant d'obtenir le composé **38** avec un rendement RMN ^1H de 100% et le composé **39** avec un rendement RMN ^1H de 85%

au bout de 2h (Schéma 92). Les rendements isolés se sont révélés plus faibles (76% et 39% respectivement) et peuvent être liés à la difficulté de purifier sur silice ce type de structures sur de petites quantités.

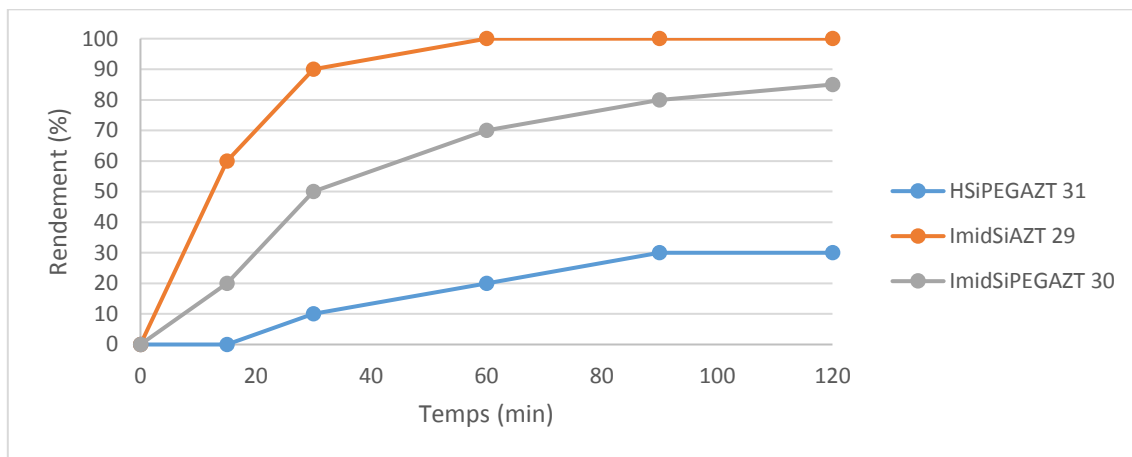


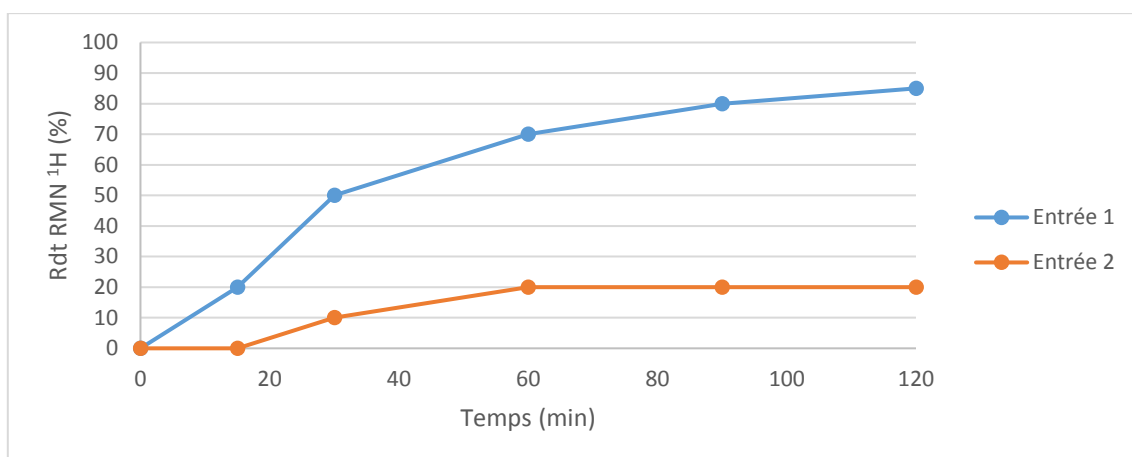
Schéma 92 : Suivi cinétique de la fluoration sur les composés modèles 29, 30 et 31.

Il a également été observé que la cinétique de fluoration du précurseur **29** était légèrement plus rapide que celle du précurseur **30**, mais la chaîne PEG reste plus prometteuse d'un point de vue de l'application biologique, en permettant une meilleure hydrosolubilité. De plus, lors de la réaction de bioconjugaison, les meilleurs rendements ont été obtenus avec le précurseur **26** contenant la chaîne PEG (Tableau 8). Le précurseur **30** a donc été favorisé pour la suite.

2) Influence des conditions de la fluoration

a. Influence du solvant

La réaction de fluoration du précurseur **30** a ensuite été testée dans différentes conditions réactionnelles afin de déterminer un protocole optimal. Le solvant le plus souvent utilisé lors des marquages au fluor-18 étant le DMSO, un essai de fluoration du précurseur **30** a été réalisé avec ce solvant. Cependant, au bout de 2h, le composé **39** n'a été obtenu qu'avec un rendement RMN ^1H de 20%. La cinétique de fluoration s'est donc révélée beaucoup plus lente qu'avec le THF, et le THF a été conservé par la suite (Schéma 93).



Entrée	30	TBAF	AcOH	Solvant	Température
1	1 eq	1,5 eq	10 eq	THF-d ₈	70°C
2	1 eq	1,5 eq	10 eq	DMSO-d ₆	70°C

Schéma 93 : Étude de l'influence du solvant sur la fluoration de 30

b. Influence de la source d'acide

L'influence de l'acide sur la fluoration a ensuite été étudiée. Un premier essai sans acide a pu montrer que la fluoration n'avait pas lieu dans ce cas là (Schéma 95, Entrée 2). Ceci confirme donc que l'activation du groupement imidazole en imidazolium est nécessaire pour que la fluoration ait lieu. Un pKa de 6,26 a pu être déterminé pour la plateforme silylée **21** par un titrage pHmétrique (Schéma 94).

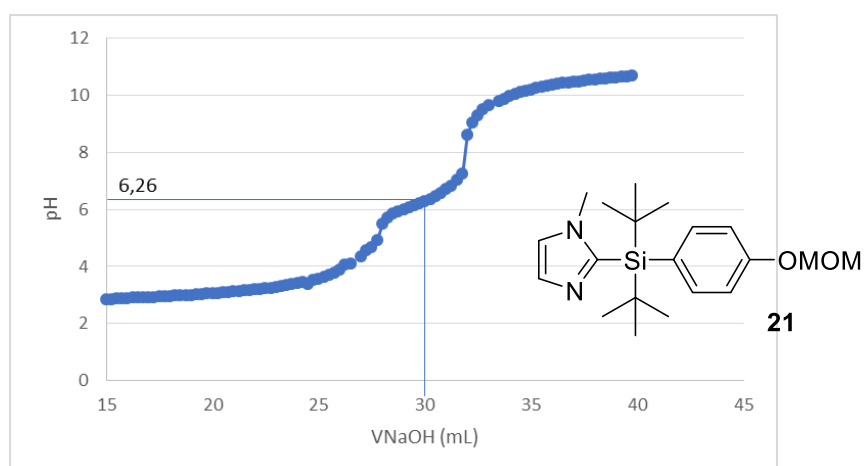
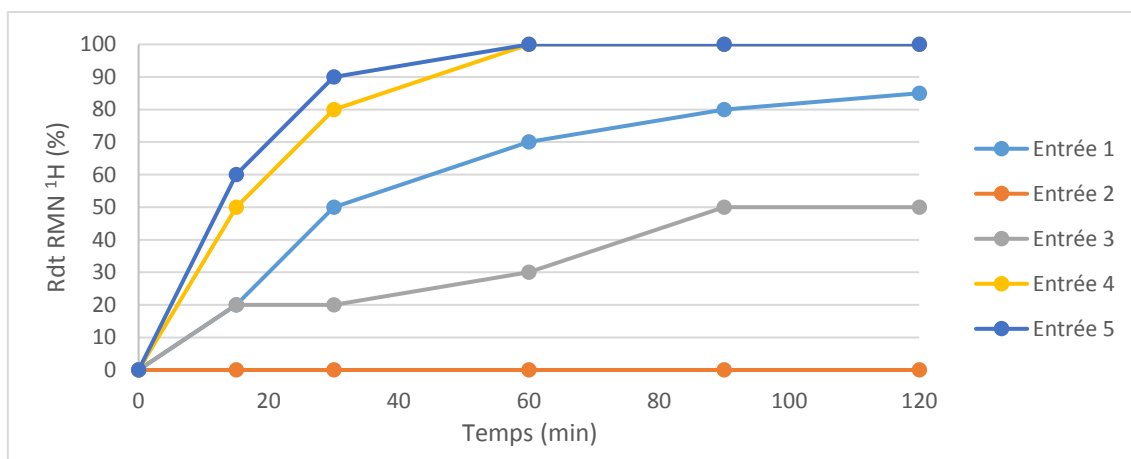


Schéma 94 : Détermination du pKa de la plateforme 21 (21 diluée dans 90 mL H₂O + 0,4 mL HCl (1M) ; titrée avec une solution de NaOH (0,02M))

La réaction de fluoration a été testée en utilisant le chlorure d'ammonium (10 eq) comme source d'acide, et le composé **39** a pu être obtenu avec au maximum 50% de rendement RMN ¹H (Schéma 95, Entrée 3) démontrant la possibilité de son utilisation, mais confirmant qu'un acide moins fort était moins efficace.



Entrée	30	TBAF	Source Acide		pKa (H ₂ O) ¹⁶⁶	Solvant	Température
1	1 eq	1,5 eq	AcOH	10 eq	4,8	THF-d ₈	70°C
2	1 eq	1,5 eq	-	-	-	THF-d ₈	70°C
3	1 eq	1,5 eq	NH ₄ Cl	10 eq	9,2	THF-d ₈	70°C
4	1 eq	1,5 eq	HCl (1M, dioxane)	1,5 eq	-8,0	THF-d ₈	70°C
5	1 eq	1,5 eq	MeSO ₃ H	1,5 eq	-2,6	THF-d ₈	70°C

Schéma 95 : Étude de l'influence de la source d'acide

De meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant l'acide méthanesulfonique (1,5 eq) ou l'acide chlorhydrique (1,5 eq) comme source d'acide, qui ont permis d'obtenir dans les deux cas le produit fluoré **39** avec 100% de rendement RMN ¹H (Schéma 95, Entrée 4 et 5). Cette étude a donc montré que la force de l'acide était un paramètre clé pour permettre la fluoration.

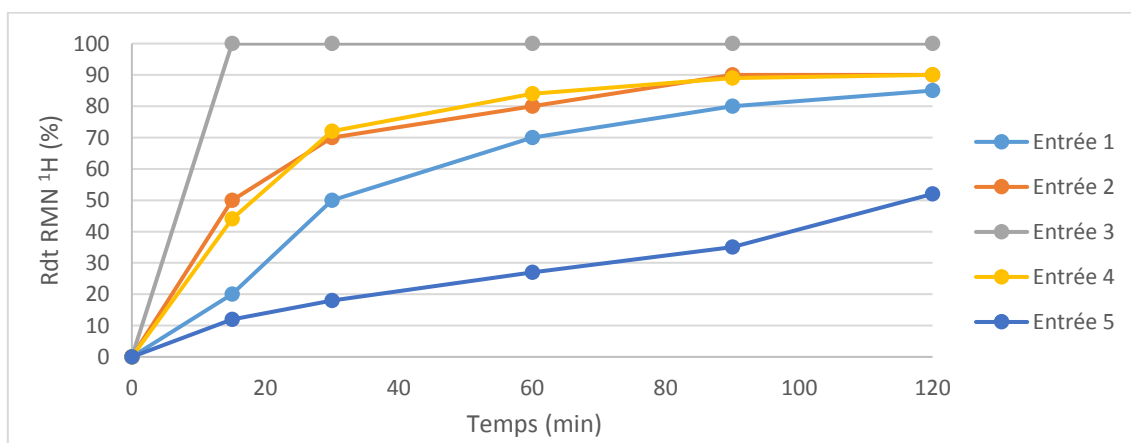
c. Influence de la source de fluor

Après avoir montré la nécessité d'une source d'acide fort pour réaliser la réaction de fluoration, une étude de la source de fluor a été envisagée. L'agent de fluoration nucléophile classique au fluor-18 a été utilisé (fluorure de potassium et Kryptofix 2.2.2.), et le produit

fluoré **39** a été obtenu après 2h avec 90% de RMN ¹H dans ces conditions, montrant une cinétique de fluoration similaire à celle réalisée avec le TBAF (Schéma 96, Entrée 2).

La fluoration a ensuite été réalisée directement avec du HF-Pyridine (1,5 eq) sans source d'acide supplémentaire. Dans ces conditions, le composé **39** a été obtenu avec un rendement RMN ¹H de 100% au bout de seulement 15 minutes (Schéma 96, Entrée 3). Cette réaction ayant montré la meilleure cinétique de fluoration, un essai a été mis en place en utilisant une solution aqueuse de HF (Schéma 96, Entrée 4). Lors de cet essai, une excellente cinétique de fluoration a également été observée et un rendement RMN ¹H de 95% a été obtenu pour le composé **39**.

Afin de passer vers un premier test de conditions transférables pour le marquage au fluor-18, le précurseur **30** a été fluoré en ajoutant une solution aqueuse de NaF_{aq} (0,1M, 1,5 eq) ainsi qu'une solution de HCl_{aq} (1M, 3 eq) pour former le HF_{aq} *in situ* (Schéma 96, Entrée 5). Étonnamment, le composé fluoré **39** a été obtenu qu'avec 50% de rendement au bout de 2h ce qui a montré que la réaction était possible, mais que la cinétique de fluoration était plus lente dans ces conditions. Lors de cette fluoration, l'ajout des différentes solutions aqueuses augmentant la proportion d'eau, l'étude de l'influence de cette proportion sur la cinétique de fluoration a été envisagée.



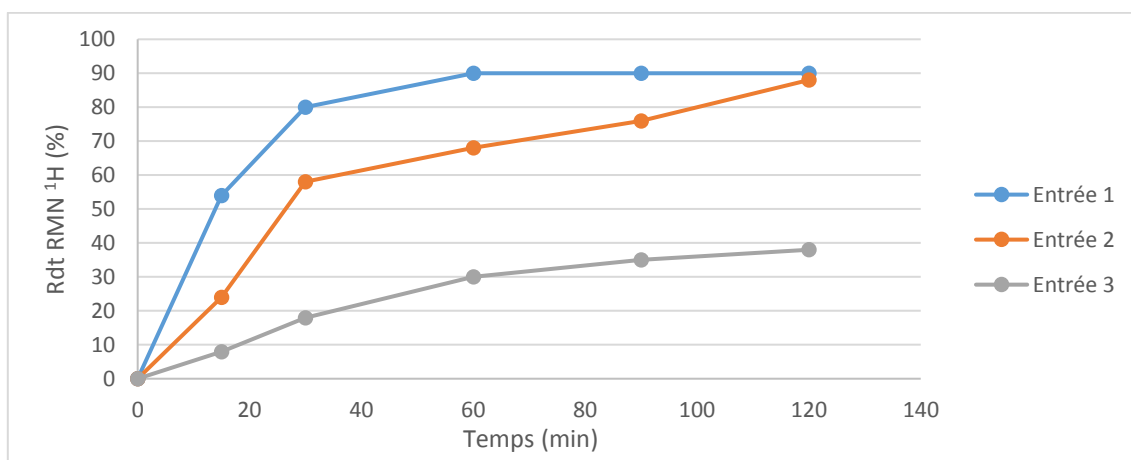
Entrée	30	Source de fluor	Source d'acide	Solvant	Température		
1	1 eq	TBAF	1,5 eq	AcOH	10 eq	THF-d ₈	70°C
2	1 eq	KF/K222	1,5 eq	AcOH	10 eq	THF-d ₈	70°C
3	1 eq	HF.Pyridine	1,5 eq	-	-	THF-d ₈	70°C
4	1 eq	HF _{aq} (0,1M)	1,5 eq	-	-	THF-d ₈	70°C
5	1 eq	NaF _{aq} (0,1M)	1,5 eq	HCl _{aq} (1M)	3 eq	THF-d ₈	70°C

Schéma 96 : Étude de l'influence selon la source de fluor

d. Influence du milieu aqueux

Afin de montrer que la quantité d'eau a une influence sur la réaction de fluoration, différents ratios entre le THF et l'eau ont été testés en utilisant la même solution aqueuse d'acide fluorhydrique comme source de fluor.

Comme attendu, la meilleure cinétique de fluoration a été obtenue avec le plus faible ratio d'eau (THF-d₈/H₂O : 6/1) (Schéma 97, Entrée 1). Ensuite, lorsque la quantité d'eau dans le milieu a été augmentée, la cinétique de fluoration s'est ralentie. De plus, un problème de solubilité a été observé pour les trop grandes proportions d'eau, en effet, dans un ratio THF-d₈/eau de 1/10, le précurseur **30** s'est aggloméré, ce qui n'a pas permis de réaliser un suivi cinétique de cette réaction de fluoration (Schéma 97, Entrée 4). Le meilleur compromis permettant une bonne cinétique de fluoration et une quantité d'eau techniquement intéressante pour le radiomarquage au fluor-18 s'est donc révélé être le ratio de 1/1 en THF-d₈/eau.



Entrée	30	HF _{aq} (0,1M)	Ratio THF-d ₈ /H ₂ O	Température
1	1 eq	0,5 eq	6/1	70°C
2	1 eq	0,5 eq	1/1	70°C
3	1 eq	0,5 eq	1/4	70°C
4	1 eq	0,5 eq	1/10	70°C

Schéma 97 : Étude de l'influence de la quantité d'eau

Afin de confirmer la sélectivité de la plateforme **30** vis-à-vis des ions fluorures en présence de NaCl (présent en excès par la suite pour le marquage au fluor-18), une fluoration a été réalisée en formant le HF *in situ* (introduit en défaut) dans un mélange THF-d₈/H₂O (1/1)

en présence de 2 équivalents de NaCl (Schéma 98). Lors de cette réaction, le composé fluoré **39** a été obtenu avec un bon rendement RMN ^1H de 80%, montrant une bonne sélectivité des ions vis-à-vis des chlorures. Cependant le produit de l'hydrolyse du précurseur **30**, le composé **40**, a été observé avec un rendement RMN ^1H de 20% impliquant que la présence de NaCl supplémentaire pourrait faciliter la réaction parasite d'hydrolyse.

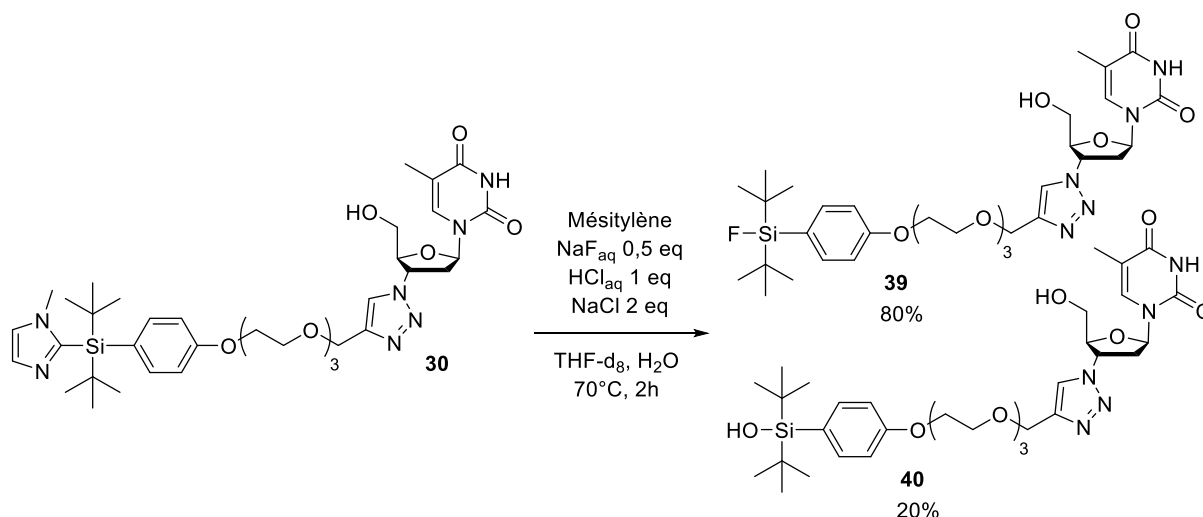


Schéma 98 : Fluoration en présence de NaCl

3) Application sur la bibliothèque de précurseurs

A la suite de cette étude, les différents précurseurs (**32**, **33**, **34**, **35**, **36** et **37**) préparés précédemment ont été fluorés avec 1,5 équivalents d'une solution aqueuse d'acide fluorhydrique à 0,1 M afin d'obtenir des conversions complètes pour faciliter la purification des composés obtenus (Schéma 99).

Dans la plupart des cas, une conversion complète ainsi que des rendements RMN ^1H quantitatifs ont pu être obtenus (Schéma 100), malgré la nécessité de prolonger le temps de réactions jusqu'à 5h pour certains précurseurs. Chaque composé fluoré a pu être isolé et caractérisé, les rendements étant modérés à bons (29% à 87%) après purification sur colonne de silice.

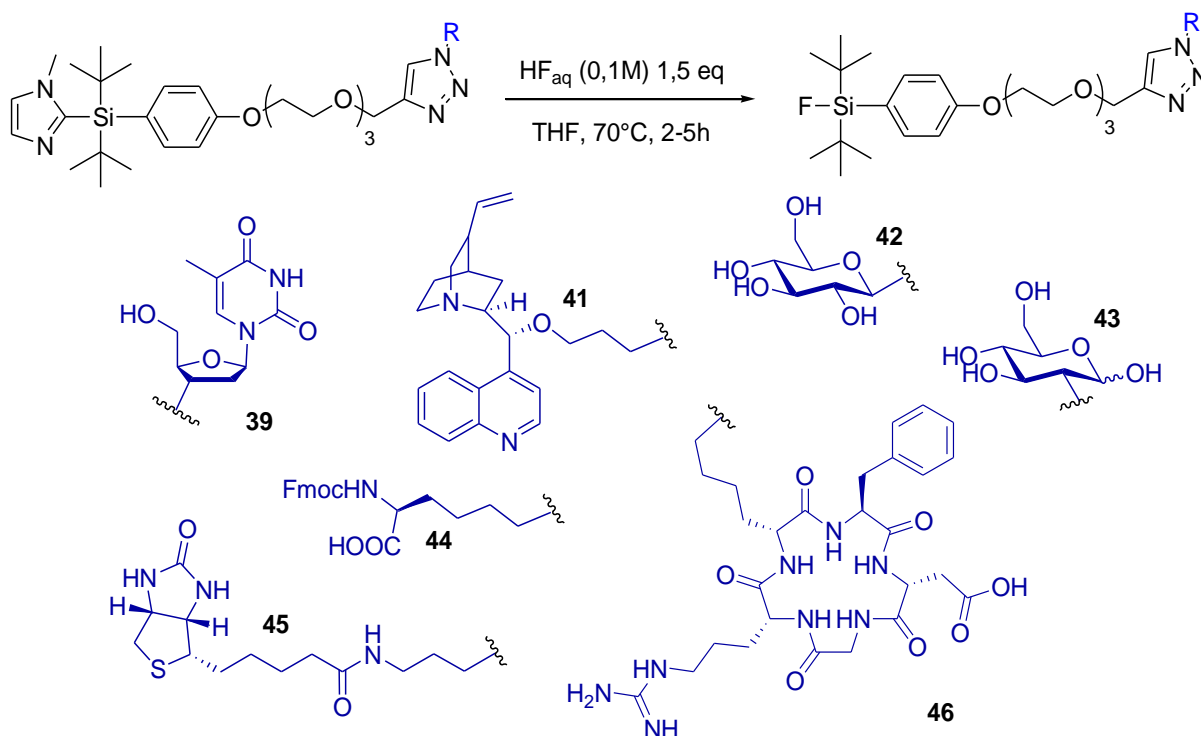


Schéma 99 : Réaction de fluoration de différents précurseurs.

Ces fluorations ayant été réalisées sur de faible quantité de matière et les bioconjugués étant relativement polaires, la purification sur colonne chromatographique a été complexe, ce qui peut expliquer les rendements modérés obtenus dans ces cas. En effet, lors de la fluoration du précurseur RGD **37**, une purification par HPLC en phase inverse a été utilisée, ce qui a permis d'obtenir le composé fluoré **46** avec un bien meilleur rendement de 72%. En conclusion, ces réactions ont pu montrer que la fluoration de cette nouvelle plateforme SiFA-imidazole était compatible et applicable sur des molécules de différentes natures.

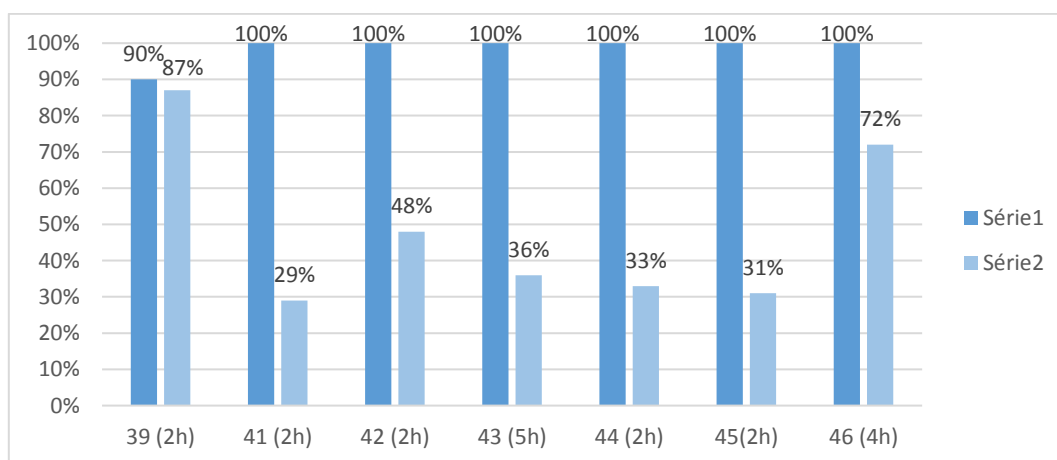


Schéma 100 : Rendements de fluoration des différents précurseurs (série 1 : Rendement RMN ¹H ; série 2 : Rendement isolé)

IV. Étude de la fluoration au $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$

Après ces fluorations préliminaires avec du fluor-19 sur différents précurseurs SiFA-imidazole, le marquage au fluor-18 a été envisagé. Pour cela, le précurseur **30** a encore été utilisé comme modèle afin d'optimiser les nouvelles conditions réactionnelles.¹⁶⁵

1) Principe

Pour réaliser le marquage au fluor-18, une collaboration avec l'Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA) a été mise en place afin d'avoir accès à un cyclotron de basse énergie.

La production du fluor-18 a été réalisée à partir de la réaction nucléaire $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. De l'eau enrichie en oxygène-18 a donc été choisie comme cible en sortie de cyclotron et a été bombardée pendant 30 à 60 min avec des intensités allant de 30 à 60 μA . Une fois le fluor-18 produit, celui-ci a été transféré dans un laboratoire de radiosynthèse dans une cellule production blindée au plomb permettant de réaliser le radiomarquage (Schéma 101).



Schéma 101 : Laboratoire de radiosynthèse, cellule de production.

Cette cellule de production est composée d'une unité de synthèse avec des capteurs de radioactivité permettant de suivre la réactivité au cours de la réaction (Schéma 102) et contrôlés par un système informatique (Schéma 103). Lors d'un marquage au fluor-18, le calcul de la radioactivité en sortie de cyclotron est la première étape de la procédure. Ensuite,

le fluor-18 est envoyé sur une cartouche QMA (cartouche de résine d'ammoniums quaternaires) pour le piéger puis le ré-éluer grâce à une solution aqueuse, afin de pouvoir le purifier.

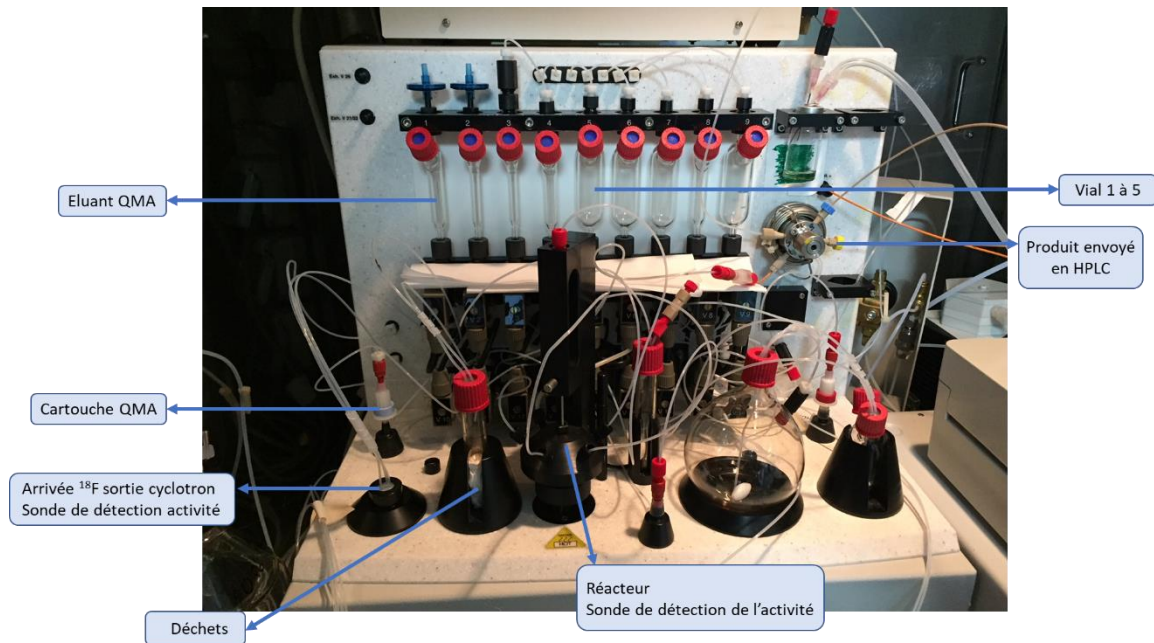


Schéma 102 : Unité de synthèse pour le marquage au fluor-18

Pour réaliser la synthèse, le précurseur (solide) a été introduit préalablement dans le réacteur, ainsi que les différents réactifs et le solvant. Lorsque tous les réactifs ont été placés dans le réacteur, la solution de fluor-18 est transférée dans le réacteur afin de réaliser la réaction de radiomarquage.

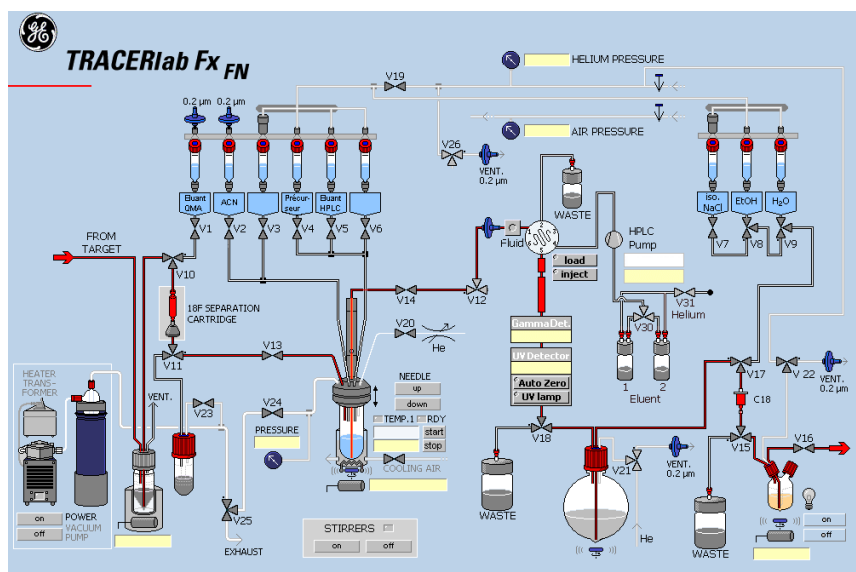


Schéma 103 : Écran de contrôle de l'unité de synthèse

A la fin de la synthèse, le brut réactionnel analysé par radio-HPLC (injecté sur colonne phase inverse C18) pour pouvoir purifier le produit radiomarqué. Au moment où le chromatogramme révèle un pic de radioactivité, la fraction contenant ce pic est récoltée manuellement. Cette fraction, une fois isolée, est envoyée dans une chambre de retraitement où la radioactivité est calculée, ainsi que la quantité de produit isolé (Schéma 104). Une partie de la fraction isolée est ensuite prélevée pour réaliser une analyse HPLC afin de déterminer la pureté de l'échantillon.



Schéma 104 : Chambre de retraitement

2) Marquage du précurseur AZT **30**

Les premiers marquages au fluor-18 ont été réalisés en milieu aqueux sur le précurseur **30**, facilement préparable en quantité suffisante (Schéma 105).

Pour cela, le fluor-18 a été élué par 300 μL d'une solution aqueuse à 0,9% de NaCl, permettant de former une solution aqueuse de $[\text{}^{18}\text{F}]\text{NaF}$. Afin de former du HF *in situ*, une solution aqueuse de HCl a également été ajoutée dans le réacteur. Le premier essai a été réalisé en ayant un ratio THF-eau de 1/1, et en chauffant le milieu réactionnel à 70°C pendant 15 min. Le composé $[\text{}^{18}\text{F}]\text{39}$ a été obtenu dans ce cas avec un rendement radiochimique de seulement 4% et une activité molaire de 6 $\text{GBq}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ (Tableau 9, Entrée 1).

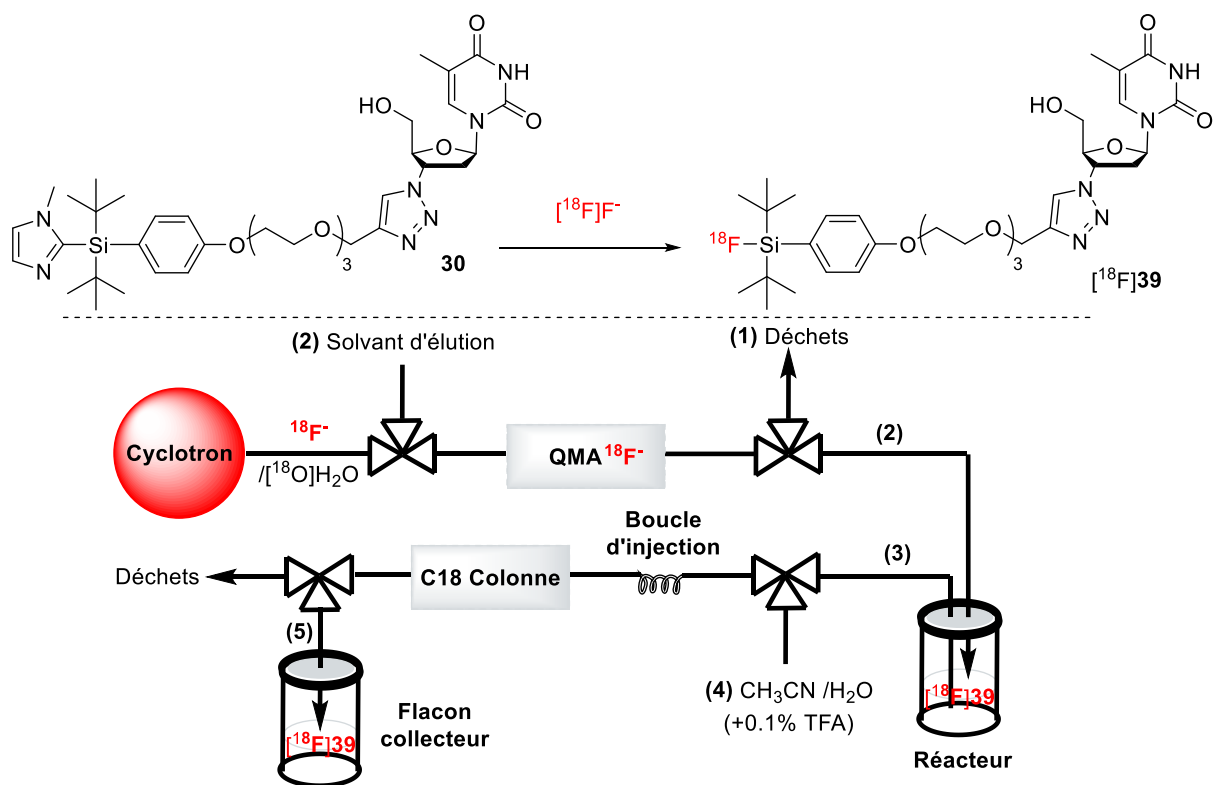


Schéma 105 : Marquage au fluor-18 du précurseur 30.

En particulier, des problèmes de solubilité ont été observés lors de cette réaction car une fois le précurseur **30** introduit dans le réacteur, celui-ci a été dilué dans un mélange THF/eau. Cependant, la formation d'un précipité a été observée quand la solution d'acide a été ajoutée. De nouvelles conditions ont été testées où le précurseur **30** a été dilué seulement dans du THF dans le réacteur et le milieu chauffé à 100°C (Tableau 9, Entrée 2). Lors de cette réaction, le composé $[^{18}\text{F}]39$ a été obtenu avec un rendement radiochimique très encourageant de $17,5 \pm 0,1$ % ainsi qu'une excellente activité molaire de 188 ± 5 GBq.μmol⁻¹.

Tableau 9 : Résultats des marquages au fluor-18 du précurseur 30

	Eluant QMA	Conditions réactionnelles	Température (Temps)	RRC (%)	AM*	n
1	NaCl 0,9%	30 13,3 μmol, HCl _{aq} (1M) 1 eq 400 μL THF, 82,7 μL H ₂ O	70°C (15 min)	3,7	6	1
2	NaCl 0,9%	30 13,3 μmol, HCl _{aq} (1M) 1 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	17,5 ± 0,1	188 ± 5	2
3	NaCl 0,9%	30 6,6 μmol, HCl _{aq} (1M) 1 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	34,4 ± 7,0	130 ± 31	3
4	NaCl 0,9%	30 6,6 μmol, AcOH 10 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	34,9 ± 2,8	89 ± 20	3

*en GBq.μmol⁻¹

Pour multiplier le nombre d'essais, la réaction de marquage a été testée sur une plus petite quantité de matière de **30**, et de façon intéressante, cette diminution a permis d'obtenir un meilleur rendement radiochimique de $34,4 \pm 7,0$ % tout en conservant une bonne activité molaire de 130 ± 31 GBq. μmol^{-1} (Tableau 9, Entrée 3). Pour tenter d'améliorer encore cette réaction, l'ajout d'une autre source d'acide a été envisagé. De l'acide acétique, plus compatible avec des molécules hautement fonctionnalisées, a alors été introduit dans le réacteur à la place de la solution d'HCl. Lors de cette réaction, un rendement radiochimique de $34,9 \pm 2,8$ % similaire à la réaction avec de l'acide chlorhydrique a été obtenu (Tableau 9, Entrée 4) (Schéma 106).

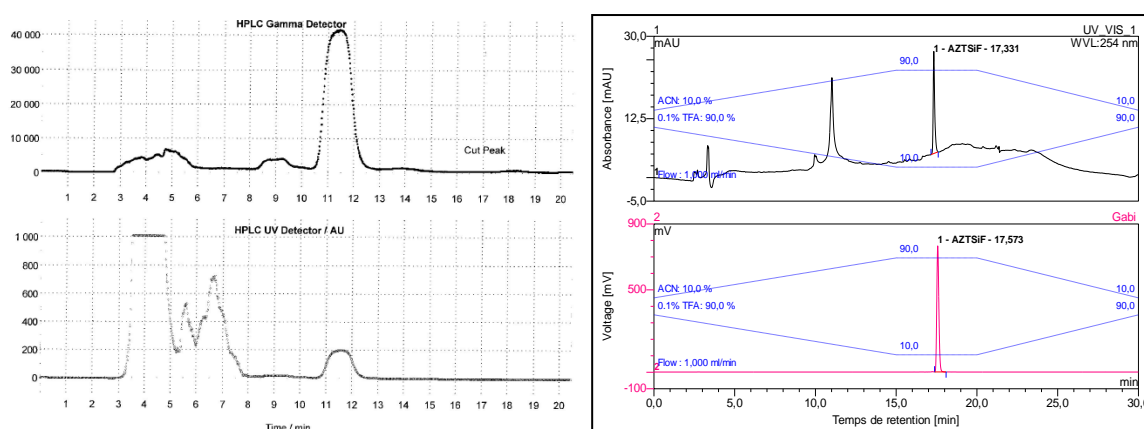


Schéma 106 : Chromatogramme HPLC préparative et analytique du composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$

Afin de vérifier que l'excès de NaCl n'a pas d'influence sur le marquage, d'autres solutions pour éluer le fluor-18 ont été testées. Lorsque le fluor-18 a été élué avec une solution aqueuse de Na_2SO_4 un rendement radiochimique de 37% a été obtenu. En revanche, avec une solution de NaI, le composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$ a été obtenu avec un moins bon rendement radiochimique de 19% (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparatif du solvant d'élution pour la formation du $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$

	Eluant QMA	Conditions réactionnelles	Température (Temps)	RRC (%)	AM*	n
1	NaCl 0,9%	30 6,6 μmol , HCl_{aq} (1M) 1 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	$34,4 \pm 0,1$	130 ± 31	3
2	NaI 0,9%	30 6,6 μmol , HCl_{aq} (1M) 1 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	19	141	1
3	Na_2SO_4 0,9%	30 6,6 μmol , HCl_{aq} (1M) 1 eq 300 μL THF	100°C (15 min)	37	111	1

*en GBq. μmol^{-1}

Par comparaison, le marquage de la plateforme silane correspondante **31** a été réalisé dans les mêmes conditions utilisées précédemment pour le marquage du précurseur **30**, c'est-à-dire avec une solution de NaCl comme éluant du fluor-18 et de l'acide chlorhydrique comme source d'acide (Tableau 11, Entrée 1 et 2). Dans ces conditions, le composé fluoré [¹⁸F]**39** n'a pas été observé, ni même lorsque de l'acide acétique a été utilisé comme source de protons (Tableau 11, Entrée 3). Enfin, un échange isotopique a été testé à partir du composé fluoré **39** dans les mêmes conditions, mais lors de ce marquage, seul 0,5% de rendement radiochimique a été obtenu. En conclusion, la plateforme SiFA-imidazole **30** a pu être marquée au fluor-18 avec de bons rendements radiochimiques et une excellente activité molaire en milieu aqueux.

