



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Mise au point de nouvelles techniques de radio-iodation et application au radiomarquage de molécules d'intérêt.

**Présentée et soutenue par
Alexandra HEBERT**

**Thèse soutenue publiquement le 19/12/2019
devant le jury composé de**

| | | |
|----------------------------|--|--------------------|
| Mme SABINE BERTEINA-RABOIN | Professeur des universités, université de Orléans | Rapporteur du jury |
| Mme MARTINE SCHMITT | Chargé de recherche HDR, Université Strasbourg 1 Louis Pasteur | Rapporteur du jury |
| Mme VALERIE COLLOT | Professeur des universités, Université Caen Normandie | Président du jury |
| M. FREDERIC FABIS | Professeur des universités, Université Caen Normandie | Membre du jury |
| M. GRÉGORY PIETERS | Chargé de recherche HDR, CEA-Saclay, Gif-Sur-Yvette | Membre du jury |
| M. THOMAS CAILLY | Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie | Directeur de thèse |

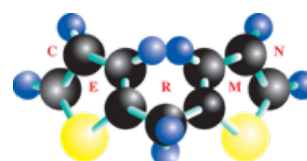
Thèse dirigée par THOMAS CAILLY, Centre d'études et de recherches sur le médicament de normandie (Caen)



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Chimie



A Madame Sabine Berteina-Raboin,

Professeur des universités, Université d'Orléans

Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR7311, Orléans

A Madame Martine Schmitt,

Professeur des universités, Université de Strasbourg 1 Louis Pasteur

Laboratoire d'innovation thérapeutique, UMR7200, Illkirch

A Monsieur Grégory Pieters,

Chargé de recherche HDR, CNRS

CEA-Saclay, Gif-Sur-Yvette

A Monsieur Frédéric Fabis,

Professeur des universités, Université de Caen Normandie

Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie CERMN, EA4258, Caen

A Monsieur Thomas Cailly,

Maître de conférences HDR, Université de Caen Normandie

Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie CERMN, EA4258, Caen

Qui me font l'honneur de lire ce manuscrit,

Et de juger mon travail,

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements les plus sincères au docteur Thomas CAILLY, mon directeur de thèse, pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de son équipe, pour m'avoir encadrée et guidée dans ce projet pendant ces trois années. Merci de m'avoir fait partager ta passion pour la recherche et la chimie.

J'adresse également mes remerciements au professeur Patrick Dallemagne, directeur du CERMN, pour m'avoir accueillie au sein de l'unité de recherche.

Je tiens également à remercier l'équipe du laboratoire IMOGERE, Gilbert Pigrée et Maxime Le-marchand.

J'adresse à toute l'équipe du CM038 mes plus sincères remerciements. Merci à Manu, pour ta bonne humeur, tes conseils. Merci à Victor, c'était vraiment sympa de travailler à tes côtés pendant ces deux premières années de thèse ; et merci à Clément, qui a pris la relève pendant cette dernière année. Merci à Florian, je te remercie pour ton aide précieuse et tes conseils. Merci à Fred. Merci à Christine pour ton accueil au sein de l'équipe et pour tes conseils, pour ta gentillesse et ton soutien pendant ces trois années. Merci à Windbedema pour ces années passées à mes côtés, pendant les années pharma puis pendant ces trois années de thèse. Et bienvenue à Hugo.

Je voulais remercier l'ensemble des doctorants et post-doctorants avec qui j'ai partagé de très bons moments pendant ces trois années, FX, Béré (ananas), Reynald (Magnolia for ever), Caro (cœur cœur paillettes), Popo, Line, Mirka, Camille, Willy, Martina, Clémence, Johanna, Marie, Julien. Et Benjamin merci de m'avoir accueillie dans ton bureau pour ces derniers mois de rédaction. Et les stagiaires que j'ai pu côtoyer, Camille, Kéké, Jessica. (Pardon à ceux que j'oublie). Bon courage pour la suite.

Un grand merci à toutes les personnes que j'ai côtoyées au CERMN pendant ces trois années. La bonne ambiance qui règne au sein du laboratoire m'a permis de m'épanouir dans mon travail. Merci pour tous les bons moments partagés au laboratoire. Merci à Cécé, Stéphane, Xiao, Silvia, Rémi, Peggy, Sophie, Jana, Anne-Claire, Aurélie, Valérie.

Enfin, je tiens à dire un grand MERCI à ma famille, à mes parents et à mes soeurs qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mon neveu pour toute la joie qu'il m'apporte. Je remercie également mes beaux-frères. Merci pour votre soutien et vos nombreux encouragements tout au long de ces trois années de thèse.

Merci à tous !

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Abréviations..... | 5 |
| AVANT-PROPOS | 8 |
| Chapitre 1 : Introduction | 10 |
| I. La radioactivité et ses applications en médecine | 12 |
| 1. Historique..... | 12 |
| 2. Définitions..... | 13 |
| II. Les différentes applications des molécules marquées en santé..... | 15 |
| 1. Imagerie TEMP | 16 |
| 2. Imagerie TEP | 18 |
| 3. L'imagerie hybride | 21 |
| 4. Radiothérapie..... | 22 |
| 5. Utilisation des molécules marquées en biologie | 23 |
| 5.1. Utilisation en réceptologie..... | 23 |
| 5.2. Autoradiographie | 25 |
| 5.3. Radio-immunologie..... | 28 |
| III. L'iode et la radiochimie | 30 |
| 1. Iode-123 | 32 |
| 2. Iode-124 | 33 |
| 3. Iode-125..... | 34 |
| 4. Iode-131..... | 35 |
| IV. Méthodes de radio-iodation | 37 |
| 1. Substitution nucléophile aromatique | 40 |
| 1.1. Par échange isotopique..... | 41 |
| 1.2. Par échange interhalogène | 42 |
| 1.3. Utilisation d'autres groupements partants..... | 42 |
| a. Sels de diazonium..... | 42 |
| b. Triazènes | 43 |
| c. Sels d'iodonium | 43 |
| d. Sels d'ammonium..... | 44 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 2. | Substitution électrophile aromatique..... | 45 |
| 2.1. | Par radioiodo-déprotonation..... | 45 |
| 2.2. | Par radio-démétallation..... | 46 |
| a. | Par radioiododéstannylation..... | 46 |
| b. | Radioiododégermylation..... | 47 |
| 2.3. | Par radioiododésilylation..... | 47 |
| 2.4. | Par radioiododéboronation..... | 48 |
| 3. | Radio-iodation par méthodes métalloinduites..... | 49 |
| V. | Objectifs des travaux de thèse..... | 51 |
| Chapitre 2 : Radio-iodation par activation C-H..... | | 54 |
| I. | Activation C-H et travaux antérieurs au laboratoires..... | 56 |
| 1. | Activation C-H..... | 56 |
| 1.1. | Généralités sur l'activation C-H..... | 56 |
| 1.1. | Application de l'activation C-H au radiomarquage..... | 58 |
| 2. | Travaux antérieurs..... | 60 |
| II. | Radio-iodation de <i>N</i> -tosylbenzamides au palladium..... | 63 |
| 1. | C-H iodation de <i>N</i> -tosylbenzamides..... | 63 |
| 2. | Application à des <i>N</i> -acylsulfonamides d'intérêt..... | 66 |
| 2.1. | Inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 A | 66 |
| a. | Synthèse de l'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 A et C-H iodation..... | 66 |
| b. | Radio-iodation de l'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 A par activation C-H..... | 67 |
| 2.2. | LY32262 | 68 |
| a. | Synthèse du LY32262 et C-H iodation..... | 68 |
| b. | Radio-iodation du LY32262 | 68 |
| 2.3. | Le tasisulam | 69 |
| a. | Synthèse du tasisulam et C-H iodation..... | 69 |
| b. | Radio-iodation du tasisulam | 69 |
| 2.1. | L' ABT-737 | 70 |
| a. | Synthèse de l' ABT-737 | 70 |
| b. | Essais de iodation de l' ABT-737 par activation C-H..... | 72 |
| III. | Radio-iodation par activation C-H catalytique..... | 73 |
| 1. | Optimisation de la méthode développée de radio-iodation par activation C-H..... | 73 |
| 2. | Résultats..... | 75 |

| | |
|--|------------|
| Chapitre 3 : Mise au point d'une nouvelle méthode de radioiododésilylation..... | 78 |
| I. Contexte et objectifs | 80 |
| II. Littérature | 81 |
| 1. Les dérivés silylés | 81 |
| 1.1. Généralités sur les dérivés silylés..... | 81 |
| 1.2. Méthodes de synthèse des arylsilanes | 83 |
| 2. Synthèse des dérivés silylés | 86 |
| III. Mise au point d'une méthode de radioiododésilylation en conditions douces | 87 |
| 1. Mise au point en froid..... | 87 |
| 1.1. Littérature | 87 |
| 1.2. Mise au point de la iododésilylation à froid..... | 90 |
| 2. Mise au point en chaud | 93 |
| 2.1. Littérature | 93 |
| 2.2. Résultats..... | 97 |
| 3. Marquage de dérivés silylés d'intérêt..... | 99 |
| 3.1. Synthèse du [¹²⁵ I]MIBG | 100 |
| 3.1. Synthèse du [¹²⁵ I]IMTO | 101 |
| 3.2. Synthèse du dérivé silylé de l'ABT-737 | 102 |
| Conclusion et perspectives | 104 |
| Partie expérimentale..... | 110 |
| Bibliographie..... | 162 |

Abréviations

AcOEt = Acétate d'éthyle

AcOH = Acide acétique

APTS = Acide *para*-toluènesulfonique

Boc = *tert*-butoxycarbonyle

Cbz = benzyloxycarbonyl

CE = Capture Electronique

DBU = 1,8-diazabicyclo-(5.4.0)undéc-7-ène

DCM = Dichlorométhane

DCE = Dichloroéthane

DIPEA = Diisopropyléthylamine

DMAP = 4-Diméthylaminopyridine

DME = Diméthoxyéthane

DMF = Diméthylformamide

DMSO = Diméthylsulfoxyde

DMSO-*d*₆ = Diméthylsulfoxyde deutéré

éq. = équivalent

EtOAc = Ethyl acetate

EtOH = Ethanol

Et₂O = Diéthylether

Et₃N = Triéthylamine

HFIP = Hexafluorisopropanol

HRMS = High Resolution Mass Spectrometry

HPLC = High-Performance Liquid Chromatography

IOAc = Acétate d'iodonium

*i*PrMgCl = Chlorure d'isopropylmagnésium

*i*PrOH = Isopropanol

IR = InfraRouge

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

keV = Kiloélectron-Volt

KOAc = Acétate de potassium

Me = Méthyle

MeCN = Acétonitrile

MeOD = Méthanol deutéré

MeOH = Methanol

mp = Melting point

MTBE = Methyl-*tert*-butyl ether

n-BuLi = *n*-Butyllithium

NCS = *N*-Chlorosuccinimide

NH₃ = Ammoniaque

NIS = *N*-Iodosuccinimide

NMM = *N*-méthylmorpholine

Pd(OAc)₂ = Acétate de palladium (II)
Pd₂dba₃ = tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)
PhI(OAc)₂ (ou PIDA) = (Diacetoxyiodo)benzene
PPh₃ = Triphénylphosphine

RCC = RadioChemical Conversion
RCY = RadioChemical Yield
RMN = Résonance Magnétique Nucléaire
RX = Rayons X
SA = Specific Activity
S_EAr = Substitution Electrophile Aromatique
S_NAr = Substitution Nucléophile Aromatique
RT = room temperature, temperature ambiante

TBAF = Tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBDMS or TBS = *tert*-butyldimethylsilyl
TBDPS = *tert*-butyldiphenylsilyl
TBDMSCl = *tert*-butyl-Dimethylsilyl Chloride
tBuOH = *tert*-butanol
TDM = Tomodensitométrie
TEMP = Tomographie d'Emission Mono-Photonique
TEP = Tomographie à Emission de Positrons
TFA = Acide trifluoroacétique
THF = Tétrahydrofurane
TIPS = Triisopropylsilyl ether
TMEDA = Tétraméthyléthylènediamine
TMS = Trimethylsilyle
TMSCl = Chlorure de trimethylsilyle
TMP = 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
Ts = Tosyle

J = constante de couplage

AVANT-PROPOS

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) de l'Université de Caen sous la direction du Docteur Thomas CAILLY. Le CERMN est constitué de quatre plateformes : Chimie Organique et Médicinale, Chémoinformatique, Chimiothèque et Screening et Drugabilité.

Le développement d'outils chimiques pour le diagnostic et l'imagerie fait partie des principaux axes de recherche du CERMN. Par ailleurs, le CERMN a créé en 2016 un laboratoire de radiochimie de l'iode équipé de deux enceintes blindées et de deux radio-HPLC. Ce laboratoire permet en collaboration avec le service de médecine nucléaire du CHU de Caen et la plateforme IMOGÈRE de manipuler les isotopes 123 et 125 de l'iode.

Le projet de recherche de cette thèse se concentre sur la conception d'agents thérapeutiques et/ou diagnostiques pour l'imagerie médicale. Principalement focalisés sur le développement d'agents iodés pour l'imagerie nucléaire, ces travaux de thèse se placent dans la continuité des études réalisées depuis plusieurs années au laboratoire ; notamment le développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisations douces de noyaux aromatiques par activation C-H développées au sein de notre groupe. Les objectifs de ces travaux de thèse ont notamment consisté à utiliser ces nouvelles méthodologies pour le développement radioligands iodés pour l'imagerie et à développer une nouvelle méthode de radio-iodation par radioiododésilylation.