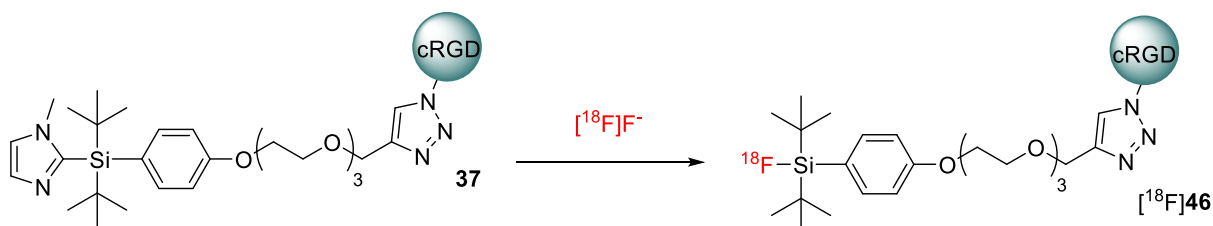
Tableau 11 : Conditions réactionnelles de marquage au fluor-18

	Eluant QMA	Précurseur	Solvant	Acide	T	Temps	RRC (%)	AM*	n
1	NaCl 0,9%	30 (6,6 μmol)	300 μL THF	HCl _{aq} (1M) 1 eq	100°C	15 min	34,4 ± 7.0	130 ± 31	3
2	NaCl 0,9%	31 (6,6 μmol)	300 μL THF	HCl _{aq} (1M) 1 eq	100°C	15 min	0	-	1
3	NaCl 0,9%	31 (6,6 μmol)	300 μL THF	AcOH (1M) 10 eq	100°C	15 min	0	-	1
4	NaCl 0,9%	39 (6,6 μmol)	300 μL THF	HCl _{aq} (1M) 1 eq	100°C	15 min	0,5	-	1

*en GBq.μmol⁻¹

3) Marquage du précurseur RGD **37**

Pour montrer que cette méthode était applicable à plusieurs types de bioconjugués, le marquage au fluor-18 a ensuite été réalisé sur le précurseur RGD **37** (Schéma 107). Lors du premier essai, les conditions utilisées précédemment ont été appliquées au précurseur **37**.



*Schéma 107 : Marquage du précurseur **37**.*

Cependant, le composé [¹⁸F]46 attendu a été obtenu avec un faible rendement radiochimique de seulement 0,9% dans ces conditions, mais toujours avec une excellente activité molaire de 100 GBq.μmol⁻¹ (Tableau 12, Entrée 1). Ce faible rendement peut être expliqué par un problème de solubilité observé lors de la dilution du précurseur 37. De plus, plusieurs pics de radioactivité ont été observés pendant l'HPLC, impliquant la présence d'impuretés ou d'une dégradation du produit par ouverture du cycle RGD en présence d'HCl aqueux à 100°C (Schéma 108).

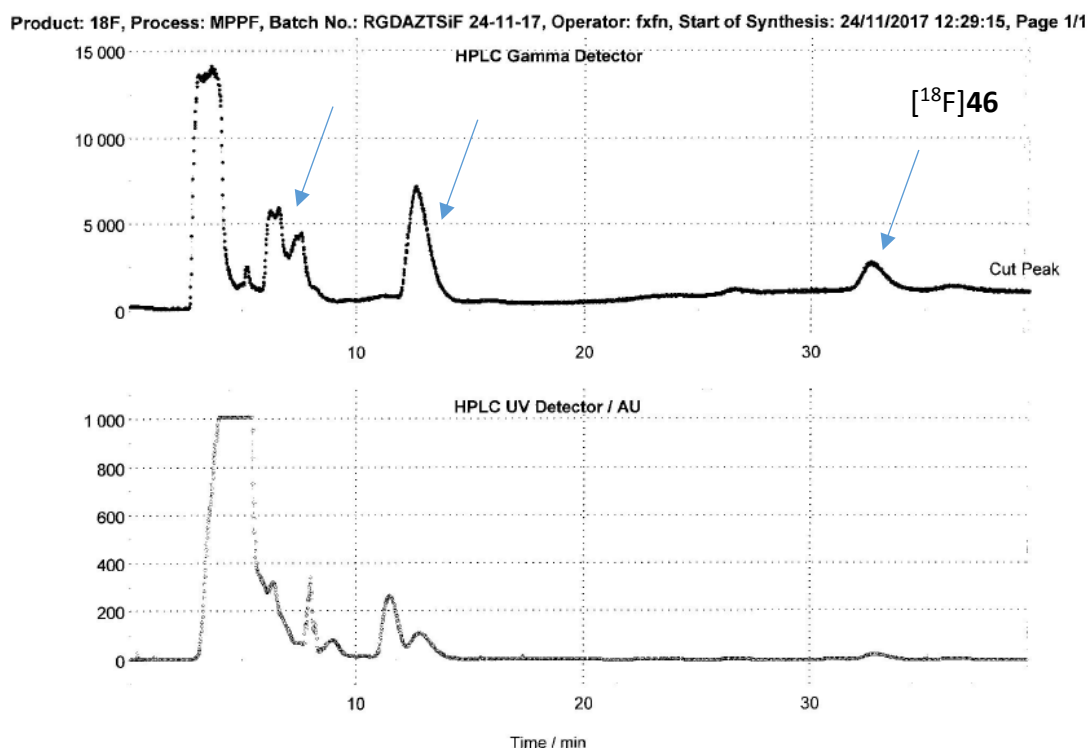


Schéma 108 : Chromatogramme HPLC préparative

Le précurseur 37 a alors été dilué seulement dans de l'eau à la place du THF, ce qui a permis d'obtenir le composé [¹⁸F]46 avec un rendement radiochimique de 2,4% et une activité molaire de 59 GBq.μmol (Tableau 12, Entrée 2). Lors de cette synthèse, le rendement radiochimique a pu être légèrement amélioré mais restait encore faible. Une alternative a été envisagée en solubilisant le précurseur 37 dans un mélange de THF et d'eau tout en utilisant un acide moins fort mais en plus grande quantité, c'est-à-dire avec 10 équivalents d'acide acétique. Avec cette alternative, le rendement radiochimique a pu être amélioré à 5,6% avec une activité molaire mesurée de 131 GBq.μmol⁻¹ (Tableau 12, Entrée 3).

Un nouvel essai a été réalisé avec moins d'eau dans le milieu réactionnel, donnant un rendement radiochimique similaire mais avec une meilleure activité molaire de 188 GBq.μmol⁻¹ (Tableau 12, Entrée 4).

Tableau 12 : Conditions réactionnelles pour le marquage au fluor-18 du précurseur 37

	Eluant QMA	Conditions réactionnelles	Température (Temps)	RRC (%)	AM*	n
1	NaCl 0,9%	37 6,6 μmol, HCl _{aq} (1M) 1 eq 300μL THF	100°C (15 min)	0,9%	100	1
2	NaCl 0,9%	37 6,6 μmol, HCl _{aq} (1M) 1 eq 300 μL H ₂ O	100°C (15 min)	2,4%	59	1
3	NaCl 0,9%	37 3,3 μmol, AcOH 10 eq 300 μL THF, 100 μL H ₂ O	100°C (15 min)	5,9%	176	1
4	NaCl 0,9%	37 3,3 μmol, AcOH 10 eq 300μL THF	100°C (15 min)	5,3%	188	1
5	NaCl 0,9%	37 3,3 μmol, AcOH 10 eq 300μL THF	100°C (30 min)	8,7%	81	1
6	NaCl 0,9%	37 3,3 μmol, AcOH 1 eq 300μL THF	100°C (30 min)	20,4 ± 7,7%	129 ± 37	3

*en GBq.μmol⁻¹

Lors de ces différents essais, du précurseur de départ **37** a semblé être encore présent, et le temps de réaction a alors été augmenté à 30 min. Ce marquage a permis d'obtenir le composé [¹⁸F]**46** avec un rendement radiochimique correct de 8,7% et une activité molaire de 81 GBq.μmol⁻¹ (Tableau 12, Entrée 5).

Malgré ces améliorations, des impuretés ont toujours été observées en HPLC préparative. L'hypothèse a donc été faite que le composé **37** purifié par HPLC semi-préparative, contenait une quantité importante d'acide trifluoroacétique qui pouvait potentiellement générer ces problèmes. Le marquage au fluor-18 a alors été réalisé avec seulement 1 équivalent d'acide acétique et dans ces conditions, le composé [¹⁸F]**46** a été obtenu avec un bon rendement radiochimique de 20,4 ± 7,7 %, ainsi qu'une excellente activité molaire de 129 ± 37 GBq.μmol⁻¹ (Tableau 12, Entrée 6)

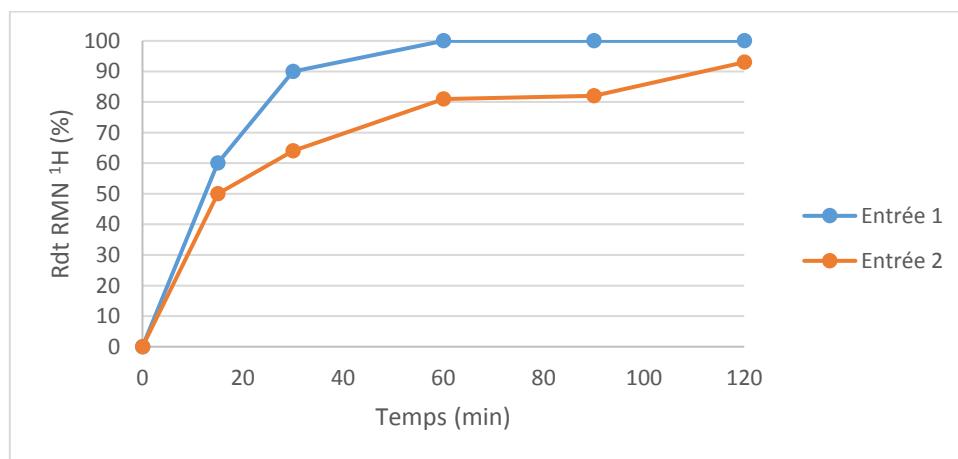
En conclusion, il a été montré que le marquage au fluor-18 des précurseurs SiFA-imidazole était possible. De plus, ce marquage a pu être réalisé en milieu aqueux avec de bons rendements radiochimiques allant de 20% à 34% et d'excellentes activités molaires allant de 124 à 180 GBq.μmol⁻¹ selon le précurseur bioconjugué de départ.

**C. Développement d'une nouvelle méthode de fluoration en
version supportée**

Ces travaux réalisés en phase homogène sur des plateformes SiFA-imidazole montrant que la fluoration de ce type de composé était possible, une simplification de la purification a été envisagée. Pour cela, différentes méthodes ont été considérées, comme la formation d'une paire ionique, l'ajout d'une chaîne perfluorée ou le greffage avec une résine.

I. Formation d'une paire ionique avec une résine acide

La première méthode envisagée pour la purification de ce nouveau type de précurseurs a été la formation d'interactions ioniques avec une résine chargée négativement. Ainsi, lors de la fluoration du précurseur **30**, il a été montré que la présence d'une source d'acide était nécessaire, et que la réaction avec de l'acide méthanesulfonique avait montré une excellente cinétique. Une résine acide sulfonique commerciale a alors été envisagée comme source d'acide, espérant ainsi pouvoir séparer facilement le produit neutre fluoré. Une étude cinétique de la réaction de fluoration a été réalisée et a ainsi pu montrer une bonne cinétique dans le THF comparable à celle avec l'acide méthanesulfonique (Schéma 109).



Entrée	30	TBAF (1M)	Source d'acide		Solvant	Température
1	1 eq	1,5 eq	MeSO ₃ H	1,5 eq	THF-d ₈	70°C
2	1 eq	1,5 eq	PS-SO ₃ H	1,5eq	THF-d ₈	70°C

Schéma 109 : Fluoration avec une résine acide

De façon intéressante, lorsque le fluor est en excès, une simple filtration a été nécessaire pour récupérer le composé fluoré **39** à la fin de la réaction, facilitant ainsi la purification. Par la suite, la réaction de fluoration a été réalisée en introduisant la source de

fluor en défaut pour mimer au mieux les conditions de radiomarquage au fluor-18. Après une filtration du milieu réactionnel, le composé fluoré **39** a pu être récupéré sans détecter de précurseurs de départ, signifiant que celui-ci a dû être piégé avec la résine. L'utilisation de cette résine a donc permis de simplifier la séparation du produit attendu du produit de départ.

Cependant, dans ce cas, la présence du composé SiOH **40** a été observée à hauteur de 25% en mélange avec le produit désiré **39** (Tableau 13, Entrée 1). En essayant de corrélérer la formation de ce composé à de l'eau résiduelle, du sulfate de sodium a été introduit dans le milieu (Tableau 13, Entrée 2 et 3). Cependant, malgré l'ajout de différentes quantités de sulfate de sodium, aucun changement significatif n'a été observé au niveau du ratio entre les composés **39** et **40**. Enfin, un essai effectué directement avec la solution aqueuse de HF a donné le même ratio, laissant supposer que la quantité d'eau résiduelle n'avait pas d'influence réelle. Une des hypothèses possibles pourrait donc être la présence de chlorure dans la résine qui favoriserait l'hydrolyse comme démontré précédemment dans la partie B)-III.-2)-d.

*Tableau 13 : Fluoration du composé **30** avec 0,5 eq de [¹⁹F]F*

	30	Source Fluor		Source Acide		Na ₂ SO ₄	T	Temps	Ratio (39/40)
1	1 eq	TBAF	0,5 eq	PS-SO ₃ H	2 eq	-	70°C	2h	82 / 18
2	1 eq	TBAF	0,5 eq	PS-SO ₃ H	2 eq	1 eq	70°C	2h	78 / 22
3	1 eq	TBAF	0,5 eq	PS-SO ₃ H	2 eq	10 eq	70°C	2h	78 / 22
4	1 eq	HF _{aq}	0,5 eq	PS-SO ₃ H	2 eq	1 eq	70°C	2h	76 / 24

Un marquage au fluor-18 du précurseur **30** a ensuite été réalisé en utilisant cette résine comme source d'acide. Lors de ce marquage, le composé [¹⁸F]**39** a été obtenu avec un rendement radiochimique correct de 28% mais avec une activité molaire diminuée à 61 GBq.μmol⁻¹. De plus, la purification par HPLC préparative s'est révélée également indispensable dans ce cas (Schéma 110).

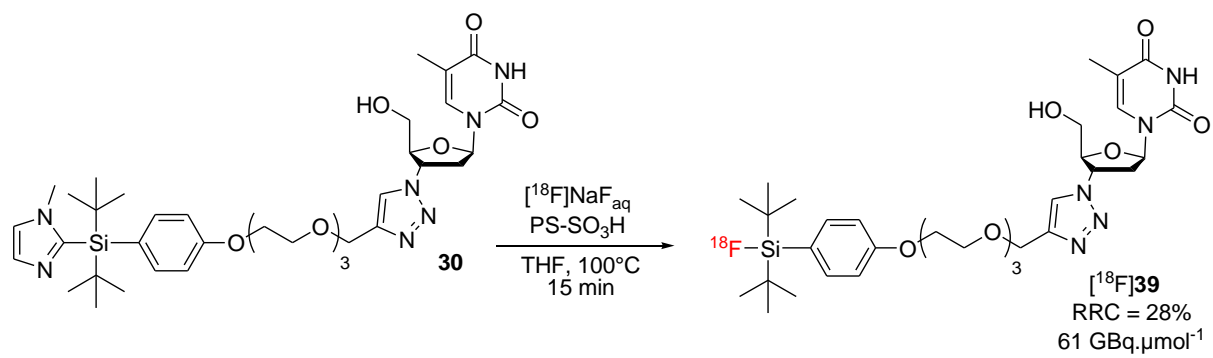


Schéma 110 : Marquage au fluor-18 du précurseur 30

II. Greffage sur une résine

Pour faciliter la purification après la fluoration, le greffage du précurseur sur une résine a donc été envisagé. Pour cela, une première approche de synthèse a été testée en fonctionnalisant le groupement imidazole soit par l'azote N₁, soit par le C₄ avant d'effectuer la réaction de double substitution. Ensuite une autre voie de synthèse a été envisagée en fonctionnalisant directement la plateforme SiFA-imidazole **21** préformée.

1) Fonctionnalisation de l'imidazole en N₁

a. Préparation du groupement imidazole

Afin de pouvoir greffer le précurseur sur une résine, une chaîne alkyle a été introduite sur un noyau imidazole. Pour cela, le 3-chloropropanol a d'abord été protégé par un groupement *tert*-butyldiméthysilyle et le composé **47** a été obtenu avec 96% de rendement (Schéma 111).

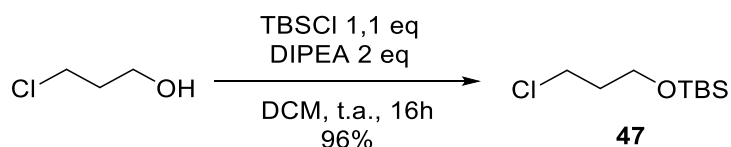


Schéma 111 : Protection du 3-chloropropanol

Une fois la chaîne **47** obtenue, la substitution nucléophile du chlore a été réalisée par l'imidazole, permettant d'obtenir le composé **48** avec 95% de rendement (Schéma 112). Il a été montré qu'un contrôle strict de la température et que l'emploi d'une base de type carbonate était nécessaire pour que la réaction ait lieu.

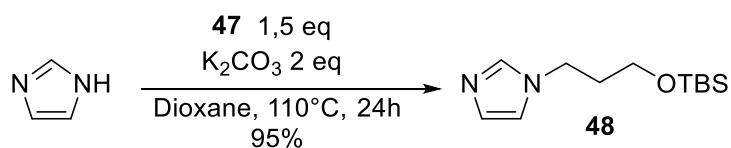


Schéma 112 : Synthèse du composé 48

b. Synthèse de précurseurs SiFA-imidazole

Le composé **48** a ensuite été utilisé pour préparer la nouvelle plateforme SiFA-imidazole dans les conditions décrites précédemment pour la plateforme **21**. Ainsi, **48** a été déprotoné par du *n*-butyllithium, pour effectuer une première substitution sur le $(t\text{Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ avant une seconde substitution par le composé **15** de façon « one-pot ». Cependant, les mêmes difficultés de reproductibilité ont été observées, mais avec des rendements oscillants entre 0 et 21% dans ce cas (Schéma 113).

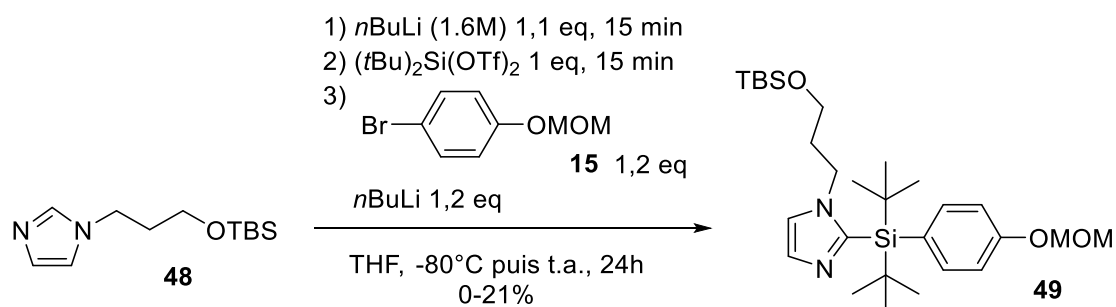


Schéma 113 : Synthèse de la plateforme SiFA-imidazole 49

Malgré ces problèmes de reproductibilité, le composé **49** a pu être obtenu en assez grande quantité pour poursuivre la suite de la synthèse. Les groupements alcools et phénols ont été déprotégés simultanément par un chauffage 50°C en milieu acide pendant 48h, permettant d'obtenir le composé **50** avec 82% de rendement (Schéma 114).

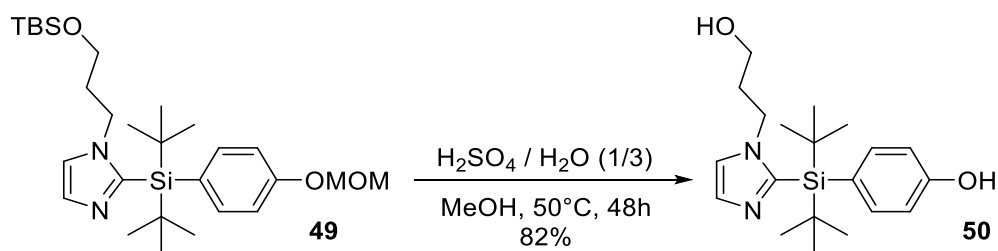


Schéma 114 : Déprotection de la plateforme 49

De manière similaire à la plateforme **22**, une fonction alcyne a été greffée à la partie phénol afin d'effectuer par la suite la liaison avec une biomolécule. Le composé **51** a alors été obtenu avec 48% de rendement (Schéma 115).

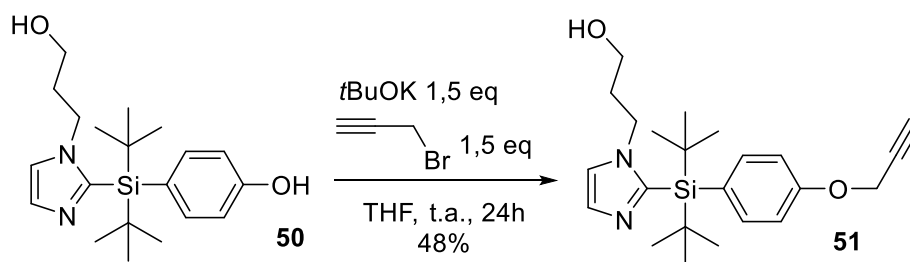


Schéma 115 : Formation de la plateforme 51

De même, afin d'augmenter l'hydrophilie du composé et éloigner la biomolécule de la plateforme, la chaîne polyéthylène glycol **25** a également été introduite sur la plateforme **50**. Le composé **52** a ainsi été obtenu avec 71% de rendement (Schéma 116).

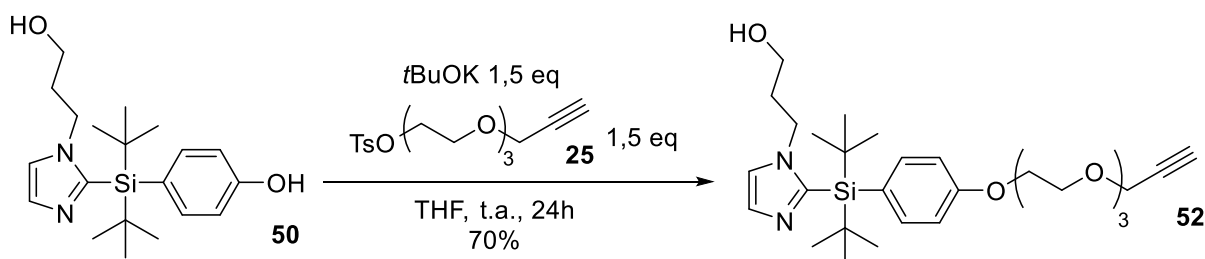


Schéma 116 : Formation de la plateforme 52

c. Greffage du précurseur **51** sur une résine

Une fois les plateformes **51** et **52** obtenus, un greffage de celles-ci sur une résine a été envisagé. Pour cela, plusieurs essais ont été réalisés en utilisant différents types de résines commerciales, principalement à base de polystyrène (Tableau 14).

Tableau 14 : Résines utilisées pour le greffage

	Nom résine	Charge (mmol/gr)
A	Tentagel S-COOH	0,2
B	Carboxypolystyrène	2,0
C	Tentagel S-Br	0,26
D	Chlorure de Benzoyle	2,1
E	Hydroxyméthylpolystyrène	1,1

L'activation des résines **A** et **B** a été réalisé en utilisant le chlorure de thionyle, afin de permettre la formation d'un chlorure d'acide plus réactif (Schéma 117). Une fois ces résines activées, elles ont été mises en réaction avec la plateforme **51** et le taux de greffage a été estimé en déterminant la fraction de la plateforme récupérée à la fin de la réaction.

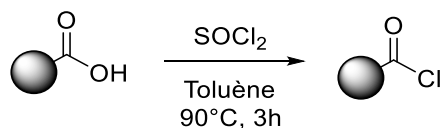


Schéma 117 : Activation des résines A et B

Un premier essai de greffage a été réalisé avec la forme chlorure d'acide de la résine **A** en présence de triéthylamine et de DMAP dans le dichlorométhane à 30°C pendant 72h (Schéma 118). Cependant, en fin de réaction, la totalité du composé **51** a été récupéré (Tableau 15, Entrée 1). Un nouvel essai a été réalisé dans le THF à 70°C, mais dans ce cas-là, une absence de conversion a aussi été observée (Tableau 15, Entrée 2). Un essai a alors été réalisé avec un excès de la résine **B** préalablement traitée par SOCl₂. Après 72h, une conversion de 33% a été observée, suggérant qu'une partie du précurseur **51** avait pu être greffé à la résine (Tableau 15, Entrée 3).

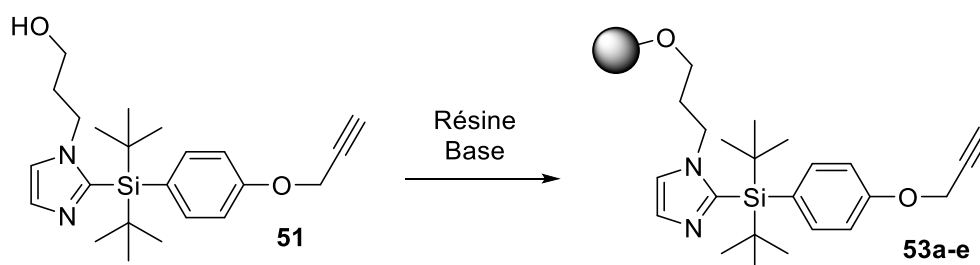


Schéma 118 : Réaction de greffage

La résine Tentagel S-Br **C** a été testée avec la plateforme **51** en présence d'une base forte, permettant d'observer une conversion de 66% (Tableau 15, Entrée 4). L'estérification de la résine **D** a été réalisée avec soit de la pyridine ou de la triéthylamine comme base. Dans ces deux cas, la disparition d'une partie du composé **51** a pu être observée (respectivement de 36% et 38%) (Tableau 15, Entrée 5 et 6).

Tableau 15 : Réaction de greffage sur résine

	Réactif	Résine		Solvant	Base	T	Temps	Conv.	53
1	51	A	1,5 eq	DCM	Et ₃ N 10 eq DMAP 1 eq	30°C	72h	0%	
2	51	A	1 eq	THF	Et ₃ N 10 eq DMAP 1 eq	70°C	24h	0%	
3	51	B	5 eq	DCM	Et ₃ N 10 eq DMAP 1 eq	t.a.	72h	33%	53a
4	51	C	10 eq	THF	tBuOK 1,5 eq	65°C	24h	66%	53b
5	51	D	5 eq	DCM	Pyridine 20 eq DMAP 2 eq	30°C	72h	36%	53c
6	51	D	5 eq	DCM	Et ₃ N 10 eq DMAP 1 eq	30°C	72h	38%	53d
7	53	E	5,5 eq	THF	tBuOK 5 eq	70°C	16h	90%	53e

Il a également été envisagé de transformer **51** en électrophile par réaction avec un chlorure de tosylate, et le composé **54** a ainsi été obtenu avec 46% de rendement (Schéma 119). Le greffage de la plateforme **54** a ensuite été testé en utilisant la résine **E** introduite en excès. De façon intéressante, une conversion de 90% a été obtenue après 16h (Tableau 15, Entrée 7).



Schéma 119 : Activation de la plateforme **51**

d. Fluoration au ^{19}F

Afin de déterminer si le greffage sur les différentes résines a bien eu lieu, les fluorations de celles-ci ont été réalisées (Schéma 120). Pour cela les différentes résines **53** ont été fluorées

avec du TBAF en présence d'acide acétique dans du THF à 70°C pendant 2h, puis les milieux réactionnels ont été filtrés et évaporés.

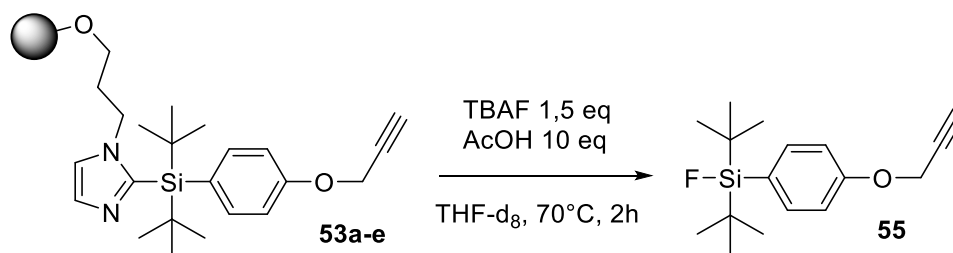


Schéma 120 : Fluoration des différentes résines greffées

Les résultats obtenus lors de ces fluorations ont permis de montrer que malgré une conversion observée pour un grand nombre d'expérience, seules celles utilisant la résine **D** ont permis d'obtenir le composé fluoré **55** désiré (Tableau 16). Dans les autres cas, la conversion obtenue précédemment correspondait donc principalement à de la dégradation. En revanche, les greffages réalisés avec la résine **D** ont permis d'obtenir le composé fluoré **55** avec 10% et 38% de rendement (en deux étapes) respectivement.

Tableau 16 : Résultats de la fluoration des différents essais de greffage

Entrée	Résine utilisée		Conversion obtenu	Rendement (2 étapes)
1	A	1,5 eq	0%	0%
2	A	1 eq	0%	-
3	B	5 eq	33%	0%
4	C	10 eq	66%	0%
5	D	5 eq	36%	10%
6	D	5 eq	62%	38%
7	E	5,5 eq	90%	0%

Cette voie de synthèse a pu montrer que le greffage de nouvelles plateforme SiFA-imidazole était possible, mais elle reste à améliorer. En effet, lorsque des essais de conjugaisons ont été réalisés, le composé bioconjugué désiré n'a pas été obtenu après fluoration (Schéma 121).

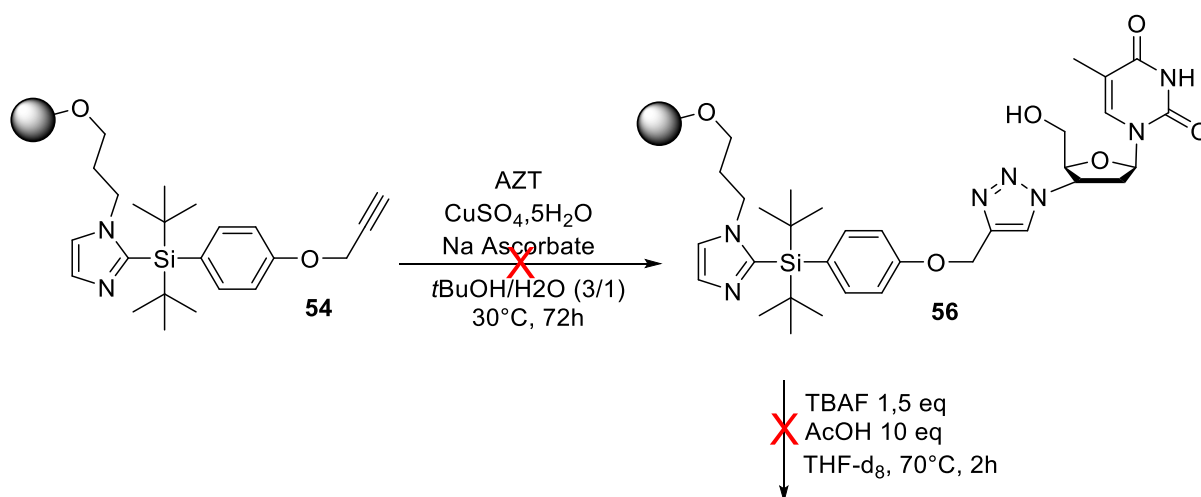


Schéma 121 : Réaction de bioconjugaison

2) Fonctionnalisation de l'imidazole en C₄

Il a pu être montré que le greffage du précurseur sur une résine était possible par une fonctionnalisation en N₁ de l'imidazole. Afin de minimiser l'encombrement de la plateforme SiFA-imidazole, le greffage à la résine par une fonctionnalisation en C₄ de l'imidazole a été envisagé.

a. Préparation du groupement imidazole

i. À partir du 1-méthylimidazole

Dans un premier temps l'introduction d'une chaîne alkyle en C₄ de l'imidazole a été envisagée selon différentes voies de synthèse à partir du 1-méthylimidazole. Pour cela, les premiers essais ont été réalisés en utilisant le bromobenzène, celui-ci étant moins coûteux que le 4-bromo-1-méthylimidazole commercial.

❖ Fonctionnalisation par réaction d'un magnésien

Au préalable, une chaîne alkyle a été préparée à partir du 3-bromopropanol où l'alcool a été protégé avec un *tert*-butyldiméthylsilyle, permettant d'obtenir le composé **57** avec un rendement de 80% (Schéma 122).

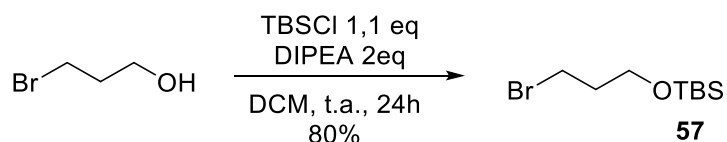


Schéma 122 : Protection du 3-bromopropanol

Ensuite, l'introduction de cette chaîne alkyle **57** sur le bromobenzène a été réalisée *via* la formation d'un magnésien (Schéma 123). Une solution commerciale de bromure de phénylmagnésium a d'abord été utilisée pour réaliser les premiers tests.

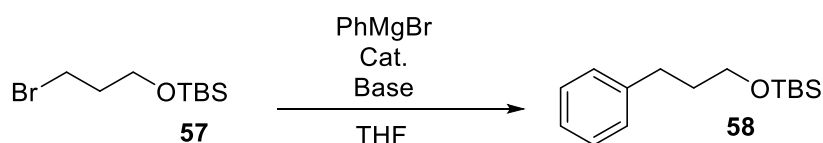


Schéma 123 : Formation du composé 58

Un premier essai a été réalisé pour former le composé **58** en utilisant du fluorure d'argent, du triphényle phosphite et en chauffant à 80°C. Après 48h, le composé **58** a ainsi été obtenu avec 13% de rendement (Tableau 17, Entrée 1).¹⁶⁷ Puis, un second essai a été réalisé dans des conditions plus douces avec du Fe(acac)₃ et de la TMEDA, permettant d'obtenir le composé **58** avec 26% de rendement (Tableau 17, Entrée 2).¹⁶⁸

Enfin, un dernier essai en utilisant du Ni(acac)₂ et de la TMEDA a permis d'obtenir le composé **58** avec un rendement de 31% (Tableau 17, Entrée 3).¹⁶⁹ Comme ce dernier essai a permis d'obtenir le composé **58** avec le meilleur rendement, la réaction a été à nouveau réalisée en préparant préalablement la solution de bromure de phénylmagnésium, où dans ce cas, le composé **58** a été obtenu avec un bon rendement de 52% (Tableau 17, Entrée 4). La hausse du rendement peut être expliquée par la meilleure réactivité due à la préparation du magnésien juste avant la réaction, limitant ainsi la présence de produits de dégradation dans celle-ci.

Tableau 17 : Conditions réactionnelles utilisées pour la formation du composé 58

Entrée	57	Conditions réactionnelles	Température	Temps	Rendement
1	1 mmol	AgF 0,1eq P(OPh) ₃ 0,1 eq PhMgBr 3 eq	80°C	48h	13%
2	1 mmol	Fe(acac) ₃ 0,1 eq TMEDA 1,3 eq PhMgBr 3 eq	0°C puis t.a.	24h	26%
3	1 mmol	Ni(acac) ₂ 0,1 eq TMEDA 1,2 eq PhMgBr commercial 3 eq	t.a.	24h	31%
4	1 mmol	Ni(acac) ₂ 0,1 eq TMEDA 1,2 eq PhMgBr préparé 3 eq	t.a.	62h	52%

Les conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées en utilisant le 4-bromo-1-méthylimidazole comme réactif de départ (Schéma 124). Cependant, malgré un chauffage à 50°C pendant 96h, le composé 59 n'a pas été obtenu, et le composé 57 a été récupéré en fin de réaction.

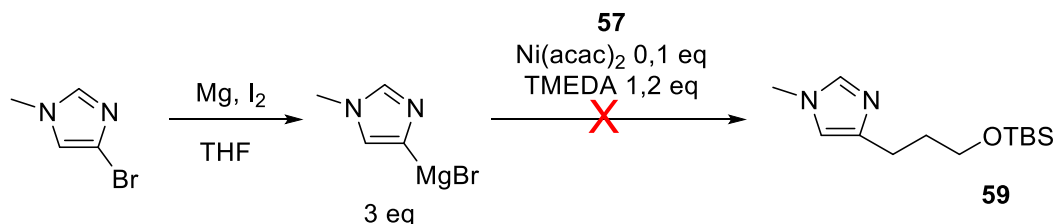


Schéma 124 : Formation du composé 59

❖ Couplage de Suzuki

L'utilisation du couplage de Suzuki a été envisagée pour introduire la chaîne alkyle permettant le greffage avec une résine sur l'imidazole. Comme précédemment, les premiers essais ont été réalisés en utilisant le bromobenzène comme molécule modèle à la place de l'imidazole. Le 3-butèn-1-ol a été protégé avec un *tert*-butyldiméthylsilyle avec un excellent rendement de 83% (Schéma 125) qui permettra le greffage par la suite.

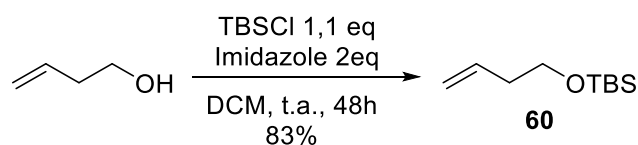


Schéma 125 : Protection du composé 60

Pour réaliser ce couplage, dans un premier temps la chaîne **60** a été mise en présence de 9-BBN-H afin de former un borane (Schéma 125). Ensuite, le couplage avec le bromobenzène a été réalisé en utilisant le PdCl₂(dppf) comme catalyseur et le NaOH comme base, dans un mélange de THF et d'eau selon les conditions de Hartley.¹⁷⁰ La réaction a été chauffée à 65°C pendant 48h mais le composé **61** n'a pas été obtenu (Tableau 18, Entrée 1).

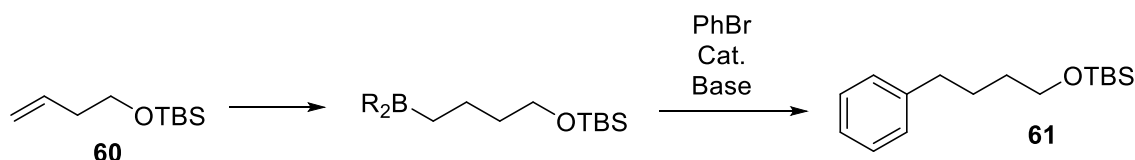


Schéma 126 : Réaction de Suzuki pour former le composé 61

Un nouvel essai a été réalisé en utilisant une base plus faible (K₂CO₃) dans un mélange THF/H₂O/DMF et en chauffant jusqu'à 80°C selon les conditions de Kunz.¹⁷¹ Cependant, malgré ces modifications le composé, **61** n'a toujours pas pu être obtenu (Tableau 18, Entrée 2).

Tableau 18 : Conditions réactionnelles pour la formation du composé 61

Entrée	60 (mmol)	Conditions réactionnelles	Solvant	T	Temps	Rdt
1	0,5	1) 9-BBN-H 1 eq. 2) PhBr 1 eq., PdCl ₂ (dppf) 0,03 eq., NaOH 3 eq.	THF/H ₂ O 8/1	65°C	48h	0%
2	1	1) 9-BBN-H 0,5 eq. 2) PhBr 1,2 eq., PdCl ₂ (dppf) 0,07 eq., K ₂ CO ₃ 4 eq.	THF/H ₂ O/DMF 2/1/2	80°C	7 jours	0%
3	1	1) BH ₃ .THF 0,5 eq. 2) PhBr 1,2 eq., Pd(OAc) ₂ 0,01 eq., dppf 0,07 eq., K ₃ PO ₄ 1,2 eq.	THF/H ₂ O/Tol 7/1/10	95°C	20h	58%

Lors de ces deux essais le composé **60** a pu être récupéré en partie, impliquant des difficultés à former le borane avant la réaction de couplage, un nouveau borane a alors été formé à partir d'une solution de BH_3 stabilisé dans le THF puis le couplage avec le bromobenzène a été réalisé en utilisant du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, du dppf et du K_3PO_4 en chauffant à 95°C selon les conditions de de Lera (Tableau 18, Entrée 3).¹⁷² Lors de cette réaction, le composé **61** a été obtenu avec un rendement correct de 58%.

Après ces différents essais, les conditions réactionnelles ont été appliquées en utilisant le 4-bromo-1-méthylimidazole. Cependant, même après 5 jours de réaction, le composé **62** n'a pas été obtenu et le produit de départ 4-bromo-1-méthylimidazole a été récupéré (Schéma 127).

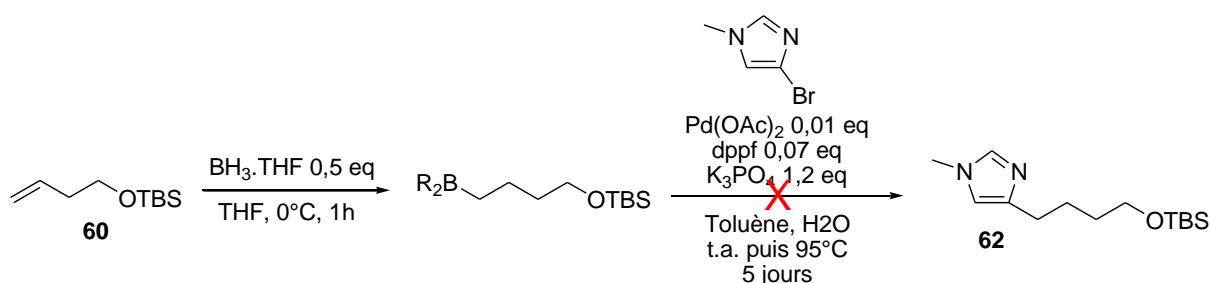


Schéma 127 : Formation du composé 62

ii. À partir du 4-imidazolecarboxaldéhyde

Les précédents essais n'ayant pas permis d'introduire sur l'imidazole la chaîne alkyle en C_4 désirée, une nouvelle stratégie a été envisagée en partant du 4-imidazolecarboxaldéhyde. La première étape de cette synthèse a consisté à faire une méthylation sélective sur l'azote N_1 de l'imidazole. Le composé **63** a alors été obtenu avec un bon rendement de 79% (Schéma 128).

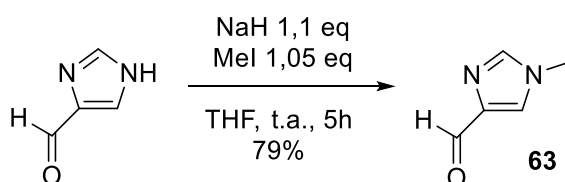


Schéma 128 : Méthylation du 4-imidazole-carboxaldéhyde

Une réaction de Wittig a ensuite été réalisée, et un premier essai a été effectué avec le triméthylphosphonoacétate, permettant d'obtenir le composé **64** avec un rendement de 59% (Schéma 129). Ensuite la réaction a été réalisée avec le triéthylphosphonoacétate, et le composé **65** a été obtenu dans ce cas avec un excellent rendement de 94%.

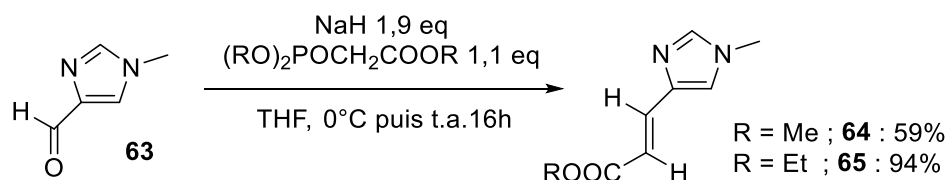


Schéma 129 : Réaction de Wittig

Une hydrogénation a ensuite été réalisée avec du Pd/C et H₂ permettant de réduire l'alcène en alcane (Schéma 130). Après 16h, le composé **66** a ainsi été obtenu avec un rendement de 95%.

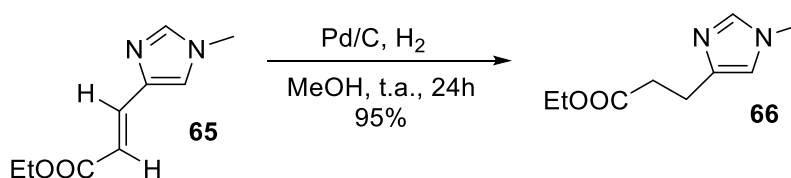


Schéma 130 : Hydrogénation du composé 65

Ensuite, une réduction de l'ester a été réalisée avec du LiAlH₄, mais les premiers essais n'ont donné le composé désiré **67** qu'avec seulement 20% de rendement. Lors du traitement de la réaction, une nouvelle extraction a été réalisée, mais le composé **67** s'est montré extrêmement soluble dans l'eau, et reste en phase aqueuse.

Une modification du traitement a alors été réalisée, où une quantité minimum d'eau a été ajoutée au milieu réactionnel pour stopper la réaction, puis du sulfate de magnésium a été ajouté pour absorber l'eau introduite. Ainsi, cette méthode de traitement a permis d'obtenir le composé **67** avec un bon rendement de 78% (Schéma 131).

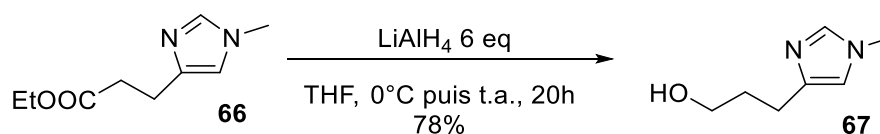


Schéma 131 : Réduction du composé 66

Enfin, l'alcool du composé **67** a été protégé avec un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle, permettant d'obtenir le composé désiré **59** avec un rendement de 87% (Schéma 132). À la suite d'une synthèse en 5 étapes, avec de bons rendements, le composé **59** a ainsi pu être obtenu et engagé dans des tests de substitution du $(t\text{Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$.

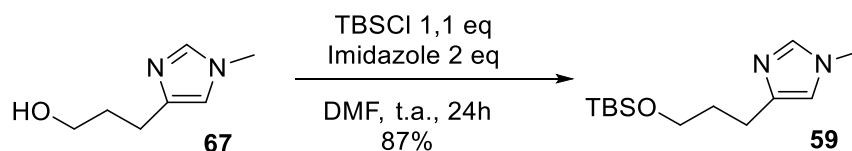


Schéma 132 : Protection du composé 67

b. Essais de synthèse de précurseurs SiFA-imidazole

Le composé **59** obtenu, la synthèse de la plateforme SiFA-imidazole a été testée. Pour cela, les conditions de double substitution en « one-pot » ont été utilisées (Schéma 133). L'imidazole **59** a été déprotoné par le *n*-butyllithium puis la première substitution a été réalisée en ajoutant le di-*tert*-butylsilylbis(trifluorométhanesulfonate). Le composé **15** et du *n*-butyllithium ont ensuite été ajoutés pour réaliser la seconde substitution, mais malheureusement le composé attendu **68** n'a pas été observé, même après un chauffage à 50°C.

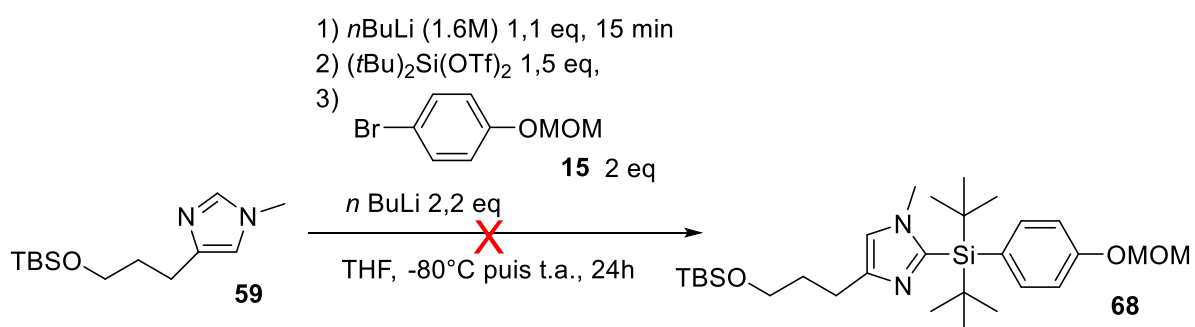


Schéma 133 : Synthèse du composé 68

Un nouveau test a été réalisé en utilisant une solution de phényllithium pour simplifier la réaction de double substitution (Schéma 133). Lors de cet essai, la plateforme SiFA **69** désirée n'a pas été observée et le produit de départ **59** n'a pas pu être récupéré, montrant que l'utilisation de l'imidazole **59** n'est pas envisageable pour cette réaction.

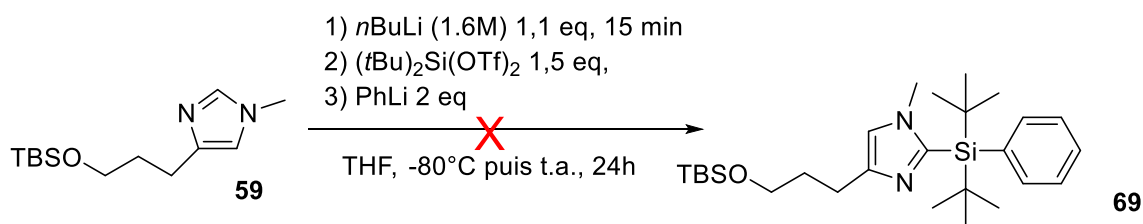


Schéma 134 : Synthèse du composé 69

3) Post-fonctionnalisation de la plateforme **21**

Comme la précédente stratégie pour introduire une chaîne alkyle en C₄ sur l'imidazole n'a pas été concluante, une nouvelle voie de synthèse a été envisagée. La synthèse de la plateforme **21** ayant été particulièrement étudiée pour obtenir des conditions optimales, une nouvelle stratégie de post-fonctionnalisation de cette plateforme a été envisagée.

a. Fonctionnalisation de la plateforme **21**

i. Introduction d'un iode

Afin de permettre la fonctionnalisation de la plateforme, l'introduction d'un iode en C₄ a été envisagée. Du N-iodosuccinimide a d'abord été introduit en défaut dans le milieu (Schéma 135), mais le composé di-iodé **70** a rapidement été observé comme produit majoritaire lors de cette réaction. Le composé mono-iodé **71** n'a été quant à lui uniquement observé qu'à l'état de traces.

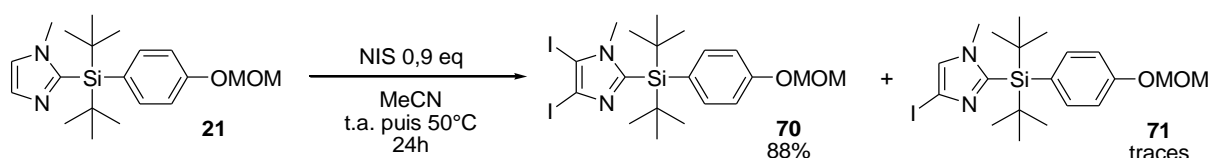


Schéma 135 : Premiers essais d'iodation

Au vu des premiers résultats, la mono-iodation de la plateforme **21** semble donc difficile à obtenir en une étape, et la plateforme a alors été di-iodée en mettant le N-iodosuccinimide en excès dans le milieu (Schéma 136). Le composé di-iodé **70** a ainsi été obtenu avec un rendement maximal de 81%, et il a ensuite été envisagé d'enlever le second iode sélectivement.

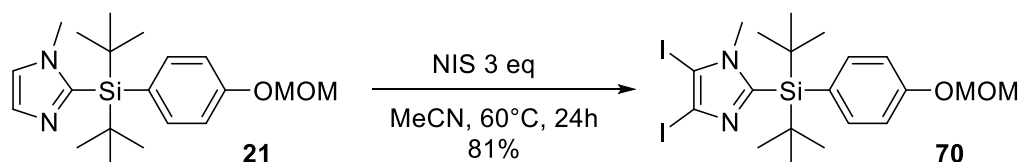


Schéma 136 : Synthèse du composé 70

Pour cela, la plateforme **70** a été mise en présence dans un premier temps d'une solution commerciale de bromure de méthylmagnésium à 0°C. Au bout de 30 min à 1h, la réaction a été arrêtée en ajoutant une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et le composé **71** a été obtenu avec un rendement de 56% selon la méthode d'écrite par Dhanak (Schéma 137).¹⁷³

Puis, la même réaction a ensuite été réalisée avec une solution commerciale de bromure d'éthylmagnésium, permettant d'obtenir cette fois ci le composé **71** avec un meilleur rendement de 95%. Le composé **71** permet d'obtenir une plateforme fonctionnalisée offrant diverses possibilités de greffage sur une résine.

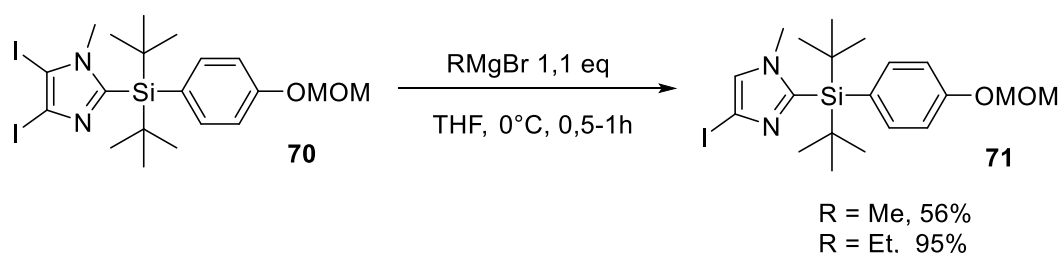


Schéma 137 : Synthèse du composé 71

ii. Réaction de Sonogashira

L'introduction d'une chaîne alkyle par une séquence réactionnelle de Sonogashira et d'hydrogénation a été envisagée pour ce greffage. Pour cela, le couplage du composé **71** a été

réalisé avec l'alcool propargylique protégé soit par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (**72**) soit par un groupement benzyle (**73**) (Schéma 138).

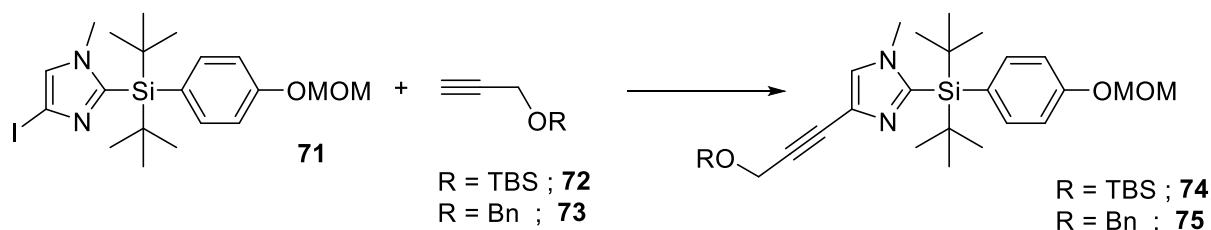


Schéma 138 : Réaction de Sonogashira

Les premiers essais de couplage ont été réalisés avec le composé **72** déjà disponible au sein du laboratoire. Un premier test a été réalisé en utilisant du Pd(PPh₃)₂Cl₂, du CuI et de la DIPEA à température ambiante puis en chauffant à 50°C cependant le composé **74** n'a pas été obtenu (Tableau 20, Entrée 1). Un nouvel essai a alors été réalisé en chauffant à 70°C mais le composé **74** n'a toujours pas été observé (Tableau 20, Entrée 2).

Le couplage a alors été réalisé en utilisant Pd(PPh₃)₄, du CuI ainsi que de la triéthylamine. Après seulement 5h, en chauffant à 80°C, le composé **74** a été obtenu avec un rendement de 98%. Cependant, cette réaction a montré des problèmes de reproductibilité (Tableau 20, Entrée 3, 4 et 5).

Tableau 19 : Conditions réactionnelles utilisées pour la réaction de Sonogashira

Entrée	71	Conditions réactionnelles	Température	Temps	Rdt
1	0,1 mmol	72 1,5 eq, Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 2,5%mol, CuI 5%mol, DIPEA 3 eq, THF	t.a. puis 50°C	48h	0%
2	0,2 mmol	72 1,5 eq, Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 2,5%mol, CuI 5%mol, DIPEA 3 eq, THF	70°C	24h	0%
3	0,1 mmol	72 3 eq, Pd(PPh ₃) ₄ 5%mol, CuI 10%mol, Et ₃ N 5 eq, DMF	80°C	5h	98%
4	0,4 mmol	72 3 eq, Pd(PPh ₃) ₄ 5%mol, CuI 10%mol, Et ₃ N 5 eq, DMF	80°C	48h	17%
5	0,3 mmol	72 3 eq, Pd(PPh ₃) ₄ 5%mol, CuI 10%mol, Et ₃ N 5 eq, DMF	80°C	5h	0%

Pour tenter de résoudre les problèmes de reproductibilité, l'utilisation de l'alcyne **73** a été envisagée pour le couplage de Sonogashira. L'alcool propargylique a été protégé par un

groupe benzyle où le composé **73** a été obtenu avec un rendement correct de 56% (Schéma 139).

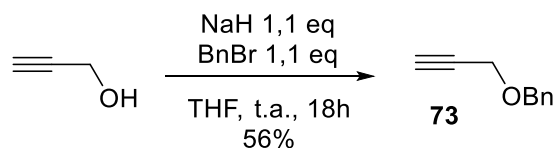


Schéma 139 : Protection de l'alcool propargylique

Les meilleures conditions réactionnelles trouvées précédemment ont été utilisées pour le couplage de Sonogashira avec le composé **73** (Schéma 140). Lors de ce couplage, le composé **75** a été obtenu en 3h avec un bon rendement reproductible de 88%.

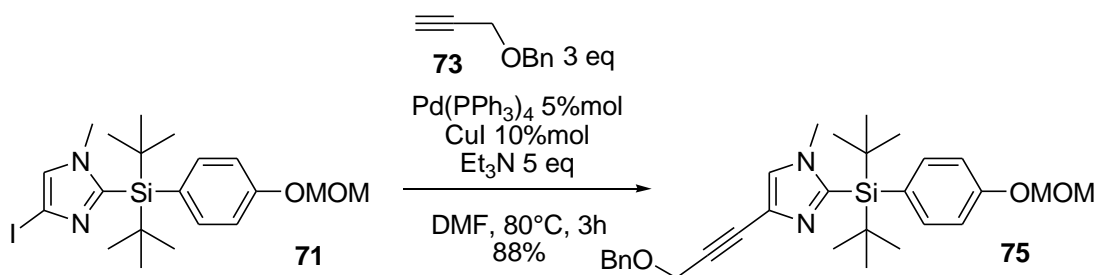


Schéma 140 : Formation du composé 75

iii. Hydrogénation et déprotection de la plateforme

Une fois le composé **75** obtenu, il a été envisagé de réduire l'alcyne en alcane et de déprotéger le phénol et l'alcool. Cette synthèse peut être réalisée soit en une seule étape, soit en deux étapes (Schéma 141). Les premiers essais réalisés ont ainsi visé l'obtention du composé **77** en une seule étape.

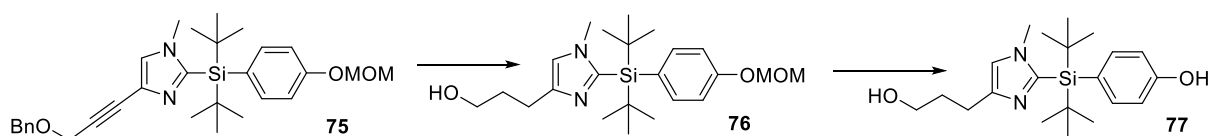


Schéma 141 : Obtention du composé 77

Une hydrogénation en milieu acide a alors été réalisée en utilisant du Pd(OH)₂/C avec de l'acide acétique en présence d'hydrogène (Tableau 21, Entrée 1). Cependant dans ces

conditions, l'hydrogénation a bien eu lieu mais le phénol n'a pas été déprotégé, donnant ainsi le composé **76** avec un rendement de 72%. Pour déprotéger le groupement phénol en même temps que l'hydrogénation et la déprotection de l'alcool, de l'acide sulfurique a été ajouté au milieu réactionnel (Tableau 21, Entrée 2). Le composé **77** a ainsi été obtenu en une seule étape mais avec un rendement modéré de 30%.

Pour tenter d'augmenter le rendement, la synthèse du composé **77** a été tentée en 2 étapes avec une simple filtration intermédiaire. Lors de la première étape l'hydrogénation en milieu acide a été réalisé en utilisant du Pd/C ainsi que de l'acide acétique permettant d'obtenir le composé **76** puis le milieu est filtré et une solution d'acide sulfurique diluée a été ajouté afin d'obtenir le composé **77** après un chauffage à 50°C pendant 5h.

Lors du premier essai, l'acide acétique et l'acide sulfurique ont été introduits en larges excès, permettant d'obtenir le composé **77** avec un rendement correct de 39% (Tableau 21, Entrée 3). Cependant, la diminution des quantités d'acide, tout d'abord lors de la première étape puis lors de la seconde étape (Tableau 21, Entrée 4 et 5) ont permis d'obtenir le composé **77** avec de meilleurs rendements, respectivement de 51% et 52%.

Un dernier essai a été réalisé avec seulement 10 équivalents d'acide acétique et 10 équivalents d'acide sulfurique, et le composé **77** a été obtenu avec 66% de rendement sur deux étapes dans ces conditions optimisées.

Tableau 20 : Optimisation de l'obtention du composé 77

Entrée	75	Conditions réactionnelles	Rdt
1	0,1 mmol	Pd(OH) ₂ /C 0,5 eq, AcOH 96 eq, H ₂ MeOH, t.a., 19h	0% (76 : 72%)
2	0,1 mmol	Pd(OH) ₂ /C 0,5 eq, AcOH 96 eq, H ₂ SO ₄ 55 eq, H ₂ MeOH, t.a., 19h	30%
3	0,1 mmol	1) Pd/C 0,5 eq, AcOH 10 eq, H ₂ , MeOH, t.a., 16h 2) H ₂ SO ₄ 55 eq, MeOH, 50°C, 5h	51%
4	0,1 mmol	1) Pd/C 0,5 eq, AcOH 96 eq, H ₂ , MeOH, t.a., 16h 2) H ₂ SO ₄ 10 eq, MeOH, 50°C, 5h	52%
5	0,1 mmol	1) Pd/C 0,5 eq, AcOH 10 eq, H ₂ , MeOH, t.a., 16h 2) H ₂ SO ₄ 10 eq, MeOH, 50°C, 5h	66%

iv. Fonctionnalisation de la plateforme

La plateforme **77** a ensuite été fonctionnalisée par un bras portant une fonction alcyne permettant par la suite la réaction de bioconjugaison. Un bromure de propargyle a été ajouté en présence de *tert*-butanolate de potassium sur la plateforme **77** (Schéma 142). Au bout de 24h à température ambiante, le composé **78** a été obtenu avec un bon rendement de 74%.

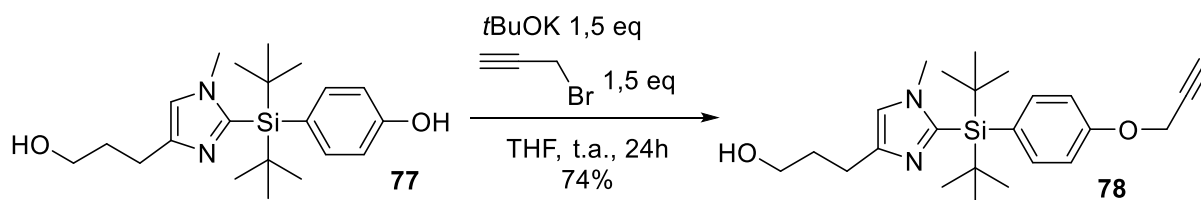


Schéma 142 : Formation du composé 78

La chaîne PEG **25** a également été introduite sur la plateforme **77**, permettant d'avoir une structure plus hydrosoluble, et le composé **79** a alors été obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 143).

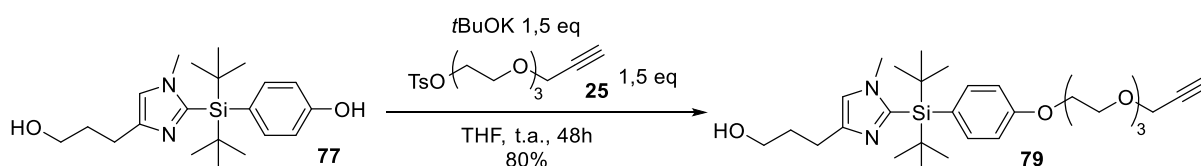


Schéma 143 : Formation de composé 79

b. Greffage sur une résine

i. Par une réaction de carbonylation

Une première méthode de greffage sur résine a d'abord été envisagée en utilisant une réaction de carbonylation déjà utilisée au sein du laboratoire directement à partir du composé **71**.^{174,175} Dans un premier temps, la réaction de carbonylation a été réalisée en version homogène pour vérifier la possibilité de greffage par cette stratégie. Pour réaliser la réaction de carbonylation, un système double chambre a été utilisé (Figure 6). 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. La génération du CO a été réalisée à partir de l'acide méthyldiphénylsilacarboxylique (silaCOgen), et relarguant le CO en présence d'une source de fluor.

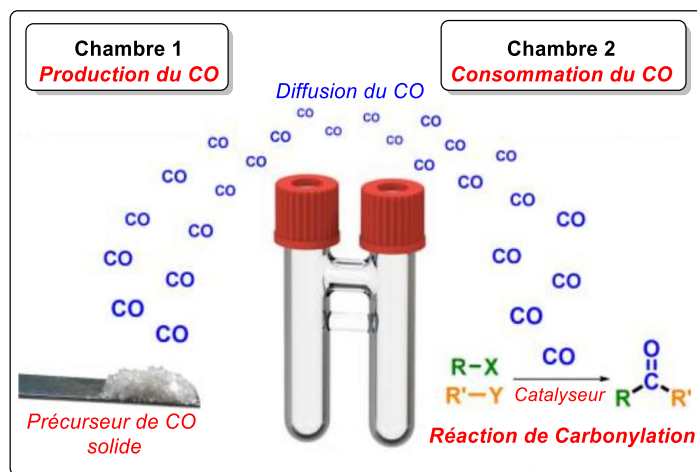


Figure 6 : Système double chambre

La réaction de carbonylation entre la plateforme **71** et la benzylamine a été réalisée en présence de Pd(dba)₂, Xantphos et DABCO (Schéma 144). Lors de cet essai, le silaCOgen utilisé est marqué au carbone-13, facilitant ainsi l'observation de la formation de la fonction amide du composé **80**.

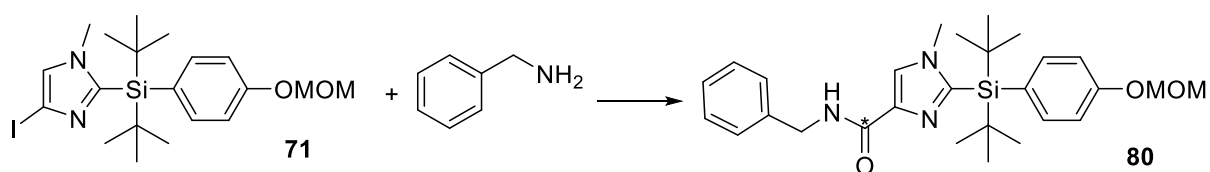


Schéma 144 : Réaction de carbonylation

Un premier essai a été réalisé à température ambiante où le composé **80** a été obtenu avec un rendement de 46% montrant la possibilité de cette réaction (Tableau 19, Entrée 1). Cependant, afin d'améliorer le rendement, la réaction de carbonylation a été chauffée à 50°C mais cela n'a pas montré de réelle influence (Tableau 19, Entrée 2). Le chauffage a alors été augmenté à 80°C, mais lors de cet essai, le composé **80** a été obtenu avec un rendement de seulement 32%, expliqué par la dégradation du produit de départ **71** (Tableau 19, Entrée 3).

Tableau 21 : Conditions réactionnelles utilisées pour la réaction de carbonylation

Entrée	Chambre 1	Chambre 2	Température	Temps	Rdt
1	Ph ₂ MeSi ¹³ COOH 1 eq TBAF 0,1 eq THF	71 0,18 mmol PhCH ₂ NH ₂ 1 eq Pd(dba) ₂ 5%mol XantPhos 5%mol DABCO 2 eq	t.a.	18h	46%
2	Ph ₂ MeSi ¹³ COOH 1 eq TBAF 0,1 eq THF	71 0,18 mmol PhCH ₂ NH ₂ 1 eq Pd(dba) ₂ 5%mol XantPhos 5%mol DABCO 2 eq	50°C	18h	52%
3	Ph ₂ MeSi ¹³ COOH 2 eq TBAF 0,2 eq THF	71 0,18 mmol PhCH ₂ NH ₂ 1 eq Pd(dba) ₂ 5%mol XantPhos 5%mol DABCO 2 eq	80°C	18h	32%

Pour vérifier que la fluoration soit possible par cette nouvelle plateforme SiFA, une réaction de fluoration a été réalisée sur le composé **80**, permettant d'obtenir dans ce cas le composé fluoré **81** avec un rendement de 78% (Schéma 145).

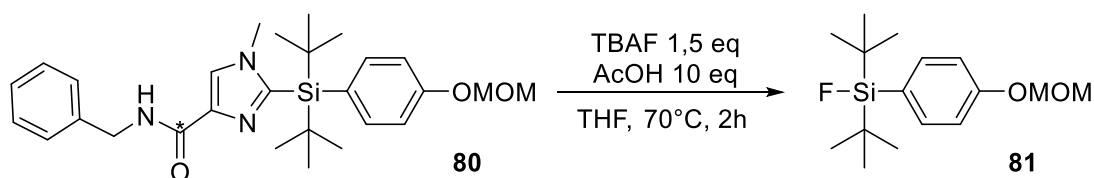


Schéma 145 : Fluoration du composé **80**

Enfin, un essai de greffage a été réalisé en utilisant une résine benzylamine commerciale dans la réaction de carbonylation (Schéma 146). Lors de cet essai, une conversion de 18% a été obtenue, mais lors de la fluoration de la résine, le composé **82** n'a pas été observé ce qui indique que le greffage n'a pas eu lieu a priori.

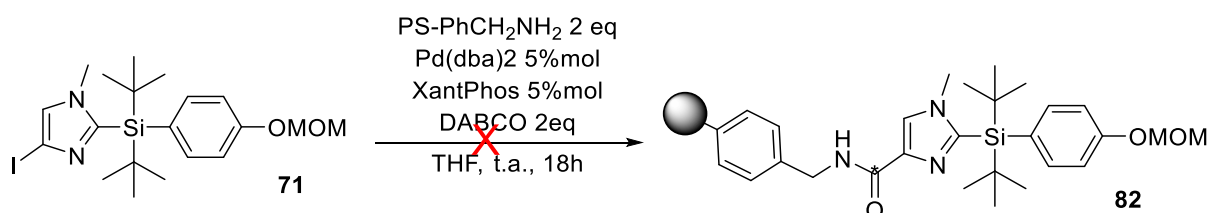


Schéma 146 : Essai de greffage sur résine par réaction de carbonylation à partir de **71**

ii. Par une réaction d'estérification

Une réaction de greffage sur une résine de la plateforme SiFA-imidazole par l'alcool de la chaîne alkyle introduite en C₄ a été testée. A la suite des précédents essais de greffage sur la plateforme **51**, la résine chlorure de benzoyle a à nouveau été utilisée car donnant à priori les meilleurs résultats (Schéma 147).

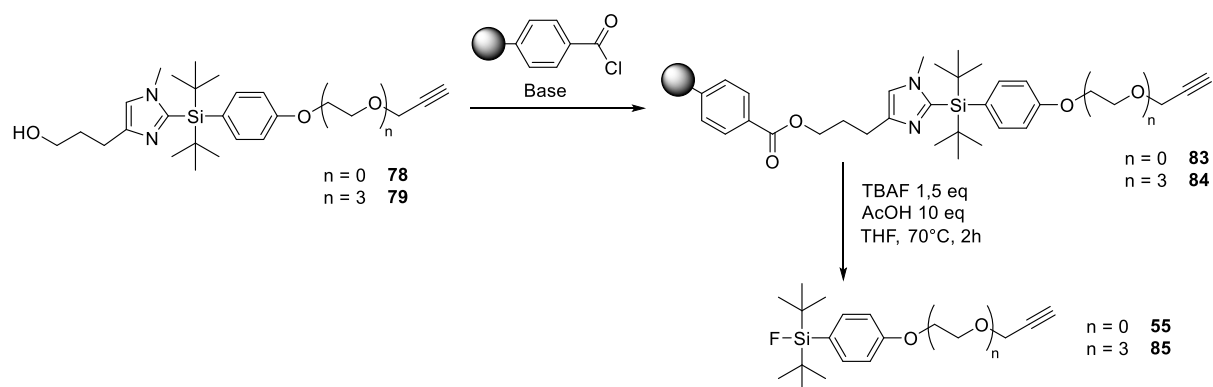


Schéma 147 : Réaction de greffage suivie d'une réaction de fluoration

Le greffage de la plateforme **78** a d'abord été réalisé avec un excès de résine (5 eq.) en présence de triéthylamine, mais lors de ce premier essai, aucune conversion n'a été observée (Tableau 22, Entrée 1). Ainsi un nouvel essai a été réalisé en utilisant la pyridine comme base et en chauffant à 30°C. Dans ces conditions, une conversion de 35% a été obtenue. La résine **83** a ensuite été fluorée par du TBAF en chauffant à 70°C pendant 2h, permettant de vérifier que le greffage a bien eu lieu (Tableau 22, Entrée 2). Ainsi, le composé fluoré **55** a été obtenu avec un rendement de 27% sur deux étapes.

Tableau 22 : Conditions réactionnelles utilisées pour le greffage de la plateforme 78

Entrée	Conditions de greffage	Conversion	Conditions de fluoration	Rendement (2 étapes)
1	78 48 μ mol, Résine 5 eq Et ₃ N 10 eq, DMAP 1 eq DCM, t.a., 72h	0%	-	-
2	78 25 μ mol, Résine 5 eq Pyridine 20 eq, DMAP 2 eq DCM, 30°C, 48h	35%	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	27%

Le greffage de la plateforme **79** a ensuite été réalisé en utilisant la pyridine comme base, une conversion de 96% a été obtenue. Après fluoration, le composé fluoré **85** a été obtenu avec un bon rendement de 47% sur deux étapes (Tableau 23, Entrée 1).

Une seconde méthode de greffage a été réalisée en utilisant de la triéthylamine et une conversion de 80% a été obtenue dans ce cas. Après fluoration, le composé **85** a alors été obtenu avec un meilleur rendement sur deux étapes de 60%.

Tableau 23 : Conditions réactionnelles utilisées pour le greffage de la plateforme 79

Entrée	Conditions de greffage	Conversion	Conditions de fluoration	Rendement (2 étapes)
1	79 20 μ mol, Résine 5 eq Pyridine 10 eq, DMAP 1 eq DCM, 30°C, 48h	96%	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	47%
2	79 30 μ mol, Résine 5 eq Et ₃ N 10 eq, DMAP 1 eq DCM, 30°C, 48h	80%	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	60%

Ayant démontré que le greffage de la plateforme **79** était réalisé, une réaction de bioconjugaison directement sur la résine **84** a été envisagée. Les conditions de bioconjugaison décrites précédemment par assistance micro-onde ont été appliquées sur cette résine (Schéma 148).

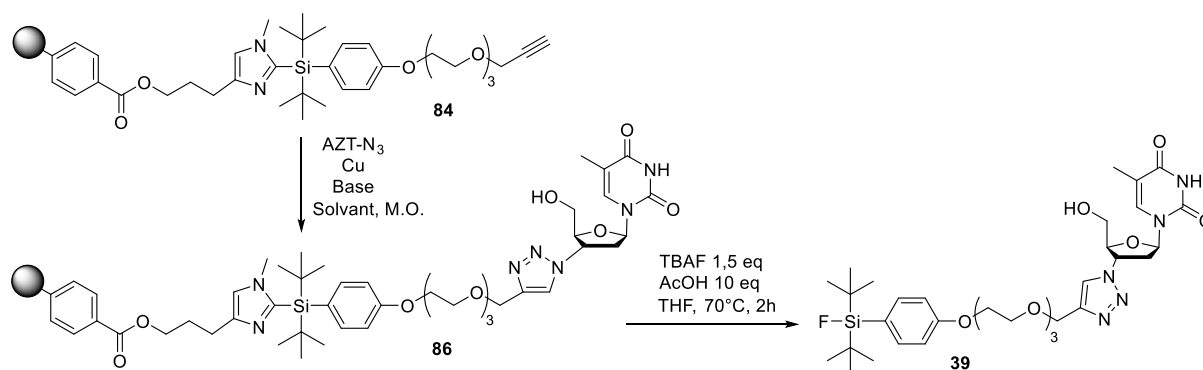


Schéma 148 : Réaction de bioconjugaison supportée

Le premier essai de bioconjugaison supporté a été réalisé avec 1,1 équivalents de zidovudine ainsi que 0,2 équivalent de CuSO₄.5H₂O. Cependant, la fluoration de la résine **86** a montré que la réaction de bioconjugaison n'avait pas eu lieu. En effet le composé fluoré bioconjugué **39** n'a pas été observé mais uniquement le composé **85** (Tableau 24, Entrée 1).

Pour faciliter la réaction de bioconjugaison, un nouvel essai a été réalisé en introduisant l'AZT en excès et en augmentant la quantité de cuivre dans le milieu réactionnel (Tableau 24, Entrée 2).

Tableau 24 : Récapitulatifs des réactions de bioconjugaison supportées suivi d'une fluoration

Entrée	Conditions de bioconjugaison	Conditions de fluoration	Rendement brut (3 étapes)
1	84 (52 mg), AZT-N ₃ 1,1 eq, CuSO ₄ .5H ₂ O 0,2 eq, Ascorbate de sodium 1 eq, tBuOH/H ₂ O (1/3), 100°C, M.O. (50W), 10 min	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	0%
2	84 (25 mg), AZT-N ₃ 3 eq, CuSO ₄ .5H ₂ O 1 eq, Ascorbate de sodium 3 eq, tBuOH/H ₂ O (1/3), 100°C, M.O. (50W), 10 min	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	0%
3	84 (25 mg), AZT-N ₃ 10 eq, CuI 1 eq, DIPEA 10 eq, DMF, 100°C, M.O. (40W), 15 min	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	46%
4	84 (60 mg), AZT-N ₃ 10 eq, CuI 1 eq, DIPEA 10 eq, DMF, 100°C, M.O. (40W), 15 min	HF _{aq} 0,1M 1,5 eq THF, 70°C, 2h	60%

Cependant malgré ces changements, la réaction de bioconjugaison n'a pas eu lieu, ceci pouvant être expliqué en partie par un problème de miscibilité de la résine dans le solvant réactionnel. Les conditions réactionnelles ont donc été modifiées, et la réaction de bioconjugaison a été réalisée en présence d'un excès d'AZT et de DIPEA, et surtout d'une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre. De plus, lors de cet essai, la résine a préalablement été gonflée dans le DMF pendant 20 min avant d'effectuer la réaction de bioconjugaison. De façon intéressante, après fluoration, le composé fluoré **39** a été obtenu avec un bon rendement brut de 46% sur trois étapes (greffage, bioconjugaison, fluoration) (Tableau 24, Entrée 3). Cet essai a pu montrer que la réaction de bioconjugaison supportée était possible. De plus, lorsque la réaction a été réalisée une seconde fois, le composé **39** a été obtenu avec un rendement brut de 60% sur trois étapes, montrant la bonne reproductibilité de cette séquence (Tableau 24, Entrée 4). Cependant, lors de l'analyse HPLC du produit obtenu après fluoration, une impureté présente à hauteur de 25% a pu être détectée (Figure 7).

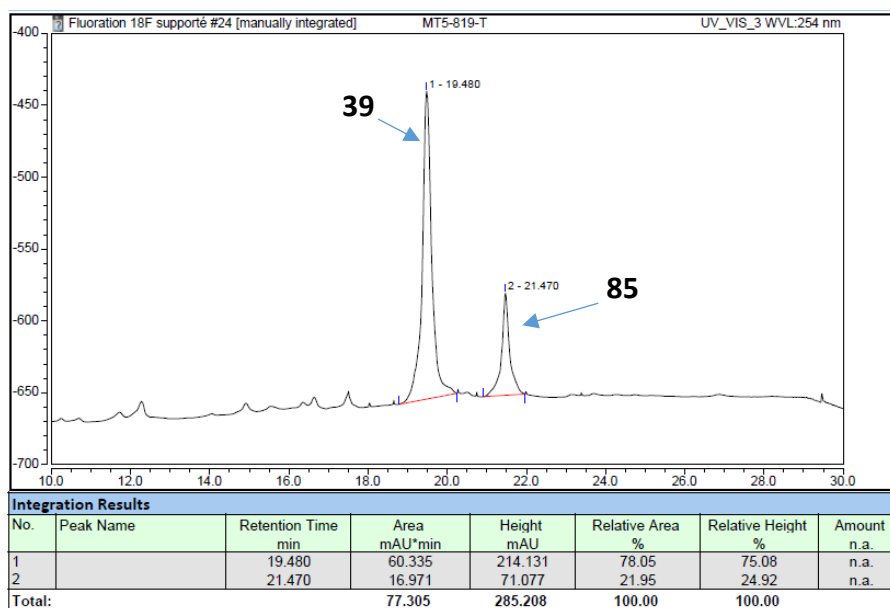


Figure 7 : Chromatogramme HPLC de la fluoration de la résine 86

Après analyse HPLC, cette impureté correspondrait au dérivé fluoré non bioconjugué **85**, impliquant donc une conversion incomplète lors de la réaction de bioconjugaison. Une optimisation de cette réaction sera donc nécessaire.

c. Fluoration au $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$

Le marquage au fluor-18 nucléophile de la résine **86** a ensuite été envisagé (Schéma 149). L'intérêt de l'utilisation d'une plateforme SiFA supportée est d'essayer de simplifier la purification en ne réalisant pas d'HPLC préparative. Cependant, dans les essais préliminaires de marquage de la résine **86**, l'HPLC préparative a été conservée dans un premier temps afin de pouvoir mieux analyser les produits de la réaction.