Ce manuscrit se divise en trois parties. Dans une première partie, un rappel autour de la radioactivité et de ses applications en imagerie médicale et en thérapeutique ainsi que le contexte bibliographique sur le développement de radioligands iodés seront présentés afin d'établir une problématique et d'exposer les travaux envisagés. Une seconde partie comporte les travaux de synthèse sur le développement d'une nouvelle stratégie de radio-iodation par activation C-H jusqu'à l'application sur des molécules biologiquement actives plus complexes. Le troisième chapitre explique l'ensemble des expériences de radio-iodation sur le développement d'une nouvelle stratégie de radio-iodation par iododésilylation. Enfin, après une brève conclusion générale, une partie expérimentale décrit l'ensemble des produits synthétisés et conclue ce manuscrit.

Les travaux réalisés au cours de ces trois années de recherches ont été valorisés par deux publications, deux communications orales ainsi que six communications par affiche.

- Publications :

Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Pigrée, G.; Bouillon, J.-P.; Fabis, F.; Cailly, T. Improvements of C-H Radio-Iodination of *N*-Acylsulfonamides toward Implementation in Clinics. *Synthesis*. 2019, 51, A-H. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611884>.

Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Barbey, P.; Chollet, C.; Bouillon, J.-P.; Manrique, A.; Pieters, G.; Fabis, F.; et al. Palladium-Mediated Site-Selective C–H Radio-Iodination. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6302–6305. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02819>.

- Communications orales :

Hébert, A.; Babin, V.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Access to new diagnostic tools in oncology through a mild radioiododesilylation process. Normandy Doctoral School of Chemistry Day, 5 July 2019, Caen (FRANCE).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Synthèse d'outils diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie par radioiodation d'inhibiteurs de Bcl-2. Société des Docteurs et Amis du CERMN, 6 October 2018, Caen (FRANCE).

- Communications par poster :

Hébert, A.; Babin, V.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Access to new diagnostic tools in oncology through (radio)-iodination of Bcl-2 inhibitors. Young Research Fellows Meeting, 20 - 22 February 2019, Paris (France).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. C-H (Radio-)iodination of *N*-acylsulfonamides, Access to new iodinated radiotracers in oncology. Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique - Journées Franco-Belges de Chimie Thérapeutique, 13 - 15 June 2018, Asnelles sur Mer (France).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Access to iodinated radiotracers in oncology Through C-H activation of *N*-acylsulfonamides. Normandy Doctoral School of Chemistry Day, 21 June 2018, Le Havre (FRANCE).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Access to new diagnostic tools in cancerology Through C-H (Radio-)iodination of *N*-acylsulfonamides. Young Research Fellows Meeting, 20 - 22 March 2018, Orléans (France).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. Access to new diagnostic tools in cancerology through C-H (Radio-)iodination of *N*-acylsulfonamides. Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique, 31 August - 1 September 2017, Liverpool (UK).

Hébert, A.; Benoist, F.; Dubost, E.; Fabis, F.; Cailly, T. C-H (Radio-)iodination of *N*-acylsulfonamides Access to new diagnostic tools in cancerology. Normandy Doctoral School of Chemistry Day, 19 June 2017, Rouen (France).

Chapitre 1 : Introduction

I. La radioactivité et ses applications en médecine

1. Historique

L'histoire de la radioactivité commence avec les débuts de l'imagerie médicale à la fin du XIX^e siècle. En Bavière, le physicien Wilhelm Conrad Roentgen mène des études sur des rayons invisibles dénommés « rayons X » et multiplie les expérimentations afin d'en étudier les propriétés physiques. Il réussit le 22 décembre 1895 à "photographier à l'aide de rayons X" les os de la main de son épouse, Bertha, réalisant ainsi la première radiographie. Le 28 décembre 1895, il publie sa découverte des rayons X, « Une nouvelle sorte de rayons ».¹ Suite à cette découverte, des médecins et des physiciens utilisent l'appareillage décrit par Roentgen pour prendre des radiographies. En France, le physicien Paul Oudin et le médecin Toussaint Barthélémy font le premier examen radiologique français, qu'Henri Poincaré présentera à l'Académie des Sciences le 20 janvier 1896. Henri Becquerel présente lors de cette séance s'interroge sur les relations entre phosphorescence et émission de rayons X. Il mène des explorations et observe des rayonnements ionisants inconnus émis par des sels d'uranium, qu'il nomme « rayons uraniques ». En 1896, Henri Becquerel décrit alors pour la première fois un phénomène physique naturel désormais bien connu : la radioactivité.²

Marie Curie entreprend alors de rechercher ces rayonnements décrits par Becquerel dans un grand nombre d'éléments. Elle émet l'hypothèse que cette propriété est une propriété générale de la matière et lui donne le nom de « radioactivité ». Dans les années qui suivent, les physiciens montrent que la radioactivité est plus complexe que les rayonnements X et montrent l'existence de deux types de rayonnements, qu'Ernest Rutherford nommera alpha et bêta. En 1900, Paul Villard identifie un troisième type de radioactivité : le rayonnement gamma. Ernest Rutherford identifie le rayonnement alpha à des noyaux d'hélium et les rayons bêta à des électrons. Il montre en 1902, que ces rayonnements accompagnent la transformation de certains corps en corps différents, une transmutation des atomes. De 1901 à 1903, Ernest Rutherford et son jeune élève Frédéric Soddy mettent en évidence la « période » (d'après la loi de décroissance radioactive), et que cette caractéristique est propre à chaque radioélément. Les physiciens mettent en évidence qu'il existe des filiations radioactives, que la radioactivité est la transmutation d'un élément en un autre. En 1911, Frédéric Soddy établit l'existence des isotopes et Ernest Rutherford démontre la présence d'un noyau au centre de l'atome. Plus tard, Niels Bohr élabore le premier modèle de l'atome, qui serait constitué d'électrons négatifs tournant autour du noyau chargé positivement.

¹ Röntgen, W. C. *Ann. Phys.* **1898**, 300 (1), 12–16.

² Becquerel, H. *C.R. Acad. Sci.* **1896**, 122, 420–421.

En 1934, Irène et Frédéric Joliot-Curie découvrent la radioactivité artificielle.³ Ils créent pour la première fois un nouvel élément radioactif en bombardant une feuille d'aluminium avec des particules alpha émises par du polonium, qu'ils baptisent radiophosphore. Cette découverte permet de démontrer qu'en bombardant des noyaux stables de nouveaux radioisotopes se créent et de développer la production d'isotopes radioactifs artificiels. En 1938, Otto Hahn, Fritz Strassmann et Lise Meitner mettent en évidence la fission nucléaire de l'uranium. En 1939, Frédéric Joliot, Hans Halban, Lew Kowarski et Francis Perrin montrent la possibilité d'avoir des réactions en chaîne. Ils démontrent en particulier que le phénomène de fission s'accompagne d'un fort dégagement d'énergie et de l'émission de neutrons qui peuvent briser d'autres noyaux d'uranium, et ainsi de suite.

Toutes ces découvertes autour de la radioactivité ont permis l'apparition de nombreuses applications dans différents domaines : dans l'énergie (centrale nucléaire), dans le militaire (bombe atomique), dans l'industrie (contrôle de soudure), dans l'agro-alimentaire (stérilisation des aliments par irradiation gamma), en géologie (datation, raffinage) et dans le domaine médical.

Après la mise en place de la radiographie, des applications plus complexes voient le jour au début des années 50 avec le développement de caméra à scintillations. Ces radio-isotopes associés à des molécules biologiques sont utilisés comme radiotraceurs et permettent de suivre l'évolution de la molécule dans l'organisme et de fournir des informations fonctionnelles sur certains organes.

2. Définitions

Afin de mieux appréhender la suite de la lecture de ce document, il convient de rappeler quelques concepts clés liés au phénomène de la radioactivité. Le constituant de base de la matière, l'atome X , est constitué d'un noyau renfermant un nombre de nucléons, noté A , dans lequel se trouvent un nombre de protons chargés positivement, noté Z , et un nombre de neutrons, noté N , non chargés, tandis que les électrons chargés négativement sont localisés autour du noyau.

Dans la nature, la plupart des noyaux d'atomes sont stables. Certains sont instables et possèdent trop de protons ou trop de neutrons ou les deux. Pour revenir à un état stable, ils expulsent de l'énergie et émettent un rayonnement. Ces noyaux instables sont dits radioactifs car ils émettent différents

³ Curie, I.; Joliot, F. *C.R. Acad. Sci.* **1934**, *198*, 254–256.

types de rayonnements en se transformant. Ces noyaux sont appelés radionucléides. Un élément chimique peut avoir plusieurs nucléides appelés isotopes qui peuvent être stables ou radioactifs (radionucléides, radio-isotopes).

Les différentes formes de radioactivités sont :

- La radioactivité α qui concerne les noyaux lourds, trop chargés en protons et neutrons. Ils émettent un rayonnement α , un noyau d'hélium (Figure 1). Le rayonnement α a un pouvoir de pénétration faible et peut être arrêté par une feuille de papier.

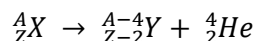


Figure 1 : Equation de désintégration α .

- La radioactivité β^- qui concerne les noyaux avec un excès de neutrons. Une particule β^- est expulsée ainsi qu'un antineutrino (Figure 2). Ce rayonnement parcourt quelques mètres dans l'air et est arrêté par une feuille d'aluminium.

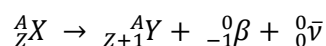


Figure 2 : Equation de désintégration β^- .

- La radioactivité β^+ qui concerne les noyaux avec un excès de protons. Une particule β^+ est expulsée ainsi qu'un neutrino (Figure 3). Ce rayonnement est similaire au rayonnement β^- .

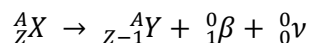


Figure 3 : Equation de désintégration β^+ .

- La radioactivité γ qui se produit souvent après une désintégration bêta voire alpha. Le noyau résiduel encore excité émet un rayonnement γ (Figure 4). Ce rayonnement a un pouvoir plus pénétrant que les précédents et nécessite de grandes épaisseurs de matériaux denses, comme le plomb, pour être arrêté.

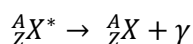


Figure 4 : Equation de désintégration γ .

Au fur et à mesure du temps l'activité diminue, ce phénomène se nomme la loi de la décroissance radioactive. La période radioactive est le temps T au bout duquel la radioactivité d'un élément est divisée par deux. Différents types d'appareils ont été mis au point pour mesurer cette activité (compteur Geiger, scintillateur). L'unité de la radioactivité est le Becquerel, de symbole Bq, et représente le nombre de désintégrations par seconde.

II. Les différentes applications des molécules marquées en santé

L'utilisation des molécules marquées en santé comprend différents domaines d'applications, que ce soit en imagerie médicale, en thérapeutique ou en biologie pour le diagnostic biologique *in vitro*.

En médecine nucléaire, deux types d'imagerie sont utilisés, la tomographie par émission mono-photonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP). Ces techniques permettent d'obtenir une visualisation des organes et de leur métabolisme de manière non-invasive donnant ainsi des informations importantes à différents stades de la maladie, d'un stade très précoce, pré-symptomatique, jusqu'à un stade plus avancé de la maladie en utilisant un radiopharmaceutique. Un radiopharmaceutique ou radiotraceur est un composé radiomarqué qui est administré au patient, généralement par voie intraveineuse ; les rayonnements que celui-ci émet sont recueillis par un détecteur qui restitue une image de la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme. En comparaison les autres techniques d'imagerie médicale, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie par rayons X (RX), la tomodensitométrie (TDM) ou les ultrasons permettent d'obtenir des images très précises du corps et de détecter des changements morphologiques ou anatomiques des organes.

En radiothérapie vectorisée, de hautes doses de molécules marquées sont administrées au patient afin de tuer les cellules cancéreuses ou de diminuer la taille des tumeurs.

En biologie, les molécules radiomarquées peuvent être utilisées pour réaliser des dosages (dosages d'hormones), de neurotransmetteurs (dosages radioimmunologiques). L'utilisation de molécules radiomarquées permet également d'étudier la distribution d'un récepteur, la caractérisation des récepteurs et le screening de composés dans le développement de nouveaux médicaments.

1. Imagerie TEMP

La Tomographie par Emission Monophotonique (TEMP), ou SPECT en anglais (Single Photon Emission Computer Tomography) utilise des radionucléides émetteurs de rayonnements γ (Tableau 1).

Tableau 1 : Exemples de radionucléides utilisés en imagerie TEMP.

| Radionucléide | Temps de demi-vie | Energie du photon émis |
|-------------------|-------------------|------------------------|
| ^{99m} Tc | 6 h | 140 keV |
| ¹²³ I | 13,5 h | 159 keV |
| ¹³¹ I | 8 j | 364 keV |
| ¹¹¹ In | 2,8 j | 171 keV et 245 keV |
| ⁸¹ Kr | 13 s | 276 keV |
| ⁶⁷ Ga | 3,26 j | 92 keV |
| ²⁰¹ Tl | 3,04 j | 167 keV |

Après injection d'un radiotracer, un détecteur, une gamma caméra, tourne autour du patient et localise les rayonnements γ émis par le radiopharmaceutique administré au patient (Figure 5). Ces informations sont restituées sous forme d'images 2D, une coupe tomographique. La superposition de ces coupes 2D permet de reconstituer une représentation 3D de la distribution du radiopharmaceutique dans l'organe ou la partie du corps analysée. La TEMP peut utiliser des systèmes à simple ou double caméra gamma ou plus ; pour les systèmes à doubles détecteurs, les détecteurs peuvent être placés de façon diamétralement opposée à 180 ° plus utilisés afin d'obtenir des images de l'ensemble du corps ; ou bien axés à 90 ° utilisés pour l'imagerie cardiaque. La sensibilité de l'imagerie TEMP peut être améliorée en augmentant le nombre de détecteurs ou en augmentant le temps d'acquisition.

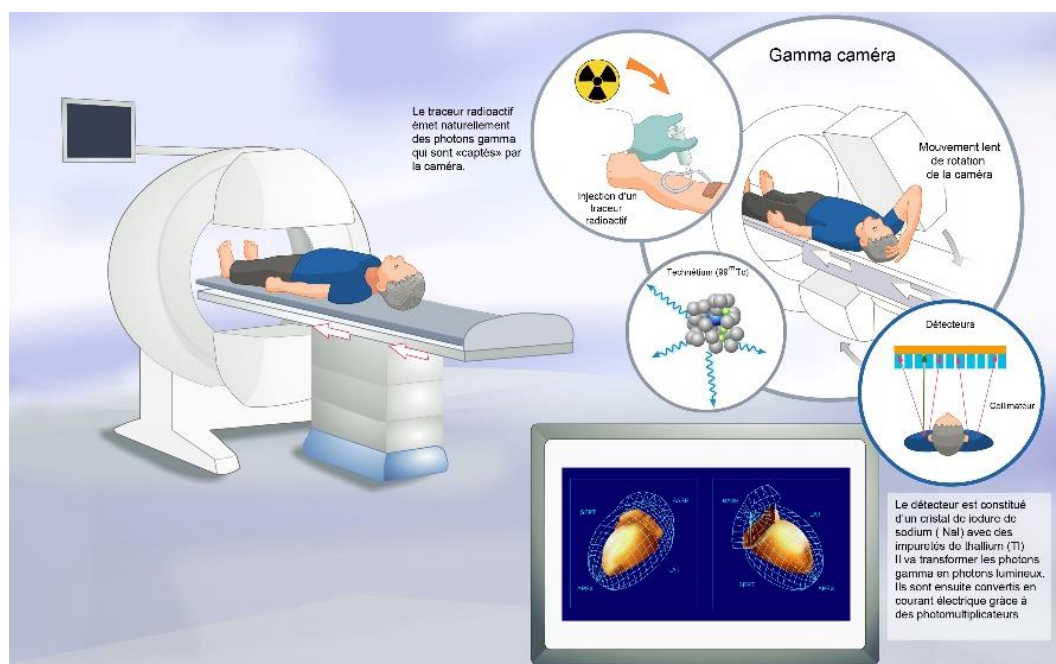


Figure 5 : Principe de l'imagerie TEMP.

Le technétium-99 est très utilisé en médecine nucléaire. Celui-ci est produit à partir d'un générateur de Molybdène (^{99}Mo)/Technétium (^{99m}Tc) et récupéré sous forme d'un éluat, une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium. Cette solution peut être utilisée comme précurseur pour le marquage de différents composés fournis sous forme de troupes et permettre la synthèse de plusieurs radiopharmaceutiques dérivés du technétium (Figure 6). Cette solution peut également être administrée directement au patient et permet d'obtenir une imagerie de la thyroïde, des glandes salivaires, de la muqueuse gastrique et intestinale et du système cérébral. De nombreuses spécialités pharmaceutiques à base de technétium-99 sont utilisées en radiopharmacie. Par exemple, le [^{99m}Tc]exametazime CERESTAB[®] est utilisé pour la détection d'anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux afin d'aider au diagnostic de démence ou de localiser des sites épileptogènes avant une opération (Figure 6). Le [^{99m}Tc]bicisate NEUROLITE[®] est indiqué pour la détection d'anomalies de la perfusion régionale cérébrale chez des patients adultes atteints d'affections du système nerveux central (Figure 6). L'oxidronate de technétium (^{99m}Tc) OSTEOCIS[®] peut être utilisé afin de détecter des zones dont l'ostéogénèse est anormale. Le succimère de technétium TECHNISCAN[®] est utilisé pour obtenir des informations morphologiques et fonctionnelles des reins (Figure 6).

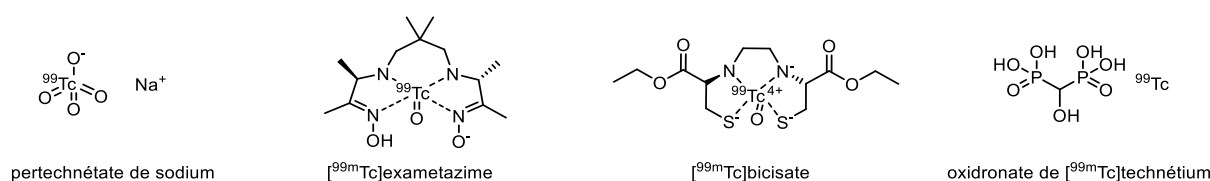


Figure 6 : Exemples de radiopharmaceutiques du technétium.

Des spécialités à base d'indium-111 sont également très utilisées en médecine nucléaire. Le [^{111}In]pentétate (Figure 7) est utilisé pour rechercher un éventuel obstacle à la circulation du liquide céphalo-rachidien et différencier les formes d'hydrocéphalies. L'indium-111 pentétréotide OCTREOS-CAN[®] (Figure 7) est un analogue de synthèse de l'hormone somatostatine couplé à de l'indium-111. Il est utilisé pour le diagnostic de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques neuro-endocrines et de tumeurs carcinoïdes. La partie pentétréotide se lie aux récepteurs de la somatostatine et l'émission du radioisotope permet de localiser les tumeurs par une surexpression de ces récepteurs.

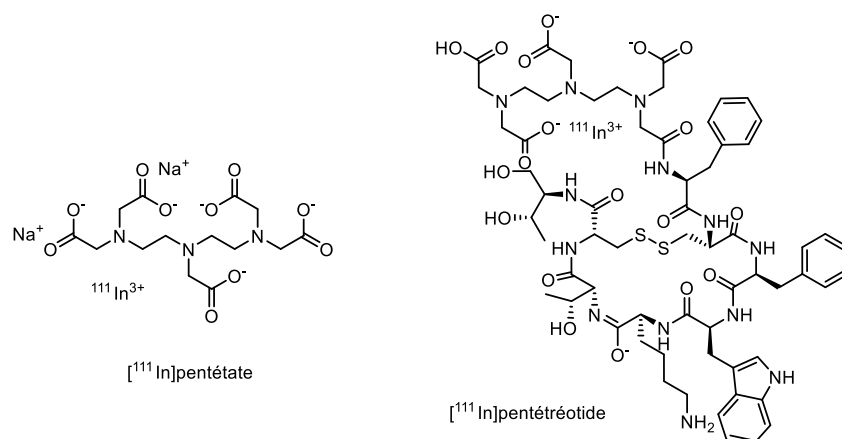


Figure 7 : Exemples de radiopharmaceutiques de l'indium.

2. Imagerie TEP

La Tomographie par Emission de Positron (TEP), ou PET en anglais (Positron Emission Tomography) est une méthode d'imagerie qui nécessite l'utilisation d'un radiopharmaceutique avec un radionucléide émetteur de positons (Tableau 2).

Tableau 2 : Exemples de radionucléides utilisés en imagerie TEP.

| Radionucléide | Temps de demi-vie | Fraction β^+ | Energie β^+ maximale |
|------------------|-------------------|--------------------|----------------------------|
| ^{11}C | 20,4 min | 0,99 | 960 keV |
| ^{13}N | 10,0 min | 1,00 | 1,19 MeV |
| ^{15}O | 123 s | 1,00 | 1,72 MeV |
| ^{18}F | 110 min | 0,97 | 635 keV |
| ^{68}Ga | 68,3 min | 0,88 | 1,9 MeV |
| ^{124}I | 4,18 j | 0,22 | 1,5 MeV |

Après injection, les positons émis par le radiopharmaceutique interagissent avec un électron du milieu et s'annihilent ; cette annihilation produit deux photons gamma de 511 keV qui partent dans

des directions opposées à 180°, en général à quelques dixièmes de millimètre ou quelques millimètres de l'endroit où le positon a été émis (Figure 8).

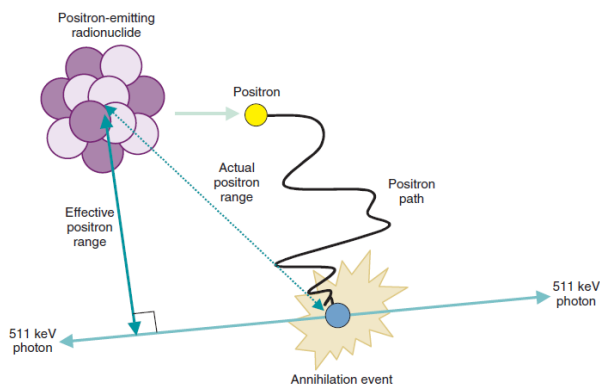


Figure 8 : Décomposition d'un radionucléide β^+ .

Ces deux photons gamma émis lors de l'annihilation d'un positon sont détectés simultanément, en coïncidence, entre deux détecteurs placés à l'opposé permettant de les localiser sur une ligne reliant les deux détecteurs. Cette technique est appelée détection par coïncidence d'annihilation (*annihilation coincidence detection*) et est caractéristique de l'imagerie TEP. Un logiciel de coïncidence analyse les signaux reçus par les deux détecteurs et reconstitue en images de la distribution du radiopharmaceutique dans un organe ou dans le corps du patient (Figure 9).



Figure 9 : Principe de l'imagerie TEP.

La TEP est utilisée pour le diagnostic et l'évaluation de la progression de certaines maladies, telles que les maladies neuro-dégénératives ou en cancérologie. Plusieurs radiopharmaceutiques ont été décrits avec une utilisation pour la TEP.

Le fluor-18 est très utilisé en imagerie TEP (Figure 10). Plusieurs radiotraceurs fluorés sont utilisés en médecine nucléaire ; à ce jour le $[^{18}\text{F}]$ fluorodésoxyglucose est le plus utilisé. Le $[^{18}\text{F}]$ fluorodésoxyglucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG) FLUCIS® est un radiopharmaceutique qui est assimilé par la cellule comme un analogue du glucose et est phosphorylé par les mêmes mécanismes. En cancérologie, une augmentation de la métabolisation du $[^{18}\text{F}]$ FDG permet de détecter la présence de tumeurs. Les cellules cancéreuses ont un métabolisme plus important que les cellules saines et une consommation plus élevée de

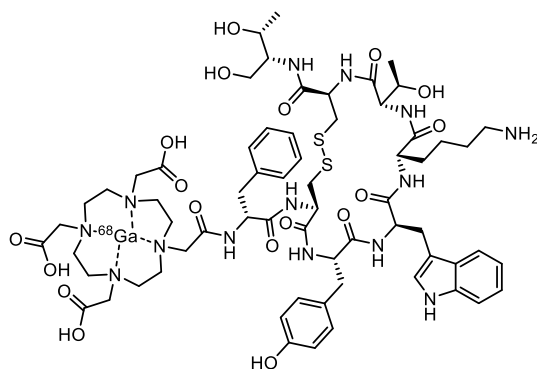


Figure 12 : Structure du $[^{68}\text{Ga}]$ édotrétotide.

3. L'imagerie hybride

La TEMP et la TEP permettent de détecter des changements physiologiques et métaboliques, de quantifier des processus biologiques avant que des changements anatomiques et structuraux soient détectables par les autres méthodes d'imagerie telles que la tomodensitométrie ou l'IRM. Les informations anatomiques fournies par ces techniques n'étant pas toujours aussi précises que peuvent l'être celles fournies par tomodensitométrie ou IRM, celles-ci étaient pratiquées ensuite pour se compléter. Cependant, la corrélation de ces différentes techniques étaient difficiles ; ces examens complémentaires étant réalisés avec des appareils séparés, parfois à quelques jours d'intervalle et des changements physiologiques pouvaient apparaître chez le patient entre les deux examens (effet du traitement, progression de la maladie).

L'association avec d'autres techniques d'imageries anatomiques telles que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique par des systèmes hybrides tels que TEMP/TDM, TEP/TDM, TEMP/IRM, TEP/IRM permettent d'obtenir des informations complémentaires. Dans ces systèmes hybrides, les deux techniques se succèdent très rapidement ; les informations obtenues sont acquises presque simultanément et permettent une localisation précise (Figure 13).

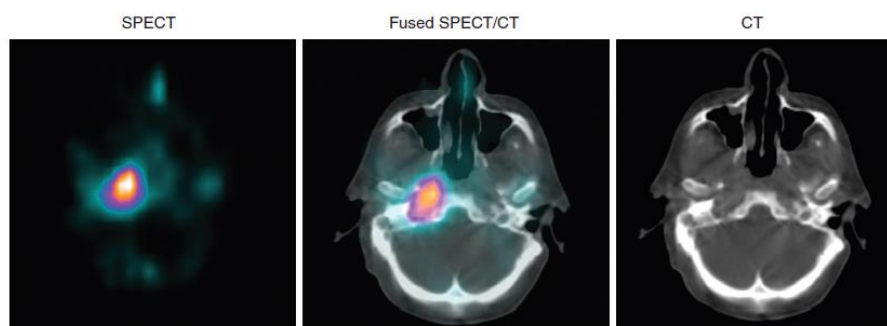


Figure 13 : Images SPECT, SPECT/CT et CT d'une ostéomyélite derrière l'œil droit.

Les systèmes hybrides TEMP/TDM et TEP/TDM sont les plus développés. L'IRM a l'avantage de fournir des images de meilleure résolution pour certaines structures par rapport à la TDM. Cependant l'intégration des données étant difficile et leur coût élevé, les systèmes hybrides TEMP/IRM ou TEP/IRM sont moins développés. Ces techniques d'imagerie et leurs systèmes hybrides sont également utilisés sur de petits animaux (rat, souris) dans les études pré-cliniques.