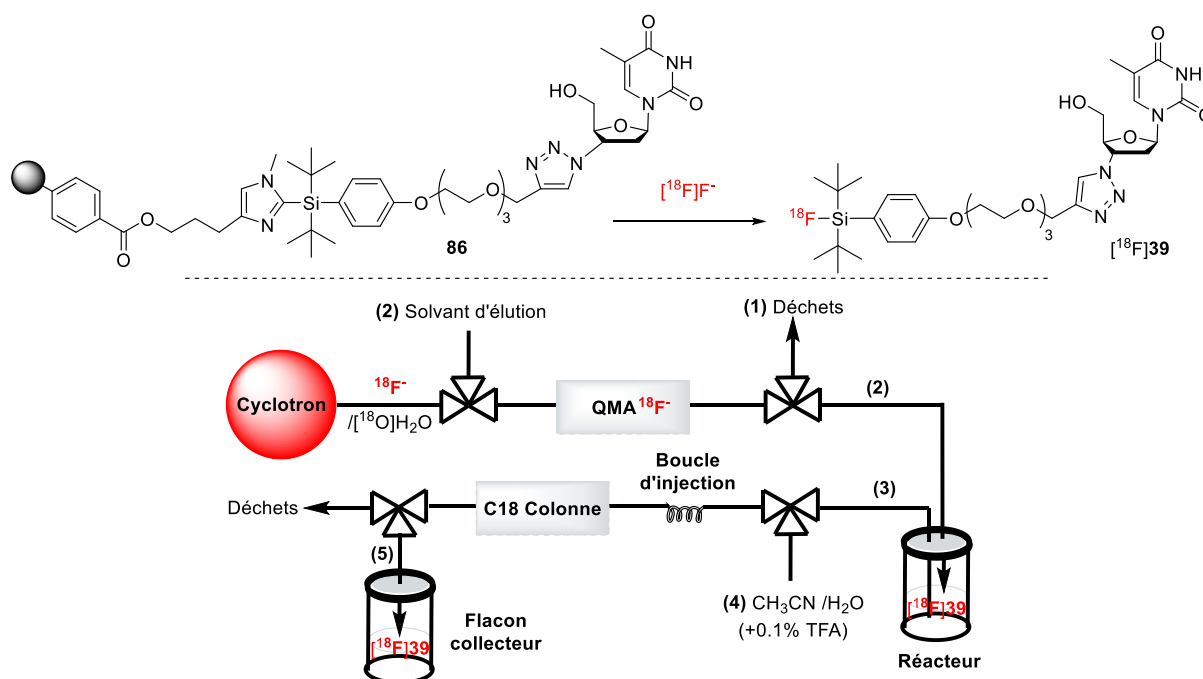


Schéma 149 : Marquage au fluor-18 de la résine 86

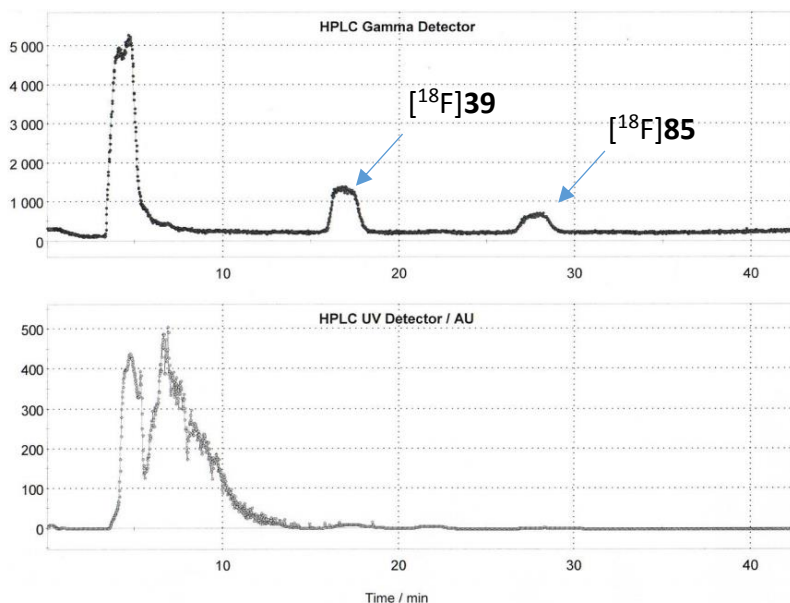
Un premier marquage a été réalisé avec de l'acide acétique dans du THF, une solution aqueuse de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ a ensuite été introduite dans le réacteur chauffé à 100°C pendant 15 min (Tableau 25, Entrée 1). Cependant le composé fluoré $[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$ n'a pas été observé. Un nouveau test a alors été réalisé en chauffant le milieu réactionnel pendant 30 min, mais là encore le composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$ n'a pas été observé (Tableau 25, Entrée 2).

Tableau 25 : Marquage au fluor-18 de la résine 86

Entrée	Eluant QMA	Condition réactionnelles	Température	Temps	RRC	n
1	NaCl 0,9%	86 15 mg , AcOH 10 eq 300 μL THF	100°C	15 min	0	1
2	NaCl 0,9%	86 15 mg , AcOH 10 eq 300 μL THF	100°C	30 min	0	1
3	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K222}$	86 15 mg , HCl 10 eq 300 μL THF	100°C	30 min	1,0 %	2

Il a été observé que la résine en présence d'eau s'agglomérait fortement, rendant à priori le marquage difficile. Le $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ a alors été séché puis la solution de $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ Kryptofix 222TM a été introduite dans le réacteur. Le produit $[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$ a pu être obtenu dans ce cas, mais avec un rendement radiochimique faible de 1% (Tableau 25, Entrée 3). Comme pour le $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$

, on retrouve également le produit secondaire marqué non bioconjugué avec des proportions similaires (Figure 8).



*Figure 8 : Chromatogramme de l'HPLC préparative du marquage de la résine **86** (Tableau 25, Entrée 3)*

L'essentiel de ces essais préliminaires ont montré que le marquage de cette résine était possible, même si le rendement radiochimique obtenu était faible. Une tentative de marquage de la résine **86** sous format cartouche est actuellement envisagée et est en cours de mise en place technique.

De plus, le développement des précurseurs supportés par des résines plus hydrosolubles (type tentagels), devraient également permettre d'améliorer ces résultats.

III. Utilisation d'une chaîne perfluorée

Pour faciliter la purification après la fluoruration tout en effectuant la réaction en phase homogène afin de garder des cinétiques de réactions plus élevées, l'introduction d'une chaîne perfluorée sur l'imidazole de la nouvelle plateforme SiFA-imidazole a été envisagée. Ainsi, après la fluoruration la partie imidazole comportant une chaîne fluorée pourrait être retenue sur une cartouche FSPE (Fluorous Solid-Phase Extraction), libérant seulement le produit fluoré souhaité (Partie A)-III.-2)).

Pour tester cette alternative, l'introduction de la chaîne 1-Iodo-1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorodécane sur la plateforme **79** en présence de K_2CO_3 a été envisagée (Schéma 150). La réaction a dans un premier temps été réalisée à température ambiante, mais le composé **87** désiré n'a pas été obtenu (Tableau 26, Entrée 1). Le milieu a alors été chauffé à $80^\circ C$, mais malheureusement le composé **87** n'a toujours pas été obtenu. Cependant, dans ce cas, le composé fluoré **85** a été obtenu à la place de manière quantitative.

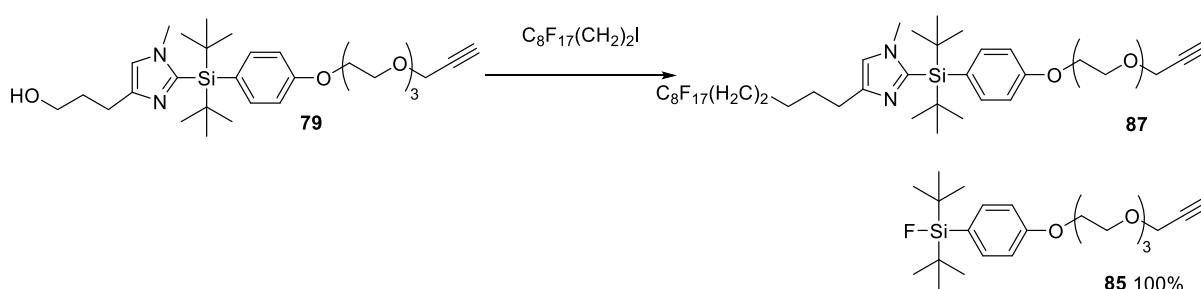


Schéma 150 : Essais de synthèse du composé 87

Un dernier essai a été réalisé en déprotonant la plateforme **79** par du NaH, mais le composé **87** n'a également pas été obtenu dans ces conditions (Tableau 26, Entrée 2).

Tableau 26 : Réactions conditionnels pour l'introduction de la chaîne perfluorée.

Entrée	79	Conditions réactionnelles	Rdt
1	33 μ mol	$C_8F_{17}(CH_2)_2I$ 1,1 eq, K_2CO_3 2 eq DMF, t.a. puis $80^\circ C$	0% (85 : 100%)
2	37 μ mol	$C_8F_{17}(CH_2)_2I$ 1,1 eq, NaH 1,1 eq THF, t.a.	0%

Cependant, le résultat surprenant obtenu avec les premières conditions peut laisser penser que ces chaînes perfluorées peuvent libérer une quantité suffisante de fluorure pour cliver la plateforme **79**. Ceci laisse donc envisager pour cette stratégie des problèmes de faibles activité molaire en cas de passage au radiomarquage au fluor 18.

En conclusion, différentes méthodes pour la simplification de la purification après la réaction de fluoration ont pu être testées. La formation d'une paire ionique entre une résine acide et le précurseur **30** lors de la fluoration a permis d'effectuer une simple filtration en fin de réaction. En effet, il a été montré que la formation de cette paire ionique permettait de retenir le précurseur n'ayant pas réagi avec la résine et de récupérer le composé fluoré **39** de manière pure. Lors du marquage au fluor-18, malgré la nécessité d'utiliser une purification par HPLC, [¹⁸F]**39** a été obtenu avec un rendement radiochimique de 28% et une activité molaire de 61 GBq.μmol⁻¹.

Ensuite un greffage de la plateforme SiFA-imidazole sur une résine a été réalisé et a pu être validé avec une plateforme SiFA-imidazole dont la chaîne N-alkyle a été introduite avant la réaction de double substitution. Cependant, des difficultés lors de la réaction de double substitution n'ont pas permis d'utiliser cette voie de synthèse à plus grande échelle. La plateforme **21** a donc été post-fonctionnalisée afin d'introduire une chaîne alkyle, puis le greffage de ce précurseur a été réalisé. La réaction de bioconjugaison avec le précurseur supporté a ensuite pu être effectuée, et la fluoration a donné le composé **39** avec un rendement brut de 60% sur trois étapes, validant cette stratégie de synthèse. Le précurseur bioconjugué supporté a alors été marqué au fluor-18, mais le composé [¹⁸F]**39** a été obtenu avec un faible rendement radiochimique de 1% dans ces conditions.

Enfin, une autre stratégie de simplification de purification a été tentée en envisageant l'introduction d'une chaîne perfluorée, mais la fluoration du composé **79** a été observée à la place. Cette stratégie n'a donc pas pu être utilisée.

Il a donc été montré que le marquage d'un précurseur SiFA-imidazole supporté était possible, même si des optimisations restent à faire. En particulier, l'optimisation des conditions de bioconjugaison et l'utilisation d'une résine plus hydrophile (type Tentagel) sont envisagées afin d'essayer d'augmenter les rendements.

D. Conclusion générale

L'objectif de ces travaux était le développement de nouvelles plateformes silylées supportées pour faciliter la fluoration de biomolécules.

Dans une première partie, l'objectif principal a été la mise en place d'une synthèse de nouvelles plateformes silylées composées d'un groupement aryle, de deux *tert*-butyles et d'un N-méthylimidazole. Lors de ce travail, la plateforme silylée **21** a pu être obtenue grâce à une réaction de double substitution réalisée en « one-pot ». Il a été mis en évidence que la vitesse d'ajout des différents réactifs ainsi que la pureté du di-*tert*-butylsilyl bis(trifluorométhane-sulfonate) commercial avait une grande influence sur le rendement de cette réaction. La création d'une bibliothèque de précurseurs a ensuite été établie par des cycloadditions de Huisgen catalysées au cuivre, afin de démontrer le champ des applications possibles. Par la suite, une étude de la fluoration au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$ de ces différents précurseurs a permis de confirmer le clivage de la liaison Si-C_{imidazole} en présence d'ions fluorures en milieu acide. Enfin, le marquage au fluor-18 a pu être réalisé sur un précurseur conjugué à l'AZT et un conjugué à base de cyclo-RGD. Ce marquage a été réalisé en milieu aqueux et les composés fluorés attendus ($[^{18}\text{F}]\mathbf{39}$ et $[^{18}\text{F}]\mathbf{46}$) ont été obtenus avec de bons rendements radiochimiques de $34,4 \pm 7,0 \%$ et $20,4 \pm 7,7 \%$, et avec d'excellentes activités molaires respectivement de 130 ± 31 et $129 \pm 37 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$.

Dans une seconde partie, une stratégie pour simplifier la purification après la réaction de fluoration a été envisagée. Une première méthode a été mise en place en utilisant une résine acide sulfonique servant de source d'acide lors de la fluoration. Après fluoration au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$ dans des conditions modèles, une simple filtration a été suffisante pour récupérer le composé fluoré pur, la résine interagissant avec le précurseur n'ayant pas réagi. Un marquage au fluor-18 en utilisant cette résine acide a été réalisé. Un bon rendement radiochimique de 28% et une bonne activité molaire de $61 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ont été obtenus, mais la purification par HPLC s'est révélée nécessaire. Ensuite, un greffage sur une résine de la nouvelle plateforme SiFA-imidazole a été envisagé. Parmi les différentes méthodes testées, le greffage par une chaîne alkyle en N₁ de l'imidazole a montré que cette stratégie était réalisable. Cependant, des problèmes au niveau de la réaction de double substitution formant la plateforme SiFA-imidazole sont apparus. En revanche, la post-fonctionnalisation de la plateforme silylée **21** a permis d'introduire une chaîne alkyle en C₄ de l'imidazole pour le greffage. Cela a permis à la plateforme **79** d'être greffée sur une résine possédant des fonctions chlorure de benzoyle.

Cette résine a ensuite pu être bioconjuguée avec l'AZT, montrant que la fluoration de plateformes silylées supportées était possible. Des essais de marquage de cette résine ont été réalisés, mais le composé fluoré [^{18}F]39 attendu n'a pu être obtenu dans ces essais préliminaires qu'avec un rendement radiochimique de 1%.

Pour conclure, de nouvelles plateformes silylées ont pu être développées, offrant une nouvelle méthode de fluoration de plateforme SiFA en milieu aqueux. Le greffage de ces plateformes a été possible mais lors du marquage au fluor-18 des difficultés sont apparues. Afin de résoudre ces problèmes, l'utilisation d'une résine plus hydrophile de type PEG est envisagée. Cependant, comme très peu de résines de ce type sont commerciales, celle-ci devra sûrement être préparée au préalable. Une fois le marquage des plateformes silylées supportées amélioré, l'application à différentes macromolécules est envisagée, ainsi que les études postérieures *in vivo*. Enfin l'automatisation des marquages au fluor-18 des plateformes silylées supportées est envisagée, permettant de gagner en temps et en praticité pour la préparation et de la purification du radiotracteur.

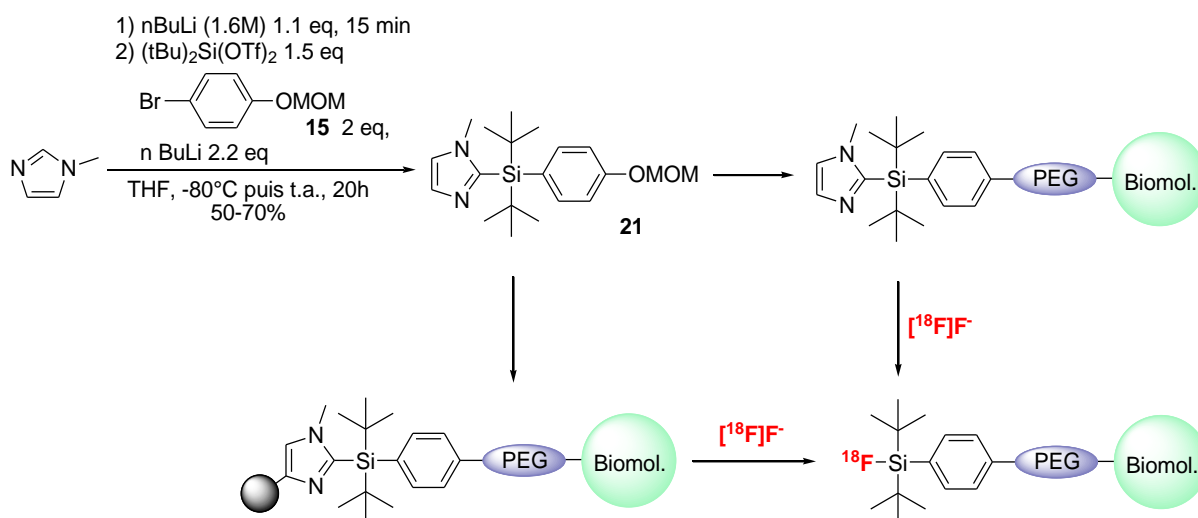


Schéma 151 : Récapitulatif du travail effectué

E. Bibliographie

- (1) Paans, A. M. J.; van Waarde, A.; Elsinga, P. H.; Willemsen, A. T. M.; Vaalburg, W. Positron Emission Tomography: The Conceptual Idea Using a Multidisciplinary Approach. *Methods* **2002**, *27* (3), 195–207.
- (2) Pasqualini, R. PET: Which Radionuclides Can Be Used? *Med. Nucleaire* **2005**, *29*, 179–189.
- (3) *PET Chemistry: The Driving Force in Molecular Imaging*; Schubiger, P. A., Lehmann, L., Friebe, M., Eds.; Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2007.
- (4) Paans, A. Compact Cyclotrons for the Production of Tracers and Radiopharmaceuticals. *Nukleonika* **2003**, *48*, 169–172.
- (5) Chen, K.; Conti, P. S. Target-Specific Delivery of Peptide-Based Probes for PET Imaging. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2010**, *62* (11), 1005–1022.
- (6) Gillings, N. Radiotracers for Positron Emission Tomography Imaging. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* **2013**, *26* (1), 149–158.
- (7) Li, Z.; Conti, P. S. Radiopharmaceutical Chemistry for Positron Emission Tomography. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2010**, *62* (11), 1031–1051.
- (8) Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N Radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (47), 8998–9033.
- (9) Lasne, M.-C.; Perrio, C.; Rouden, J.; Barré, L.; Roeda, D.; Dolle, F.; Crouzel, C. Chemistry of B⁺ Emitting Compounds Based on Fluorine-18. In *Contrast Agents II*; Topics in Current Chemistry; Springer, Berlin, Heidelberg, 2002; pp 201–258.
- (10) Qaim, S. M. Recent Developments in the Production of ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br and ¹²³I. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1986**, *37* (8), 803–810.
- (11) Kilbourn, M. R.; Hood, J. T.; Welch, M. J. A Simple ¹⁸O Water Target for ¹⁸F Production. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35* (7), 599–602.
- (12) Ruth, T. J.; Wolf, A. P. Absolute Cross Sections for the Production of ¹⁸F via the ¹⁸O(p, n)¹⁸F Reaction. *Radiochim. Acta* **1979**, *26* (1), 21–24.
- (13) Pacák, J.; Točík, Z.; Černý, M. Synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, *0* (2), 77–77.
- (14) Pacák, J.; Podešva, J.; Točík, Z.; Černý, M. Syntheses with Anhydro Sugars. XI. Preparation of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose and 2,4-Dideoxy-2,4-Difluoro-D-Glucose. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1972**, *37* (8), 2589–2599.
- (15) Bessell, E. M.; Foster, A. B.; Westwood, J. H. The Use of Deoxyfluoro-D-Glucopyranoses and Related Compounds in a Study of Yeast Hexokinase Specificity. *Biochem. J.* **1972**, *128* (2), 199–204.
- (16) Ido, T.; Wan, C.-N.; Casella, V.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P.; Reivich, M.; Kuhl, D. E. Labeled 2-Deoxy-D-Glucose Analogs. ¹⁸F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose, 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Mannose and ¹⁴C-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, *14* (2), 175–183.
- (17) Yu, S. Review of ¹⁸F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed. Imaging Interv. J.* **2006**, *2* (4).
- (18) Fowler, J. S.; Ido, T. Initial and Subsequent Approach for the Synthesis of ¹⁸F-FDG. *Semin. Nucl. Med.* **2002**, *32* (1), 6–12.
- (19) Som, P.; Atkins, H. L.; Bandoypadhyay, D.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R.; Matsui, K.; Oster, Z. H.; Sacker, D. F.; Shiue, C. Y.; Turner, H.; et al. A Fluorinated Glucose Analog, 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (F-18): Nontoxic Tracer for Rapid Tumor Detection. *J. Nucl. Med.* **1980**, *21* (7), 670–675.

- (20) Bida, G. T.; Satyamurthy, N.; Barrio, J. R. The Synthesis of 2-[F-18]fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Glycols: A Reexamination. *J. Nucl. Med.* **1984**, *25* (12), 1327–1334.
- (21) Korytnyk, W.; Valentekovic-Horvat, S. Reactions of Glycols with Xenon Fluoride: An Improved Synthesis of 2-Deoxy-2-Fluorosaccharides. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (16), 1493–1496.
- (22) Shiue, C.-Y.; To, K.-C.; Wolf, A. P. A Rapid Synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose from Xenon Difluoride Suitable for Labelling with 18F. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1982**, *20* (2), 157–162.
- (23) Sood, S.; Firnaeu, G.; Garnett, E. S. Radiofluorination with Xenon Difluoride: A New High Yield Synthesis of [18F]2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1983**, *34* (4), 743–745.
- (24) Shiue, C. Y.; Salvadori, P. A.; Wolf, A. P.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R. New Improved Synthesis of 2-Deoxy-2-(18F)fluoro-D-Glucose from 18F-Labeled Acetyl Hypofluorite. *J Nucl Med* **1982**, *23* (10), 899–903.
- (25) Ehrenkauf, R. E.; Potocki, J. F.; Jewett, D. M. Simple Synthesis of F-18-Labeled 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Concise Communication. *J. Nucl. Med.* **1984**, *25* (3), 333–337.
- (26) Levy, S.; Elmaleh, D. R.; Livni, E. New Method Using Anhydrous (18F)fluoride to Radiolabel 2-(18F)fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. *J Nucl Med* **1982**, *23* (10), 918–922.
- (27) Tewson, T. J. Synthesis of No-Carrier-Added Fluorine- 18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. *J. Nucl. Med.* **1983**, *24* (8), 718–721.
- (28) Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G. Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27* (2), 235–238.
- (29) Jerabek, P. A.; Patrick, T. B.; Kilbourn, M. R.; Dischino, D. D.; Welch, M. J. Synthesis and Biodistribution of 18F-Labeled Fluoronitroimidazoles: Potential in Vivo Markers of Hypoxic Tissue. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1986**, *37* (7), 599–605.
- (30) Prekeges, J. L.; Rasey, J. S.; Grunbaum, Z.; Krohn, K. H. Reduction of Fluoromisonidazole, a New Imaging Agent for Hypoxia. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42* (12), 2387–2395.
- (31) Grierson, J. R.; Link, J. M.; Mathis, C. A.; Rasey, J. S.; Krohn, K. A. A Radiosynthesis of Fluorine-18 Fluoromisonidazole. *J. Nucl. Med.* **1989**, *30* (3), 343–350.
- (32) Warnock, G. I.; Aerts, J.; Bahri, M. A.; Bretin, F.; Lemaire, C.; Giacomelli, F.; Mievis, F.; Mestdagh, N.; Buchanan, T.; Valade, A.; et al. Evaluation of 18F-UCB-H as a Novel PET Tracer for Synaptic Vesicle Protein 2A in the Brain. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (8), 1336–1341.
- (33) Warnier, C.; Lemaire, C.; Becker, G.; Zaragoza, G.; Giacomelli, F.; Aerts, J.; Otabashi, M.; Bahri, M. A.; Mercier, J.; Plenevaux, A.; et al. Enabling Efficient Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A (SV2A) with a Robust and One-Step Radiosynthesis of a Highly Potent 18F-Labeled Ligand ([18F]UCB-H). *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (19), 8955–8966.
- (34) Firnaeu, G.; Nahmias, C.; Garnett, S. The Preparation of [18F]5-Fluoro-DOPA with Reactor-Produced Fluorine-18. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1973**, *24* (3), 182–184.
- (35) Garnett, E. S.; Firnaeu, G.; Nahmias, C. Dopamine Visualized in the Basal Ganglia of Living Man. *Nature* **1983**, *305* (5930), 137–138.
- (36) de Vries, E. F. J.; Luurtsema, G.; Brüssermann, M.; Elsinga, P. H.; Vaalburg, W. Fully Automated Synthesis Module for the High Yield One-Pot Preparation of 6-[18F]fluoro-L-DOPA. *Appl. Radiat. Isot.* **1999**, *51* (4), 389–394.

- (37) Dolle, F.; Demphel, S.; Hinnen, F.; Fournier, D.; Vaufrey, F.; Crouzel, C. 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by Radiofluorodestannylation: A Short and Simple Synthesis of a New Labelling Precursor. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1997**, *41* (2), 105–114.
- (38) Namavari, M.; Bishop, A.; Satyamurthy, N.; Bida, G.; Barrio, J. R. Regioselective Radiofluorodestannylation with [¹⁸F]F₂ and [¹⁸F]CH₃COOF: A High Yield Synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-Dopa. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1992**, *43* (8), 989–996.
- (39) Adam, M. J.; Jivan, S. Synthesis and Purification of L-6-[¹⁸F]fluorodopa. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1988**, *39* (12), 1203–1206.
- (40) Alauddin, M. M.; Fissekis, J. D.; Conti, P. S. Synthesis of [¹⁸F]-Labeled Adenosine Analogues as Potential PET Imaging Agents. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46* (9), 805–814.
- (41) Alauddin, M. M.; Conti, P. S. Synthesis and Preliminary Evaluation of 9-(4-[¹⁸F]-Fluoro-3-Hydroxymethylbutyl)Guanine ([¹⁸F]FHBG): A New Potential Imaging Agent for Viral Infection and Gene Therapy Using PET. *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25* (3), 175–180.
- (42) Machulla, H.-J.; Blocher, A.; Kuntzsch, M.; Piert, M.; Wei, R.; Grierson, J. R. Simplified Labeling Approach for Synthesizing 3'-Deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT). *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2000**, *243* (3), 843–846.
- (43) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. Labeling Proteins with Fluorine-18 Using N-Succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* **1992**, *19* (3), 275–281.
- (44) Marik, J.; Sutcliffe, J. L. Fully Automated Preparation of N.c.a. 4-[¹⁸F]fluorobenzoic Acid and N-Succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate Using a Siemens/CTI Chemistry Process Control Unit (CPCU). *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65* (2), 199–203.
- (45) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. Synthesis of N-Succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate, an Agent for Labeling Proteins and Peptides with ¹⁸F. *Nat. Protoc.* **2006**, *1* (4), 1655–1661.
- (46) Wüst, F.; Hultsch, C.; Bergmann, R.; Johannsen, B.; Henle, T. Radiolabelling of Isopeptide Nε-(γ-Glutamyl)-L-Lysine by Conjugation with N-Succinimidyl-4-[¹⁸F]fluorobenzoate. *Appl. Radiat. Isot.* **2003**, *59* (1), 43–48.
- (47) Glaser, M.; Årstad, E.; Luthra, S. K.; Robins, E. G. Two-Step Radiosynthesis of [¹⁸F]N-Succinimidyl-4-Fluorobenzoate ([¹⁸F]SFB). *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2009**, *52* (8), 327–330.
- (48) Azarian, V.; Gangloff, A.; Seimbille, Y.; Delaloye, S.; Czernin, J.; Phelps, M. E.; Silverman, D. H. S. Synthesis and Liposome Encapsulation of a Novel ¹⁸F-Conjugate of ω-Conotoxin GVIA for the Potential Imaging of N-Type Ca²⁺ Channels in the Brain by Positron Emission Tomography. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2006**, *49* (3), 269–283.
- (49) Chen, X.; Park, R.; Shahinian, A. H.; Tohme, M.; Khankaldyyan, V.; Bozorgzadeh, M. H.; Bading, J. R.; Moats, R.; Laug, W. E.; Conti, P. S. ¹⁸F-Labeled RGD Peptide: Initial Evaluation for Imaging Brain Tumor Angiogenesis. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31* (2), 179–189.
- (50) Grierson, J. R.; Yagle, K. J.; Eary, J. F.; Tait, J. F.; Gibson, D. F.; Lewellen, B.; Link, J. M.; Krohn, K. A. Production of [¹⁸F]Fluoroannexin for Imaging Apoptosis with PET. *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15* (2), 373–379.
- (51) Guenther, K. J.; Yoganathan, S.; Garofalo, R.; Kawabata, T.; Strack, T.; Labiris, R.; Dolovich, M.; Chirakal, R.; Valliant, J. F. Synthesis and in Vitro Evaluation of ¹⁸F- and ¹⁹F-Labeled Insulin: A New Radiotracer for PET-Based Molecular Imaging Studies. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (4), 1466–1474.
- (52) Kiesewetter, D. O.; Jagoda, E. M.; Kao, C.-H. K.; Ma, Y.; Ravasi, L.; Shimoji, K.; Szajek, L. P.; Eckelman, W. C. Fluoro-, Bromo-, and Iodopaclitaxel Derivatives: Synthesis and Biological Evaluation. *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30* (1), 11–24.

- (53) Lang, L.; Jagoda, E.; Schmall, B.; Vuong, B.-K.; Adams, H. R.; Nelson, D. L.; Carson, R. E.; Eckelman, W. C. Development of Fluorine-18-Labeled 5-HT_{1A} Antagonists. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (9), 1576–1586.
- (54) Zhang, X.; Cai, W.; Cao, F.; Schreibmann, E.; Wu, Y.; Wu, J. C.; Xing, L.; Chen, X. 18F-Labeled Bombesin Analogs for Targeting GRP Receptor-Expressing Prostate Cancer - ProQuest. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47* (3), 492–501.
- (55) Block, D.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G. N.C.A. 18F-Fluoroacylation via Fluorocarboxylic Acid Esters. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1987**, *25* (2), 185–200.
- (56) Shai, Y.; Kirk, K. L.; Channing, M. A.; Dunn, B. B.; Lesniak, M. A.; Eastman, R. C.; Finn, R. D.; Roth, J.; Jacobson, K. A. Fluorine-18 Labeled Insulin: A Prosthetic Group Methodology for Incorporation of a Positron Emitter into Peptides and Proteins. *Biochemistry (Mosc.)* **1989**, *28* (11), 4801–4806.
- (57) Shiue, C.-Y.; Wolf, A. P.; Hainfeld, J. F. Synthesis of 18F-Labelled N-(P-[18F]fluorophenyl)maleimide and Its Derivatives for Labelling Monoclonal Antibody with 18F. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1989**, *26* (1–12), 287–289.
- (58) de Bruin, B.; Kuhnast, B.; Hinnen, F.; Yaouancq, L.; Amessou, M.; Johannes, L.; Samson, A.; Boisgard, R.; Tavitian, B.; Dollé, F. 1-[3-(2-[18F]Fluoropyridin-3-Yloxy)propyl]pyrrole-2,5-Dione: Design, Synthesis, and Radiosynthesis of a New [18F]Fluoropyridine-Based Maleimide Reagent for the Labeling of Peptides and Proteins. *Bioconjug. Chem.* **2005**, *16* (2), 406–420.
- (59) Herman, L. W.; Fischman, A. J.; Tompkins, R. G.; Hanson, R. N.; Byon, C.; Strauss, H. W.; Elmaleh, D. R. The Use of Pentafluorophenyl Derivatives for the 18F Labelling of Proteins. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, *21* (7), 1005–1010.
- (60) Chang, Y. S.; Jeong, J. M.; Lee, Y.-S.; Kim, H. W.; Rai, G. B.; Lee, S. J.; Lee, D. S.; Chung, J.-K.; Lee, M. C. Preparation of 18F-Human Serum Albumin: A Simple and Efficient Protein Labeling Method with 18F Using a Hydrazone-Formation Method. *Bioconjug. Chem.* **2005**, *16* (5), 1329–1333.
- (61) Poethko, T.; Thumshirn, G.; Hersel, U.; Schottelius, M.; Henriksen, G.; Herz, M.; Haubner, R.; Kessler, H.; Schwaiger, M.; Wester, H.-J. Breakthrough in 18F-Labeling of Peptides? *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, S1–S403.
- (62) Poethko, T.; Schottelius, M.; Thumshirn, G.; Hersel, U.; Herz, M.; Henriksen, G.; Kessler, H.; Schwaiger, M.; Wester, H.-J. Two-Step Methodology for High-Yield Routine Radiohalogenation of Peptides: (18)F-Labeled RGD and Octreotide Analogs. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45* (5), 892–902.
- (63) Glaser, M.; Morrison, M.; Solbakken, M.; Arukwe, J.; Karlsen, H.; Wiggen, U.; Champion, S.; Kindberg, G. M.; Cuthbertson, A. Radiosynthesis and Biodistribution of Cyclic RGD Peptides Conjugated with Novel [18F]Fluorinated Aldehyde-Containing Prosthetic Groups. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19* (4), 951–957.
- (64) Cheng, Z.; Padilla de Jesus, O.; Namavari, M.; De, A.; Levi, J.; Webster, J. M.; Zhang, R.; Lee, B.; Syud, F. A.; Gambhir, S. S. Small-Animal PET Imaging of Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Expression with Site-Specific 18F-Labeled Protein Scaffold Molecules. *J. Nucl. Med.* **2008**, *49* (5), 804–813.
- (65) Namavari, M.; Padilla de Jesus, O.; Cheng, Z.; De, A.; Kovacs, E.; Levi, J.; Zhang, R.; Hoerner, J. K.; Grade, H.; Syud, F. A.; et al. Direct Site-Specific Radiolabeling of an Affibody Protein with 4-[18F]Fluorobenzaldehyde via Oxime Chemistry. *Mol. Imaging Biol.* **2008**, *10* (4), 177–181.

- (66) Morris, O.; Gregory, J.; Kadirvel, M.; Henderson, F.; Blykers, A.; McMahon, A.; Taylor, M.; Allsop, D.; Allan, S.; Grigg, J.; et al. Development & Automation of a Novel [18F]F Prosthetic Group, 2-[18F]-Fluoro-3-Pyridinecarboxaldehyde, and Its Application to an Amino(oxy)-Functionalised A β Peptide. *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *116*, 120–127.
- (67) Marik, J.; Sutcliffe, J. L. Click for PET: Rapid Preparation of [18F]fluoropeptides Using Cu Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (37), 6681–6684.
- (68) Glaser, M.; Årstad, E. “Click Labeling” with 2-[18F]Fluoroethylazide for Positron Emission Tomography. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18* (3), 989–993.
- (69) Schirmacher, R.; Wängler, B.; Bailey, J.; Bernard-Gauthier, V.; Schirmacher, E.; Wängler, C. Small Prosthetic Groups in 18F-Radiochemistry: Useful Auxiliaries for the Design of 18F-PET Tracers. *Semin. Nucl. Med.* **2017**, *47* (5), 474–492.
- (70) Maschauer, S.; Einsiedel, J.; Haubner, R.; Hocke, C.; Ocker, M.; Hübner, H.; Kuwert, T.; Gmeiner, P.; Prante, O. Labeling and Glycosylation of Peptides Using Click Chemistry: A General Approach to 18F-Glycopeptides as Effective Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (5), 976–979.
- (71) Collet, C.; Maskali, F.; Clément, A.; Chrétien, F.; Poussier, S.; Karcher, G.; Marie, P.-Y.; Chapleur, Y.; Lamandé-Langle, S. Development of 6-[18F]fluoro-Carbohydrate-Based Prosthetic Groups and Their Conjugation to Peptides via Click Chemistry. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2016**, *59* (2), 54–62.
- (72) Thonon, D.; Kech, C.; Paris, J.; Lemaire, C.; Luxen, A. New Strategy for the Preparation of Clickable Peptides and Labeling with 1-(Azidomethyl)-4-[18F]-Fluorobenzene for PET. *Bioconjug. Chem.* **2009**, *20* (4), 817–823.
- (73) Tietze, L. F.; Schmuck, K. SiFA Azide: A New Building Block for PET Imaging Using Click Chemistry. *Synlett* **2011**, *2011* (12), 1697–1700.
- (74) Inkster, J. A. H.; Guérin, B.; Ruth, T. J.; Adam, M. J. Radiosynthesis and Bioconjugation of [18F]FPy5yne, a Prosthetic Group for the 18F Labeling of Bioactive Peptides. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2008**, *51* (14), 444–452.
- (75) Daumar, P.; Wanger-Baumann, C. A.; Pillarsetty, N.; Fabrizio, L.; Carlin, S. D.; Andreev, O. A.; Reshetnyak, Y. K.; Lewis, J. S. Efficient 18F-Labeling of Large 37-Amino-Acid pHILIP Peptide Analogues and Their Biological Evaluation. *Bioconjug. Chem.* **2012**, *23* (8), 1557–1566.
- (76) Ramenda, T.; Kniess, T.; Bergmann, R.; Steinbach, J.; Wuest, F. Radiolabelling of Proteins with Fluorine-18 via Click Chemistry. *Chem. Commun.* **2009**, *0* (48), 7521–7523.
- (77) Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Radtke, M. A.; Lau, J.; Pan, J.; Dias, G. M.; Yapp, D.; Lin, K.-S.; Bénard, F.; Perrin, D. M. An Organotrifluoroborate for Broadly Applicable One-Step 18F-Labeling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11876–11880.
- (78) Becaude, J.; Mu, L.; Karamkam, M.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Lehmann, L.; Borkowski, S.; Berndorff, D.; et al. Direct One-Step 18F-Labeling of Peptides via Nucleophilic Aromatic Substitution. *Bioconjug. Chem.* **2009**, *20* (12), 2254–2261.
- (79) Jacobson, O.; Zhu, L.; Ma, Y.; Weiss, I. D.; Sun, X.; Niu, G.; Kiesewetter, D. O.; Chen, X. Rapid and Simple One-Step F-18 Labeling of Peptides. *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22* (3), 422–428.
- (80) O’Hagan, D.; Deng, H. Enzymatic Fluorination and Biotechnological Developments of the Fluorinase. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 634–649.
- (81) Martarello, L.; Schaffrath, C.; Deng, H.; Gee, A. D.; Lockhart, A.; O’Hagan, D. The First Enzymatic Method for C–18F Bond Formation: The Synthesis of 5’-[18F]-Fluoro-5’-

- Deoxyadenosine for Imaging with PET. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46* (13), 1181–1189.
- (82) Thompson, S.; Zhang, Q.; Onega, M.; McMahon, S.; Fleming, I.; Ashworth, S.; Naismith, J. H.; Passchier, J.; O'Hagan, D. A Localized Tolerance in the Substrate Specificity of the Fluorinase Enzyme Enables "Last-Step" ¹⁸F Fluorination of a RGD Peptide under Ambient Aqueous Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (34), 8913–8918.
- (83) Deng, H.; Cobb, S. L.; Gee, A. D.; Lockhart, A.; Martarello, L.; McGlinchey, R. P.; O'Hagan, D.; Onega, M. Fluorinase Mediated C–¹⁸F Bond Formation, an Enzymatic Tool for PET Labelling. *Chem. Commun.* **2006**, *0* (6), 652–654.
- (84) Zhang, Q.; Dall'Angelo, S.; Fleming, I. N.; Schweiger, L. F.; Zanda, M.; O'Hagan, D. Last-Step Enzymatic [¹⁸F]-Fluorination of Cysteine-Tethered RGD Peptides Using Modified Barbas Linkers. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (31), 10998–11004.
- (85) Ting, R.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Arylfluoroborates and Alkylfluorosilicates as Potential PET Imaging Agents: High-Yielding Aqueous Biomolecular ¹⁸F-Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (38), 13094–13095.
- (86) Li, Y.; Asadi, A.; Perrin, D. M. Hydrolytic Stability of Nitrogenous-Heteroaryltrifluoroborates under Aqueous Conditions at near Neutral pH. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130* (4), 377–382.
- (87) Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Li, Y.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Substituent Effects on Aryltrifluoroborate Solvolysis in Water: Implications for Suzuki–Miyaura Coupling and the Design of Stable ¹⁸F-Labeled Aryltrifluoroborates for Use in PET Imaging. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (12), 4662–4670.
- (88) Liu, Z.; Chao, D.; Li, Y.; Ting, R.; Oh, J.; Perrin, D. M. From Minutes to Years: Predicting Organotrifluoroborate Solvolysis Rates. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (10), 3924–3928.
- (89) Ting, R.; Harwig, C.; auf dem Keller, U.; McCormick, S.; Austin, P.; Overall, C. M.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Toward [¹⁸F]-Labeled Aryltrifluoroborate Radiotracers: In Vivo Positron Emission Tomography Imaging of Stable Aryltrifluoroborate Clearance in Mice. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (36), 12045–12055.
- (90) Keller, U. auf dem; Bellac, C. L.; Li, Y.; Lou, Y.; Lange, P. F.; Ting, R.; Harwig, C.; Kappelhoff, R.; Dedhar, S.; Adam, M. J.; et al. Novel MMP Inhibitor [¹⁸F]-Marimastat-Aryltrifluoroborate as a Probe for in Vivo PET Imaging in Cancer. *Cancer Res.* **2010**, *70* (19), 7562–7569.
- (91) Liu, Z.; Li, Y.; Lozada, J.; Wong, M. Q.; Greene, J.; Lin, K.-S.; Yapp, D.; Perrin, D. M. Kit-like ¹⁸F-Labeling of RGD-¹⁹F-Aryltrifluoroborate in High Yield and at Extraordinarily High Specific Activity with Preliminary in Vivo Tumor Imaging. *Nucl. Med. Biol.* **2013**, *40* (6), 841–849.
- (92) Liu, Z.; Li, Y.; Lozada, J.; Pan, J.; Lin, K.-S.; Schaffer, P.; Perrin, D. M. Rapid, One-Step, High Yielding ¹⁸F-Labeling of an Aryltrifluoroborate Bioconjugate by Isotope Exchange at Very High Specific Activity. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2012**, *55* (14), 491–496.
- (93) Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Bénard, F.; Pan, J.; Lin, K.-S.; Perrin, D. M. Preclinical Evaluation of a High-Affinity ¹⁸F-Trifluoroborate Octreotate Derivative for Somatostatin Receptor Imaging. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2014**, *55* (9), 1499–1505.
- (94) Nunes, P. S. G.; Zhang, Z.; Kuo, H.-T.; Zhang, C.; Rousseau, J.; Rousseau, E.; Lau, J.; Kwon, D.; Carvalho, I.; Bénard, F.; et al. Synthesis and Evaluation of an ¹⁸F-Labeled Trifluoroborate Derivative of 2-Nitroimidazole for Imaging Tumor Hypoxia with Positron Emission Tomography. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2018**, *61* (4), 370–379.