4. Radiothérapie

En médecine nucléaire, la radiothérapie métabolique, ou radiothérapie interne vectorisée, consiste à irradier et tuer les cellules cancéreuses en utilisant une source radioactive non scellée généralement sous forme d'un médicament injectable, un radiopharmaceutique couplé à un radionucléide émetteur de rayonnement β^- (Tableau 3). Le nombre de radiopharmaceutiques à visée thérapeutique s'est développé ces dernières années.

Tableau 3 : Exemples de radioisotopes utilisés en radiothérapie.

| Radionucléide | Temps de demi-vie | Emission |
|-------------------|-------------------|-----------|
| ^{131}I | 8,02 j | β^- |
| ^{90}Y | 2,7 j | β^- |
| ^{153}Sm | 40,3 h | β^- |
| ^{223}Ra | 11,4 j | α |

Le dichlorure de radium-223 [^{223}Ra] XOFIGO[®] est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique. Le Samarium ^{153}Sm lexidronam pentasodique QUADRAMET[®] (Figure 14A) est un radiopharmaceutique à visée antalgique contre les douleurs des métastases osseuses liées à des cancers d'origines diverses. En rhumatologie, certains radiopharmaceutiques sont utilisés comme agents anti-inflammatoires. Le citrate d'erbium-169 est utilisé dans le traitement de la maladie rhumatoïde, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations des mains et des pieds, en particulier lorsque les corticoïdes se sont révélés inefficaces ou contre-indiqués. Le citrate d'yttrium-90 (Figure 14B) est utilisé dans le traitement de certaines pathologies du genou, en particulier des arthrites articulaires et des rhumatismes inflammatoires chroniques.

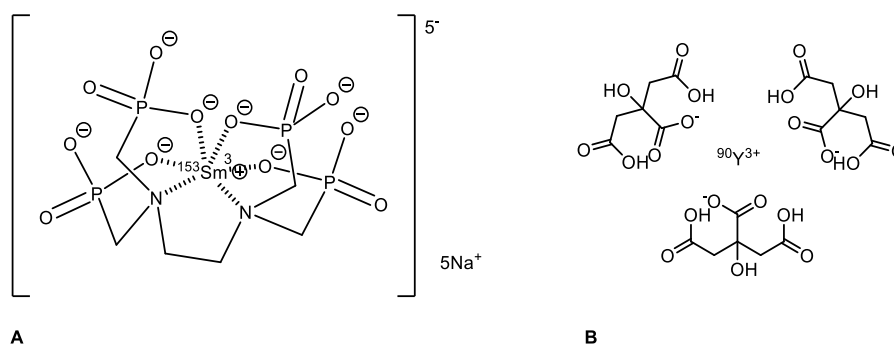


Figure 14 : Structures du QUADRAMET (A) et du citrate d'yttrium-90 (B).

La radioimmunothérapie (RIT) utilise des anticorps monoclonaux couplés à un radionucléide. Ces anticorps monoclonaux radioactifs vont se lier à leur cible et irradier les cellules cancéreuses grâce au rayonnement β^- émis par le radionucléide. L'yttrium-90 est un émetteur β^- quasi pur de haute énergie ; associé à des anticorps monoclonaux, il permet de tuer les cellules cancéreuses à proximité. L'ibritumomab tiuxétan ZEVALIN[®] (Figure 15) est un anticorps antimonoclonal marqué à l'yttrium-90 et utilisé contre les lymphomes folliculaires et les lymphomes non hodgkiniens à cellules B CD20+.

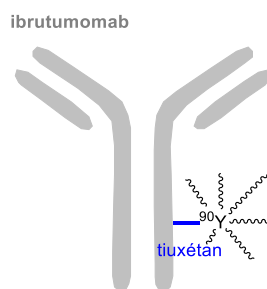


Figure 15 : Structure de l'ibritumomab tiuxétan.

5. Utilisation des molécules marquées en biologie

5.1. Utilisation en réceptologie

Les tests d'étude de liaison de radioligand permettent de quantifier la concentration d'un ligand ou de son récepteur à partir d'un échantillon ; de caractériser des récepteurs et de déterminer leur distribution. Ils sont très utilisés en recherche, pour la conception et le développement de nouveaux médicaments afin de comprendre le mécanisme de certaines maladies ou pour le screening de composés.

La majorité des radioligands utilisés (Figure 16) sont marqués à l'iode-125 ou au tritium, d'autres radioligands au ^{32}P , ^{33}P ou ^{35}S sont utilisés plus occasionnellement. Les antagonistes ^3H prazosin et ^{125}I HEAT sont des radioligands développés pour la caractérisation des récepteurs α_1 adrénergiques

et utilisés pour les études de liaison ; l'antagoniste [³H]ketanserin pour les récepteurs sérotoninergiques et l'agoniste [³H]muscimol pour les récepteurs GABAergiques.⁴⁻⁶

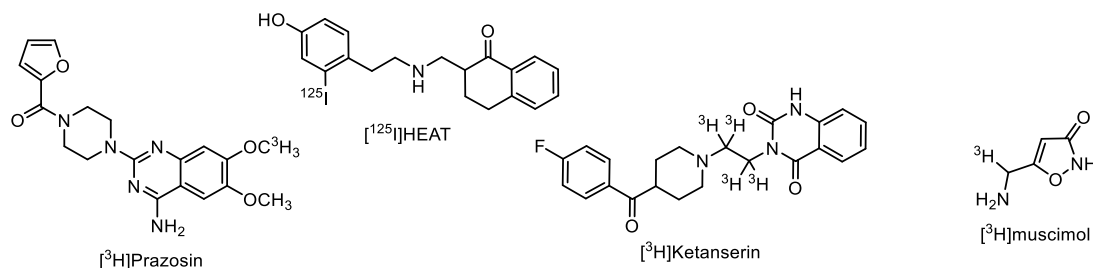


Figure 16 : Exemples de radioligands utilisés dans les études de liaison.

Trois types de tests d'étude de liaison de radioligands sont décrits : les tests par saturation, les tests par compétition et les tests de cinétique.

Les études de saturation permettent de mesurer l'affinité du radioligand pour le récepteur et la densité de récepteurs (Figure 17A et B).⁷ L'affinité d'un ligand pour un récepteur, appelée K_D , est une constante d'équilibre de dissociation et permet de mesurer la force d'interaction d'un ligand avec son récepteur. Le K_A est son inverse et représente la constante d'association. Le K_D , représente une concentration où le ligand occupe 50% des récepteurs. La seconde caractéristique qui peut être mesurée est la capacité maximale de liaison ou B_{max} .

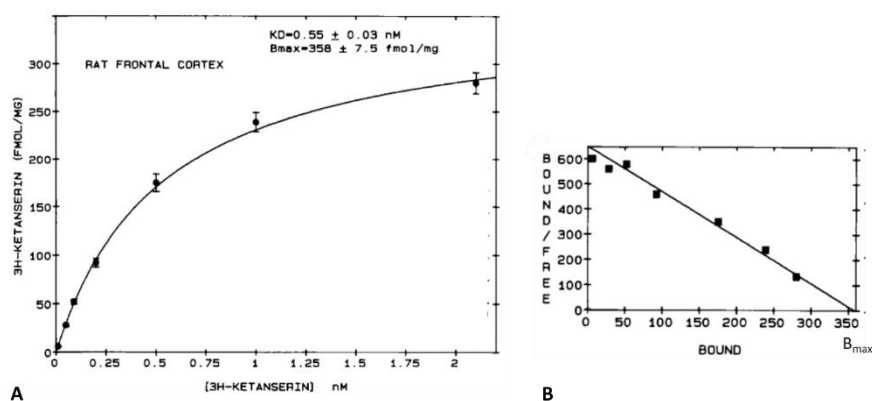


Figure 17 : Représentation de la liaison de [³H]Ketanserin à des récepteurs 5HT₂ de cerveau de rat en fonction de la concentration initiale en radioligand (A) ; Représentation selon Scatchard (B).⁷

Après avoir déterminé le K_D d'un radioligand pour un récepteur, les expériences de compétition permettent d'étudier la capacité d'un autre ligand non marqué à déplacer le radioligand et inhiber sa liaison avec le récepteur en mettant celui-ci en présence avec des concentrations croissantes du ligand

⁴ Smith, J. M.; Jones, B.; Jones, A. W.; Bylund, D. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, 241 (3), 875–881.

⁵ Maguire, J. J.; Kuc, R. E.; Davenport, A. P. *Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*; Davenport, A., Ed.; Humana Press, Totowa, NJ, **2012**; Vol. 897, pp 31–77.

⁶ Snodgrass, R. S. *Nature* **1978**, 273, 392–394.

⁷ Richardson, B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, 10 (9), 381.

non marqué (Figure 18).⁴ Ces études de compétition permettent de mesurer l'IC₅₀ et le K_i d'un ligand. L'IC₅₀ est la concentration pour laquelle le ligand non marqué a déplacé 50% de radioligand. Le K_i est la constante d'équilibre de dissociation de l'inhibiteur ou constante d'inhibition.

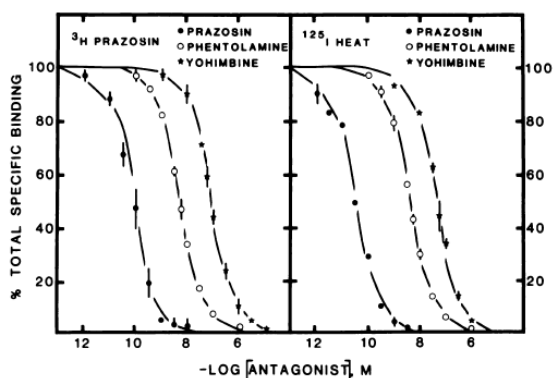


Figure 18 : Inhibition de la [³H]prazosin et du [¹²⁵I]HEAT en présence de prazosin, de phentolamine et de yohimblne sur des membranes d'aorte de chien.⁴

Les études de cinétiques permettent de représenter la courbe de dissociation ou d'association d'un radioligand au cours du temps (Figure 19).⁴ Ces courbes permettent de déterminer les constantes cinétiques de dissociation k_{off} et d'association k_{on}.

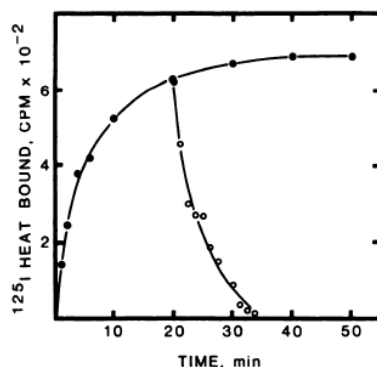


Figure 19 : Courbe de dissociation et d'association du [¹²⁵I]HEAT dans une préparation de membrane d'aorte de chien.⁴

5.2. Autoradiographie

L'autoradiographie a été découverte à la fin du XIXe siècle par Henri Becquerel par l'observation de radiations venant de l'impression photographique de plaques par de l'uranium.² Le terme autoradiographie provient du fait que l'échantillon n'est pas placé entre une source de radiation et un détecteur mais que l'échantillon est la source de radiation. Elle est initialement la première méthode d'imagerie avec des émetteurs β.

L'autoradiographie utilise principalement des radionucléides émetteurs β^- de faible énergie. Les isotopes de ces radionucléides sont présents dans les tissus biologiques tels que l'hydrogène, le carbone, le soufre et le phosphore (Tableau 4).⁸ Plus l'énergie β est faible, meilleure est la résolution. Le tritium permet d'obtenir les meilleures résolutions.⁹

Tableau 4 : Principaux radionucléides utilisés en autoradiographie.

| Radioisotope | Temps de demi-vie | Emission | Energie (keV) |
|------------------|-------------------|----------------|---------------|
| ³ H | 12 ans | β^- | 18 |
| ¹⁴ C | 5730 ans | β^- | 156 |
| ³² P | 14,3 j | β^- | 1710 |
| ³³ P | 25,4 j | β^- | 249 |
| ³⁵ S | 87 j | β^- | 168 |
| ⁴⁵ Ca | 163 j | β^- | 257 |
| ¹²⁵ I | 60 j | γ, X, e | 35,5/26,3/3,7 |

Les radionucléides présents dans une fine lame de tissu marqué sont révélés en utilisant un film ou une émulsion mis en contact avec l'échantillon permettant d'obtenir une image de la distribution des radionucléides dans le tissu (Figure 20). Une coupe de tissu ou une culture de cellules est d'abord pré-incubée dans un tampon contenant un radioligand, puis lavée avec le tampon et de l'eau. L'échantillon est monté sur une lamelle et recouvert d'une émulsion radioactive. Les radiations émises par le radioligand activent les sels d'argent à proximité qui deviennent noirs. La lamelle est lavée et seuls restent l'argent métal insoluble. L'exposition à un film photographique permet de révéler l'image et d'obtenir l'autoradiogramme.

⁸ L'Annunziata, M. F. Radiation Physics and Radionuclide Decay. *Handb. Radioact. Anal.* **2013**, 1–162.

⁹ Johnström, P.; Bird, J. L.; Davenport, A. P. *Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*; **2012**; Vol. 897, pp 205–220.

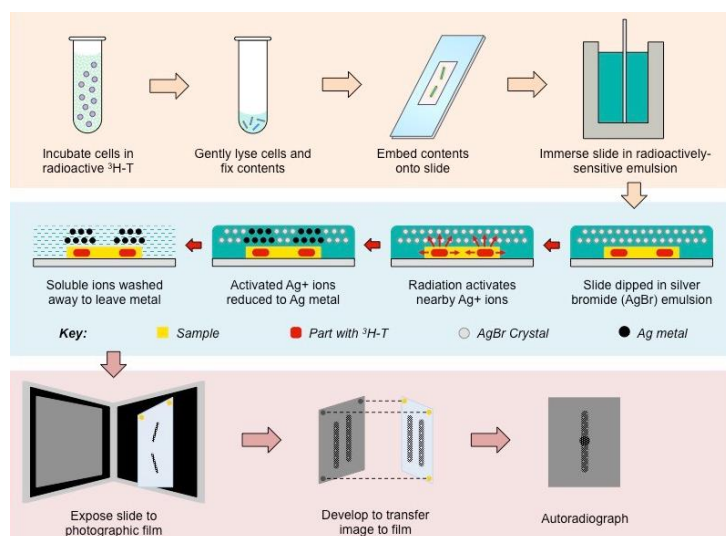


Figure 20 : Principe de l'autoradiographie.

L'autoradiographie par film fournit une image de la distribution du radioligand dans un échantillon (Figure 21A et B).⁸ Elle peut être divisée en microautoradiographie et macroautoradiographie, incluant l'autoradiographie de corps entier de petits animaux (rat, souris).¹⁰ L'autoradiographie a principalement une application en physiologie afin de visualiser des cellules, d'étudier des récepteurs et de localiser la présence d'un composé dans une cellule ou un tissu.¹¹

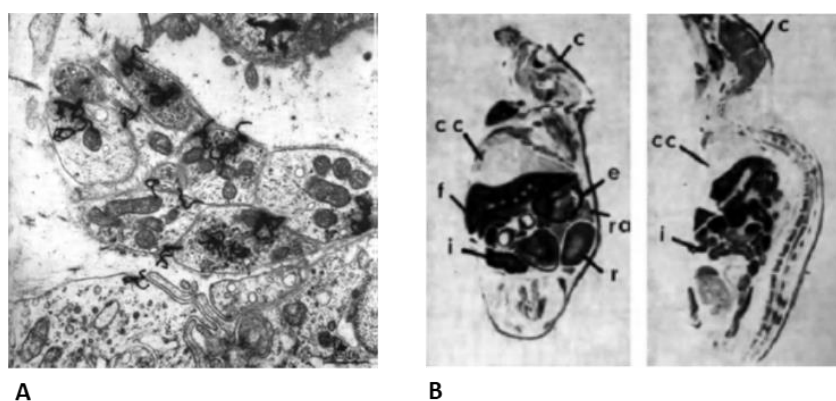


Figure 21 : Autoradiogramme d'un faisceau de nerf d'une épiphyse de rat après injection de $[^3\text{H}]$ noradrénaline (A) ; Autoradiogrammes de sections sagittales de souris à 6 h et 24 h après l'administration orale de $[2,3-^{14}\text{C}]$ anhydride succinique (B).⁸

La quantification reste une limite de l'autoradiographie par film. De nouvelles technologies d'imagerie utilisant des écrans au phosphore, autoradiographie par écrans phosphore, ont été développées (Figure 22). Plus sensible que l'autographie par film ou par émulsion avec des temps d'exposition plus courts, l'autoradiographie par écrans phosphore permet de fournir des images digitalisées plus précises et une quantification de la concentration en radioligand dans l'échantillon.

¹⁰ D'Argy, R.; Sundwall, A. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2000**, 31 (2 II), 57–62.

¹¹ Nichols, D. E.; Frescas, S. P.; Chemel, B. R.; Rehder, K. S.; Zhong, D.; Lewin, A. H. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, 16 (11), 6116–6123.

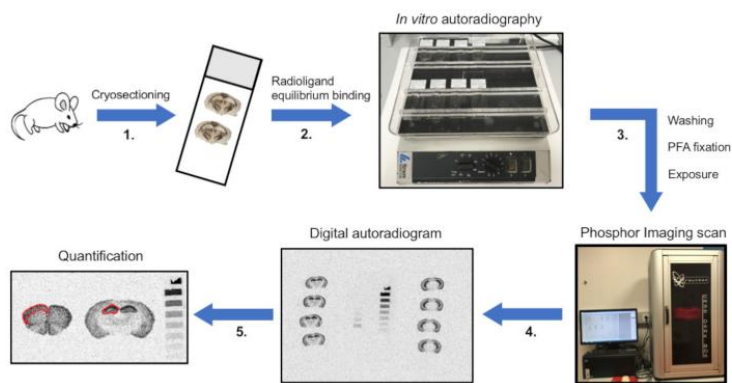


Figure 22 : Principe de l'autoradiographie par écrans phosphore.

L'autoradiographie par écrans phosphore a de nombreuses applications en biologie. En pharmacologie et dans les études de toxicologie, l'autoradiographie de l'ensemble du corps permet d'étudier la distribution d'un composé lors des tests chez les animaux et une quantification dans les tissus. L'autoradiographie quantitative peut être également utilisée pour les études de liaison afin de vérifier l'affinité d'un composé pour un récepteur et de quantifier sa liaison au récepteur. De par ses applications, l'autoradiographie est employée dans le développement de nouveaux médicaments.

5.3. Radio-immunologie

La radio-immunologie est une méthode de dosage *in vitro* de molécules de poids moléculaire élevé dans le sang de façon très précise à l'aide de composés radioactifs. Le dosage peut se réaliser selon deux méthodes : soit par dosage radioimmunologique, soit par dosage immunoradiométrique. Le dosage radioimmunologique ou en anglais RadioImmunoAssay (RIA) est un dosage par compétition où l'anticorps est en défaut. Il a été développé par les docteurs Rosalyn Sussman Yalow, Roger Guillemin et Andrew Schally, permettant de doser l'insuline. Ils ont reçu le prix Nobel dans la catégorie physiologie/médecine en 1977 pour cette nouvelle méthode de dosage ; le Dr. Yalow est la seconde femme à gagner un prix Nobel dans cette catégorie. L'équipe du Dr. Yalow a par la suite étendu cette méthode à d'autres hormones, comme la gastrine, l'hormone de croissance, la parathormone et l'adrénocorticotrophine (ACTH). L'équipe du Dr. Yalow a décidé de ne pas déposer de brevet pour leur nouvelle méthode de dosage et de partager leurs travaux avec d'autres scientifiques. Le dosage immunoradiométrique ou en anglais ImmunoRadioMetric Assay (IRMA) est un test par dosage sans compétition où l'anticorps est en excès.

Dans les tests radio-immunologiques, l'antigène marqué se lie à ses anticorps spécifiques. Un échantillon, de sérum sanguin par exemple, est ajouté ; les antigènes à doser entrent en compétition avec les antigènes marqués pour la liaison avec les anticorps. Cette compétition libère des antigènes marqués et permet de déterminer la fraction liée d'antigène à doser (Figure 23). La liaison ou la fraction

libre est déterminée à l'aide d'un compteur gamma. Les tests radio-immunologiques utilisent généralement des antigènes marqués à l'iode-125. Les antigènes marqués sont généralement préparés par iodation de l'antigène pur sur son ou ses résidus tyrosines à l'aide de chloramine-T ou de peroxydase, puis séparation de l'antigène radio-marqué de l'isotope libre par chromatographie sur gel ou HPLC. D'autres radioisotopes peuvent être utilisés comme le ^{14}C et le ^3H pour le marquage de petites molécules mais l'iode-125 reste le plus utilisé.

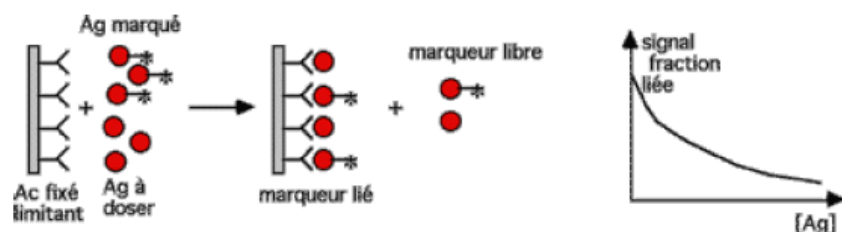


Figure 23 : Principe du dosage radio-immunologique.

Les tests RIA sont utilisés pour le dosage de nombreuses molécules (hormones, neurotransmetteurs). Ces tests utilisent leur analogue marqué, par exemple ^{125}I angiotensine I pour doser l'angiotensine I chez des patients hypertendus.

Les dosages immunoradiométriques (IRMA) utilisent des anticorps marqués. Comme pour le RIA, un échantillon de sérum sanguin est ajouté ; les antigènes à doser se fixent en totalité sur les anticorps en excès. Un anticorps marqué est ajouté et permet de déterminer la concentration d'antigènes à doser (Figure 24). Cette méthode est plus sensible et plus spécifique que la précédente.

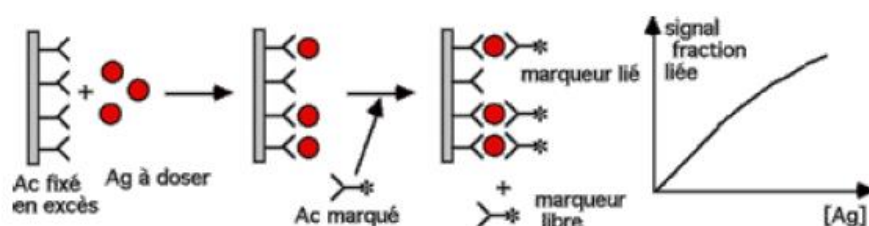


Figure 24 : Principe du dosage immunoradiométrique.

En cancérologie, le test IRMA permet de doser des marqueurs tumoraux. L'utilisation d'un test IRMA avec des anticorps ^{125}I anti-CA 15-3 permet le dosage de l'antigène CA 15-3. L'antigène CA 15-3 est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines. Le dosage de cet antigène permet de suivre l'évolution du cancer du sein. Des taux élevés d'antigènes CA 15-3 sont associés à un mauvais pronostic et permettent de diagnostiquer une récurrence précoce ou la présence de métastases.

La radiochimie de l'iode étant le sujet principal de cette thèse, il nous apparaît important de rappeler que l'iode est un des rares éléments du tableau périodique qui peut être utilisé dans toutes les techniques précédemment illustrées. Les isotopes de l'iode ont de nombreuses applications en médecine nucléaire et en biologie ; ^{123}I en TEMP, ^{124}I en TEP, ^{125}I en biologie (tests RIA et IRMA) ou en réceptologie et ^{131}I en radiothérapie et scintigraphie. Nous allons maintenant développer dans le chapitre suivant les techniques de radiomarquage à l'iode.

III. L'iode et la radiochimie

L'iode est un élément chimique de symbole I, de numéro atomique 53 et de masse atomique 127. L'iode fait partie de la famille des halogènes et se présente à l'état naturel sous forme d'un solide cristallin de couleur noir violet et d'aspect métallique (I_2). Son point de fusion est de 114 °C et son point d'ébullition de 185 °C. Il se sublime en formant des vapeurs violettes. Ces vapeurs sont toxiques et très irritantes pour les yeux et les muqueuses. Le diiode I_2 est peu soluble dans l'eau, soluble dans les solutions aqueuses basiques et se dissout facilement dans les solvants organiques.

L'iode fût découvert en 1811 par le français Bernard Courtois, né à Dijon (1777-1838), chimiste et fils de salpêtrier. Il exerça ensuite dans cette industrie et ouvrit sa propre salpêtrière ou nitrière pour la production de salpêtre ou nitrate de potassium nécessaire notamment pour la fabrication de la poudre à canon. En raison d'une pénurie de cendres de bois nécessaire pour la production de salpêtre dû à un blocage commercial, Courtois recherche un procédé plus économique de production à partir d'algues marines et de leurs cendres. En traitant ces cendres avec une dose trop forte d'acide sulfurique, il fût intrigué par les vapeurs violettes s'échappant de la préparation. Trop occupé par sa nitrière et n'ayant pas les moyens financiers, il confie ses travaux et cette nouvelle substance à deux amis chimistes Charles-Bernard Desormes et Nicolas Clément qui ont poursuivi les recherches. Ils rendirent public la découverte de Courtois lors d'une séance de l'Académie des Sciences le 6 décembre 1813. Courtois avait également donné des échantillons d'iode à d'autres de ses confrères, dont Louis-Joseph Gay-Lussac et Humphry Davy. Davy entreprit des expérimentations sur cette substance et envoya une lettre à la Royal Society of London le 10 décembre affirmant qu'il avait découvert un nouvel élément. Ceci entraîna une querelle de priorité entre Davy et Gay-Lussac. Les deux chimistes s'entendirent ensuite pour attribuer le mérite de cette découverte à Courtois. Gay-Lussac nomma cette nouvelle substance « iode », du grec « iodes » ($\omega\delta\epsilon\varsigma$) qui signifie « violet » en référence à ses vapeurs violettes.

La découverte de Courtois joue un rôle dans de nombreuses applications, dans différents domaines : en médecine, comme désinfectant, dans la photographie, dans l'industrie (teintures, encres d'imprimante), pour l'ensemencement des nuages par des projecteurs de particules d'iodure d'argent afin de lutter contre la sécheresse en augmentant les précipitations ou de lutter contre la grêle, etc.

Chez l'homme, l'iode est un élément essentiel ; une insuffisance ou un excès d'iode peuvent être à l'origine de pathologies. L'iode issu de l'alimentation est absorbé et stocké dans la thyroïde. Les apports nutritionnels conseillés sont de 150 microgrammes par jour pour les adolescents et les adultes. L'iode alimentaire est présent dans le sel enrichi, les fruits de mer, les poissons et les algues. Il est indispensable pour la synthèse des hormones thyroïdiennes par la thyroïde, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Ces hormones régulent de nombreuses fonctions du corps ; elles sont essentielles à la croissance, au développement, au système nerveux central, et elles contribuent à la production d'énergie et de chaleur.