- (95) Liu, G.; Wang, W.; Lin, J.; Li, K.; Lv, G.; Zhao, X.; Wang, S.; Luo, S.; Qiu, L. Kit-like ^{18}F -Labeling of an Estradiol Derivative as a Potential PET Imaging Agent for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2017**, *312* (3), 599–607.
- (96) Liu, Z.; Radtke, M. A.; Wong, M. Q.; Lin, K.-S.; Yapp, D. T.; Perrin, D. M. Dual Mode Fluorescent ^{18}F -PET Tracers: Efficient Modular Synthesis of Rhodamine-[cRGD] $_2$ -[^{18}F]-Organotrifluoroborate, Rapid, and High Yielding One-Step ^{18}F -Labeling at High Specific Activity, and Correlated in Vivo PET Imaging and Ex Vivo Fluorescence. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25* (11), 1951–1962.
- (97) Li, Z.; Chansaenpak, K.; Liu, S.; Wade, C. R.; Conti, P. S.; Gabbai, F. P. Harvesting ^{18}F -Fluoride Ions in Water via Direct ^{18}F – ^{19}F Isotopic Exchange: Radiofluorination of Zwitterionic Aryltrifluoroborates and in Vivo Stability Studies. *MedChemComm* **2012**, *3* (10), 1305–1308.
- (98) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Liu, S.; Wu, Z.; Yuan, H.; Conti, P. S.; Li, Z.; Gabbai, F. P. Synthesis and in Vivo Stability Studies of [^{18}F]-Zwitterionic Phosphonium Aryltrifluoroborate/Indomethacin Conjugates. *RSC Adv.* **2016**, *6* (28), 23126–23133.
- (99) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wu, Z.; Zaman, R.; Li, Z.; Gabbai, F. P. [^{18}F]-NHC-BF $_3$ Adducts as Water Stable Radio-Prosthetic Groups for PET Imaging. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (62), 12439–12442.
- (100) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wang, H.; Giglio, B. C.; Gabbai, F. P.; Wu, Z.; Li, Z. Preparation of [^{18}F]-NHC-BF $_3$ Conjugates and Their Applications in PET Imaging. *RSC Adv.* **2017**, *7* (29), 17748–17751.
- (101) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. A Novel Method of ^{18}F Radiolabeling for PET. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2009**, *50* (6), 991–998.
- (102) Laverman, P.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Eek, A.; Joosten, L.; Oyen, W. J.; Goldenberg, D. M.; Boerman, O. C. A Novel Facile Method of Labeling Octreotide with ^{18}F -Fluorine. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2010**, *51* (3), 454–461.
- (103) McBride, W. J.; D'Souza, C. A.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; Rossi, E. A.; Chang, C.-H.; Goldenberg, D. M. Improved ^{18}F Labeling of Peptides with a Fluoride-Aluminum-Chelate Complex. *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21* (7), 1331–1340.
- (104) D'Souza, C. A.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Todaro, L. J.; Goldenberg, D. M. High-Yielding Aqueous ^{18}F -Labeling of Peptides via Al ^{18}F Chelation. *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22* (9), 1793–1803.
- (105) Chen, Q.; Meng, X.; McQuade, P.; Rubins, D.; Lin, S.-A.; Zeng, Z.; Haley, H.; Miller, P.; González Trotter, D.; Low, P. S. Folate-PEG-NOTA-Al ^{18}F : A New Folate Based Radiotracer for PET Imaging of Folate Receptor-Positive Tumors. *Mol. Pharm.* **2017**, *14* (12), 4353–4361.
- (106) Kumar, K.; Ghosh, A. ^{18}F -AlF Labeled Peptide and Protein Conjugates as Positron Emission Tomography Imaging Pharmaceuticals. *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29* (4), 953–975.
- (107) Bernard-Gauthier, V.; Wängler, C.; Schirmacher, E.; Kostikov, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Schirmacher, R. ^{18}F -Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals. *BioMed Res. Int.* **2014**.
- (108) Rosenthal, M. S.; Bosch, A. L.; Nickles, R. J.; Gatley, S. J. Synthesis and Some Characteristics of No-Carrier Added [^{18}F]fluorotrimethylsilane. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, *36* (4), 318–319.
- (109) Schirmacher, R.; Bradtmöller, G.; Schirmacher, E.; Thews, O.; Tillmanns, J.; Siessmeier, T.; Buchholz, H. G.; Bartenstein, P.; Wängler, B.; Niemeyer, C. M.; et al. ^{18}F -

- Labeling of Peptides by Means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (36), 6047–6050.
- (110) Mu, L.; Höhne, A.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Cyr, J. E.; Dinkelborg, L.; Stellfeld, T.; Srinivasan, A.; Voigtmann, U.; et al. Silicon-Based Building Blocks for One-Step ¹⁸F-Radiolabeling of Peptides for PET Imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (26), 4922–4925.
- (111) Höhne, A.; Yu, L.; Mu, L.; Reiher, M.; Voigtmann, U.; Klar, U.; Graham, K.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M. Organofluorosilanes as Model Compounds for ¹⁸F-Labeled Silicon-Based PET Tracers and Their Hydrolytic Stability: Experimental Data and Theoretical Calculations (PET=Positron Emission Tomography). *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (15), 3736–3743.
- (112) Dialer, L. O.; Selivanova, S. V.; Müller, C. J.; Müller, A.; Stellfeld, T.; Graham, K.; Dinkelborg, L. M.; Krämer, S. D.; Schibli, R.; Reiher, M.; et al. Studies toward the Development of New Silicon-Containing Building Blocks for the Direct ¹⁸F-Labeling of Peptides. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (19), 7552–7563.
- (113) Höhne, A.; Mu, L.; Honer, M.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Borkowski, S.; Berndorff, D.; Klar, U.; et al. Synthesis, ¹⁸F-Labeling, and in Vitro and in Vivo Studies of Bombesin Peptides Modified with Silicon-Based Building Blocks. *Bioconj. Chem.* **2008**, *19* (9), 1871–1879.
- (114) Schulz, J.; Vimont, D.; Bordenave, T.; James, D.; Escudier, J.-M.; Allard, M.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E. Silicon-Based Chemistry: An Original and Efficient One-Step Approach to [¹⁸F]-Nucleosides and [¹⁸F]-Oligonucleotides for PET Imaging. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (11), 3096–3100.
- (115) Balentova, E.; Collet, C.; Lamandé-Langle, S.; Chrétien, F.; Thonon, D.; Aerts, J.; Lemaire, C.; Luxen, A.; Chapleur, Y. Synthesis and Hydrolytic Stability of Novel 3-[¹⁸F]fluoroethoxybis(1-Methylethyl)silyl]propanamine-Based Prosthetic Groups. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132* (4), 250–257.
- (116) Amigues, E.; Schulz, J.; Szlosek-Pinaud, M.; Fernandez, P.; Silvente-Poirot, S.; Brillouet, S.; Courbon, F.; Fouquet, E. [¹⁸F]Si-RiboRGD: From Design and Synthesis to the Imaging of $\alpha\beta 3$ Integrins in Melanoma Tumors. *ChemPlusChem* **2012**, *77* (5), 345–349.
- (117) Kim, S. H.; Carroll, V. M.; Zhou, D.; Dence, C. S.; Katzenellenbogen, J. A. Beyond Conventional Silyl Acetates: Strategies for One-Step F-18 Fluoride Incorporation into Aryl Silanes under Aqueous and Organic Labeling Conditions to Produce a Useful Prosthetic Compound and Label Unprotected Complex Molecules. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, S157–S157.
- (118) Glaser, M.; Iveson, P.; Hoppmann, S.; Indrevoll, B.; Wilson, A.; Arukwe, J.; Danikas, A.; Bhalla, R.; Hiscock, D. Three Methods for ¹⁸F Labeling of the HER2-Binding Affibody Molecule Z(HER2:2891) Including Preclinical Assessment. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2013**, *54* (11), 1981–1988.
- (119) Al-huniti, M. H.; Lu, S.; Pike, V. W.; Lepore, S. D. Enhanced Nucleophilic Fluorination and Radiofluorination of Organosilanes Appended with Potassium-Chelating Leaving Groups. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *158*, 48–52.
- (120) Hazari, P. P.; Schulz, J.; Vimont, D.; Chadha, N.; Allard, M.; Szlosek-Pinaud, M.; Fouquet, E.; Mishra, A. K. A New SiF–Dipropargyl Glycerol Scaffold as a Versatile Prosthetic Group to Design Dimeric Radioligands: Synthesis of the [¹⁸F]BMPPSiF Tracer to Image Serotonin Receptors. *ChemMedChem* **2014**, *9* (2), 337–349.

- (121) Jana, S.; Al-huniti, M. H.; Yang, B. Y.; Lu, S.; Pike, V. W.; Lepore, S. D. Crown Ether Nucleophilic Catalysts (CENCs): Agents for Enhanced Silicon Radiofluorination. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (5), 2329–2335.
- (122) Schirmacher, E.; Wängler, B.; Cypriak, M.; Bradtmöller, G.; Schäfer, M.; Eisenhut, M.; Jurkschat, K.; Schirmacher, R. Synthesis of P-(Di-Tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzaldehyde ([¹⁸F]SiFA-A) with High Specific Activity by Isotopic Exchange: A Convenient Labeling Synthon for the ¹⁸F-Labeling of N-Amino-Oxy Derivatized Peptides. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18* (6), 2085–2089.
- (123) Iovkova, L.; Wängler, B.; Schirmacher, E.; Schirmacher, R.; Quandt, G.; Boening, G.; Schürmann, M.; Jurkschat, K. Para-Functionalized Aryl-Di-Tert-Butylfluorosilanes as Potential Labeling Synthons for ¹⁸F Radiopharmaceuticals. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (9), 2140–2147.
- (124) Wängler, B.; Quandt, G.; Iovkova, L.; Schirmacher, E.; Wängler, C.; Boening, G.; Hacker, M.; Schmoeckel, M.; Jurkschat, K.; Bartenstein, P.; et al. Kit-Like ¹⁸F-Labeling of Proteins: Synthesis of 4-(Di-Tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzenethiol (Si[¹⁸F]FA-SH) Labeled Rat Serum Albumin for Blood Pool Imaging with PET. *Bioconjug. Chem.* **2009**, *20* (2), 317–321.
- (125) Kostikov, A. P.; Iovkova, L.; Chin, J.; Schirmacher, E.; Wängler, B.; Wängler, C.; Jurkschat, K.; Cosa, G.; Schirmacher, R. N-(4-(Di-Tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzyl)-2-Hydroxy-N,N-Dimethylethylammonium Bromide ([¹⁸F]SiFAN+Br⁻): A Novel Lead Compound for the Development of Hydrophilic SiFA-Based Prosthetic Groups for ¹⁸F-Labeling. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132* (1), 27–34.
- (126) Iovkova-Berends, L.; Wängler, C.; Zöller, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T.; Rensch, C.; Bartenstein, P.; Kostikov, A.; Schirmacher, R.; Jurkschat, K.; et al. T-Bu₂SiF-Derivatized D₂-Receptor Ligands: The First SiFA-Containing Small Molecule Radiotracers for Target-Specific PET-Imaging. *Molecules* **2011**, *16* (9), 7458–7479.
- (127) Iovkova, L.; Könnig, D.; Wängler, B.; Schirmacher, R.; Schoof, S.; Arndt, H.-D.; Jurkschat, K. SiFA-Modified Phenylalanine: A Key Compound for the Efficient Synthesis of ¹⁸F-Labelled Peptides. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, No. 14, 2238–2246.
- (128) Kostikov, A. P.; Chin, J.; Orchowski, K.; Schirmacher, E.; Niedermoser, S.; Jurkschat, K.; Iovkova-Berends, L.; Wängler, C.; Wängler, B.; Schirmacher, R. Synthesis of [¹⁸F]SiFB: A Prosthetic Group for Direct Protein Radiolabeling for Application in Positron Emission Tomography. *Nat. Protoc.* **2012**, *7* (11), 1956–1963.
- (129) Kostikov, A. P.; Chin, J.; Orchowski, K.; Niedermoser, S.; Kovacevic, M. M.; Aliaga, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Wängler, C.; Wester, H.-J.; et al. Oxalic Acid Supported Si–¹⁸F-Radiofluorination: One-Step Radiosynthesis of N-Succinimidyl 3-(Di-Tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzoate ([¹⁸F]SiFB) for Protein Labeling. *Bioconjug. Chem.* **2012**, *23* (1), 106–114.
- (130) Wängler, B.; Kostikov, A. P.; Niedermoser, S.; Chin, J.; Orchowski, K.; Schirmacher, E.; Iovkova-Berends, L.; Jurkschat, K.; Wängler, C.; Schirmacher, R. Protein Labeling with the Labeling Precursor [¹⁸F]SiFA-SH for Positron Emission Tomography. *Nat. Protoc.* **2012**, *7* (11), 1964–1969.
- (131) Wängler, C.; Niedermoser, S.; Chin, J.; Orchowski, K.; Schirmacher, E.; Jurkschat, K.; Iovkova-Berends, L.; Kostikov, A. P.; Schirmacher, R.; Wängler, B. One-Step ¹⁸F-Labeling of Peptides for Positron Emission Tomography Imaging Using the SiFA Methodology. *Nat. Protoc.* **2012**, *7* (11), 1946–1955.

- (132) Lindner, S.; Michler, C.; Leidner, S.; Rensch, C.; Wängler, C.; Schirmmacher, R.; Bartenstein, P.; Wängler, B. Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25* (4), 738–749.
- (133) Zhu, J.; Li, S.; Wängler, C.; Wängler, B.; Lennox, R. B.; Schirmmacher, R. Synthesis of 3-Chloro-6-((4-(Di-Tert-butyl[18F]fluorosilyl)-Benzyl)oxy)-1,2,4,5-Tetrazine ([18F]SiFA-OTz) for Rapid Tetrazine-Based 18F-Radiolabeling. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (62), 12415–12418.
- (134) Niedermoser, S.; Chin, J.; Wangler, C.; Kostikov, A.; Bernard-Gauthier, V.; Vogler, N.; Soucy, J.-P.; McEwan, A. J.; Schirmmacher, R.; Wangler, B. In Vivo Evaluation of 18F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for 68Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (7), 1100–1105.
- (135) Litau, S.; Niedermoser, S.; Vogler, N.; Roscher, M.; Schirmmacher, R.; Fricker, G.; Wängler, B.; Wängler, C. Next Generation of SiFAlin-Based TATE Derivatives for PET Imaging of SSTR-Positive Tumors: Influence of Molecular Design on In Vitro SSTR Binding and In Vivo Pharmacokinetics. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26* (12), 2350–2359.
- (136) Bernard-Gauthier, V.; Bailey, J. J.; Liu, Z.; Wängler, B.; Wängler, C.; Jurkschat, K.; Perrin, D. M.; Schirmmacher, R. From Unorthodox to Established: The Current Status of 18F-Trifluoroborate- and 18F-SiFA-Based Radiopharmaceuticals in PET Nuclear Imaging. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (2), 267–279.
- (137) Bernard-Gauthier, V.; Lepage, M. L.; Waengler, B.; Bailey, J. J.; Liang, S. H.; Perrin, D. M.; Vasdev, N.; Schirmmacher, R. Recent Advances in 18F Radiochemistry: A Focus on B-18F, Si-18F, Al-18F, and C-18F Radiofluorination via Spirocyclic Iodonium Ylides. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59* (4), 568–572.
- (138) Berke, S.; Kampmann, A.-L.; Wuest, M.; Bailey, J. J.; Glowacki, B.; Wuest, F.; Jurkschat, K.; Weberskirch, R.; Schirmmacher, R. 18F-Radiolabeling and In Vivo Analysis of SiFA-Derivatized Polymeric Core–Shell Nanoparticles. *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29* (1), 89–95.
- (139) Wängler, C.; Waser, B.; Alke, A.; Iovkova, L.; Buchholz, H.-G.; Niedermoser, S.; Jurkschat, K.; Fottner, C.; Bartenstein, P.; Schirmmacher, R.; et al. One-Step 18F-Labeling of Carbohydrate-Conjugated Octreotate-Derivatives Containing a Silicon-Fluoride-Acceptor (SiFA): In Vitro and in Vivo Evaluation as Tumor Imaging Agents for Positron Emission Tomography (PET). *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21* (12), 2289–2296.
- (140) Perrin, D. M. [18F]-Organotrifluoroborates as Radioprosthetic Groups for PET Imaging: From Design Principles to Preclinical Applications. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (7), 1333–1343.
- (141) Lappin, G.; Temple, S. *Radiotracers in Drug Development*, CRC Press.; 2006.
- (142) Chitneni, S. K.; Serdons, K.; Evens, N.; Fonge, H.; Celen, S.; Deroose, C. M.; Debyser, Z.; Mortelmans, L.; Verbruggen, A. M.; Bormans, G. M. Efficient Purification and Metabolite Analysis of Radiotracers Using High-Performance Liquid Chromatography and on-Line Solid-Phase Extraction. *J. Chromatogr. A* **2008**, *1189* (1), 323–331.
- (143) Bejot, R.; Fowler, T.; Carroll, L.; Boldon, S.; Moore, J. E.; Declerck, J.; Gouverneur, V. Fluorous Synthesis of 18F Radiotracers with the [18F]Fluoride Ion: Nucleophilic Fluorination as the Detagging Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 586–589.
- (144) Fujinaga, M.; Ohkubo, T.; Yamasaki, T.; Zhang, Y.; Mori, W.; Hanyu, M.; Kumata, K.; Hatori, A.; Xie, L.; Nengaki, N.; et al. Automated Synthesis of (Rac)-, (R)-, and (S)-

- [18F]Epifluorohydrin and Their Application for Developing PET Radiotracers Containing a 3-[18F]Fluoro-2-Hydroxypropyl Moiety. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1–10.
- (145) Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (14), 2149–2154.
- (146) Epple, R.; Kudirka, R.; Greenberg, W. A. Solid-Phase Synthesis of Nucleoside Analogues. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (3), 292–310.
- (147) Toorongian, S. A.; Mulholland, G. K.; Jewett, D. M.; Bachelor, M. A.; Kilbourn, M. R. Routine Production of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-Glucose by Direct Nucleophilic Exchange on a Quaternary 4-Aminopyridinium Resin. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* **1990**, *17* (3), 273–279.
- (148) Mulholland, G. K.; Mangner, T. J.; Jewett, D. M.; Kilbourn, M. R. Polymer-Supported Nucleophilic Radiolabeling Reactions with [18F]fluoride and [11C]cyanide Ion on Quaternary Ammonium Resins. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1989**, *26* (1–12), 378–380.
- (149) Ohsaki, K.; Endo, Y.; Yamazaki, S.; Tomoi, M.; Iwata, R. Polymer-Supported Catalysts for Efficient on-Column Preparation of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-Glucose. *Appl. Radiat. Isot.* **1998**, *49* (4), 373–378.
- (150) Mathiessen, B.; Zhuravlev, F. Automated Solid-Phase Radiofluorination Using Polymer-Supported Phosphazenes. *Molecules* **2013**, *18* (9), 10531–10547.
- (151) Szajek, L. P.; Channing, M. A.; Eckelman, W. C. Automated Synthesis of 6-[18F]fluoro-L-DOPA Using Modified Polystyrene Supports with Bound 6-Mercuric DOPA Precursors. *Appl. Radiat. Isot.* **1998**, *49* (7), 795–804.
- (152) Brown, L. J.; Ma, N.; Bouvet, D. R.; Champion, S.; Gibson, A. M.; Hu, Y.; Jackson, A.; Khan, I.; Millot, N.; Topley, A. C.; et al. Synthesis of the Positron-Emitting Radiotracer [18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose from Resin-Bound Perfluoroalkylsulfonates. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (3), 564–575.
- (153) Riss, P. J.; Kuschel, S.; Aigbirhio, F. I. No Carrier-Added Nucleophilic Aromatic Radiofluorination Using Solid Phase Supported Arenediazonium Sulfonates and 1-(Aryldiazenyl)piperazines. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (14), 1717–1719.
- (154) Topley, A. C.; Isoni, V.; Logothetis, T. A.; Wynn, D.; Wadsworth, H.; Gibson, A. M. R.; Khan, I.; Wells, N. J.; Perrio, C.; Brown, R. C. D. A Resin-Linker-Vector Approach to Radiopharmaceuticals Containing 18F: Application in the Synthesis of O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (5), 1720–1725.
- (155) Yasui, N.; Kim, S.-H.; Carroll, V. M.; Zhou, D.; Dence, C. S.; Katzenellenbogen, J. A. Bead-Supported Kit-like Preparation of [F-18]SiFB (([F-18]-Di(t-Butyl)silyl)benzoic Acid N-Hydroxylsuccinimidyl Ester) and Its Derivatives Greatly Simplifies Radiolabeling and Purification. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, S158–S158.
- (156) Yasui, N. I. Facile Preparation of Ortho-Fluorophenols from Non-Aromatic Precursors and Investigation of Applications to Fluorine-18 Labeling II. Resin-Supported Silyl Ester Precursors for Kit-like Radiolabeling with Fluorine-18, University of Illinois: Urbana, 2015.
- (157) Curtis, N. J.; Brown, R. S. An Easily Introduced and Removed Protecting Group for Imidazole Nitrogen: A Convenient Route to 2-Substituted Imidazoles. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (20), 4038–4040.
- (158) Chu, Y.; Deng, H.; Cheng, J.-P. An Acidity Scale of 1,3-Dialkylimidazolium Salts in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (20), 7790–7793.
- (159) Brown, R. S.; Slebocka-Tilk, H.; Buschek, J. M.; Ulan, J. G. Hydrolyses of 2-(Trimethylsilyl) N1-Heterocycles. Involvement of Zwitterions in the Hydrolysis of 2-(Trimethylsilyl)-N-Methylimidazole, 2-(Trimethylsilyl)pyridine, and 2-

- [(Trimethylsilyl)methyl]-N-Methylimidazole. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (20), 5979–5984.
- (160) Savelle, R.; Zawartka, W.; Leino, R. Iron-Catalyzed Chlorination of Silanes. *Organometallics* **2012**, *31* (8), 3199–3206.
- (161) Varaprath, S.; Stutts, D. H. Utility of Trichloroisocyanuric Acid in the Efficient Chlorination of Silicon Hydrides. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (10), 1892–1897.
- (162) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. Diisopropylsilyl Ditriflate and Di-Tert-Butylsilyl Ditriflate: New Reagents for the Protection of Diols. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (47), 4871–4874.
- (163) Gillard, J. W.; Fortin, R.; Grimm, E. L.; Maillard, M.; Tjepkema, M.; Bernstein, M. A.; Glaser, R. The Unsymmetrical Silaketal as a Neutral, Removable Tether for Effecting Intramolecular Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (9), 1145–1148.
- (164) Sigurdsson, S. T.; Hopkins, P. B.; Belani, J.; Ghosh, S.; Andreana, P. R. Di-T-Butylsilyl Bis(trifluoromethanesulfonate). In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; American Cancer Society, 2015; pp 1–27.
- (165) Tisseraud, M.; Schulz, J.; Vimont, D.; Berlande, M.; Fernandez, P.; Hermange, P.; Fouquet, E. Highly Hindered 2-(Aryl-Di-Tert-Butylsilyl)-N-Methyl-Imidazoles: A New Tool for the Aqueous ¹⁹F- and ¹⁸F-Fluorination of Biomolecule-Based Structures. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (40), 5098–5101.
- (166) Caron, S. *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*; Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques; 2011.
- (167) Someya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Silver-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Alkyl Bromides with Alkyl or Aryl Grignard Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (26), 3270–3272.
- (168) Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. Iron-Catalyzed Alkylations of Aromatic Grignard Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (23), 4364–4366.
- (169) Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S. A. Cross-Coupling of Alkyl Halides with Aryl or Alkyl Grignards Catalyzed by Dinuclear Ni(II) Complexes Containing Functionalized Tripodal Amine-Pyrazolyl Ligands. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (14), 5150–5158.
- (170) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. Potential Therapeutic Antioxidants That Combine the Radical Scavenging Ability of Myricetin and the Lipophilic Chain of Vitamin E to Effectively Inhibit Microsomal Lipid Peroxidation. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (9), 2079–2098.
- (171) Koch, S.; Schollmeyer, D.; Löwe, H.; Kunz, H. C-Glycosyl Amino Acids through Hydroboration–Cross-Coupling of Exo-Glycals and Their Application in Automated Solid-Phase Synthesis. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (22), 7020–7041.
- (172) Iglesias, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. A General Synthesis of Alkylpyridines. *Tetrahedron* **2001**, *57* (15), 3125–3130.
- (173) Qian, X.; Bergnes, G.; Newlander, K.; Fitch, D.; Dhanak, D. Certain Chemical Entities, Compositions, and Methods. WO2007056143 (A2), May 18, 2007.
- (174) Cornilleau, T.; Audrain, H.; Guillemet, A.; Hermange, P.; Fouquet, E. General Last-Step Labeling of Biomolecule-Based Substrates by [¹²C], [¹³C], and [¹¹C] Carbon Monoxide. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 354–357.
- (175) Cornilleau, T.; Simonsen, M.; Vang, M.; Taib-Maamar, N.; Dessolin, J.; Audrain, H.; Hermange, P.; Fouquet, E. Last-Step Pd-Mediated [¹¹C]CO Labeling of a Moxestrol-Conjugated O-Iodobenzyl Alcohol: From Model Experiments to in Vivo Positron Emission Tomography Studies. *Bioconjug. Chem.* **2017**, *28* (11), 2887–2894.

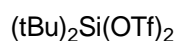
F. Partie expérimentale

General methods

All commercial materials were used without further purification, unless indicated. ^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded on BRUKER AVANCE I 300 Mhz (^1H : 300MHz, ^{13}C : 75.3MHz), BRUKER AVANCE II 400 Mhz (^1H : 400MHz, ^{13}C : 100.2 MHz) or BRUKER AVANCE III 600 Mhz (^1H : 600MHz, ^{13}C : 150.3 MHz) spectrometers. The chemical shifts for the NMR spectra are reported in ppm relative to the solvent residual peak¹. 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 doublet. 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. Analytical HPLC were performed on a Dionex Ultimate 3000 UHPLC with a diode array detector and analysed using the Chromeleon 7 software. Preparative HPLC were performed on a JASCO AS-1555 HPLC with a Jasco UV-2075 Plus detector. 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). Experiments under microwave irradiation were performed using a Biotage Initiator 2.5.

¹ 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

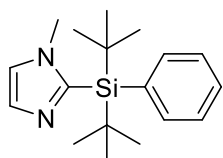
Di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (4) (MT2-219)



Under nitrogen, trifluoromethanesulfonic acid (2.85 mmol, 1.9 eq., 0.25 mL) was added on di-*tert*-butylchlorosilane (1.5 mmol, 268 mg). The reaction was stirred at 160°C for 2h. The crude was distilled under reduce pressure and the compound **4** was obtained in 6/3/1 mixture ((*t*Bu)₂Si(OTf)₂/(*t*Bu)₂SiClOTf/ (*t*Bu)₂SiHOTf).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.25 (s, (*t*Bu)₂Si(OTf)₂), 1.19 (s, (*t*Bu)₂SiClOTf), 1.12 (s, (*t*Bu)₂SiHOTf)

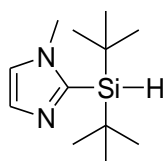
2-(Di-*tert*-butyl(phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazole (5) (MT1-153)



Under nitrogen, 1-methylimidazole (0.75 mmol, 61.6 mg) was dissolved in 1.75 mL of dry THF, and a *n*-Butyl lithium solution (1.6M in hexane, 0.825 mmol, 1.1eq., 0,51 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 10 min, di-*tert*-butylsilyl bis (trifluoromethanesulfonate) (1.125 mmol, 1.5 eq., 495.5 mg) and a phenyl lithium solution (1.9M in dibutyl ether, 1.5 mmol, 2 eq., 0.8 mL) were successively added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 16h at room temperature. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 90/10 ; R_f = 0.5) to give **5** (188.5 mg, 84%) as a yellow powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.63-7.60 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.16 (s, 18H) ; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 148.2, 136.3 (2C), 135.1, 130.5, 129.3, 127.7 (2C), 123.3, 36.8, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; ²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -5.90 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₁₈H₂₈N₂Si [M+H]⁺ 301.2094, found 301.2104 ; MP : (°C) 76-77

2-(Di-*tert*-butylsilyl)-1-methyl-1H-imidazole (13) (MT1-050)

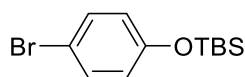


Under nitrogen, 1-methylimidazole (0.75 mmol, 61.6 mg) was dissolved in 1.75 mL of dry THF, a *n*-Butyllithium solution (1.6M in hexane, 0.825 mmol, 1.1eq., 0,51 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 15 min, di-*tert*-butylchlorosilane (1.125 mmol, 1.5 eq., 201.1 mg) was added. The reaction mixture was

warmed to room temperature and stirred for 72h at room temperature. To quench the reaction, water (20 mL) was added then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EA : 50/50) to give **10** (159 mg, 95%) as a brown powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.23 (d, 1H, J = 0.9Hz), 6.98 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 4.05 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.08 (s, 18H)

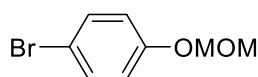
(4-Bromophenoxy) (tert-butyl) dimethylsilane (14) (MT1-080)



Under nitrogen, 4-bromophenol (20 mmol, 3.46 g) was dissolved in 20 mL of dry dichloromethane. A solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (22 mmol, 1.1 eq., 3.31 g) in dry DCM (5 mL) and imidazole (30 mmol, 1.5 eq., 2.04 g) were added at 0°C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 72h. To quench the reaction, water (60 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3x 50 mL). Then the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane : 100%, R_f = 0.8) to give **14** (5.69 g, 99%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.31 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.71 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 154.8, 132.4 (2C), 122.1 (2C), 113.7, 25.8 (3C), 18.4, -4.3 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 21.76 ppm ; **HRMS (EI⁺)** : C₁₂H₁₉BrOSi [M+H]⁺ calculated 286.03885, found 286.03993

1-Bromo-4-(methoxymethoxy) benzene (15) (MT1-009)

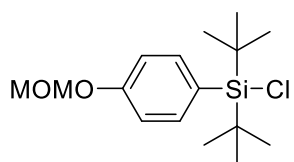


Under nitrogen, 4-bromophenol (10 mmol, 1,73g) was dissolved in 10 mL of dry dichloromethane. Chloromethyl methyl ether (11 mmol, 1.1 eq., 0.88 mg, 0.84 mL) and N, N-diisopropylethylamine (11 mmol, 1.1 eq., 1.42 g, 1.92 mL) were added at 0°C. Then the mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction

was quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (10 mL). The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic layer were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; Rf = 0.3) to give **15** (1,85 g, 86%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.38 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 5.14 (s, 2H), 3.46 (s, 3H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 156.4, 132.3 (2C), 118.2 (2C), 114.3, 94.5, 56.2 ; **HRMS (EI⁺)** : C₈H₉BrO₂ [M]⁺ calculated 215.97859, found 215.97850

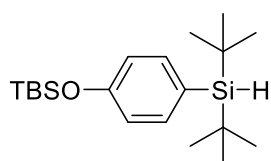
(4-(Methoxymethoxy)phenyl) di-tert-butylchlorosilane (16) (MT1-021)



Under nitrogen, **18** (0.5 mmol, 0.140 g) was dissolved in dry DCM (2 mL). TCCA (0.25 mmol, 0.5 eq., 61.2 mg) was added then a solution of hydrochloric acid (0.15 mmol, 0.3 eq., 2.5 M, 60 μL) was added in three times (3 min between each addition). The mixture was stirred at room temperature for 72h. To quench the reaction, a saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL) was added then the aqueous layer was extracted with DCM (3x 20 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 95/5 ; Rf (9/1) : 0.7) to give **16** (139 mg, 88%) as yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.67 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.10 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.6, 136.6 (2C), 125.2, 115.5 (2C), 94.3, 56.3, 28.2 (6C), 22.3 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 26.84 ppm ; **HRMS (FI⁺)** : C₁₆H₂₇ClO₂Si [M]⁺ calculated 314.14688, found 314.1473

(4-(tert-Butyldimethylsiloxy)phenyl) di-tert-butylsilane (17) (MT1-085)

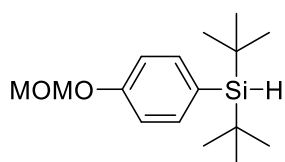


Under nitrogen, **14** (10 mmol, 2.86 g) was dissolved in dry THF (2 mL), and a solution of *n*-buthyllithium (11 mmol, 1 M, 1.1 eq., 11 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 15 min, di-tert-

butylchlorosilane (15 mmol, 1.5 eq., 2.68 g) was added dropwise, the reaction was warmed to room temperature and stirred for 18h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane : 100% ; Rf = 0.8) to give **17** (2.62 g, 75%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.42 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.82 (s, 1H), 1.03 (s, 18H), 0.98 (s, 9H), 0.21 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 156.6, 137.3 (2C), 127.2, 119.5 (2C), 29.1 (6C), 25.8, 19.2 (2C), 18.3 (3C), -4.21 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 20.52, 12.61 ; **HRMS (EI⁺)** : C₂₀H₃₈OSi₂ [M]⁺calculated 350.24612, found 350.24544

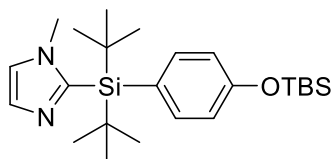
(4-(Methoxymethoxy)phenyl) di-tert-butylsilane (18) (MT1-107)



Under nitrogen, **15** (2 mmol, 0.434 g) was dissolved in dry THF (2 mL), a solution of *n*-butyllithium (2.2 mmol, 1 M, 1.1 eq., 2.2 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 15 min, di-*tert*-butylchlorosilane (3 mmol, 1.5 eq., 0.536 g) was added dropwise, then the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 18h. To quench the reaction, water (20 mL) was added slowly, the aqueous layer was extracted three times with DCM (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; Rf (9/1) = 0.4) to give **18** (345 mg, 61%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.04 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.2, 137.3 (2C), 127.9, 115.5 (2C), 94.4, 56.3, 29.2 (6C), 19.2 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 12.55 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₁₆H₂₈O₂Si [M+Na]⁺ calculated 303.1750, found 303.1746

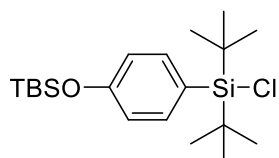
2-((4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl)di-*tert*-butylsilyl)-1-methyl-1H-imidazole (19) (MT1-154)



Under nitrogen, 1-methylimidazole (0.75 mmol, 61.6 mg) was dissolved in 1.75 mL of dry THF, a *n*-Butyl lithium solution (1.6M in hexane, 0.825 mmol, 1.1eq., 0,51 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 10 min, di-*tert*-butylsilyl bis (trifluoromethanesulfonate) (1.125 mmol, 1.5 eq., 495.5 mg), **14** (1.5 mmol, 2 eq., 325.5 mg) and a *n*-butyl lithium solution (1.6M in hexane, 1.65 mmol, 2.2 eq., 1.03 mL) were successively added dropwise, then the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 16h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 95/5 ; Rf = 0.3) to give **19** (7%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.42 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.40 (s, 3H), 1.14 (s, 18H), 0.98 (s, 9H), 0.21 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 156.8, 148.5, 137.7 (2C), 130.4, 126.4, 123.2, 119.6 (2C), 36.6, 29.4 (6C), 25.8 (3C), 20.7 (2C), 18.4, -4.2 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 20.93, -6.89 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₄H₄₂N₂OSi₂ [M+H]⁺ calculated 431.2908, found 431.2902

(4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl) di-*tert*-butylchlorosilane (20) (MT1-103)



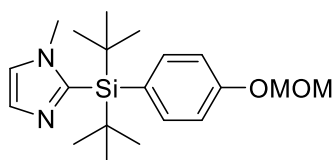
Under nitrogen, **17** (2 mmol, 0.7 g) was dissolved in dry DCM (6 mL) then TCCA (1 mmol, 0.5 eq., 0.232 g) was added at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 4h. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL) was added then the aqueous layer was extracted three times with DCM (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (PE : 100% ; Rf = 0.8) to give **20** (0.501 g, 65%) as white powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 1.09 (s, 18H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (s, 6H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 157.2, 136.5 (2C), 124.5, 119.5 (2C), 28.2 (6C), 25.8 (3C), 22.3 (2C), 18.4, -4.2 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm)

27.00, 20.93 ; **HRMS (CI⁺)** : C₂₀H₃₇ClOSi₂ [M+H]⁺ calculated 385.21497, found 385.21639 ; **MP** : (°C) 68-69

2-(Di-*tert*-butyl(4-(methoxymethoxy)phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazole (21)

(MT2-273)



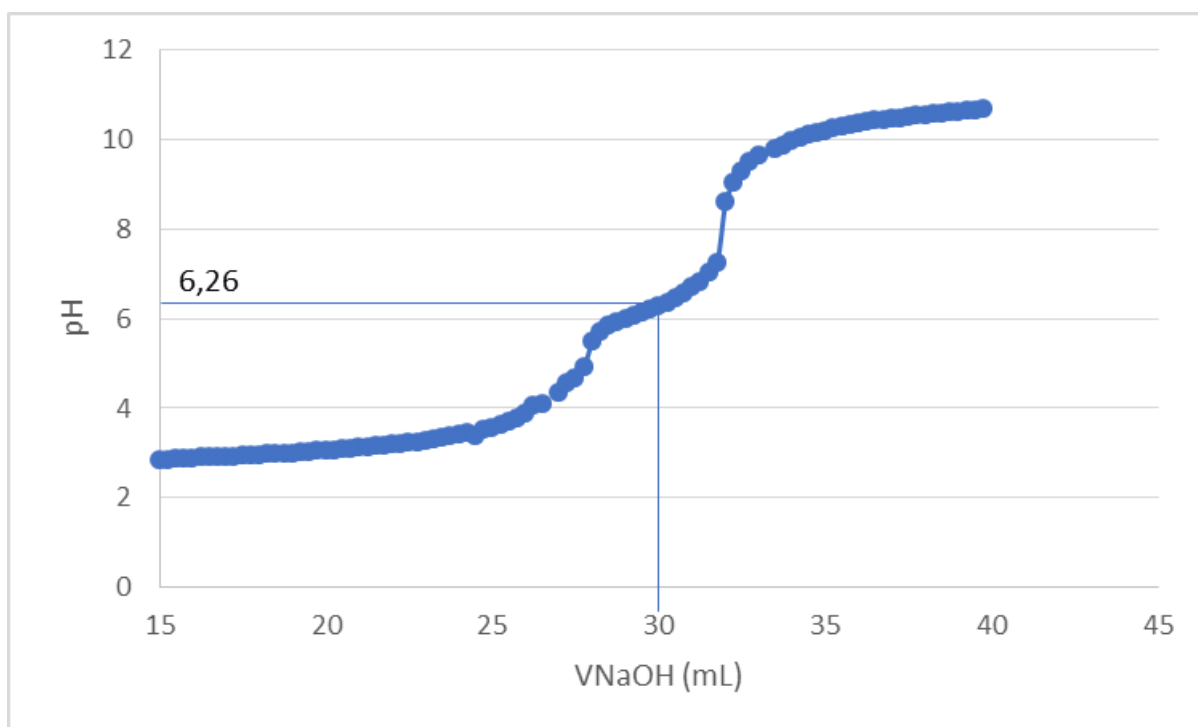
Under nitrogen, 1-methylimidazole (0.75 mmol, 61.6 mg) was dissolved in 1.75 mL of dry THF, and a *n*-Butyllithium solution (1.6M in hexane, 0.825 mmol, 1.1eq., 0,51 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 10 min, di-*tert*-butylsilyl bis (trifluoromethanesulfonate) (1.125 mmol, 1.5 eq., 495.5 mg), **15** (1.5 mmol, 2 eq., 325.5 mg) and a *n*-butyllithium solution (1.6M in hexane) (1.65 mmol, 2.2 eq., 1.03 mL) were successively added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 16h. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 90/10 ; R_f = 0.3) to give **21** (81.4 mg, 70%) as a brown powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (δ ppm) 7.54 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.99 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.15 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.4, 148.4, 137.7 (2C), 130.5, 127.1, 123.2, 115.5 (2C), 94.3, 56.3, 36.7, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -6.81 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₀H₃₂N₂O₂Si [M]⁺ calculated 361.2305, found 361.2308 ; **MP** : (°C) 100-101

Determination of pKa of (21) (MT3-357)

21 (0.1 mmol, 36.1 mg) and 0.4 mL of an aqueous solution of HCl (0.4 mmol, 1M) were added to 90mL of water. Then, the resulting solution was titrated with an aqueous solution of NaOH (0.02M) and after each addition, the pH was measured by a pHmeter (H12211, Hanna Instruments) to follow the titration. The pKa of $[\mathbf{21-H}]^+/\mathbf{21}$ (6.26) was read on the pH = f(VNaOH) plotting at the half-equivalence of $[\mathbf{21-H}]^+ + \text{HO}^- \rightarrow \mathbf{21} + \text{H}_2\text{O}$.