En médecine, l'iode en solution dans de l'alcool donne la teinture d'iode, un antiseptique et un antifongique puissant. L'iode possède également des propriétés expectorantes, et soulage les douleurs dues aux kystes du sein. Lors d'une contamination par de l'iode radioactif par irradiation accidentelle ou thérapeutique, l'iode-131 se concentre majoritairement au niveau de la thyroïde. La prise de comprimés d'iodure de sodium permet de prévenir les atteintes thyroïdiennes dues à l'exposition aux radiations. L'iode joue également un rôle fondamental en imagerie médicale pour le diagnostic et en thérapeutique, par exemple avec les traitements anti-cancéreux.

En chimie organique, les composés de l'iode sont utilisés pour leurs nombreuses applications ; comme catalyseurs, pour leurs propriétés oxydantes, dans les réactions d'échanges de ligands, d'élimination réduction, de couplage.

L'iode possède 37 isotopes connus, seul l'iode-127 est stable et présent dans la nature. Parmi ces radioisotopes, plusieurs sont connus pour avoir une application en imagerie ou en thérapeutique ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I et ^{131}I de par leur mode de décomposition (Tableau 5) ; par exemple le radiomarquage d'anticorps monoclonaux, d'hormones ou de récepteurs.

Tableau 5 : Radioisotopes de l'iode utilisés en radiochimie.

| Radionucléides | Temps de demi-vie | Mode de décomposition | Emissions (keV) | |
|------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| ¹²³ I | 13,5 h | Capture électronique | γ | 159 |
| ¹²⁴ I | 4,18 j | β ⁺ | γ | 603 723 1691 |
| | | | β ⁺ | 2140 |
| ¹²⁵ I | 59,4 j | Capture électronique | γ | 35,5 |
| ¹³¹ I | 8,02 j | β ⁻ | γ | 284 364 637 |
| | | | β ⁻ | 606 |

L'unique source d'iode radioactif, disponible commercialement, est sous forme d'iodure de sodium (Na*I) diluée dans une solution de NaOH. La pureté radionucléidique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré à la radioactivité totale de la source. Une haute pureté radionucléidique est importante afin d'éviter la présence d'impuretés qui auraient comme conséquences des irradiations anormalement élevées du patient ou des images de mauvaise qualité dues aux caractéristiques des impuretés et de fausser les mesures de processus biologiques. La pureté radiochimique est définie par le rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité du radionucléide considéré, qui se trouve présent dans la source sous la forme chimique indiquée, à la radioactivité totale de ce même radionucléide présent dans la source. Des impuretés radioactives peuvent être présentes ou apparaître dans une préparation. Elles résultent aussi de réactions de décomposition pouvant être dues à l'action du solvant, le changement de température ou de pH, la lumière, la présence d'oxydants ou de réducteurs et la radiolyse. De même, des impuretés peuvent entraîner une irradiation non désirée du patient, des images de mauvaise qualité et fausser l'interprétation des résultats.

1. Iode-123

L'iode-123 peut être produit par différentes voies, directes ou indirectes, à partir de plusieurs réactions nucléaires dans un cyclotron (Figure 25).^{12,13} La principale voie est par enrichissement avec des protons du tellerium-124 selon la réaction $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{I}$. La seconde voie se fait selon la réaction

¹² Jungerman, J. A.; Lagunas-Solar, M. C. *J. Radioanal. Chem.* **1981**, 65 (1), 31–45.

¹³ Hupf, H. B.; Eldridge, J. S.; Beaver, J. E. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 19 (4), 345–351.

$^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe} : ^{123}\text{I}$; par enrichissement avec des protons, l'iode-127 produit du xénon-123 qui se décompose par capture électronique en iode-123.

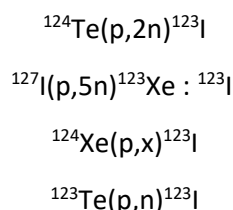


Figure 25 : Exemples de voies de production d'iode-123.

L'iode-123 se décompose par capture électronique, avec un temps de demi-vie de 13,5 h et une émission γ de 159 keV (Figure 26). Il est utilisé en imagerie TEMP et en scintigraphie.

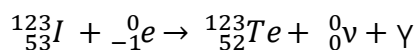


Figure 26 : Mode de décomposition de l'iode-123.

Le [^{123}I]métaiodobenzylguanidine ([^{123}I]MIBG) ADREVIEW[®] (Figure 27) est un radiopharmaceutique très utilisé pour l'imagerie TEMP, pour la détection de phéochromocytomes et en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque. Le [^{123}I]ioflupane DATSCAN[®] (Figure 27) est indiqué pour la détection d'une perte neuronale dopaminergique dans le striatum chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou pour différencier une démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.

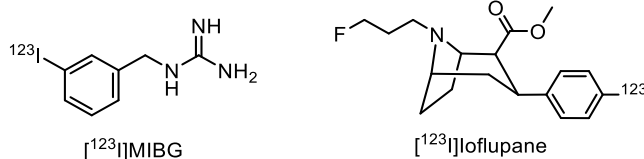


Figure 27 : Structure du [^{123}I]métaiodobenzylguanidine et du [^{123}I]ioflupane.

2. Iode-124

Plusieurs réactions *via* un cyclotron permettent de produire l'iode-124.¹⁴ L'iode-124 est principalement produit par enrichissement du tellerium-124 par la réaction $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$ (Figure 28). Ces dernières années, la réaction $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ est de plus en plus utilisée.

¹⁴ Braghirolli, A. M. S.; Waissmann, W.; Da Silva, J. B.; Dos Santos, G. R. *Appl. Radiat. Isot.* **2014**, *90*, 138–148.

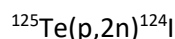
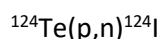
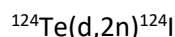


Figure 28 : Exemples de voies de production de l'iode-124.

L'iode-124 se décompose par désintégration β^+ , avec un temps de demi-vie de 4,18 j et une émission γ de 511 keV (Figure 29). Il est utilisé en imagerie TEP et permet d'étudier et de quantifier la distribution d'un radiopharmaceutique iodé pour le développement d'un radiopharmaceutique iodé à l'iode-131.

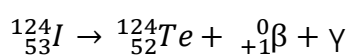


Figure 29 : Mode de décomposition de l'iode-124.

L'iode-124 a un grand potentiel pour une application en imagerie TEP. Il a été utilisé pour radio-marquer de nombreuses molécules (Figure 30) comme le [^{124}I]métaiodobenzylguanidine ([^{124}I]MIBG), le 5- [^{124}I]iodo-2'-deoxyuridine ([^{124}I]IUdr) et le 2'fluoro-2'-deoxy-1 β -D-arabinofuranosyl-5- [^{124}I]ioduracil ([^{124}I]FIAU) pour la détection de prolifération de tumeurs. Plusieurs radiopharmaceutiques à l'iode-124 sont en essais cliniques.

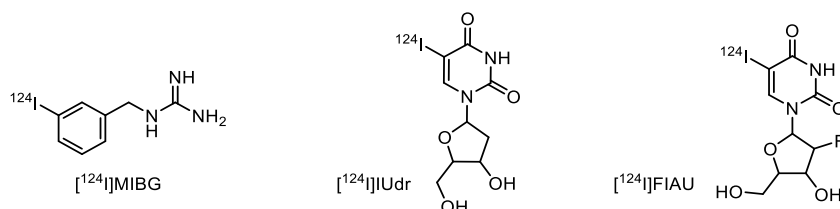


Figure 30 : Structures du [^{124}I]métaiodobenzylguanidine, du 5- [^{124}I]iodo-2'-deoxyuridine et du 2'fluoro-2'-deoxy-1 β -D-arabinofuranosyl-5- [^{124}I]ioduracil.

3. Iode-125

L'iode-125 est produit artificiellement dans un réacteur nucléaire. Il est principalement produit par bombardement neutronique de xénon-124 gazeux qui se désintègre en xénon-125 puis en iode-125 (Figure 31).

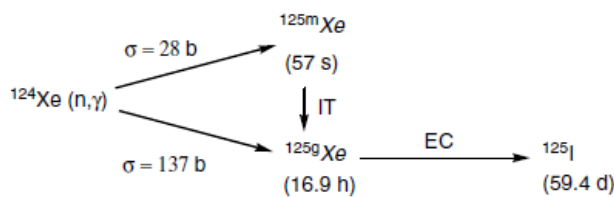


Figure 31 : Production d'iode-125 par bombardement de xénon-124.

L'iode-125 se décompose par capture électronique, avec un temps de demi-vie de 59,4 j et une émission γ de 159 keV (Figure 32).

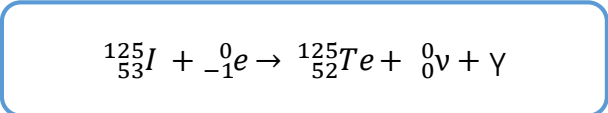


Figure 32 : Mode de décomposition de l'iode-125.

Il est généralement utilisé pour les tests *in vitro* de dosage (dosage d'hormones, d'enzymes, de médicaments, de toxiques, de marqueurs tumoraux) et le développement de radiopharmaceutiques iodés (synthèse chimique et étude de distribution biologique). L'iode-125 est le principal radioisotope utilisé en radioimmunologie pour les tests RAI et IRMA. L'albumine humaine iodée ${}^{125}\text{I}$ JEANATOPE[®] est utilisée pour mesurer le volume total sanguin et le volume plasmatique et déterminer le taux de renouvellement de l'albumine plasmatique afin de détecter des anémies par hémodilution et des polyglobulies.

4. Iode-131

L'iode-131 est produit artificiellement par bombardement neutronique de tellerium-130 dans un réacteur nucléaire qui se désintègre en ${}^{131\text{m}}\text{Te}$ et ${}^{131\text{g}}\text{Te}$ qui se décomposent par désintégration β^- en iode-131 (Figure 33).

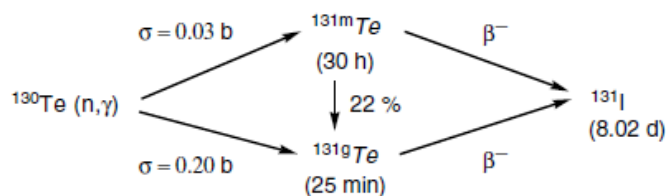


Figure 33 : Production d'iode-131 par bombardement de tellerium-130.

L'iode-131 se décompose par désintégration β^- , avec un temps de demi-vie de 8,02 j et une émission γ de 159 keV (Figure 34). Il est principalement utilisé en radiothérapie. Il émet aussi des photons γ et peut être utilisé en imagerie TEMP.

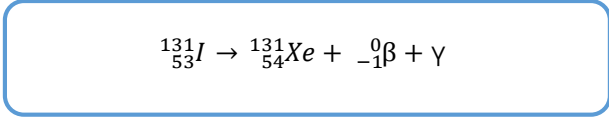


Figure 34 : Mode de décomposition de l'iode-131.

Le [¹³¹I]iodonorcholestérol (Figure 35) permet une imagerie des glandes surrénales pour l'exploration des tumeurs corticosurrénales. En radiothérapie, l'iode 131 CAPSION[®] sous forme Na¹³¹I est indiqué pour le traitement de cancer de la thyroïde. Le [¹³¹I]métaiodobenzylguanidine ([¹³¹I]MIBG) est également utilisé en radiothérapie pour traiter le phéochromocytome, le neuroblastome, les tumeurs neuroendocrines digestives de l'intestin moyen et le cancer médullaire de la thyroïde.

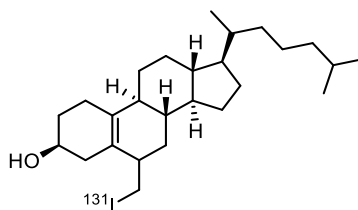


Figure 35 : Structure du [¹³¹I]iodonorcholestérol.

Le développement de radiopharmaceutiques est d'un grand intérêt pour la communauté scientifique, ces dernières années de nombreux radiotraceurs ont été développés. Le marquage de molécules avec des isotopes radioactifs constitue un outil essentiel dans les sciences de la vie et en médecine nucléaire, tant dans la compréhension des changements biochimiques intervenant dans différentes maladies que dans leurs applications en imageries médicales ou en thérapeutiques. Plusieurs radionucléides sont utilisés couramment en médecine nucléaire (³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹³¹I, ⁸⁹Sr, ^{99m}Tc, ...). Le développement de nouvelles méthodes de radiomarquage est donc essentiel pour la conception de nouveaux radiopharmaceutiques.

IV. Méthodes de radio-iodation

Les méthodes classiques de iodation peuvent en général s'appliquer en radiochimie. Cependant, ces méthodes doivent s'adapter à certains paramètres particuliers de la radiochimie. Le temps de demi-vie et le temps de réaction doivent être pris en compte ; s'il est possible de réaliser la réaction sans que la décomposition du radionucléide ne compromette le rendement radiochimique. Les cinétiques des réactions en radiochimie diffèrent des réactions classiques de chimie organique ; ceci est principalement dû aux faibles concentrations utilisées en radiochimie.

Les méthodes analytiques classiques de mesure pour le suivi de ces réactions sont la chromatographie sur couche mince radioactive (radioactive Thin Layer Chromatography (radio-TLC)) ou la chromatographie en phase liquide à haute performance radioactive (radioactive High-Performance Liquid Chromatography (radio-HPLC)). La chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode classique de suivi de réaction ; la radio-TLC se fait de la même façon qu'une CCM conventionnelle. La lecture des chromatogrammes peut se faire à l'aide d'un scanner relié à un radiodétecteur (Figure 36a) ou par autoradiographie. Cette technique par radiochromatographe est utilisée en milieu hospitalier (Figure 36b) et permet d'obtenir des résultats rapides.