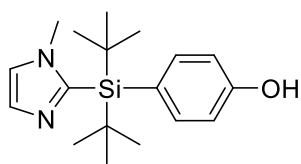
Plotting of the pH as a function of the volume of aqueous NaOH added:



The measured pH values are summarised in the following table:

V(NaOH) mL	pH	V(NaOH) mL	pH	V(NaOH) mL	pH	V(NaOH) mL	pH
0	2,48	10	2,7	20	3,05	30	6,26
0,25	2,49	10,25	2,7	20,25	3,06	30,25	6,35
0,5	2,5	10,5	2,71	20,5	3,07	30,5	6,45
1	2,5	10,75	2,72	20,75	3,09	30,75	6,56
1,25	2,51	11	2,73	21	3,11	31	6,69
1,5	2,51	11,25	2,74	21,25	3,13	31,25	6,81
1,75	2,52	11,5	2,74	21,5	3,14	31,5	7,04
2	2,52	11,75	2,75	21,75	3,16	31,75	7,25
2,25	2,52	12	2,76	22	3,18	32	8,59
2,5	2,53	12,25	2,76	22,25	3,2	32,25	9,05
2,75	2,54	12,5	2,77	22,5	3,22	32,5	9,29
3	2,54	13	2,78	22,75	3,24	32,75	9,51
3,25	2,54	13,25	2,79	23	3,28	33	9,63
3,5	2,55	13,5	2,8	23,25	3,3	33,5	9,79
3,75	2,55	13,75	2,81	23,5	3,32	33,75	9,88
4	2,56	14	2,82	23,75	3,36	34	9,97
4,25	2,56	14,25	2,83	24	3,39	34,25	10,05
4,5	2,57	14,5	2,83	24,25	3,43	34,5	10,11
4,75	2,57	14,75	2,84	24,5	3,36	34,75	10,15
5	2,58	15	2,84	24,75	3,5	35	10,19
5,25	2,58	15,25	2,85	25	3,55	35,25	10,24
5,5	2,59	15,5	2,86	25,25	3,61	35,5	10,29
5,75	2,6	15,75	2,86	25,5	3,69	35,75	10,33
6	2,61	16	2,87	25,75	3,78	36	10,36
6,25	2,61	16,25	2,89	26	3,86	36,25	10,39
6,5	2,62	16,5	2,89	26,25	4,04	36,5	10,42
6,75	2,63	16,75	2,9	26,5	4,09	36,75	10,44
7	2,63	17	2,91	27	4,33	37	10,47
7,25	2,64	17,25	2,92	27,25	4,54	37,25	10,49
7,5	2,64	17,5	2,93	27,5	4,67	37,5	10,51
7,75	2,65	17,75	2,94	27,75	4,93	37,75	10,53
8	2,65	18	2,95	28	5,48	38	10,54
8,25	2,66	18,25	2,96	28,25	5,71	38,25	10,58
8,5	2,67	18,5	2,97	28,5	5,85	38,5	10,59
8,75	2,67	18,75	2,99	28,75	5,91	38,75	10,61
9	2,68	19	2,99	29	5,99	39	10,63
9,25	2,68	19,25	3,01	29,25	6,06	39,25	10,65
9,5	2,68	19,5	3,02	29,5	6,13	39,5	10,66
9,75	2,69	19,75	3,04	29,75	6,19	39,75	10,67

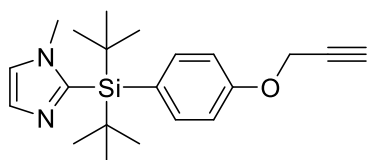
4-((1-Methyl-1H-imidazol-2-yl) di-*tert*-butylsilyl) phenol (**22**) (MT2-227)



21 (0.6 mmol, 205.8 mg) was dissolved in 12 mL of methanol and 6 mL, of an aqueous solution of sulfuric acid (6.2M) was added. The mixture was stirred at 50°C for 24h. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL) and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 70/30 ; Rf = 0.3) to give **22** as a white solid. (171 mg, 90%)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.44 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.2 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.43 (s, 3H), 1.13 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, MeOD)** : δ (ppm) 159.8, 149.3, 138.7 (2C), 130.7, 124.9, 124.4, 116.1 (2C), 37.4, 29.8 (6C), 21.4 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, MeOD)** : δ (ppm) -6.53 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₁₈H₂₈N₂OSi [M+H]⁺ calculated 317.2043, found 317.2053 ; **MP** : (°C) 98-99

2-(Di-*tert*-butyl(4-(prop-2-ynoxy)phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazole (**23**) (MT2-228)

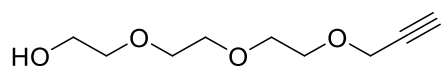


Potassium *tert*-butoxide (0.75 mmol, 1.5 eq., 84.5 mg) and propargyl bromide (0.75 mmol, 1.5 eq., 89.2 mg, 66.8 μ L) were added to a solution of **22** (0.5 mmol, 171 mg) in dry THF (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15h. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EA : 80/20, Rf = 0.3) to give **23** as a yellow oil (168 mg, 95 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.55 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.71 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.14 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.6, 148.3, 137.7 (2C), 130.5, 126.8, 123.2,

118.3, 114.2 (2C), 75.8, 55.7, 36.7, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) - 6.80 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OSi}$ [M+H] $^+$ calculated 355.2200, found 355.2209

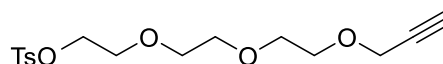
2-(2-(2-(Prop-2-ynyloxy) ethoxy) ethoxy) ethanol (24) (MT1-008)



Under nitrogen, triethylene glycol (10 mmol, 1.50 g, 1.34 mL) was added to a solution of potassium tert-butoxide (5 mmol, 0.5 eq., 561 mg) in 40 mL of dry THF and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Propargyl bromide (5 mmol, 0.5 eq., 594.8 mg, 445.5 μL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction was filtered on celite and washed with ethyl acetate (2 x 10 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EA : 100% ; Rf = 0.5) to give **24** (51 %) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4.18 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.72-3.57 (m, 12H), 2.42 (t, 1H, J = 2.4 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 79.6, 74.7, 72.6, 70.7, 70.4, 70.4, 69.2, 61.8, 58.5

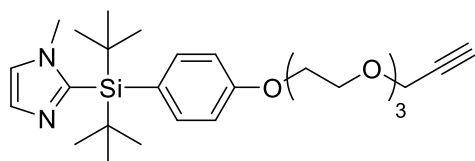
2-(2-(2-(Prop-2-ynyloxy) ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (25) (MT2-202)



Under argon, triethylamine (12.5 mmol, 2.5 eq., 1.74 mL) was added to solution of **24** (5 mmol, 0.94 g) and trimethylamine hydrochloride (0.5 mmol, 0.1 eq., 47.8 mg) in 6 mL of dry acetonitrile at room temperature. Then, a solution of p-toluenesulfonyl chloride (10 mmol, 2 eq., 1.90 g) in dry acetonitrile (6 mL) was added to the mixture at 0°C and stirred at room temperature for 24h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 70/30 ; Rf = 0.4) to give **25** (80%) as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.19 ppm (d, 2H, J = 2.3 Hz), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (t, 1H, J = 2.3 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 144.9, 133.2, 129.9 (2C), 128.1 (2C), 79.8, 74.7, 70.9, 70.7, 70.6, 69.4, 69.2, 68.8, 58.5, 21.8

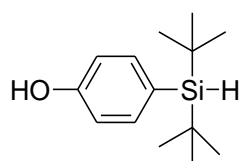
2-((4-(2-(2-(2-(Prop-2-ynoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)di-tert-butylsilyl)-1-methyl-1H-imidazole (26) (MT2-231)



Under nitrogen, **22** (0.08 mmol, 27.1 mg) was dissolved in dry THF (3 mL). Then potassium *tert*-butoxyde (0.12 mmol, 1.5 eq., 13.5 mg) and a solution of **25** (0.12 mmol, 1.5 eq., 41 mg) in dry THF (2 mL) were added at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 24h and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL) was added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EA : 80/20 ; R_f = 0.3) to give **26** as a yellow oil. (70%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.52 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 1 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 1 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.2 (d, 2H, J = 2.5Hz), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 8H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.14 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 159.7, 148.4, 137.6 (2C), 130.4, 125.8, 123.2, 118.3, 114.0 (2C), 74.7, 70.9, 70.8, 70.6, 69.8, 69.3, 67.2, 58.6, 36.7, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -6.87 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₇H₄₂N₂O₄Si [M+H]⁺ calculated 487.2986, found 487.2984

4-(Di-tert-butylsilyl)phenol (27) (MT3-299)



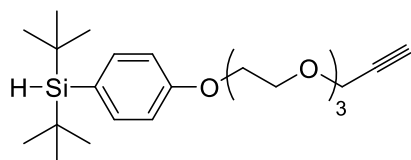
Under nitrogen, **15** (2 mmol, 0.434 g) was dissolved in dry THF (2 mL), a solution of *n*-buthyllithium (2.2 mmol, 1 M, 1.1 eq., 2.2 mL) was added at -80°C. After stiring at -80°C for 15 min, di-*tert*-butylchlorosilane (3 mmol, 1.5 eq., 0.536 g) was added dropwise, then the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 18h. To quench the reaction, silica gel was added then the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc : 90/10 ; R_f =0.3) to give **27** as a white solid (68%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H) , 3.87 (s, 1H), 1.05 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 141.4, 136.0 (2C), 134.8, 126.1 (2C),

28.9 (6C), 19.0 (2C) ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 13.44 ; HRMS (ESI/TOF $^-$) : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSi}$ [M-H] $^-$ calculated 235.1523, found 235.1528 ; MP : ($^\circ\text{C}$) 77-78

((4-(2-(2-(2-(Prop-2-ynoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)di-tert-butylsilane)

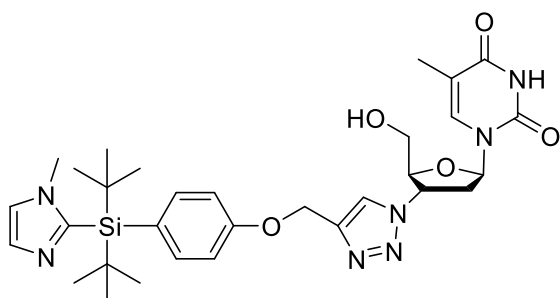
(28) (MT2-269)



27 (3.4 mmol, 802 mg) was dissolved in dry THF (30 mL) under nitrogen. Then potassium tert-butoxyde (5.1 mmol, 1.5 eq., 572.2 mg) and a solution of **25** (5.1 mmol, 1.5 eq., 1.74 g) in dry THF (15 mL) were added at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 24h and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 70/30 ; R_f = 0.6) to give **28** as colorless oil. (297.5 mg, 67%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.47 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 6H), 2.41 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.02 (s, 18H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 159.6, 137.2 (2C), 126.6, 114.0 (2C), 79.8, 74.6, 70.9, 70.8, 70.6, 69.9, 69.2, 67.1, 58.5, 29.1 (6C), 19.2 (2C) ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 12.53 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ [M+Na] $^+$ calculated 429.2431, found 429.2428

1-((2R,4R,5S)-4-(4-((4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (29) (MT2-230)

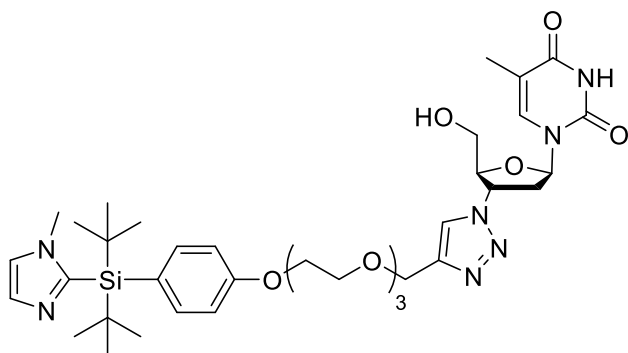


Zidovudine (0.43 mmol, 0.95 eq., 114.2 mg), pentahydrate copper sulfate (0.09 mmol, 0.2 eq., 22.5 mg) and sodium ascorbate (0.45 mmol, 1 eq., 89.1 mg) were added to a solution of **23** (0.45 mmol, 160 mg) in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$: 3/1 (12

mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5, R_f = 0.3) to give **29** (37%) as an yellow powder.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.22 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J = 12.2 et 1.4 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 12.2 et 1.4 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.15 (s, 18H) ; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 163.4, 159.2, 150.4, 148.3, 144.6, 138.1, 137.8 (2C), 130.3, 126.6, 123.4, 123.1, 114.2 (2C), 111.6, 89.4, 85.5, 61.8, 61.8, 59.6, 37.6, 36.8, 29.4 (6C), 20.8 (2C), 12.6 ; ²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -6.11 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₃₁H₄₃N₇O₅Si [M+H]⁺ calculated 622.3167, 622.3172 ; MP : (°C) 175-176

1-((2R,4R,5S)-4-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (30) (MT2-283)



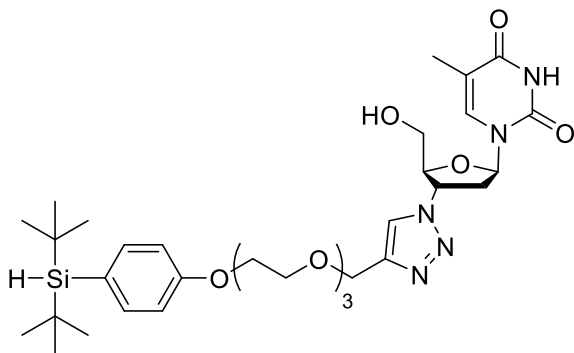
Zidovudine (0.119 mmol, 0.95 eq., 31.8 mg), pentahydrate copper sulfate (0.025 mmol, 0.2 eq., 6.2 mg) and sodium ascorbate (0.125 mmol, 1 eq., 24.7 mg) were added to a solution of **26** (0.125 mmol, 60.7 mg) in tBuOH/H₂O : 3/1 (2.5mL). The mixture was stirred for 5 min

at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5, R_f = 0.3) to give **30** (70%) as an yellow powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.0 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.9 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.25 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 5.43-5.39 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H, J = 12.4 et 2.4 Hz), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 9H), 3.42 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.9 (d, 3H, J = 1.1

Hz), 1.13 (s, 18H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163.9, 159.7, 150.6, 148.3, 145.7, 137.8, 137.7 (2C), 130.1, 125.6, 123.5, 122.9, 114.1 (2C), 111.3, 88.4, 85.4, 70.9, 70.7 (2C), 70.1, 69.8, 67.2, 64.7, 61.6, 59.5, 37.7, 36.8, 29.4 (6C), 20.7 (2C), 12.6 ; ^{29}Si NMR (79 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -6.38 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_7\text{O}_8\text{Si}$ [M+Na]⁺ calculated 776.3773, found 776.3771 ; MP : (°C) 85-86

1-((2R,4R,5S)-4-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butylsilyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (31) (MT3-287)

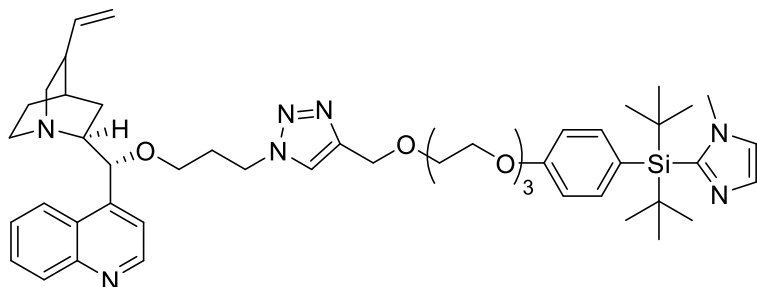


Zidovudine (0.047 mmol, 0.95 eq., 12.6 mg), pentahydrate copper sulfate (0.01 mmol, 0.2 eq., 2.5 mg) and sodium ascorbate (0.05 mmol, 1 eq., 11.9 mg) were added to a solution of **28** (0.05 mmol, 20 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W).

The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 97/3, R_f = 0.1) to give **31** (70%) as a white powder.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 6.86 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.22 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.74-3.64 (m, 9H), 2.90-2.87 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.00 (s, 18H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163.9, 159.5, 150.6, 145.7, 137.9, 137.2 (2C), 126.8, 123.0, 113.9 (2C), 111.3, 88.5, 85.4, 70.8, 70.7, 70.6, 70.0, 69.8, 67.1, 64.7, 61.6, 59.3, 37.6, 29.0 (6C), 19.1 (2C), 12.6 ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 12.47 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_8\text{Si}$ [M+Na]⁺ calculated 696.3399, found 696.3389

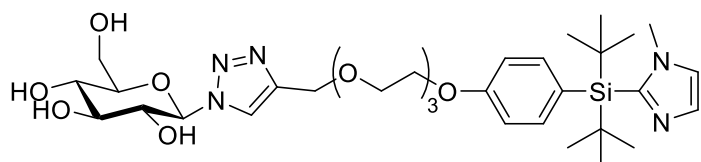
(2S)-2-((R)-(3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)(quinolin-4-yl)methyl)-8-vinylquinuclidine (32) (MT3-309)



(2S)-2-((R)-(3-azidopropoxy) (quinolin-4-yl)methyl)-8-vinylquinuclidine (0.19 mmol, 0.95 eq., 71.6 mg), pentahydrate copper sulfate (0.04 mmol, 0.2 eq., 9.9 mg) and sodium ascorbate (0.2 mmol, 1 eq., 39.6 mg) were added to a solution of **26** (0.2 mmol, 116.9 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (4 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EA/MeOH/NH₃ : 95/5/1, R_f = 0.5) to give **32** (59%) as an yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.88 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.30 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 7H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (s, 18H) ;
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 159.7, 150.2, 148.7, 148.4, 146.0, 145.4, 141.6, 137.7 (2C), 130.7 (2C), 130.4, 129.3, 126.9, 126.5, 125.8, 123.2, 122.6, 114.7, 114.0 (2C), 70.9 (2C), 70.7 (2C), 70.7 (2C), 69.9, 69.8, 67.2, 65.9, 64.8, 60.6, 56.8, 47.5, 43.2, 39.8, 36.6, 30.8, 29.8, 29.4 (6C), 27.9, 20.7 (2C). ; **²⁹Si NMR (119 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -6.88 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₄₉H₆₈N₇O₅Si [M+H]⁺ calculated 864.5202, found 864.5203

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-3,4,5-triol (33) (MT3-425)

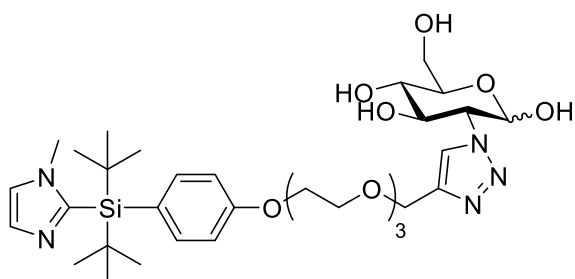


(2R,3R,4S,5S,6R)-2-azido-tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-3,4,5-triol (0.095 mmol, 0.95 eq., 19.5 mg),

pentahydrate copper sulfate (0.02 mmol, 0.2 eq., 4.9 mg) and sodium ascorbate (0.1 mmol, 1 eq., 19.8 mg) were added to a solution of **26** (0.1 mmol, 52.1 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (3 mL). The mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 85/15, R_f = 0.5) to give **33** (43%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.60 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.72-3.70 (m, 3H), 3.67 (m, 6H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.15 (s, 18H) ; ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) : δ (ppm) 160.1, 147.7, 144.6, 137.3 (2C), 128.8, 124.5, 123.9, 122.9, 113.9 (2C), 88.2, 79.7, 77.1, 72.6, 70.3, 70.2 (2C), 69.5 (2C), 69.4, 66.9, 63.5, 60.9, 36.2, 28.4 (6C), 19.9 (2C) ; ²⁹Si NMR (79 MHz, MeOD) : δ (ppm) -6.22 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₃₃H₅₃N₅O₉SiF [M+H]⁺ calculated 692.3685, found 692.3687

(3R,4R,5S,6R)-3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2,4,5-triol (34) (MT3-328)



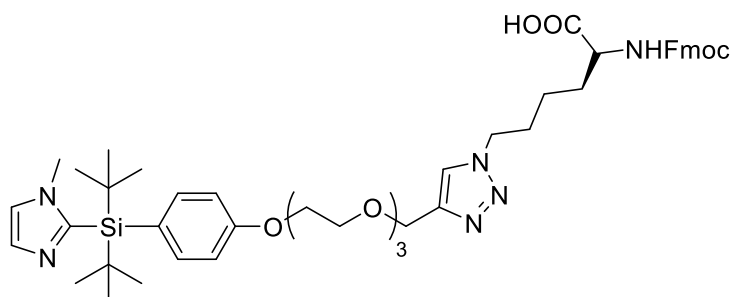
2-Azido-2-deoxy-D-glucose (0.119 mmol, 0.95 eq., 24.4 mg), pentahydrate copper sulfate (0.025 mmol, 0.2 eq., 6.2 mg) and sodium ascorbate (0.125 mmol, 1 eq., 24.7 mg) were

added to a solution of **26** (0.125 mmol, 60.7 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (2.5 mL). The mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and

the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 90/10, Rf = 0.3) to give **34** (60%) as a white powder.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.11 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.55 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.26 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.29 (d, 0.5H, J = 3.3 Hz), 5.12 (d, 0.5H, J = 8.2 Hz), 4.65-4.62 (m, 3H), 4.28-4.25 (m, 0.5H), 4.17-4.16 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 0.5H), 3.93 (dd, 0.5H, J = 11.6 et 2.3 Hz), 3.86-3.84 (m, 2.5H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 6H), 3.55-3.44 (m, 4H), 1.15 (s, 18H) ; **¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 161.6, 149.1, 145.5, 138.7 (2C), 130.1, 126.4, 125.7, 125.4, 124.6, 115.4 (2C), 96.2, 92.7, 78.2, 75.5, 73.3, 72.4, 72.1, 71.7, 71.5, 70.7, 69.7, 68.4, 66.9, 65.1, 64.9, 62.6, 62.5, 37.7, 29.8 (6C), 21.4 (2C) The signal for COOH was not detected ; **²⁹Si NMR (119 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -6.03 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₃₃H₅₃N₅O₉Si [M+H]⁺ calculated 692.3685, found 692.3698

(S)-6-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)amino)hexanoic acid (35) (MT3-372)



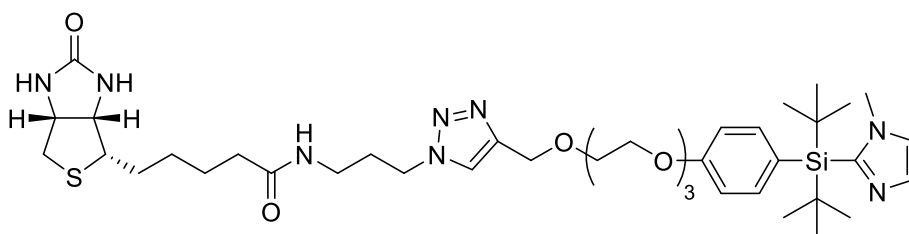
N-Diazo-L-Fmoc-Lysine (0.19 mmol, 0.95 eq., 74.9 mg), pentahydrate copper sulfate (0.04 mmol, 0.2 eq., 10 mg) and sodium ascorbate (0.2 mmol, 1 eq., 39.6 mg) were added to a solution of **26**

(0.2 mmol, 98.9 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (4 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 85/15, Rf = 0.5) to give **35** (53%) as an yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.27 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.54 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.59 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.12 (s, 18H) ; **¹³C NMR (150 MHz, MeOD)** : δ (ppm) 161.7, 158.9, 148.8, 145.4 (2C), 145.2, 142.5 (2C), 138.6 (2C), 128.8 (2C),

128.2, 128.1 (2C), 126.3 (2C), 126.2, 125.1, 124.5, 121.0 (2C), 115.6 (2C), 71.7 (2C), 71.5, 71.5, 70.7, 70.7, 68.4, 67.7, 65.0, 51.2, 48.4, 38.3, 33.0, 30.9, 29.7 (6C), 23.8, 21.3 (2C). ; ^{29}Si NMR (119 MHz, MeOD) : δ (ppm) -4.76 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated 881.4627, found 881.4622

N-(3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)-5-((4S)-hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide (36)
(MT3-331)

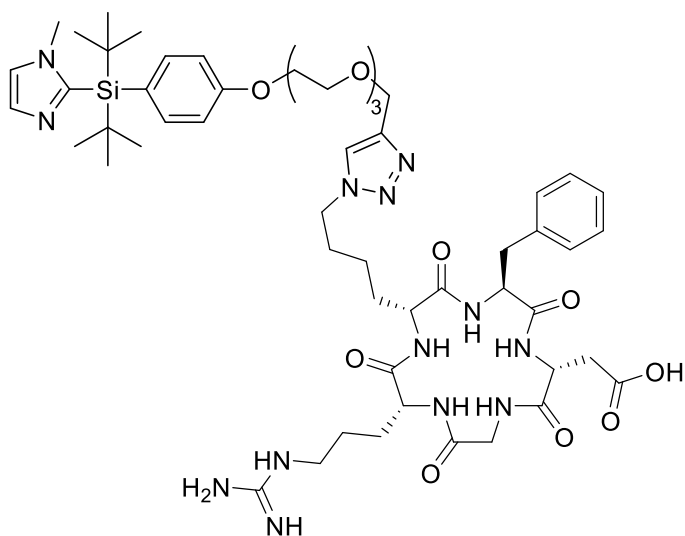


1-Biotin-3-azidopropylamine (0.08 mmol, 0.95 eq., 27 mg), pentahydrate copper sulfate (0.017 mmol, 0.2 eq., 4.2 mg) and sodium ascorbate (0.084 mmol, 1 eq., 16.6 mg) were added to a solution of **26** (0.084 mmol, 40.8 mg) in *t*BuOH/H₂O : 3/1 (2.5 mL). The mixture was stirred for 5 min at 100°C under microwave irradiation (40 W). The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 90/10, *R*_f = 0.4) to give **36** (38%) as a colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.64 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 3.38 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.67-3.64, (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.89-2.86 (dd, 1H, *J* = 4.9 et 13.1 Hz), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.19 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.11-2.67 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.14 (s, 18H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 174.1, 164.3, 160.1, 147.9, 145.1, 137.5 (2C), 128.6, 128.4, 124.2, 123.6, 114.5 (2C), 70.9, 70.7, 70.7, 69.9, 69.8, 67.3, 64.7, 61.9, 60.3, 55.9, 48.1, 40.8, 37.5, 36.4, 35.8, 30.3, 29.3 (6C), 28.3, 28.1, 25.7,

20.7 (2C) ; ^{29}Si NMR (119 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -5.32 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_6\text{SiS}$
[M+H] $^+$ calculated 813.4511, found 813.4500

(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Cyclo-RGD (37) (MT3-380)



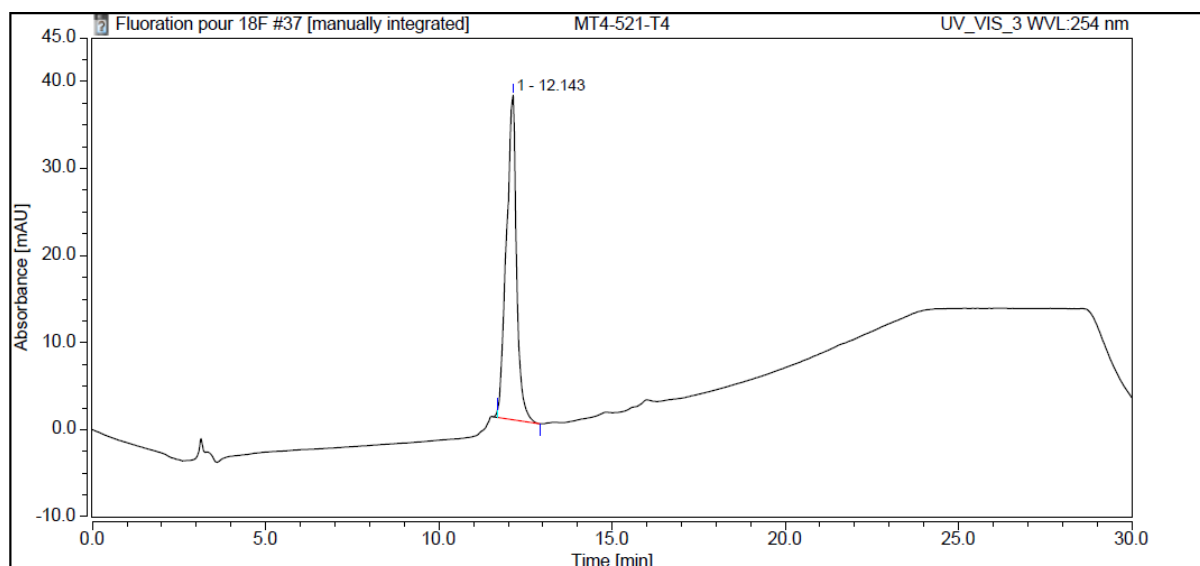
Cyclo-RGD N_3 (0.04 mmol, 0.95 eq., 25.2 mg), pentahydrate copper sulfate (0.008 mmol, 0.2 eq., 2 mg) and sodium ascorbate (0.042 mmol, 1 eq., 8.3 mg) were added to a solution of **26** (0.042 mmol, 20.4 mg) in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$: 3/1 (2 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min at 100°C under microwave irradiation (45 W). The crude reaction mixture was

concentrated under reduced pressure and the residue was purified by HPLC semi-preparative (Luna C18, 10 μm , 10*250mm, $\text{H}_2\text{O}+0.1\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%$ TFA: 95/5 to 24/76 linear gradient (0-15 min) then 24/76 to 5/95 linear gradient (15-17 min), 5 mL/min, t_{3g} = 11.87 min) to give compound **37** (32.1 mg, 72%) as a colorless oil. The sample purity was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5 μm , 4.6*250mm, $\text{H}_2\text{O}+0.1\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%$ TFA: 90/10 gradient to 10/90 (0-20 min) then isocratic (20-25 min), 1 mL/min, t_{3g} = 12.14 min).

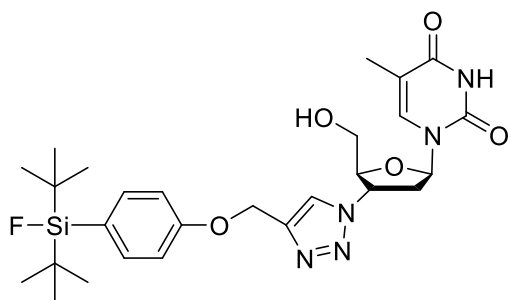
^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) : δ (ppm) 8.44 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.82 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.24 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 9H), 3.95 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (dd, 1H, J = 16.9 Hz, J = 8.4 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 16.7 Hz, J = 6.3 Hz), 2.55 (m, 5H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.69 (s, 18H), 1.53-1.49 (m, 2H). ; ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) : δ (ppm) 176.6, 176.5, 176.2, 175.3, 175.1, 173.7, 173.6, 163.3, 159.5, 149.3, 146.9, 140.4 (2C), 139.1, 132.0 (2C), 131.4 (2C), 129.7, 127.1, 124.7, 123.5, 117.6 (2C), 72.8, 72.6, 72.5, 71.9, 71.8, 69.9,

66.1, 57.8, 57.6, 55.1, 52.5, 52.2, 46.1, 43.4, 41.6, 39.8, 37.0, 32.6, 31.5, 31.0 (6C), 30.1, 27.3, 25.1, 22.6 (2C). ; ^{29}Si NMR (119 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) 1.06 ; HRMS (ESI/TOF $^+$): $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{N}_{13}\text{O}_{11}\text{Si}$ [M+H] $^+$ calculated 1116.6020, found 1116.6004

Analytic chromatogram HPLC :



1-((2R,4R,5S)-4-(4-((4-(Di-tert-butylfluorosilyl)phenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (38) (MT3-312)



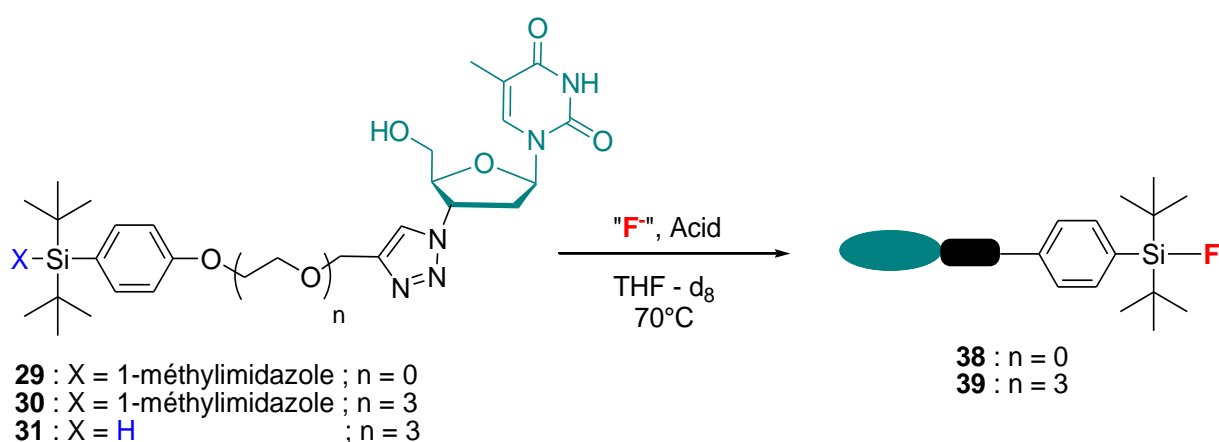
Mesitylene (0.198 mmol, 6eq, 27 μL) and **29** (0.033 mmol, 20.5 mg) was dissolved in 1 mL of THF-d_8 . A tetra-butylammonium fluoride (0.0495 mmol, 1.5eq., 1 M, 49.5 μL) were added. The reaction mixture was stirred at 70°C for 2h and the reaction was followed by $^1\text{H-NMR}$. The solvent was removed

under reduced pressure and the residue product was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5 ; R_f = 0.4) to give **38** (14.1 mg, 76%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.45 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.20 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 5.50-5.43 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.47-4.44

(m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J = 12.4 et 2.2 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 12.4 et 2.4 Hz), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.93 (d, 3H, J = 1.1 Hz), 1.04 (d, 18H, J = 0.9 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 163.8, 159.5, 150.5, 144.7, 138.3, 135.6 (2C, d, J = 4.2 Hz), 125.5 (d, J = 14.25 Hz), 123.1, 114.2 (2C), 111.5, 89.6, 85.4, 61.9, 61.7, 59.6, 37.5, 27.5 (6C), 20.4 (2C, d, J = 12.46 Hz), 12.6 ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 14.32 (d, J = 297 Hz) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -188.59 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{SiF}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calculated 582.2515, found 582.2511

Optimization of the conditions of [^{19}F]-fluorination



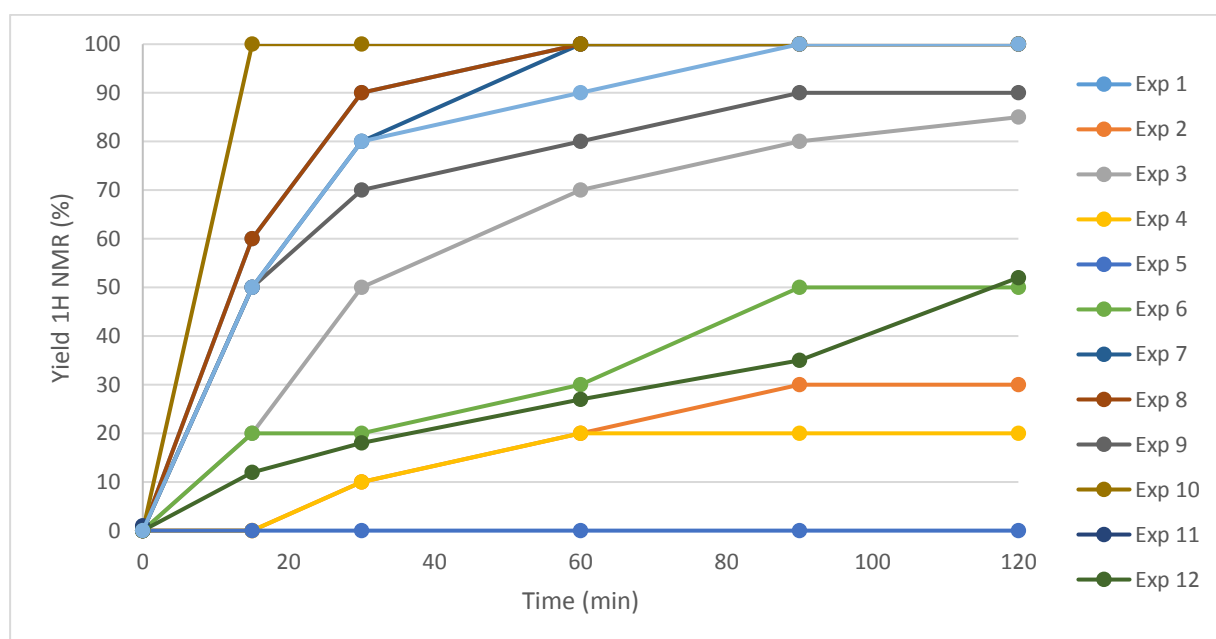
Mesitylene (0.198 mmol, 6eq., 27 μL) and precursor 29, 30 or 31 (0.033 mmol) were dissolved in 1 mL of THF-d_8 . The fluoride source (x eq.) and the acid (y eq.) were added. The mixture was stirred at 70°C for 2h. The reaction was followed by ^1H -NMR at t = 0, 15, 30, 60, 90 and 120 min, and the corresponding ^1H NMR yields were determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard.

Experiments

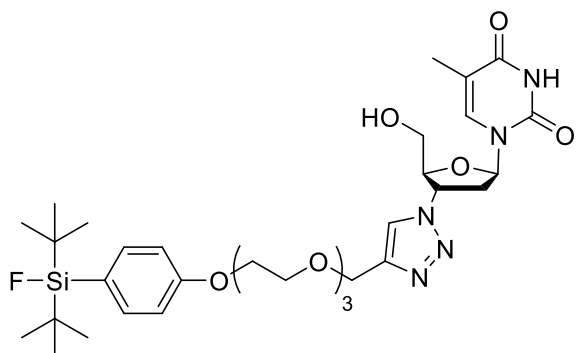
Experience	Precursor	"F" (x equiv)	Acid (y equiv)	¹ H NMR Yields					
				t = 0 min	t = 15 min	t = 30 min	t = 60 min	t = 90 min	t = 120 min
1	29	TBAF (1.5 equiv)	AcOH (10 equiv)	0	60	90	100	100	100
2	31	TBAF (1.5 equiv)	AcOH (10 equiv)	0	0	10	20	30	30
3	30	TBAF (1.5 equiv)	AcOH (10 equiv)	0	20	50	70	80	85
4 ^a	30	TBAF (1.5 equiv)	AcOH (10 equiv)	0	0	10	20	20	20
5	30	TBAF (1.5 equiv)	-	0	0	0	0	0	0
6	30	TBAF (1.5 equiv)	NH ₄ Cl (10 equiv)	0	20	20	30	50	50
7	30	TBAF (1.5 equiv)	1.0 M HCl _{dioxane} (1.5 equiv)	0	50	80	100	100	100
8	30	TBAF (1.5 equiv)	CH ₃ SO ₃ H (1.5 equiv)	0	60	90	100	100	100
9	30	KF/ Kryptofix (1.5 equiv)	AcOH (10 equiv)	0	50	70	80	90	90
10	30	HF.Pyridine (1.5 equiv)	-	0	100	100	100	100	100
11	30	0.1 M HF _{aq} (1.5 equiv)	-	0	44	72	84	89	90
12	30	0.1 M NaF _{aq} (1.5 equiv)	1.0 M HCl _{aq} (3 equiv)	0	12	18	27	35	52
13 ^b	30	TBAF (1.5 equiv)	PS-SO ₃ H (1.5 equiv)	0	50	64	81	82	93

^aDMSO-d₆ was used as solvent. ^bPS-SO₃H = Sulfonic acid functionalized polystyren resin (1.18 mmol/g).

Evolution in time of the ¹H NMR yields of 38 and 39 under various conditions of fluorination:



1-((2R,4R,5S)-4-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butylfluorosilyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (39) (MT3-294 / MT3-306)



Mesitylene (0.198 mmol, 6eq, 27 μ L) and compound **30** (0.033 mmol, 25 mg) were dissolved in 1 mL of THF-d8. Aqueous hydrofluoric acid (49.5 μ mol, 1.5eq., 0.1 M, 495 μ L) was added. The mixture was stirred at 70°C for 2h. A 90% ^1H NMR yield was determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture

using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 95/5 ; Rf = 0.3) to give compound **39** (19.9 mg, 87%) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.22 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.1-4.12 (m, 2H), 4.00-3.95 (dd, 1H, J = 2.3 et 12.1 Hz), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 9H), 2.91 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.91 (s, 3H), 1.02 (d, 18H, J = 0.99 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 164.0, 159.9, 150.6, 145.7, 137.9, 135.6 (2C, d, J = 4.9 Hz), 124.9 (d, J = 14.3 Hz), 123.1, 114.1 (2C), 111.4, 88.7, 85.4, 70.9, 70.7, 70.6, 70.0, 69.8, 67.1, 64.7, 61.6, 59.4, 37.6, 27.5 (6C), 20.4 (2C, d, J = 12.8 Hz), 12.5 ; ^{29}Si NMR (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 14.37 (d, J = 296.8 Hz) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -188.60 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_8\text{SiF}$ [M+Na] $^+$ calculated 714.3304, found 714.3304

Radiosynthesis of [^{18}F]39

No-carrier-added [^{18}F]fluoride was produced by the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ nuclear reaction by irradiation of enriched [^{18}O]H $_2\text{O}$. [^{18}F]Fluoride production: Bombardment: 30-60 min; 30-60 μ A; target volume 1.8-2.5 mL; 24-110 GBq were obtained. [^{18}F]Fluoride was trapped on an anion-exchange resin cartridge (Sep-Pak QMA light, Waters). The cartridge was eluted with an aqueous solution of NaCl (0.9% w/w, 300 μ L) and the resulting saline solution was transferred

to the reaction vial previously loaded with a THF solution of the silylated precursor **30** or **86** and the acid. The resulting mixture was allowed to react at 70 or 100 °C under constant stirring for 15 min. After this time, the mixture was diluted with mobile phase (4 mL), and the resulting solution was injected into a semi-preparative HPLC (Luna C18, 5 μ m, 10*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 30/70 isocratic (0-20 min), 2.5 mL/min, $t_{[^{18}\text{F}]\mathbf{4e}}$ = 11.7 min). Then, the activity of the collected fraction of [¹⁸F]**39** was measured and the purity of a precise fraction of the sample was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5 μ m, 4.6*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN: 35/65 isocratic (0-30 min), 1 mL/min, $t_{[^{18}\text{F}]\mathbf{39}}$ = 11.53 min). The molar quantity in the sample was determined by fitting the UV pic area into a calibration line previously realized, then allowing to calculate the molar activity of the whole collected fraction containing [¹⁸F]**39**.

Screening of conditions for the radiosynthesis of [¹⁸F]39

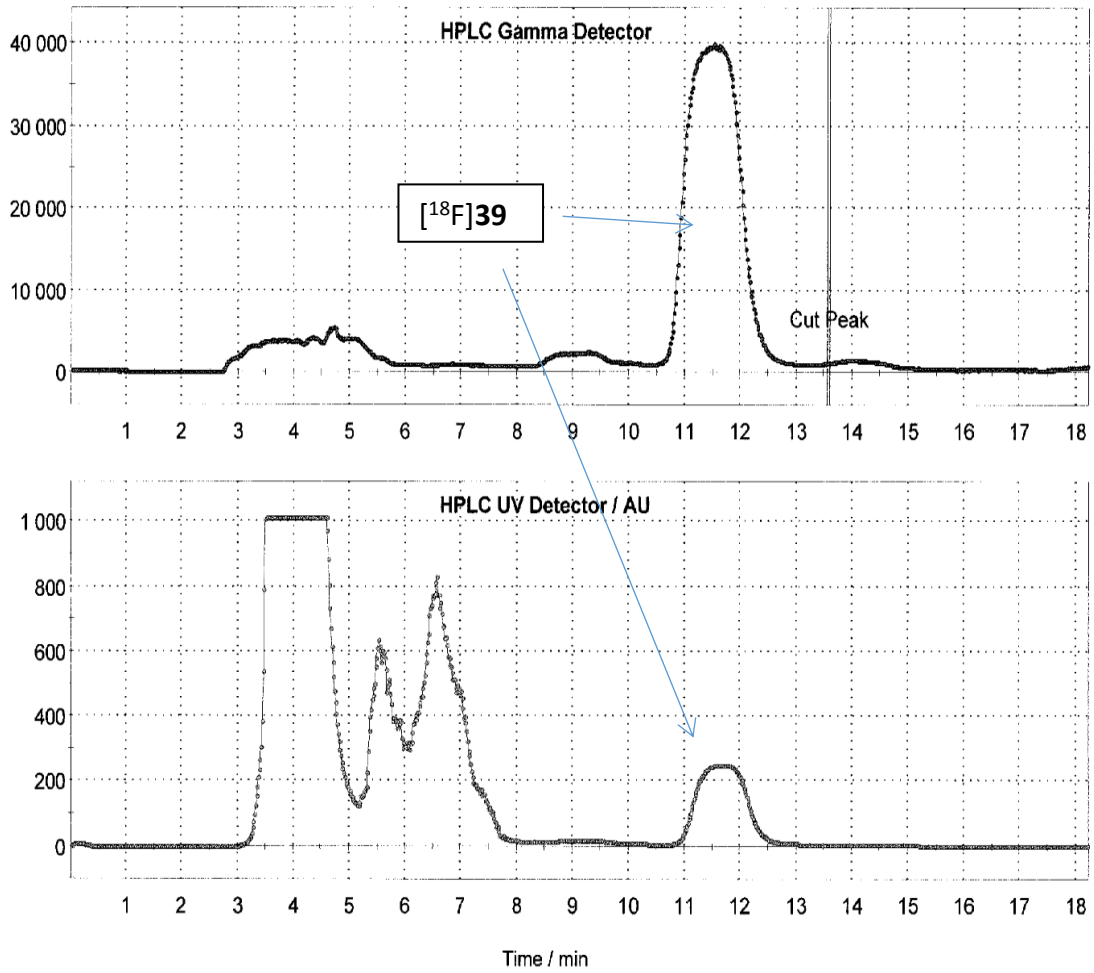
Exp	Bombardment	Aqueous solution for QMA elution (% w/w)	Reacting Vial	Conditions	Activity at the end of bombardment in GBq	Activity of [¹⁸ F]39 in GBq (Activity decay corrected)	Radio-chemical yield ^a (RCY-decay corrected)	Molar activity (GBq/μmol) ^b	Mean ^c of the RCY _{ndc} (Mean RCY _{dc})	Mean ^c of the molar activity (GBq/μmol)
1	30min - 30μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (10 mg, 13.3μmol), THF (400μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 13.3μL), H ₂ O (82.7μL)	70°C - 15min	24	0.72 (0.89)	3.0% (3.7%)	6		
2	42min - 55μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (10 mg, 13.3μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 13.3μL)	100°C - 15min	79	11.6 (13.8)	14.6% (17.5%)	188	14.6 ± 0.03%	188 ± 5
3	58min - 55μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (10 mg, 13.3μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 13.3μL)	100°C - 15min	78,5	11.5 (13.8)	14.7% (17.6%)	181	(17.5 ± 0.02%)	
4	59min - 55μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	110,6	38.5 (46.1)	34.8% (41.7%)	166	28.6 ± 5.9%	130 ± 31
5	59min - 55μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	88,7	20.4 (24.5)	23.0% (27.7%)	115	(34.4 ± 7.0%)	
6	58min - 55μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	94	26.4 (31.8)	28.0% (33.8%)	109		
7	51min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6μmol), THF (300μL), AcOH (10 equiv, 3.8μL)	100°C - 15min	105	32 (38.7)	30.5% (36.9%)	103	28.8 ± 2.3%	89 ± 20
8	54min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6μmol), THF (300μL), AcOH (10 equiv, 3.8μL)	100°C - 15min	101,6	27.6 (33.4)	27.2% (32.9%)	75	(34.9 ± 2.8%)	

9	57min- 55 μ A	300 μ L NaI (0.9 %)	30 (5 mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 15min	111	17.92 (21.5)	16.1% (19.4%)	141		
10	57min - 55 μ A	300 μ L Na ₂ SO ₄ (0.9%)	30 (5 mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 15min	110	33.5 (40.4)	30.4% (36.7%)	111		
11	53min - 55 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	31 (mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 15min	75	0	0	0		
12	58min - 60 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	31 (4,6 mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), AcOH (10 equiv, 3.8 μ L)	100°C - 15min	80	0	0	0		
13	55min - 55 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	39 (4,6 mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 15min	94	0.4 (0.5)	0.4% (0.5%)	nd		
14	58min - 55 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	30 (5 mg, 6.6 μ mol), THF (300 μ L), PS-SO ₃ H (6 mg, 1 equiv)	100°C - 15min	96,5	22.5 (27.0)	23.3% (28.0%)	61		
15	64min - 60 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	86 (15 mg), THF (300 μ L), AcOH (10 equiv, 0.38 μ L)	100°C - 15min	70	0	0	0		
16	70 min - 60 μ A	300 μ L NaCl (0.9%)	86 (15 mg), THF (300 μ L), AcOH (10 equiv, 0.38 μ L)	100°C - 30min	100	0	0	0		
17	60 min - 60 μ A	600 μ L K ₂ CO ₃ /K222	86 (15 mg), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 10 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 30min	98	0.8	0.8% (1.3%)	nd	0.6% (1%)	nd
18	68 min - 60 μ A	600 μ L K ₂ CO ₃ /K222	86 (15 mg), THF (300 μ L), HCl _{aq} (1M, 10 equiv, 6.6 μ L)	100°C - 30min	94	0.4	0.5% (0.8%)	nd		

^aCalculated as the activity in the collected vial divided by the activity at the end of bombardment (x100), non-decay corrected. ^bMolar activity determined by HPLC/radio HPLC. ^cmean \pm standard deviation of the n experiments. nd = Non determined. PS-SO₃H = Sulfonic acid functionalized polystyren resin (1.18 mmol/g).

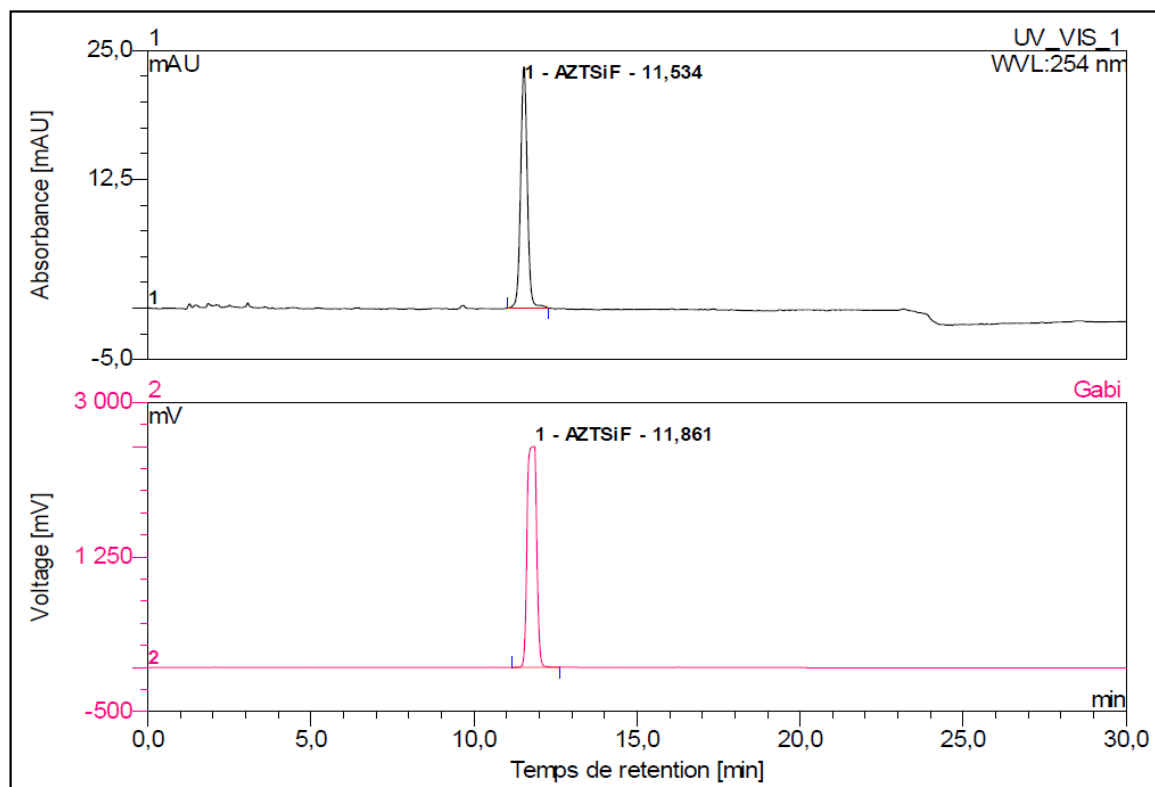
Preparative HPLC chromatogram of [¹⁸F]39:

Product: 18F, Process: MPPF, Batch No.: AZTSiF 19-01-17, Operator: fxfn, Start of Synthesis: 19/10/2017 11:50:31, Page 1/1



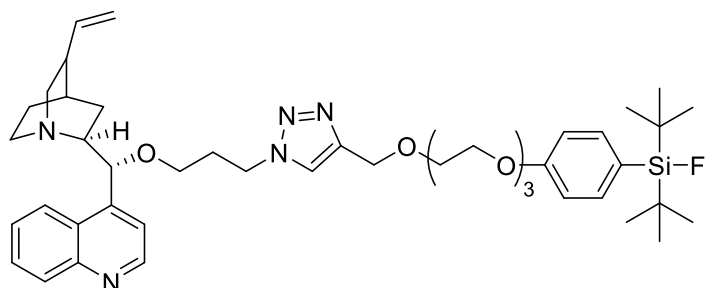
Analytic HPLC chromatogram of the collected fraction of [¹⁸F]39:

2	19-10-17		
Sample Name:	28-04-10	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	2	Channel:	UV_VIS_4
Sample Type:	unknown	Wavelength:	260
Control Program:	AZTSiF iso colonne Luna CQ 35 65 TFA /	Bandwidth:	1
Quantif. Method:	DEFAULT	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	19/10/2017 12:40	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	30,00	Sample Amount:	1,0000



No.	Ret.Time	Peak Name	Height	Area	Rel.Area	Amount	Type
UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1
	min		mAU	mAU*min	%		
n.a.	11,53	AZTSiF	23,428	5,561	100,00	n.a.	BMB*^
Total:			23,428	5,561	100,00	0,000	

(2S)-2-((R)-3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(Fluoro)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)(quinolin-4-yl)methyl)-8-vinylquinuclidine (41) (MT3-399)

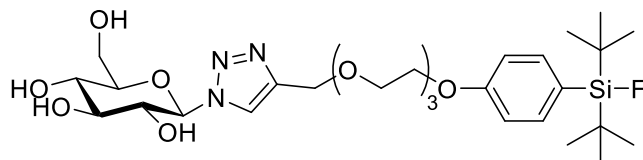


Mesitylene (0.06 mmol, 6eq., 8.3 μ L) and compound **32** (0.01 mmol, 8.8 mg) were dissolved in 1 mL of THF-d8. Aqueous hydrofluoric acid (15 μ mol, 1.5eq., 0.1 M, 150 μ L) was

added. The mixture was stirred at 70°C for 2h. A 100% ^1H NMR yield was determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5 ; R_f = 0.2) to give compound **41** (2.3 mg, 29%) as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8.90 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.25 (m, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 6.92(d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.69 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 9H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.03 (s, 18H), 0.85 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 160.1, 150.2, 148.7, 145.5, 135.6 (2C, d, J = 4.2 Hz), 130.7, 129.5, 127.3, 126.2, 124.8 (2C, d, J = 14.1 Hz), 123.3, 122.6, 118.6, 114.1 (2C), 77.4, 70.9 (2C), 70.8 (2C), 70.7 (2C), 69.9, 69.8, 67.2, 66.4, 66.1, 64.8, 60.5, 56.5, 47.6, 43.4, 30.8, 27.7, 27.5 (6C), 20.5 (2C, d, J = 12.8 Hz) . ; ^{29}Si NMR (79 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 14.39 (d, J = 297.32 Hz) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -188.73 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{O}_5\text{SiF}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated 802.4733, found 802.4725

α -D-1-Desoxy-1-[4-((2-(2-(2-(4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-glucopyranose (42) (MT3-455)

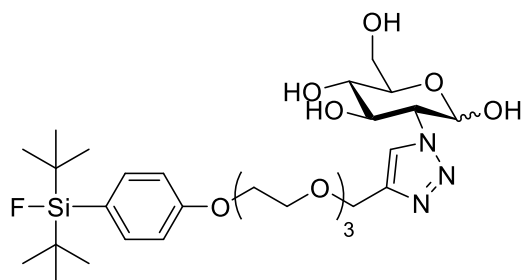


Mesitylene (0.084 mmol, 6eq., 11.6 μ L) and compound **33** (0.014 mmol, 10 mg) were dissolved in 1 mL of THF- d_8 .

Aqueous hydrofluoric acid (21.0 μ mol, 1.5eq., 0.1 M, 210 μ L) was added. The mixture was stirred at 70°C for 2h. A 100% ^1H NMR yield was determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 90/10) to give compound **42** (4.2 mg, 48%) as a colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, MeOD) : δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.72-3.69 (m, 3H), 3.67-3.65 (m, 6H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.04 (d, 18H, J = 0.2 Hz) ; ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) : δ (ppm) 161.7, 146.1, 136.6 (2C, d, J = 4.1 Hz), 125.6 (d, J = 13.5 Hz), 124.4, 115.2 (2C), 89.6, 81.2, 78.5, 74.1, 71.7, 71.6, 71.5, 70.6, 70.8 (2C), 68.3, 64.9, 62.4, 27.8 (6C), 21.1 (2C, d, J = 13.2 Hz). ; ^{29}Si NMR (119 MHz, MeOD) : δ (ppm) 14.26 (d, J = 293 Hz) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -189.58 ; HRMS (ESI/TOF $^+$) : $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_9\text{SiF}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calculated 652.3036, found 652.3032

(3R,4R,5S,6R)-3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(fluoro)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2H-pyran-2,4,5-triol (43) (MT3-390/MT3-393)

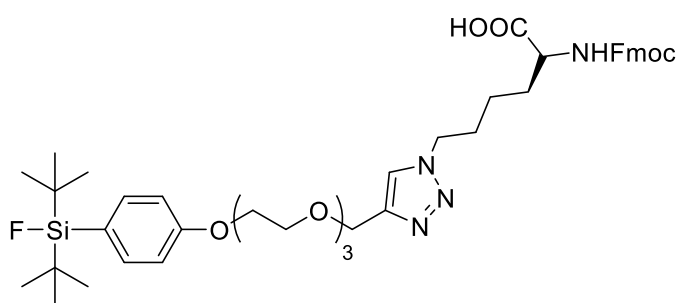


Mesitylene (0.132 mmol, 6eq, 18.4 μ L) and **34** (0.022 mmol, 15 mg) were dissolved in 1 mL of THF- d_8 . Aqueous hydrofluoric acid (33.0 μ mol, 1.5eq., 0.1 M, 330 μ L) was added. The mixture was stirred at 70°C for 5h. A 100% ^1H NMR yield was

determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 90/10 ; $R_f = 0.3$) to give **43** (5 mg, 36%) as a yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, MeOD) : δ (ppm) 8.10 (s, 0.5H), 8.0 (s, 0.5H), 7.52 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.28 (m, 0.5H), 5.12 (s, 0.5H), 4.65 (m, 2.5H), 4.58 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 0.5H), 4.16 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 6H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.08 (d, 18H, $J = 1.08$ Hz) ; ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) : δ (ppm) 161.7, 145.5, 145.3, 136.6 (2C, d, $J = 3.9$ Hz), 126.4, 125.5 (d, $J = 14.6$ Hz), 124.5, 115.2 (2C), 96.2, 92.7, 78.2, 75.6, 73.3, 72.4, 72.2, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 70.8, 70.7, 69.7, 68.3, 66.9, 65.1, 65.0, 62.7, 62.5, 59.5, 27.8 (6C), 24.8, 21.2 (2C, d, $J = 12.7$ Hz), 20.7, 13.9. ; ^{29}Si NMR (79 MHz, MeOD) : δ (ppm) 14.26 (d, $J = 294$ Hz) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -188.53 ; HRMS (FD $^+$) : $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_9\text{SiF}$ [M+Na] $^+$ calculated 652.30415, found 652.30460

(S)-6-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(fluoro)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminohexanoic acid (44) (MT4-506)



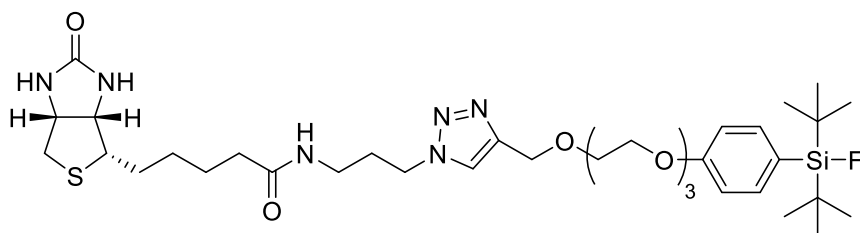
Mesitylene (0.09 mmol, 6eq, 12.5 μL) and compound **35** (0.015 mmol, 13.3 mg) were dissolved in 1 mL of THF- d_8 . Aqueous hydrofluoric acid (22.5 μmol , 1.5eq., 0.1 M, 225 μL) was added. The mixture was stirred at 70°C for 3h. A

100% ^1H NMR yield was determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 95/5 ; $R_f = 0.1$) to give compound **44** (4.1 mg, 33%) as a yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 4H), 4.20 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 4.11 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.61

(m, 7H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (d, 18H, J = 1 Hz) ; ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) : δ (ppm) 161.7, 158.5, 145.9, 145.4, 145.2, 142.6 (2C), 136.5 (2C, d, J = 4.2 Hz), 128.8 (2C), 128.2 (2C), 126.3 (2C), 125.5 (d, J = 13.7 Hz), 125.0, 120.9 (2C), 115.2 (2C), 71.7, 71.5, 71.5, 70.8, 70.7, 68.3, 67.8, 64.9, 51.2, 48.5, 32.6, 30.8, 29.9, 27.8 (6C), 23.8, 21.1 (2C, d, J = 12.7 Hz). ; ^{29}Si NMR (119 MHz, MeOD) : δ (ppm) 14.26 (d, J = 294 Hz) ; ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) : δ (ppm) -189.52 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₄₄H₅₉N₄O₈SiF [M+Na]⁺ calculated 841.3978, found 841.3982

N-(3-(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(fluoro)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)-5-((4S)-hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide (45) (MT3-403)



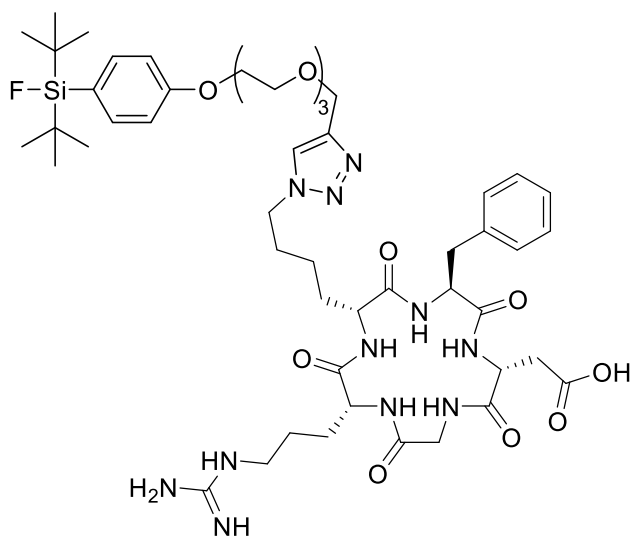
Mesitylene (0.06 mmol, 6eq., 8.3 μL) and compound **36** (0.01 mmol, 8.2 mg) were dissolved in 1 mL of THF-

d₈. Aqueous hydrofluoric acid (15.0 μmol , 1.5eq., 0.1 M, 150 μL) was added. The mixture was stirred at 70°C for 2h. A 100% ^1H NMR yield was determined by ^1H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Dichloromethane/MeOH : 90/10 ; R_f = 0.5) to give compound **45** (2.3 mg, 31%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 6.39 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 4.30 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 9H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, J = 5.2 and 12.7 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.03 (d, 18H, J = 1.05 Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.7, 163.9, 159.9, 135.5 (2C, d, J = 4.0 Hz), 124.7 (d, J = 13.5 Hz), 113.9 (2C), 70.8 (2C), 70.6 (2C), 70.5, 69.8, 69.7, 67.0, 64.7, 61.8, 60.2, 55.7, 48.0, 40.6, 36.4, 35.7, 30.0, 28.1, 27.9, 27.4 (6C), 25.5,

20.3 (2C, d, J = 11.9 Hz). ; ²⁹Si NMR (79 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14.40 (d, J = 294 Hz) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -188.7 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₃₆H₅₉N₆O₆SiF [M+Na]⁺ calculated 773.3862, found 773.3862

(4-((2-(2-(2-(4-(Di-tert-butyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Cyclo-RGD (46) (MT3-404)

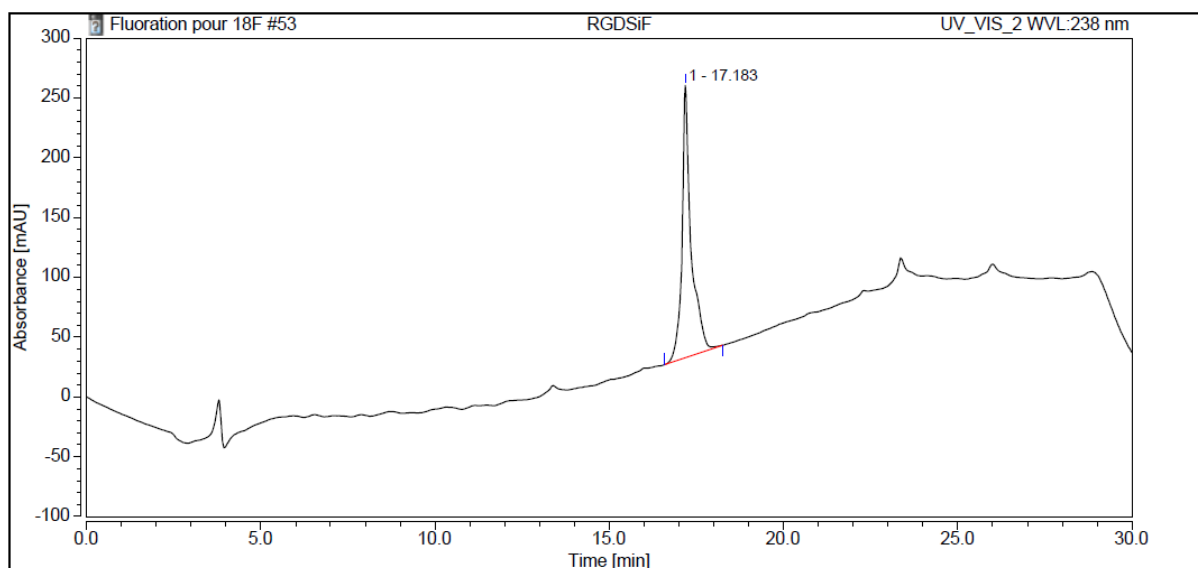


Mesitylene (0.042 mmol, 6eq, 5.8 μL) and compound **37** (7.0 μmol, 8.5 mg) were dissolved in 1 mL of THF-d₈. Aqueous hydrofluoric acid (10.5 μmol, 1.5eq., 0.1 M, 105 μL) was added. The mixture was stirred at 70°C for 3h. A 90% ¹H NMR yield was determined by ¹H NMR analysis of an aliquot of the mixture using mesitylene as the internal standard. The solvent was removed under reduced pressure and the

residue was purified by semi-preparative HPLC (Luna C18, 10μm, 10*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 95/5 to 5/95 linear gradient (0-20 min), 5 mL/min, t_{3g} = 16.67 min) to give compound **46** (5.3 mg, 72%) as a colorless oil. The sample purity was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5μm, 4.6*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN+0.1% TFA: 90/10 gradient to 10/90 (0-20 min) then isocratic (20-25 min), 1 mL/min, t_{3g} = 17.18 min).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN + D₂O) : δ (ppm) 7.79 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.96 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.59 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 4.56 (m, 2H), 4.29 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 9H), 3.33 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3-2.96 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 1.78 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 1.59 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 6H), 1.09 (m, 2H), 1.02 (d, 18H, J = 1.1 Hz), 0.86 (m, 1H) ; ²⁹Si NMR (119 MHz, CD₃CN + D₂O) : δ (ppm) 14.78 (d, J = 297 Hz) ; ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃CN + D₂O) : δ (ppm) -185.62 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₃₆H₅₉N₆O₆SiF [M+Na]⁺ calculated 773.3862, found 773.3862

Analytic chromatogram HPLC :



Radiosynthesis of [¹⁸F]46

No-carrier-added [¹⁸F]fluoride was produced by the ¹⁸O(p,n)¹⁸F nuclear reaction by irradiation of enriched [¹⁸O]H₂O. [¹⁸F]Fluoride production: Bombardment: 50-60 min; 60-65 μA; target volume 1.8-2.5 mL; 48-94 GBq were obtained. [¹⁸F]Fluoride was trapped on an anion-exchange resin cartridge (Sep-Pak QMA light, Waters). The cartridge was eluted with an aqueous solution of NaCl (0.9% w/w, 300 μL) and the resulting saline solution was transferred to the reaction vial previously loaded with a THF solution of the silylated precursor and the acid. The resulting mixture was allowed to react at 100 °C under constant stirring for 15 min or 30 min. After this time, the mixture was diluted with mobile phase (4 mL), and the resulting solution was injected into a semi-preparative HPLC (Luna C18, 5μm, 10*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN: 50/50 isocratic (0-30 min), 2.5 mL/min, t_{[¹⁸F]46} = 18.6 min). Then, the activity of the collected fraction of [¹⁸F]46 was measured and the purity of a known amount of the sample was checked by analytical HPLC (Luna C18, 5μm, 4.6*250mm, H₂O+0.1% TFA/CH₃CN: 50/50 isocratic (0-30 min), 1 mL/min, t_{[¹⁸F]4g} = 16.23 min). The molar quantity was determined by fitting the UV pic area into a calibration line previously realized, allowing to calculate the molar activity of the whole collected fraction containing [¹⁸F]46.

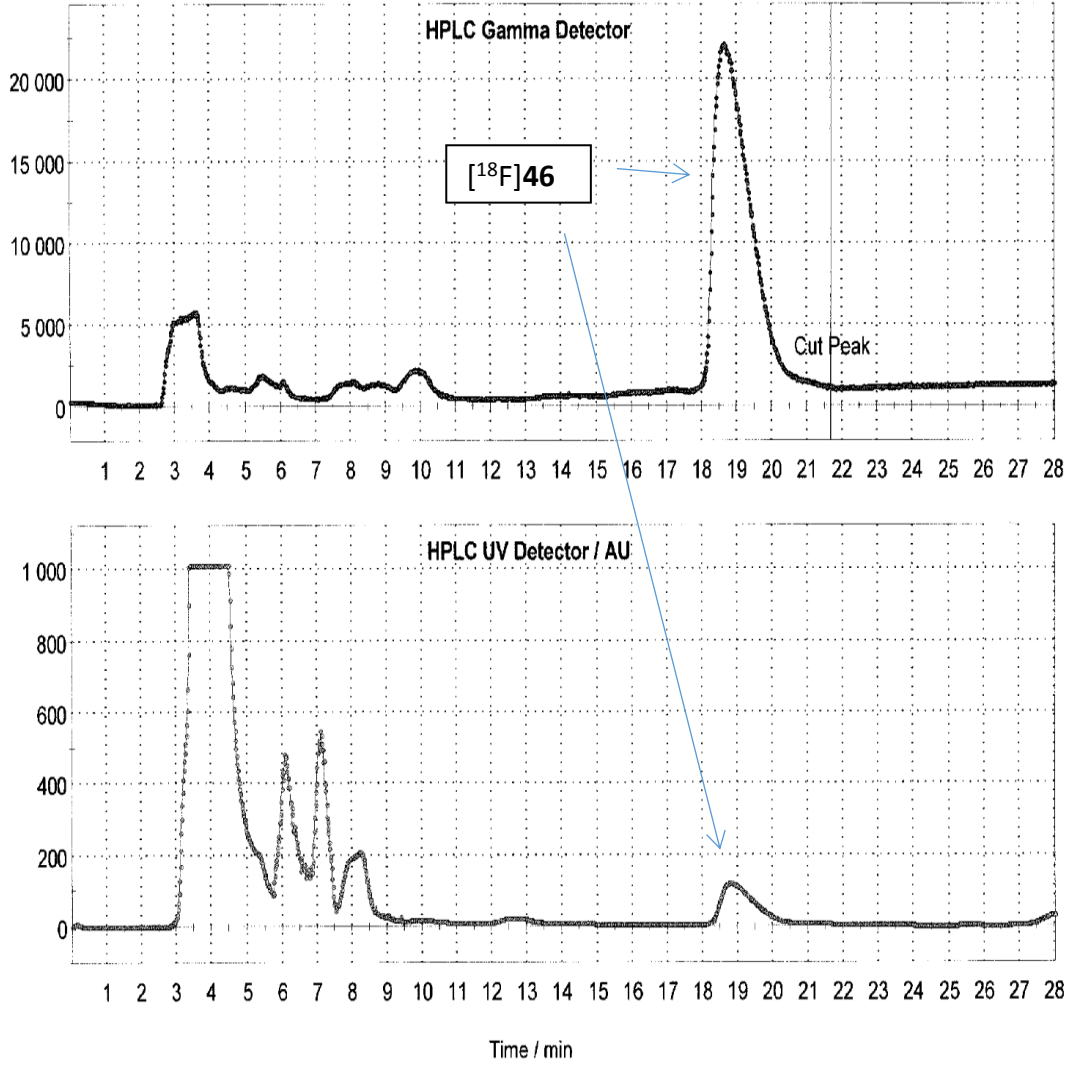
^aCalculated as the activity in the collected vial divided by the activity at the end of bombardment (x100), non-decay corrected. ^bMolar activity determined by HPLC/radio HPLC. ^cmean ± standard deviation of the n experiments.

Screening of conditions for the radiosynthesis of [¹⁸F]46

Exp	Bombardment	Aqueous solution for QMA elution (% w/w)	Reacting Vial	Conditions	Activity at the end of bombardment in GBq	Activity of [¹⁸ F]4g in GBq (Activity decay corrected)	Radio-chemical yield ^a (RCY-decay corrected)	Molar activity (GBq/μmol) ^b	Mean ^c of the RCY _{ndc} (Mean RCY _{dc})	Mean ^c of the molar activity (GBq/μmol)
1	58min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (7.4 mg, 6.6μmol), THF (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	84	0.6 (0.8)	0.7% (1.0%)	100		
2	58min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (7.4 mg, 6.6μmol), H ₂ O (300μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	80	1.4 (1.9)	1.7% (2.4%)	59		
3	59min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (7.4 mg, 6.6μmol), THF (300μL), H ₂ O (100μL), HCl _{aq} (1M, 1 equiv, 6.6μL)	100°C - 15min	113	5.2 (6.6)	4.6% (5.9%)	176		
4	59min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (20 equiv, 3.8μL)	100°C - 15min	84	3.5 (4.5)	4.2% (5.3%)	189		
5	50min - 65μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (20 equiv, 3.8μL)	100°C - 30min	64	3.8 (5.6)	5.9% (8.7%)	82		
6	60min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (2 equiv, 0.38μL)	100°C - 30min	94	5.5 (8.5)	5.8% (9.0%)	116	12,5 ± 5,9% (18.5 ± 8.3%)	138± 40
7	60min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (2 equiv, 0.38μL)	100°C - 30min	101	16.5 (23.9)	16.4% (23.8%)	184		
8	53min - 60μA	300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (2 equiv, 0.38μL)	100°C - 30min	99	15.2 (22.4)	15.4% (22.8%)	115		
9		300μL NaCl (0.9%)	37 (3.7 mg, 3.3μmol), THF (300μL), AcOH (2 equiv, 0.38μL)	100°C - 30min						

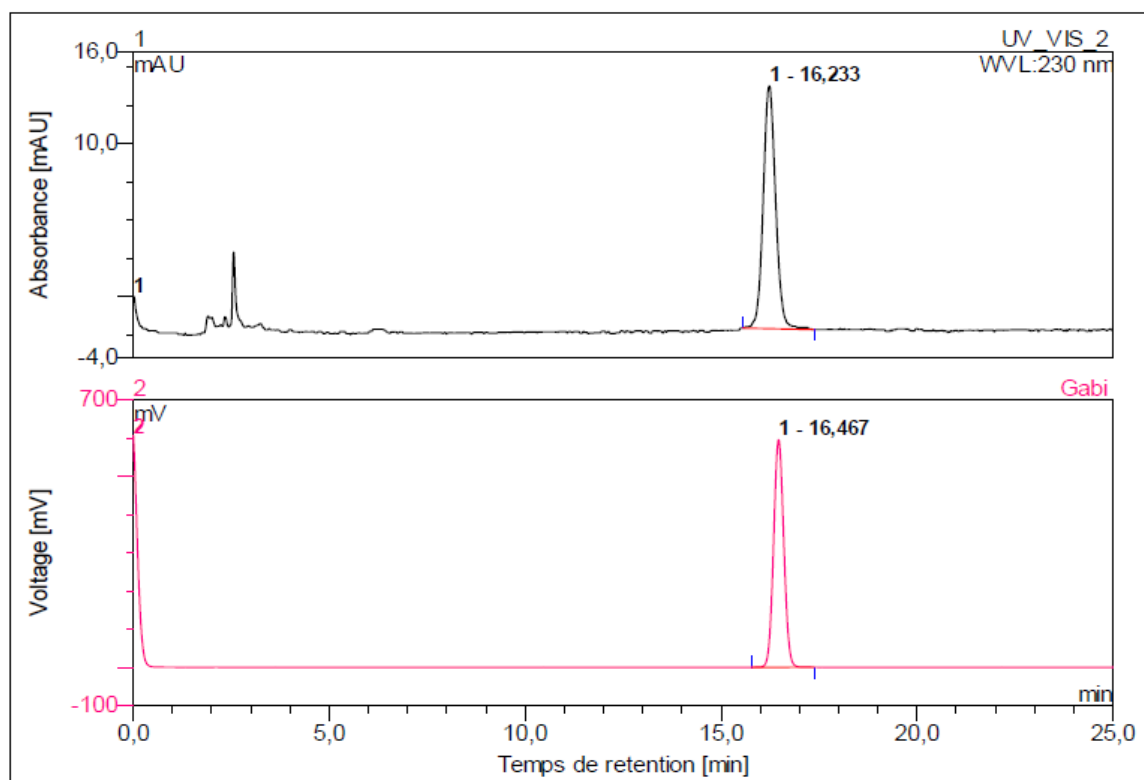
Preparative HPLC chromatogram of [¹⁸F]-4g:

Product: 18F, Process: MPPF, Batch No.: RGD 19-02-18, Operator: fxfn, Start of Synthesis: 19/02/2018 12:34:40, Page 1/1



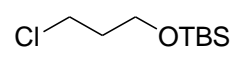
Analytic HPLC chromatogram of the collected fraction of [¹⁸F]46:

2	RGD 19-02		
Sample Name:	28-04-10	Injection Volume:	20,0
Vial Number:	2	Channel:	UV_VIS_4
Sample Type:	unknown	Wavelength:	260
Control Program:	AZTSiF iso colonne Luna CQ 50 50 TFA /	Bandwidth:	1
Quantif. Method:	DEFAULT	Dilution Factor:	1,0000
Recording Time:	19/02/2018 14:31	Sample Weight:	1,0000
Run Time (min):	25,00	Sample Amount:	1,0000



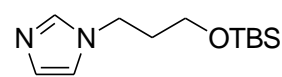
No.	Ret.Time	Peak Name	Height	Area	Rel.Area	Amount	Type
V_VIS	min	UV_VIS_2	UV_VIS_2 mAU	UV_VIS_2 mAU*min	UV_VIS_2 %	UV_VIS_2	UV_VIS_2
n.a.	16,23	n.a.	15,876	5,847	100,00	n.a.	BMB*
Total:			15,876	5,847	100,00	0,000	

(3-Chloropropoxy) (tert-butyl) dimethylsilane (47) (MT-29)

 Under nitrogen, 3-chloropropan-1-ol (10 mmol, 0.94 g, 0.84 mL) was dissolved in 14 mL of dry dichloromethane, N, N-Diisopropylethylamine (20 mmol, 2 eq., 2.58 g, 3.48 mL) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (11 mmol, 1.1 eq., 1.66 g) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; R_f (9/1) = 0.6) to give **47** (2.00 g, 96%) as a colorless oil.