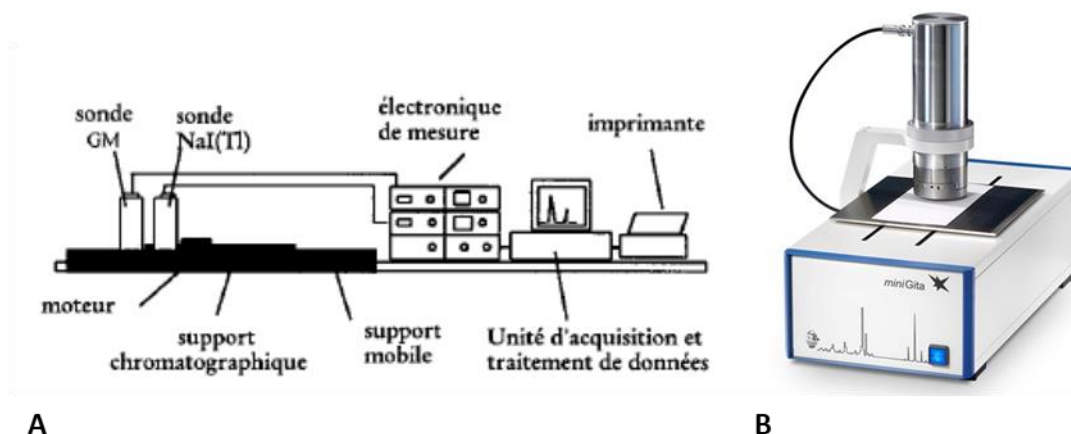


Figure 36 : Principe de la radio-TLC (A) ; modèle de radiochromatographe utilisé en milieu hospitalier (B).

La radio-HPLC est la méthode principalement utilisée pour le suivi de réaction ; elle permet d'obtenir une analyse rapide et fiable du milieu réactionnel. Elle fait appel à un équipement standard d'HPLC complété par un radiodétecteur (Figure 37A). Un aliquot du milieu réactionnel est prélevé et analysé par un détecteur UV puis par un radiodétecteur. L'analyse du milieu est obtenue sous forme d'un radiochromatogramme et d'un chromatogramme UV (Figure 37B).

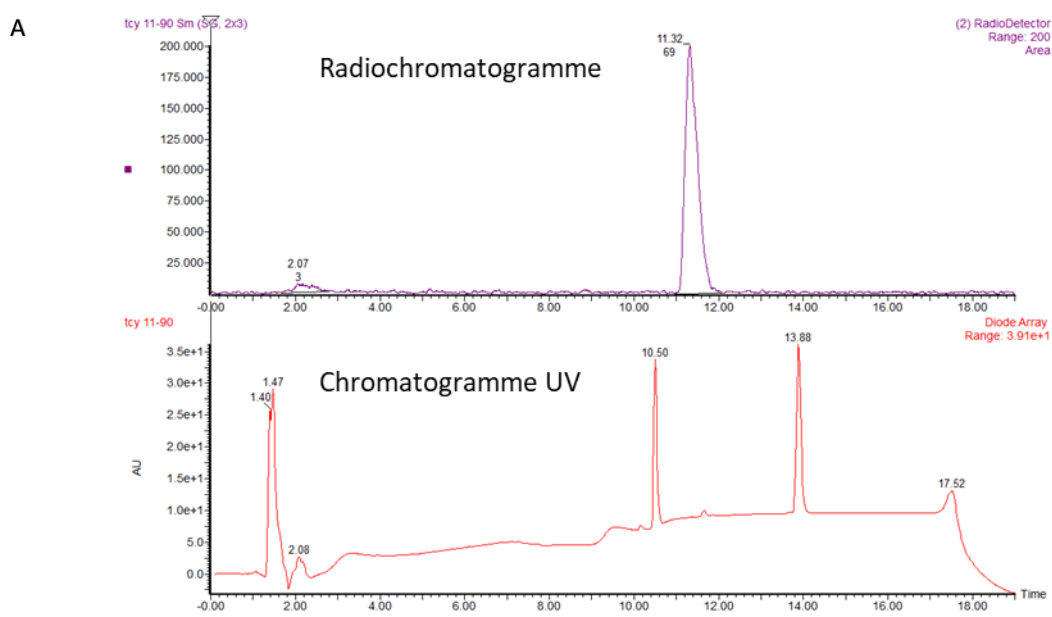
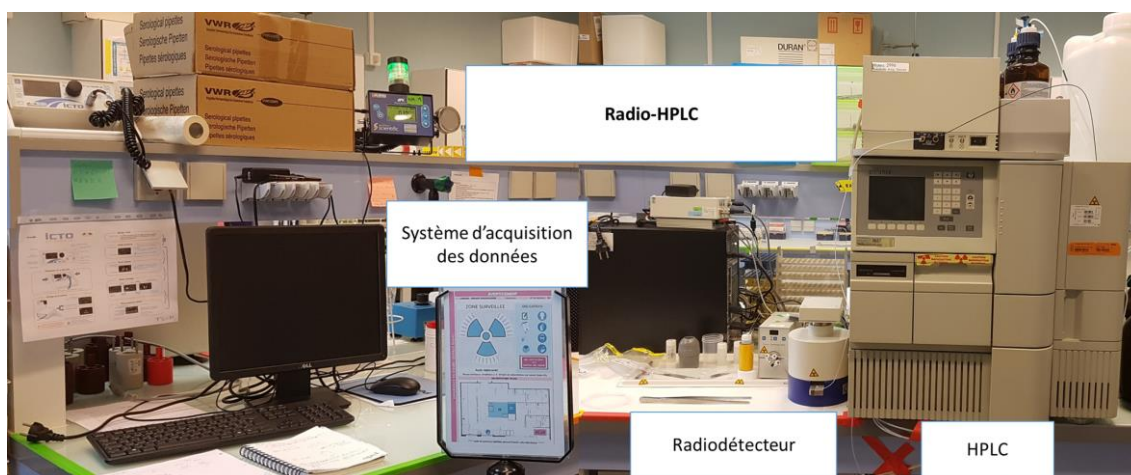


Figure 37 : Radio-HPLC (A) ; Radiochromatogramme et chromatogramme UV (B).

En radiochimie, certains termes sont utilisés pour caractériser une réaction. L'institution de référence dans ce domaine l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) a publié en 1997 un chapitre (mis à jour en 2002) dans le livre traitant de la nomenclature analytique, Compendium of analytical nomenclature (Orange Book).¹⁵ Le chapitre 16 Radioanalytical methods donne la définition de différents termes utilisés en radiochimie. Cependant en 2017 devant le manque de précision de certaines définitions et certaines incohérences, certains chercheurs se sont réunis et se sont accordés afin d'harmoniser la nomenclature utilisée et les termes employés.¹⁶

¹⁵ IUPAC-OB, Compendium of Analytical Nomenclature, Definitive Rules (OrangeBook), Analytical Chemistry Division International Union of Pure and Applied Chemistry; 1997.

¹⁶ De Goeij, J. J. M.; Bonardi, M. L. J. *Radioanal. Nucl. Chem.* **2005**, 263 (1), 13–18.

La **conversion radiochimique** ou **RadioChemical Conversion (RCC)** fait référence à la fraction de l'activité d'un composé recueillie par rapport à la somme de toutes les activités recueillies.

Le **rendement radiochimique** ou **RadioChemical Yield (RCY)** représente la fraction de l'activité d'un composé radiomarqué isolé, après séparation radiochimique, sur l'activité totale engagée.

L'**activité spécifique**, notée A_s pour **specific activity**, représente le ratio de l'activité divisée par la masse de la somme de toutes les substances radioactives et non radioactives de l'élément impliqué. Elle est exprimée en $Bq.g^{-1}$. Pour une application analytique ou en médecine nucléaire, l'activité spécifique d'une molécule doit être élevée, même très élevée, c'est-à-dire qu'il y ait le minimum de son analogue non radioactif. L'**activité molaire**, A_m , représente l'activité d'un composé divisé par la quantité de ce composé et est exprimée en $Bq.mol^{-1}$.

La pureté chimique est l'absence d'autres composés ou espèces chimiques. La pureté radiochimique est l'absence d'autres composés ou espèces radiochimiques.

En radiochimie, les termes « chaud » (hot) et « froid » (cold) sont couramment utilisés ; ils font référence à une réaction où un radionucléide intervient (iode-125), réaction chaude, et à une réaction où un nucléide stable (iode-127) intervient, réaction froide. De la même façon, un composé portant un radionucléide sera qualifié de composé chaud alors que son analogue portant le même nucléide stable sera qualifié de composé froid.

Les termes « **carrier** », « **carrier free** » et « **no carrier added** » sont souvent utilisés.^{16,17}

- Le terme « **carrier** » représente une espèce chimique, déjà présente dans la préparation ou intentionnellement ajoutée, qui portera un radionucléide donné et ses espèces associées à travers des procédés radiochimiques et/ou limitera le radionucléide dans ses espèces associées provenant de réactions secondaires en raison de sa faible concentration. Le terme « **carrier** » fait en général référence à un autre élément isotopique avec le radionucléide utilisé pour la préparation du radiotraceur « **isotopic carrier** ». Cependant d'autres éléments différents peuvent être présents et avoir des similarités dans leur comportement chimique. Ces éléments sont qualifiés de « **non-isotopic carrier** ». Quand dans une préparation d'un radionucléide, un autre radionucléide isotopique est présent ; celui-ci est considéré comme une impureté.
- Le terme « **carrier free** » fait référence à une préparation d'un radionucléide donné, qui est exempte d'isotopes (à la fois stables et radioactifs) de l'élément en question. Pour l'iode, « **carrier free** » était autrefois utilisé pour désigner une préparation dans laquelle aucun iode-127 n'était

¹⁷ Coenen, H. H.; Gee, A. D.; Adam, M.; Antoni, G.; Cutler, C. S.; Fujibayashi, Y.; Min, J.; Mach, R. H.; Mindt, T. L.; Pike, V. W.; et al. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *55*, v–xi.

utilisé pour la préparation. En raison des faibles concentrations d'iode radioactif réellement utilisées en pratique en radiochimie et de la présence relative de faibles quantités d'iode stable, ce terme peut être faussé et est généralement remplacé par « **no carrier added** ».

- « **No carrier added** » fait référence à une préparation d'un radionucléide donné pour laquelle une attention particulière a été portée aux procédures, aux équipements et aux matériels afin de minimiser l'introduction d'isotopes (à la fois stables et radioactif) de l'élément en question dans la même forme chimique ou d'une espèce permettant des réactions d'échanges isotopiques. « **no carrier added** » fait référence à une préparation d'un isotope radioactif essentiellement dépourvu d'isotopes stables de l'élément en question.

En résumé, les termes « **carrier** », « **carrier free** » et « **no carrier added** » font respectivement référence à une préparation contenant du nucléide stable du radionucléide donné ; à une préparation de nucléide radioactif mesurable ne contenant pas de nucléide stable ; et à une préparation de nucléide radioactif ne contenant essentiellement pas de nucléide stable.

En radio-iodation, différents types de liaisons carbone-iode peuvent être créés suivant l'hybridation de l'atome de carbone. Les composés présentant des liaisons Csp-I étant relativement rares et peu stables, ils sont donc faiblement représentés en radiochimie. Les intermédiaires présentant une liaison Csp³-I étant réactifs dans des réactifs de SN ou d'élimination, ils ne sont pas ou peu intéressants pour des applications habituelles des molécules marquées. Enfin, les composés avec une liaison Csp²-I sont stables et ont fait l'objet de nombreux travaux en radio-iodation. Les méthodes décrites ci-après sont donc restreintes à l'insertion d'atome d'iode radioactif sur des carbones Csp².

1. Substitution nucléophile aromatique

La radio-iodation par substitution nucléophile aromatique (S_NAr) qui se fait directement à partir d'un précurseur est une méthode bien développée ; la seule source commerciale d'iode radioactif étant une solution d'iodure de sodium, le radionucléide iodé est disponible sous forme I⁻. Dans les réactions de S_NAr, le nucléophile, ici un anion iodure, attaque le substrat et apporte une paire d'électrons pour former une nouvelle liaison ; et le groupe partant s'en va avec sa paire d'électrons. La radio-iodation par S_NAr peut être réalisée par échange isotopique ou en utilisant des groupements partants (Figure 38).

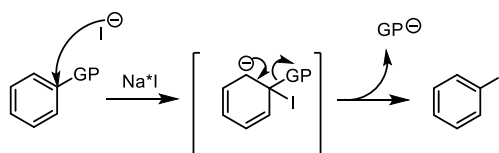


Figure 38 : Radio-iodation par substitution nucléophile aromatique.

1.1. Par échange isotopique

Dans les méthodes par échange isotopique, un atome d'iode non radioactif est remplacé par un atome d'iode radioactif (Figure 39). Cette méthode a l'avantage de ne pas nécessiter de précurseur. De tels échanges peuvent être effectués en chauffant l'analogue froid avec une source d'iode radioactif dans le solvant approprié.¹⁸⁻²⁰ Cependant ces méthodes ont l'inconvénient de nécessiter des conditions drastiques (températures élevées) et de donner une faible activité spécifique aux produits iodés, la séparation entre les espèces iodées à l'iode radioactif et l'iode non radioactif étant impossible.

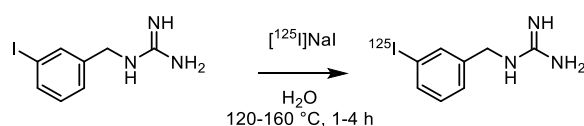


Figure 39 : Radio-iodation par échange isotopique.²⁰

L'utilisation de sels de cuivre comme catalyseur a été rapportée comme permettant d'améliorer la réactivité des composés halogénés aromatiques et d'obtenir de meilleurs rendements (Figure 40).²¹

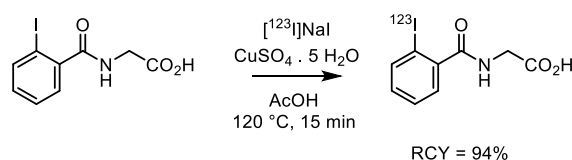


Figure 40 : Radio-iodation par échange isotopique catalysée au cuivre.²¹

¹⁸ See Vers, R. H.; Counsell, R. E. *Chem. Rev* **1982**, *82*, 575–590.