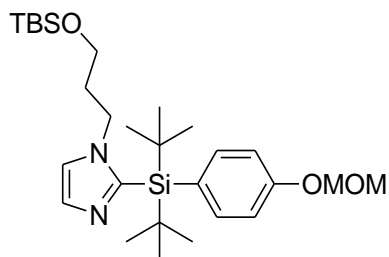
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.75 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.94 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 59.5, 41.9, 35.6, 26.0 (3C), 18.4, -5.3 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 20.33

1-[3-[[*tert*-Butyl] dimethylsiloxy]] propyl]-1H-Imidazole (48) (MT4-494)

 Under argon, **47** (0.6 mmol, 1.5 eq., 151 mg) was dissolved in 2 mL of dioxane, potassium carbonate (0.8 mmol, 2 eq., 110 mg) and imidazole (0.4 mmol, 27 mg) were added at room temperature. The reaction was stirred at 110°C for 24h. The reaction was filtered and the solid was washed three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue product was purified by column chromatography on silica gel (DCM/AE : 50/50 ; R_f = 0.2) to give **48** (95%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.47 ppm (s, 1H), 7.05 ppm (s, 1H), 6.90 ppm (s, 1H), 4.06 ppm (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.56 ppm (t, 2H, J = 5.8 Hz), 1.93 ppm (m, 2H), 0.91 ppm (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 137.5, 129.5, 119.1, 59.0, 43.5, 33.9, 26.0 (3C), 18.3, -5.3 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 19.89 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₁₂H₂₄N₂OSi [M+H]⁺ calculated 241.1730, found 241.1741

2-(Di-*tert*-butyl(phenyl)silyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyl-oxy-propyl)-1H-imidazole (49) (MT-44)

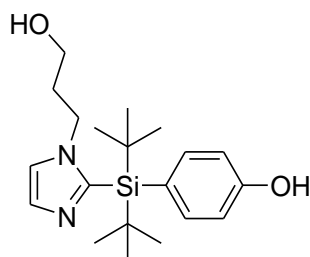


Under nitrogen, **48** (0.75 mmol, 180 mg) was dissolved in 1.75 mL of dry THF, and a *n*-Butyl lithium solution (1.6M in hexane, 0.825 mmol, 1.1eq., 0,51 mL) was added at -80°C. After stirring at -80°C for 10 min, di-*tert*-butylsilyl bis (trifluoromethanesulfonate) (1.125 mmol, 1.5 eq., 495.5 mg),

15 (1.5 mmol, 2 eq., 325.5 mg) and a *n*-butyl lithium solution (1.6M in hexane) (1.65 mmol, 2.2 eq., 1.03 mL) were successively added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 16h. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EA : 90/10 ; R_f = 0.3) to give **49** (81.6 mg, 21%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.50 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.18 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 1.87 (m, 2H), 1.14 (s, 18H), 0.78 (s, 9H), -0.10 (s, 6H) ; ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 158.3, 148.1, 137.4 (2C), 130.7, 127.3, 120.7, 115.4 (2C), 94.3, 60.7, 56.3, 46.4, 34.3, 29.4 (6C), 27.4, 25.9 (3C), 20.7 (2C), -5.5 (2C)

4-(Di-*tert*-butyl (1-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol-2-yl) silyl) phenol (50) (MT-49)

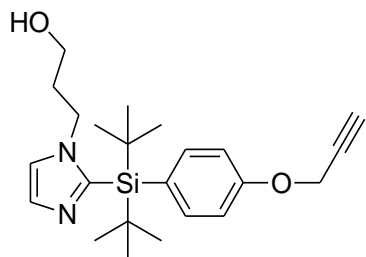


49 (0.26 mmol, 100 mg) was dissolved in 5.2 mL of methanol and 2.6 mL of an aqueous solution of sulfuric acid was added. The mixture was stirred at 50°C for 24h. The reaction was quenched with an aqueous solution of sodium bicarbonate (20 mL), the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined

organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give **50** (77 mg, 82%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.45 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.77 (m, 2H), 3.26 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.90 (m, 2H), 1.13 (s, 18H)

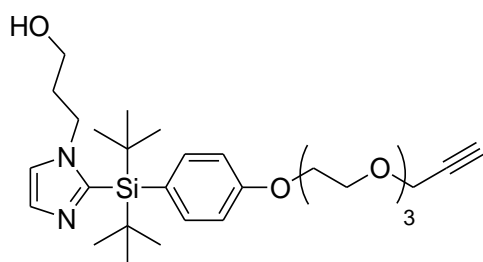
3-(2-(Di-tert-butyl (4-(prop-2-ynoxy) phenyl) silyl)-1H-imidazol-1-yl) propan-1-ol (51) (MT-50)



50 (0.1 mmol, 37 mg) was dissolved in dry THF (3 mL) under argon. Then, potassium tert-butoxide (0.15 mmol, 1.5 eq, 16.8 mg) and propargyl bromide (0.15 mmol, 1.5 eq, 17.8 mg, 13 μ L) were added at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 15h and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added (20 mL). The mixture was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 90/10) to give **51** (37.4 mg, 48 %)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.71 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.75 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 1.90 (m, 2H), 1.15 (s, 18H)

3-(2-((4-(2-(2-(2-(Prop-2-ynoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)di-tert-butylsilyl)-1H-imidazol-1-yl)propan-1-ol (52) (MT-93)

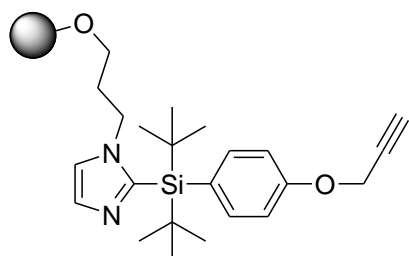


50 (0.16 mmol, 58.1 mg) was dissolved in dry THF (5 mL) under argon. Then, potassium tert-butoxide (0.24 mmol, 1.5 eq, 26.9 mg) and a solution of **28** (0.24 mmol, 1.5 eq, 82.1 mg) in dry THF (5 mL) were added. The reaction was stirred at room temperature for 15h then heated at 50°C for 2h. Then, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added (20 mL). The mixture was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 90/10) to give **52** (60.1 mg, 71 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.51 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.17 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.85 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.71 (m, 10H), 3.37 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.40 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.13 (s,

18H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159.7, 148.2, 137.4 (2C), 130.7, 126.2, 120.6, 114.0 (2C), 79.7, 74.7, 70.9, 70.7, 70.5, 69.7, 69.2, 67.3, 59.9, 58.5, 45.7, 34.2, 29.4 (6C), 20.7 (2C).

PS-(N₁)ImidazoleSiFA (53) (MT-56 / MT-70)



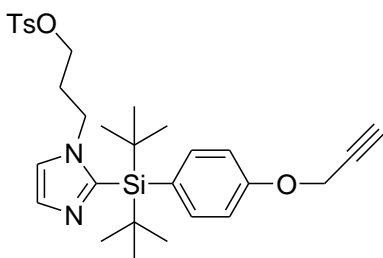
Method 1 :

Under argon, **51** (0.047 mmol, 19 mg) and benzoyl chloride polymer bound ($2.1 \text{ mmol}\cdot\text{gr}^{-1}$, 105.9 mg) were suspended in dichloromethane (1 mL). Pyridine (0.94 mmol, 20 eq, 74.3 mg, 0.076 mL) was added then the mixture was stirred for three days. 4-Dimethylaminopyridine (0.094 mmol, 2 eq, 11.5 mg) was added. The reaction was heated at 30°C for 5h. The mixture was filtered and washed with water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) then the solvent was removed under reduced pressure. The filtrate was evaporated and 12 mg of **51** were recovered corresponding to a conversion of 36% of **51**.

Method 2 :

Under argon, **51** (0.08 mmol, 33.7 mg) and benzoyl chloride polymer bound ($2.1 \text{ mmol}\cdot\text{gr}^{-1}$, 200 mg) were dissolved in dichloromethane (2 mL). 4-diméthylaminopyridine (0.08 mmol, 1 eq, 9.7 mg) and thiethylamine (0.8 mmol, 10 eq, 80.9 mg, $111.5 \mu\text{L}$) were added. The reaction was heated at 30°C for 3j. The mixture was filtered and washed with water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) then the solvent was removed under reduced pressure. The filtrate was evaporated and 21 mg of **51** were recovered corresponding to a conversion of 38% of **51**.

3-(2-(Di-tert-butyl (4-(prop-2-ynyloxy) phenyl) silyl)-1H-imidazol-1-yl) propyl benzenesulfonate (54) (MT-67)

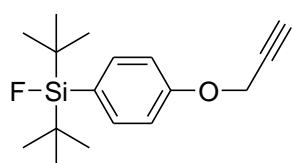


Under argon, **51** (0.04 mmol, 15mg) and triethylamine (0.08 mmol, 2 eq., 15.2 mg) were dissolved in 3 mL of THF. *p*-Toluenesulfonyl chloride (0.16 mmol, 4 eq., 16.2 mg, $22.3 \mu\text{L}$) was added. The reaction was stirred at room temperature for 16h, then the reaction was quenched with water (20 mL) and the mixture was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic

layers were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5) to give **54** (10.3 mg, 46%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.66 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.01 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.63 (m, 2H), 2.56 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.46 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.13 (s, 18H)

Di-tert-butylfluoro(4-(prop-2-ynoxy) phenyl) silane (55) (MT-58 / MT-72)



53 (0.047 mmol, 72 mg) and mesitylene (15.6 mg, 0.13 mmol, 2.7 eq.) were dissolved in 1 mL of THF-d₈. Acetic acid (0.47 mmol, 10 eq., 28.2 mg, 27 μL) and a tetra-*N*-butylammonium fluoride solution (0.047 mmol, 1.5eq., 1M, 47 μL) were added at room temperature. The reaction was stirred at 70°C for 2h then the mixture was filtrated and washed with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). The filtrate was extracted three times with ethyl acetate (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue product was purified by column chromatography on silica gel (DCM 100%) to give **55** (5mg, 38%) as a yellow oil.

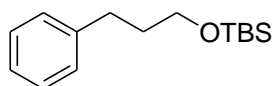
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.54 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.71 (d, 2H, J = 2.3 Hz), 2.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 1.05 (s, 18H)

(3-Bromoopropoxy) (tert-butyl) dimethylsilane (57) (MT1-007)

Br-CH₂-CH₂-CH₂-OTBS Under nitrogen, 3-bromopropan-1-ol (2 mmol, 0.278 mg, 0.18 mL) was dissolved in 3 mL of dry dichloromethane. *N,N*-Diisopropylethylamine (4 mmol, 2 eq., 0.516 g, 0.69 mL) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.2 mmol, 1.1 eq., 0.331 g) were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 19h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane / DCM : 90/10 ; R_f = 0.5) to give **57** (80%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 3.73 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.03 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 60.6, 35.7, 30.8, 26.1 (3C), 18.4, -5.2 (2C) ; $^{29}\text{Si NMR}$ (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 19.58

(3-Phenylpropoxy) (tert-butyl) dimethylsilane (58) (MT1-061)



Preparation of a solution of phenylmagnesium bromide :

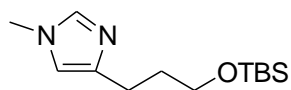
Under nitrogen, bromobenzene (2 mmol, 0.21 mL) was added to a solution of magnesium (20 mmol, 10 eq., 0.486 g) and iodine (0.2 mmol, 0.1 eq., 50.7 mg) in dry THF (2 mL), and the reaction mixture was heated at 50°C for 1h.

Coupling reaction :

Under nitrogen, $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0.016 mmol, 0.1 eq., 4.1 mg), TMEDA (0.19 mmol, 1.2 eq., 0.029 mL) and the solution of phenylmagnesium bromide freshly prepared (0.325 mmol, 2 eq., 0.65 M, 0.5mL) were added to a solution of **57** (0.16 mmol, 40.5 mg) in dry THF (1 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 72h. To quench the reaction, an aqueous solution of hydrochloric acid 1M (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether three times (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; $R_f = 0.5$) to obtain **58** (52%) as yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 3.65 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 142.4, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 125.8, 62.5, 34.6, 32.2, 26.1 (3C), 18.5, -5.1 (2C) ; $^{29}\text{Si NMR}$ (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 18.66

1-(tert-Butyldimethylsiloxy)3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) propane (59) (MT1-149)

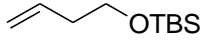


Under nitrogen, imidazole (3.4 mmol, 2 eq., 231.4 mg) and TBSCl (1.87 mmol, 1.1 eq., 281.8 mg) were added to a solution of **67** (1.7 mmol,

239.7 mg) in dry DMF (14 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 16h. To quench the reaction, water (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EA/MeOH : 96/4 ; R_f = 0.3) to give **41** (87%) as a yellow oil.

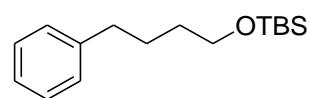
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.30 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.64 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.60 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.88-1.79 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 143.1, 137.1, 116.3, 62.8, 33.3, 32.60, 26.1 (3C), 24.8, 18.5, -5.2 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 19.33 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₁₃H₂₆N₂OSi [M+Na]⁺ calculated 277.1706, found 277.1700

(But-3-enyloxy) tert-butyldimethylsilane (60) (MT1-066)

 Under argon, imidazole (40 mmol, 2 eq., 2.72 g) was added to a solution of 3-buten-1-ol (20 mmol, 1.44 g) in dry DCM (20 mL) at 0°C. A solution of TBSCl (24 mmol, 1.2 eq., 3.61 g) in dry DCM (5 mL) was added to the reaction, the reaction mixture was stirred at room temperature for 72h. To quench the reaction, water (60 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3x 60 mL). Then, the combined organic layers were washed with brine (60 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; R_f = 0.3) to give **60** (83%) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 5.88-5.75 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.66 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 135.59, 116.45, 62.97, 37.62, 26.09 (3C), 18.52, -5.10 (2C)

(4-Phenylbutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (61) (MT1-092)



Preparation of the borane :

Under argon, a boranetetrahydrofuran complex solution (0.45 mmol, 0.67 eq., 0.45 mL) was added to a solution of **60** (1 mmol, 186 mg) in dry THF (2 mL) at

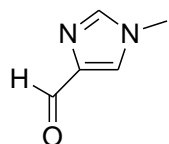
0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 1h.

Suzuki coupling :

Under argon, potassium phosphate tribasic (2 mmol, 1.2 eq, 424.5 mg), Pd(OAc)₂ (0.01 mmol, 0.01 eq., 2.8 mg) and dppf (0.05 mmol, 0.07 eq, 27.7 mg) were added to a solution of bromobenzene (0.67 mmol, 105.3 mg) in toluene (3 mL) and water (0.3 mL). The borane solution freshly prepared was added dropwise and the reaction was stirred at 95°C for 20h. To quench the reaction, water (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 90/10) to give **30** (58%) as colorless oil.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.71 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 1.80-1.60 (m, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)

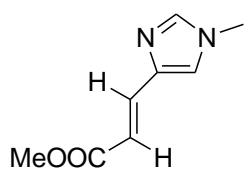
1-Methyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde (63) (MT1-126)



Under nitrogen, sodium hydride (5.5 mmol, 1.1 eq., 132 mg) was added in small portions to a stirred suspension of 4-imidazolecarboxaldehyde (5 mmol, 480.5 mg) in dry THF (30 mL) at room temperature. The suspension was stirred until effervescence ceased. Iodomethane (5.25 mmol, 1.05 eq., 0.32 mL) was added dropwise and the resulting reaction was stirred at room temperature for 15h. Methanol was added and the mixture was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil which was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 97/3 ; R_f = 0.3) to give **63** (79%) as a yellow powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.75 (s, 3H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 186.2, 142.6, 139.5, 125.7, 34.0 ; HRMS (GC/CI⁺) : C₅H₆N₂O calculated [M + H]⁺ 111.05584, found 111.05611 ; MP : (°C) 62-63

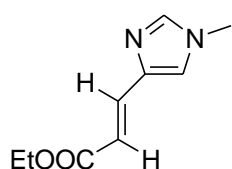
(E)-Ethyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) acrylate (64) (MT1-100)



Under nitrogen, sodium hydride (1.3 mmol, 1.9 eq., 31.9 mg) was added in small portions to a solution of trimethylphosphonoacetate (0.77 mmol, 1.1 eq., 140.2 mg) in dry THF (3 mL) cooled with an ice bath. When effervescence ceased, a solution of **63** (0.7 mmol, 79.7 mg) in dry THF (3 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the mixture was stirred in an ice bath for 1h and at room temperature for 20h. To quench the reaction, water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 97/3 ; R_f = 0.3) to give **64** (59%) as an orange powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.54 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 168.2, 139.3, 138.6, 136.4, 122.7, 115.7, 51.6, 33.7

(E)-Ethyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) acrylate (65) (MT1-122)

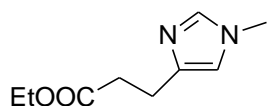


Under nitrogen, sodium hydride (3.8 mmol, 1.9 eq., 91.2 mg) was added in small portions to a solution of triethylphosphonoacetate (2.2 mmol, 1.1 eq., 400.6 mg) in dry THF (8 mL) cooled with an ice bath. When effervescence ceased, a solution of **63** (2 mmol, 220 mg) in dry THF (8 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the mixture was stirred in an ice bath for 1h and at room temperature for 12h. To quench the reaction, water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 97/3 ; R_f = 0.3) to give **65** (94%) as a yellow powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H) ; **¹³C NMR (75 MHz,**

CDCl₃ : δ (ppm) 167.8, 139.2, 138.6, 136.1, 122.5, 116.1, 60.2, 33.66, 14.4 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₉H₁₂N₂O₂ [M + Na]⁺ calculated 203.0790, found 203.0795 ; **MP** : (°C) 77-78

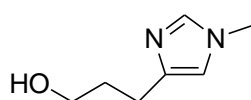
Ethyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) propanoate (66) (MT1-123)



10% Palladium on carbon (366 mg) was added to a solution of **65** (4 mmol, 732 mg) in dry methanol. The reaction was placed under hydrogen (balloon pressure) and stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with methanol (40 mL). The filtrate was concentrated, the residue was dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Acetone/Methanol : 97/3 ; R_f = 0.5) to give **66** (95%) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.28 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.09 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3.5 (s, 3H), 2.84 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 173.4, 141.5, 137.2, 116.5, 60.3, 34.1, 33.3, 23.7, 14.3 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₉H₁₄N₂O₂ [M + Na]⁺ calculated 205.0947, found 205.0943

3-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl) propan-1-ol (67) (MT1-129)

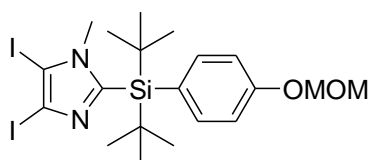


Under nitrogen, a solution of **66** (0.85 mmol, 155 mg) in dry THF (3 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (5.1 mmol, 6 eq., 193.5 mg) in dry THF (6 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5h. A solution of potassium sodium tartrate (2 mL) was added slowly to quench the mixture. Then magnesium sulfate was added and the mixture was filtered and washed with ethyl acetate (40 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Acetone/Methanol : 96/4 ; R_f (97/3) = 0.2) to give **67** (78%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.29 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.67 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.59 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.90-1.82 (m, 2H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm)

142.6, 136.8, 116.1, 62.4, 33.3, 32.3, 25.5 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₇H₁₂N₂O [M+Na]⁺ calculated 163.0841, found 163.0846

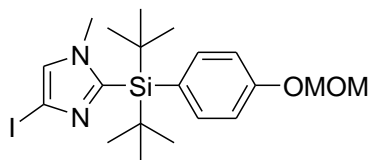
2-((4-(Methoxymethoxy) phenyl) di-tert-butylsilyl)-4,5-diiodo-1-methyl-1H-imidazole (70) (MT1-162)



Under nitrogen, **21** (0.76 mmol, 272.6 mg) was dissolved in acetonitrile (3 mL), *N*-iodosuccinimide (2.28 mmol, 3 eq., 512.6 mg) was added at room temperature. The reaction was stirred 24h at 60°C. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of sodium thiosulfate (20 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with DCM (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 50/50 ; R_f = 0.4) to give **70** (81%) as a yellow powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.50 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.20 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.13 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.5, 154.6, 137.6 (2C), 126.0, 115.7 (2C), 97.5, 94.3, 86.6, 56.4, 40.2, 29.4 (6C), 20.9 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -5.24 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₀H₃₀N₂O₂Si₂ [M+Na]⁺ calculated 635.0058, found 635.0081 ; **MP** : (°C) 175-176

2-((4-(Methoxymethoxy) phenyl) di-tert-butylsilyl)-4-iodo-1-methyl-1H-imidazole (71) (MT1-168)

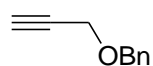


Under nitrogen, **70** (0.22 mmol, 135.7 mg) was dissolved in dry THF (4 mL), a solution of ethylmagnesium bromide (0.24 mmol, 3M, 1.1 eq., 81μL) was added at 0°C. The reaction was stirred 30 min at 0°C. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of ammonium chloride (20 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by

column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 50/50 ; Rf = 0.3) to give **71** (95%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.50 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.20 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.13 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.4, 150.0, 137.7 (2C), 128.5, 126.4, 115.6 (2C), 94.3, 83.6, 56.4, 36.7, 29.4 (6C), 20.8 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 6.03 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₀H₃₁N₂O₂Si [M+Na]⁺ calculated 509.1091, found 509.1108

1-((Prop-2-ynyloxy)methyl)benzene (73) (MT4-510)

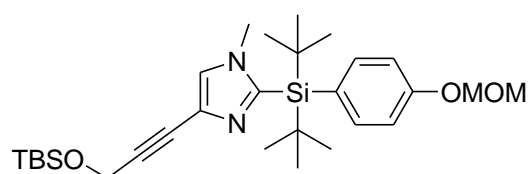


Under nitrogen, sodium hydride (22 mmol, 0.528 g, 1.1 eq) was added by portion at 0°C to a solution of propargyl alcohol (20 mmol, 1.12 g) in dry THF (20 mL).

The mixture was stirred at 0°C for 30 min then benzyl bromide (22 mmol, 2.6 mL, 1.1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with aqueous solution of HCl (1M) (10 mL), the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20) to give **73** (56%) as colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.38-7.29 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.47 (t, 1H, J = 2.3 Hz) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 137.4, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 79.8, 74.7, 71.8, 57.2 ; **HRMS (FI⁺)** : C₁₀H₁₀O [M]⁺ calculated 146.07316, found 146.07286

4-(3-(tert-Butyldimethylsiloxy)-prop-1-yn-1-yl)-2-(di-tert-butyl(4-(methoxymethoxy)phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazole (74) (MT3-341)



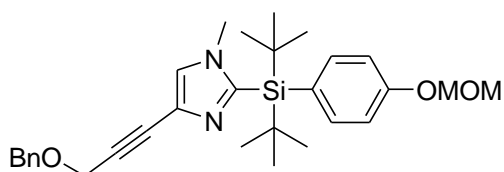
Under nitrogen, **71** (0.12 mmol, 59.9 mg), Pd(PPh₃)₄ (6 μmol, 0.05 eq, 6.9 mg) and CuI (12 μmol, 0.1 eq, 2.3 mg) were dissolved in DMF (2.5 mL). Triethylamine (0.6 mmol, 5 eq, 83.6 μL)

and tert-butyldimethyl(prop-2-ynyloxy)silane (0.36 mmol, 3 eq, 61.2 mg) were added at room

temperature. The reaction mixture was stirred at 80°C for 12h then water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (AE : 100%) to give **74** (62.1 mg, 98%) as brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.50 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.19 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.14 (s, 18H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.3, 149.1, 137.6 (2C), 127.3, 126.7, 125.2, 115.5 (2C), 94.3, 87.5, 79.8, 56.3, 52.7, 36.8, 29.4 (6C), 26.1 (3C), 20.7 (2C), 18.5, -4.9 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 22.33, -6.65 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₉H₄₈N₂O₃Si₂ [M+H]⁺ calculated 529.3276, found 529.3279

2-(Di-tert-butyl(4-(methoxymethoxy)phenyl)silyl)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-ynyl)-1-methyl-1H-imidazole (75) (MT3-463)

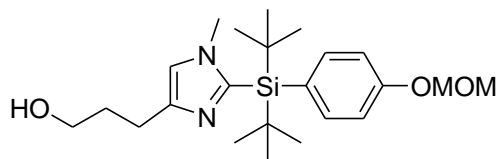


Under nitrogen, Pd(PPh₃)₄ (6 μmol, 0.05 eq, 6.9 mg) and CuI (12 μmol, 0.1 eq, 2.3 mg) and **71** (0.12 mmol, 60 mg) were dissolved in dry DMF (2.5 mL).

Triethylamine (0.6 mmol, 5 eq, 83.6 μL) and 1-((prop-2-ynyloxy)methyl)benzene (0.36 mmol, 3 eq, 52.6 mg) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80°C for 3h then water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether (3x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 20/80 ; R_f = 0.7) to give **75** (88%) as colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.51 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.16 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 158.4, 149.3, 137.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.8, 126.6, 124.9, 115.5 (2C), 94.3, 84.9, 81.5, 71.7, 58.4, 56.3, 36.8, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -6.58 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₃₀H₄₀N₂O₃Si [M+H]⁺ calculated 505.2880, found 505.2896

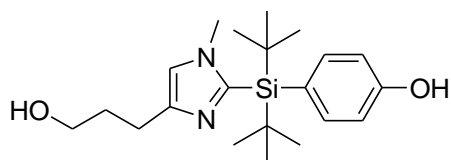
3-(2-(Di-tert-butyl(4-(methoxymethoxy)phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (76) (MT4-473)



75 (0.12 mmol, 60.3 mg) and Pd(OH)₂/C (60 mg) were suspended in methanol (5 mL) and acetic acid (1.5 mL). The mixture was placed under hydrogen atmosphere and stirred at room temperature for 16h. The mixture was filtered under celite and washed with methanol (20 mL). The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5 ; R_f = 0.5) to give **76** (72%) as brown oil.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.56 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.24 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.17 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, MeOD)** : δ (ppm) 106.3, 148.0, 141.9, 138.6 (2C), 125.7, 123.1, 117.0 (2C), 95.2, 62.5, 56.4, 38.3, 32.6, 29.6 (6C), 24.2, 21.3 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, MeOD)** : δ (ppm) -4.46 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₃H₃₈N₂O₃Si [M+H]⁺ calculated 419.2724, found 419.2741

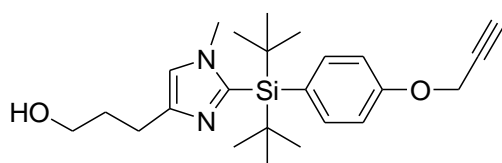
4-(Di-tert-butyl(4-(3-hydroxypropyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)silyl)phenol (77) (MT4-534)



10% Palladium on carbon (69.5 mg) and acetic acid (1.4 mmol, 10 eq, 80 μL) were added to a solution of **75** (0.14 mmol, 69.5 mg) in methanol (4 mL). The reaction mixture was placed under hydrogen atmosphere and stirred at room temperature for 16h. The crude reaction was filtered on celite and washed with methanol (20 mL). Then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (4 mL) and an aqueous solution of sulfuric acid (1.4 mmol, 10 eq, 6.2M, 0.22 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 5h. Then, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL), the combined layers were dried over magnesium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH : 95/5) to give **77** (34.8 mg, 66%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.62 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.84 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.57 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.07 (m, 2H), 1.32 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, MeOD) :** δ (ppm) 159.9, 148.7, 144.2, 138.7 (2C), 124.58, 121.7, 116.0 (2C), 62.8, 37.2, 33.3, 29.9 (6C), 25.5, 21.40 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, MeOD) :** δ (ppm) -6.66 ; **HRMS (ESI/TOF⁺) :** C₂₁H₃₄O₂N₂Si [M+H]⁺ calculated 375.2462, found 375.2465

3-(2-(Di-*tert*-butyl(4-(prop-2-ynoxy)phenyl)silyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (78) (MT4-546)

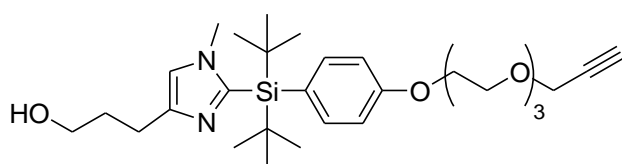


Potassium *tert*-butoxide (0.069 mmol, 1.5 eq., 7.7 mg) and propargyl bromide (0.069 mmol, 1.5 eq, 6.1 μ L) were added to a solution of **77** (0.046 mmol, 17.2

mg) in dry THF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17h. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography preparative layer plate (PLC) (DCM/MeOH : 90/10) to give **78** as a yellow oil (74 %)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ (ppm) 7.55 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.90 (s, 1H), 4.76 (d, 2H, J = 2.3 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.96 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 1.88 (m, 2H), 1.14 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, MeOD) :** δ (ppm) 160.2, 148.4, 144.5, 138.6 (2C), 127.3, 121.7, 115.4 (2C), 79.6, 76.9, 62.8, 56.4, 37.2, 33.26, 29.8 (6C), 25.5, 21.4 (2C) ; **²⁹Si NMR (59 MHz, MeOD) :** δ (ppm) -6.74 ; **HRMS (ESI/TOF⁺) :** C₂₄H₃₆O₂N₂Si [M+H]⁺ calculated 413.2618, found 413.2604

3-(2-((4-(2-(2-(2-(Prop-2-ynoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)di-*tert*-butylsilyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (79) (MT4-557)

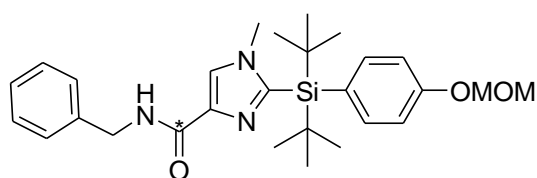


Potassium *tert*-butoxide (0.75 mmol, 1.5 eq., 84.2 mg) and a solution of **18** (0.75 mmol, 1.5 eq, 256.5 mg) in dry THF (9 mL)

were added to a solution of **113** (0.5 mmol, 161 mg) in dry THF (9 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 72h. To quench the reaction, an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (20 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EA : 80/20) to give **121** as an yellow oil (80 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.45 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.65 (s, 1H), 4.13 (d, 2H, J = 2.3 Hz), 4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 4H), 3.63 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.35 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.07 (s, 18H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 159.7, 147.5, 142.7, 137.4 (2C), 125.3, 120.2, 114.0 (2C), 79.6, 74.5, 70.8, 70.7, 70.5, 69.7, 69.1, 67.1, 62.6, 58.4, 36.7, 31.4, 29.3 (6C), 25.6, 20.5 (2C) ; ²⁹Si NMR (59 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -6.78 ; HRMS (ESI/TOF⁺) : C₃₀H₄₇O₅N₂Si [M+H]⁺ calculated 545.3405, found 545.3418

2-((4-(Methoxymethoxy) phenyl) di-tert-butylsilyl)-N-benzyl-1-methyl-1H-imidazole-4-carboxamide (80) (MT1-169)

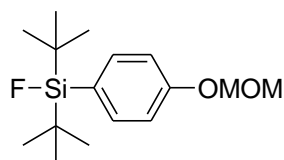


In the chamber 1 of the two-chamber system was added Ph₂MeSi¹³COOH (0.26 mmol, 1.2 eq., 62.5 mg). The chamber 1 was sealed with a screwcap fitted with a silicone/PTFE seal. In the chamber 2 of the two-chamber system were added successively benzylamine (0.22 mmol, 1eq., 24μL), Pd(dba)₂ (11 μmol, 5 mol%, 6.3 mg), Xantphos (11 μmol, 5 mol%, 6.4 mg) and DABCO (0.44 mmol, 2eq., 49.3 mg). 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 nitrogen. 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 50°C, then a solution of TBAF (1M in THF, 22 μmol, 10 mol%, 22 μL) were added through a silicone/PTFE seal in the chamber 1. The system was stirred at 50°C for 16 hours. After a careful opening, the crude reaction mixture from chamber 2 was filtrated over celite and washed with ethyl acetate (20 mL). The solvent was removed

under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EA : 50/50 ; Rf = 0.6) to give 56.8 mg of **52*** (0.11 mmol, 52%) as orange powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.20 (s, 2H), 4.65 (dd, 2H, J = 6.3 et 3.3 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 5.6 et 3.5 Hz), 3.50 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.13 (s, 18H) ; **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 163.2, 158.7, 158.5, 149.0, 139.1, 137.6 (2C), 128.7 (2C), 127.3 (2C), 127.2, 125.9, 125.9, 115.6 (2C), 94.3, 56.3, 42.7, 37.0, 29.4 (6C), 20.7 (2C) ; **¹³C NMR (59 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) -5.70 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : C₂₈H₃₉N₃O₃Si [M+Na]⁺ calculated 517.2731, found 517.2720

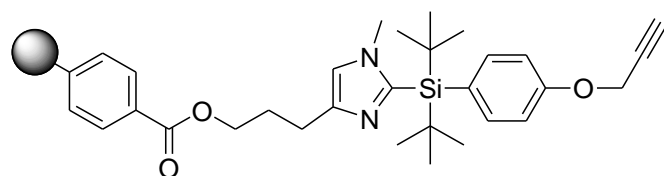
Di-tert-butylfluoro(4-(methoxymethoxy)phenyl)silane (81) (MT1-180)



Acetic acid (0.79 mmol, 10 eq., 45 μL) and a tetra-*N*-butylammonium fluoride solution (0.12 mmol, 1.5eq., 1 M, 12 μL) were added to a solution of **81** (0.079 mmol, 39 mg) in 1 mL of THF-D₈. The reaction was stirred at 70°C for 2h and followed by ¹H-NMR. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/DCM : 80/20 ; Rf = 0.5) to give **81** (18 mg, 78%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (δ ppm) 7.53 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.05 (d, 18H, J = 1.2 Hz) ; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** : (δ ppm) 158.6, 135.6 (2C, d, J = 4.1 Hz), 126.0 (d, J = 13.9 Hz), 115.6 (2C), 94.3, 56.3, 27.5 (6C), 20.5 (2C, d, J = 2.6 Hz) ; **RMN ²⁹Si (59 MHz, CDCl₃)** : 15.07 ppm (d, J = 296.6 Hz) ; **RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)** : -188.74 ppm ; **HRMS (EI⁺)** : C₁₆H₂₇FO₂Si [M]⁺ calculated 298.17643, found 298.17518

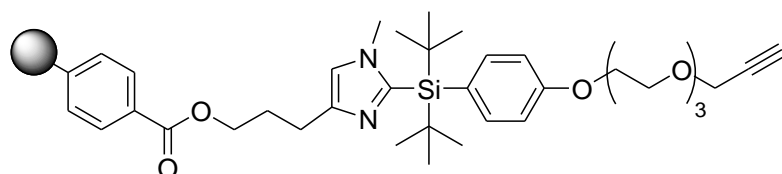
PS-(C₄)-Imidazole-SiFA (83) (MT4-585)



Under argon, **78** (25 μmol, 10 mg) and benzoyl chloride polymer bound (2.1 mmol.gr⁻¹, 5 eq., 60 mg) were suspended in dichloromethane (2 mL). Pyridine (0.5 mmol, 20 eq., 39.5 mg, 40 μL) and 4-dimethylaminopyridine (50 μmol, 2 eq., 6 mg) were added at room temperature. The reaction was stirred at 30°C for 72h, then 5 mL of

methanol were added. The reaction was filtered and washed with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL), then the solvent was removed under reduced pressure. The filtrate was evaporated and 6 mg of **78** were recovered corresponding to a conversion of 35 % of **78**.

PS-(C₄)-Imidazole-SiFA-PEG (84) (MT5-775 / MT5-772)



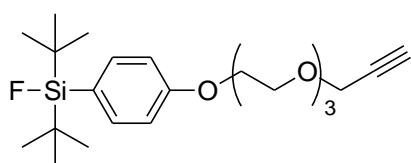
Method 1 :

Under argon, **79** (20 μmol , 10.9 mg) and benzoyl chloride polymer bound (2.1 $\text{mmol}\cdot\text{gr}^{-1}$, 5 eq., 48 mg) were dissolved in dichloromethane (2 mL). Pyridine (0.2 mmol, 10 eq., 15.8 mg, 16 μL) and 4-dimethylaminopyridine (20 μmol , 1 eq., 2.5 mg) were added at room temperature. The reaction was stirred at 30°C for 48h then 5 mL of methanol were added. The reaction was filtered and washed with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) then the solvent was removed under reduced pressure. The filtrate was evaporated and 6 mg of **79** were recovered corresponding to a conversion of 47% of **79**.

Method 2 :

Under argon, **79** (30 μmol , 16 mg) and benzoyl chloride polymer bound (2.1 $\text{mmol}\cdot\text{gr}^{-1}$, 5 eq., 71 mg) were dissolved in dichloromethane (2 mL). Triethylamine (0.3 mmol, 10 eq., 30 mg, 42 μL) and 4-Dimethylaminopyridine (30 μmol , 2 eq., 3.6 mg) were added at room temperature. The reaction was stirred at 30°C for 48h then 5 mL of methanol were added. The reaction was filtered and washed with water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) then the solvent was removed under reduced pressure. The filtrate was evaporated and 3 mg of **79** were recovered corresponding to a conversion of 80% of **79**.

(4-(2-(2-(2-(Prop-2-ynyloxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)di-tert-butylfluorosilane (85) (MT5-776)

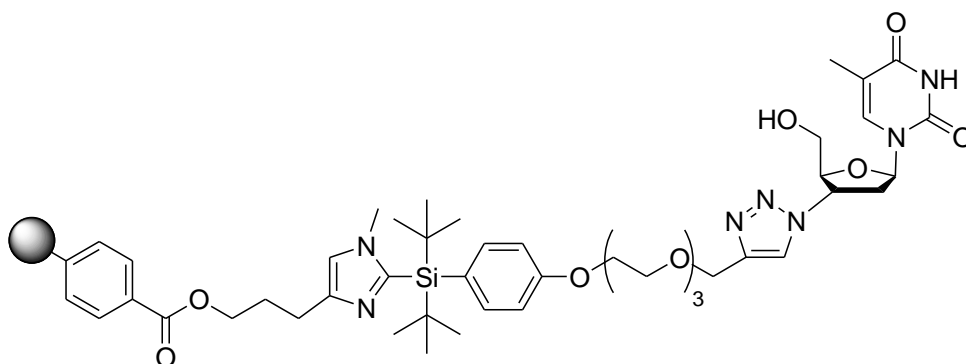


Aqueous HF (0.1M, 1.5 eq, 11.2 μmol , 0.112 mL) was added to a solution of **84** (20 mg, 7.5 μmol) in dry THF (0.8 mL). The reaction mixture was warmed to 70°C for 2h, then the

mixture was filtrated and washed with methanol (20 mL). The solvent was removed under reduced pressure to give **85** as a yellow oil. (1.7 mg, 60% over two step)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.50 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 8H), 2.41 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 1.04 (d, 18H, $J = 1.1$ Hz) ; $^{29}\text{Si NMR}$ (59 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 14.3 (d, $J = 296$ Hz) ; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) -188.72 ; **HRMS (ESI/TOF⁺)** : $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{SiF}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated 447.2337, found 447.2339

PS-(C₄)-Imidazole-SiFA-PEG-AZT (**85**) (MT5-821)



84 (60 mg) was suspended in 3 mL DMF and stirred at room temperature for 20 min. Then zidovudine (180 μmol , 10 eq., 48 mg), CuI (18 μmol , 1 eq., 3.4 mg) and DIPEA (180 μmol , 10 eq., 31 μL) were added at room temperature. The reaction was stirred for 15 min at 100°C under micro-wave irradiation (40W). The crude reaction mixture was filtered and washed with water (20 mL), DMF (20 mL) and methanol (20 mL), then the resin **85** was dried under reduce pressure.

Titre : Développement de plateformes moléculaires silylées supportées pour une fluoration facilitée de biomolécules.

Résumé : La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale largement utilisée en oncologie. Cette technique peut, par exemple, fournir des informations sur la localisation de tumeurs dans le corps humain, et le développement de nouvelles méthodes pour la production automatisée de radiotraceurs spécifiques reste un domaine d'actualité. Dans ce contexte, un nouveau type de précurseurs silylés pouvant être fluorés en dernière étape a été développé. La fluoration de ce nouveau motif imidazole-silylé par du $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$ puis par du $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ a été validée sur différents bioconjugués. Le greffage de ce motif a ensuite été testé selon plusieurs méthodes. En particulier, une des voies de synthèse a pu montrer que la fluoration de bioconjugués portant ce motif et greffés sur une résine était possible au $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$. Enfin, le produit radiomarqué au $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ a pu être détecté au cours d'essais préliminaires, permettant ainsi de valider la stratégie choisie.

Mots clés : Radiotraceur, Fluoration, TEP, Support solide, Biomolécule

Title : Development of supported silylated molecular platforms for easy fluorination of biomolecules-based structures

Abstract : Positron Emission Tomography (PET) is a medical imaging technique widely used in oncology. For example, this technique can provide information on the localization of growing tumors in the human body, and the development of news methods for the automated production of specific radiotracers is still required. In this context, a new silylated precursor, which can be fluorinated in the last step, has been developed. The fluorination of this new imidazole-silylated unit with $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$ and with $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ has been validated on various bioconjugates. The grafting of this moiety has been tested following different strategies. In particular, one of the synthetic pathway showed that the fluorination of bioconjugates with resin grafted moiety was possible with $[^{19}\text{F}]\text{F}^-$. Finally, the $[^{18}\text{F}]$ radiolabeled product was observed during preliminary $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ fluorination experiments, thus validating the chosen strategy.

Keywords : Radiotracer, Fluorination, PET, Solid support, Biomolecule