¹⁹ Coenen, H. H.; Mertens, J.; Mazieère, B.; Bläuenstein, P.; Emond, P.; Frangin, Y.; Guilloteau, D.; Gysemans, M.; Holschbach, M.; Loc'h, C.; et al. *Radioiodination Reactions for Radio Pharmaceuticals: Compendium for Effective Synthesis Strategies*; 2006.

²⁰ Wager, K. M.; Jones, G. B. *Curr. Radiopharm.* **2010**, *3* (1), 37–45.

²¹ Hawkins, L.; Elliott, A.; Shields, R.; Herman, K.; Horton, P.; Little, W.; Umbers, C. *Eur. J. Nucl. Med.* **1982**, *7*, 58–61.

1.2. Par échange interhalogène

La méthode par échange interhalogène utilise en général un précurseur froid bromé en présence d'une source d'iode radioactif en utilisant des conditions drastiques (chauffage à 210 °C) (Figure 41).²² Cette méthode a l'avantage de fournir des composés avec des activités spécifiques plus élevées que par échange isotopique. Cependant elle a l'inconvénient de nécessiter un précurseur bromé ; et comme la méthode précédente d'utiliser des conditions drastiques.

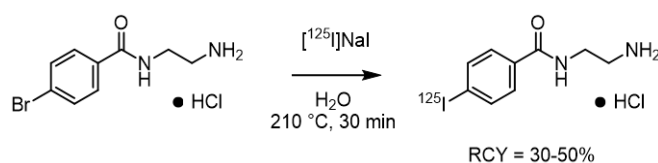


Figure 41 : Radio-iodation par échange interhalogène.²²

1.3. Utilisation d'autres groupements partants

a. Sels de diazonium

L'incorporation d'un atome d'iode peut se faire classiquement à partir de sels de diazonium pour obtenir le composé iodé par une réaction de type Sandmeyer (Figure 42). Cette méthode nécessite la synthèse de l'aniline correspondante. Cette approche a évidemment été appliquée pour la radio-iodation de molécules. Cependant cette méthode utilise des conditions drastiques (conditions très acides, contrôle de la température) qui peut dénaturer l'aniline de départ. De plus les sels de diazonium sont des espèces peu stables rendant cette méthode difficile à utiliser.^{18,19,23}

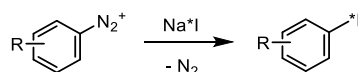


Figure 42 : Radio-iodation par dédiazonisation.²³

Récemment en 2017, Sloan *et al.* décrivent une méthode de radio-iodation par un sel de diazonium, en s'affranchissant des problématiques précédentes, en one-pot à partir de l'amine correspondante en conditions douces en utilisant un polymère de nitrite, de l'acide paratoluène sulfonique dans de l'acétonitrile à température ambiante pendant 2 h (Figure 43).²⁴

²² Rafij, H.; Chalon, S.; Ombetta, J. E.; Frangin, Y.; Garreau, L.; Dognon, A. M.; Lena, I.; Bodard, S.; Vilar, M. P.; Besnard, J. C.; et al. *Nucl. Med. Biol.* **1995**, 22 (5), 617–623.

²³ Coenen, H. H.; Moerlein, S. M.; Stoecklin, G. *Radiochim. Acta* **1983**, 34 (1–2), 47–68.

²⁴ Sloan, N. L.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (80), 11008–11011.

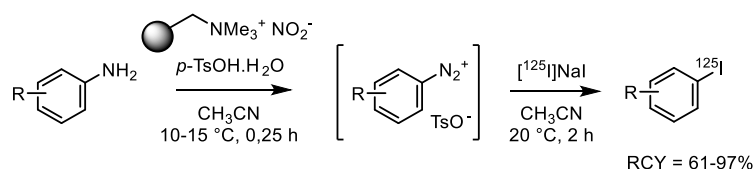


Figure 43 : Radio-iodation par dédiazonisation selon Sloan *et al.*²⁴

b. Triazènes

Pour une application en médecine nucléaire, une méthode plus fiable avec des composés plus stables a été développée. L'approche utilisant comme précurseur un dérivé triazène (proche des diazoniums), plus stable, est ainsi préférée. Le triazène est formé par réaction du sel de diazonium avec une amine secondaire appropriée en présence d'une base ; il peut être isolé et conservé dans le noir. En présence de iodure de sodium radioactif, la réaction de Wallach permet d'obtenir le composé radioiodé par décomposition du triazène (Figure 44).²⁵

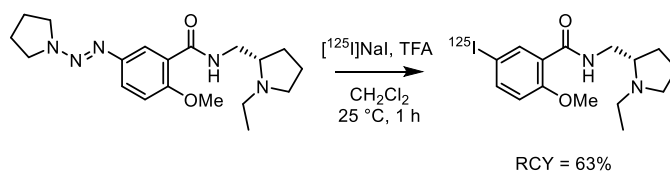


Figure 44 : Radio-iodation par S_NAr d'un groupement triazène.²⁵

c. Sels d'iodonium

Les sels de iodonium sont des précurseurs intéressants pour la synthèse de composés radiohalogénés ; ils sont peu toxiques et permettent une régiosélectivité élevée. Ils ont été récemment utilisés comme précurseurs de radiopharmaceutiques marqués au fluor-18.²⁶ En 2015, DiMagno *et al.* ont exploré cette voie pour la synthèse de composés radioiodés comme le MIBG (Figure 45).^{27,28}

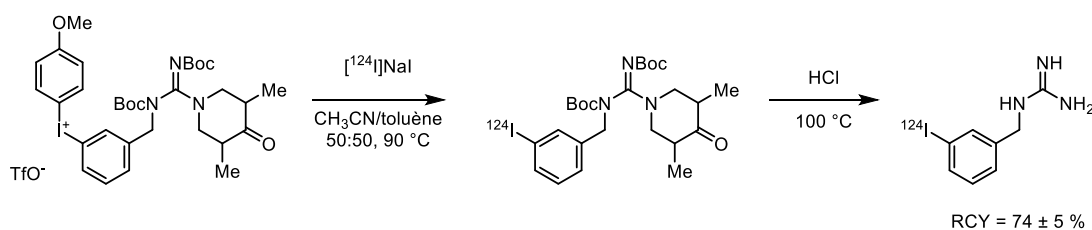


Figure 45 : Radio-iodation par S_NAr d'un groupement iodonium.²⁷

En 2016, Guérard *et al.* ont poursuivi cette voie en comparant la réactivité de l'iode et de l'astate avec des sels d'iodonium dans différents solvants, à différentes températures avec différents contre-

²⁵ de Paulis, T.; Smith, H. E.; Janowsky, A.; Kessler, R. M.; Clanton, J. A. *J. Med. Chem.* **1988**, 31 (10), 2027–2033.

²⁶ Chun, J. H.; Telu, S.; Lu, S.; Pike, V. W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (31), 5094–5099.

²⁷ DiMagno, S. G.; Hu, B. WO2015147950A2. Radioiodinated Compounds, **2015**.

²⁸ DiMagno, S. G.; Hu, B. WO2016201128A1. Guanidinium Compounds, **2016**.

ions et différents motifs aromatiques (Figure 46).^{29,30} Ils ont remarqué, de façon inattendue, que l'as-tate avait une réactivité plus élevée que l'iode. Lors de la réaction de S_NAr , le sel d'iodonium est relargué par élimination réductive ; l'utilisation d'un sel d'iodonium non symétrique est essentielle afin d'éviter la formation d'un composé froid équivalent à la molécule d'intérêt à radioioder, qui serait impossible à séparer et qui ferait diminuer l'activité spécifique.

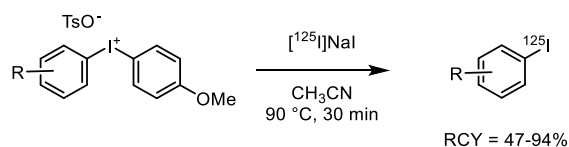


Figure 46 : Radio-iodation par S_NAr d'un groupement iodonium.²⁹

d. Sels d'ammonium

Les sels d'ammoniums sont également des précurseurs qui pourraient être intéressants pour la radio-iodation. Dans les années 80, cette approche par l'utilisation de triméthylammoniums comme groupement partant, sous forme de sels de chlorures, de perchlorates ou de triflates, a été considérée pour la radio-fluoration.³¹⁻³³ Ce groupement permet d'obtenir de bons rendements radiochimiques, en particulier sous forme de triflate dans du DMSO (Figure 47a). En présence d'iode sous forme I^- , la iodation de sels d'ammonium a été observée par réaction photochimique à 250 nm en utilisant un sel de trifluoroacétate de quinoléine (Figure 47b).³⁴ Cette approche pourrait être très certainement investiguée pour la radio-iodation dans le futur.

²⁹ Guérard, F.; Lee, Y. S.; Baidoo, K.; Gestin, J. F.; Brechbiel, M. W. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22 (35), 12332–12339.

³⁰ Guérard, F.; Gestin, J. F.; Brechbiel, M. W.; Lee, Y. S. WO2017089492A1, 2017.

³¹ Angelini, G.; Speranza, M.; A.P., W.; Shiue, C.-Y.; Fowler, J. S.; Watanabe, M. *J. Label Compd. Radiopharm.* **1984**, 27, 1223–1226.

³² Haka, M. S.; Kilbourn, M. R.; Watkins, L. G.; Toorongian, S. A. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1989**, 27 (7), 823–833.

³³ Coenen, H. H. In: Schubiger P.A., Lehmann L., Friebe M. (Eds) PET Chemistry. *Ernst Schering Res. Found. Workshop* **2007**, 64, 15–50.

³⁴ Moore, P. W.; Hooker, J. P.; Zavrás, A.; Khairallah, G. N.; Krenske, E. H.; Bernhardt, P. V.; Quach, G.; Moore, E. G.; O'Hair, R. A. J.; Williams, C. M. *Aust. J. Chem.* **2017**, 70 (4), 397–406.

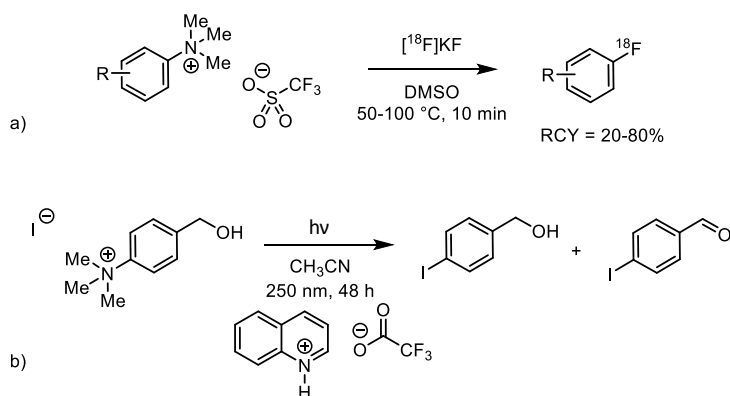


Figure 47 : Radiofluorination par S_NAr d'un groupement ammonium (a) ; iodation par irradiation de sels d'ammonium (b).^{32,34}

2. Substitution électrophile aromatique

Comme la méthode par S_NAr , la radio-iodation par substitution électrophile aromatique (S_EAr) nécessite la synthèse d'un précurseur. Dans les réactions de S_EAr , l'iode, sous forme I^+ , est attaqué par le substrat riche en électrons, entraînant la formation d'une nouvelle liaison et le départ du groupe partant (Figure 48). La seule source commerciale d'iode radioactif étant sous forme I^- , l'espèce électrophile I^+ doit être générée à l'aide d'un oxydant. Différents agents oxydants sont disponibles afin de radiomarquer un composé ; les *N*-chloramides (chloramine T), les *N*-halosuccinimides (*N*-chlorosuccinimide), les peracides.

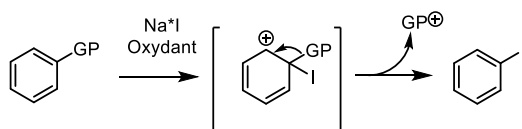


Figure 48 : Radio-iodation par substitution électrophile aromatique.

2.1. Par radioiodo-déprotonation

La radio-iodation par déprotonation consiste à ioder la molécule directement à partir du composé hydrogéné. Elle a l'avantage de ne pas nécessiter la synthèse d'un précurseur. Cependant cette méthode de radio-iodation a l'inconvénient d'être limitée aux substrats activés ; et elle possède une faible sélectivité, ce qui diminue le rendement radiochimique (Figure 49).^{20,35}

³⁵ Zea-ponce, Y.; Laruelle, M. *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26*, 661–665.

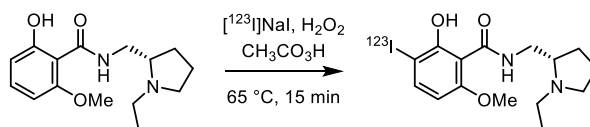


Figure 49 : Radio-iodation par radioiodo-déprotonation.²⁰

2.2. Par radio-démétallation

Dans les méthodes par radioiododémétallation, des composés organométalliques sont nécessaires comme précurseur. L'avantage de ces méthodes est la possibilité d'obtenir des composés radioiodés de façon régiosélective, donc de meilleur rendement par rapport à une S_EAr avec un précurseur H, à partir de composés activés ou désactivés en conditions douces. Cependant, la synthèse de ces précurseurs est souvent difficile. Les précurseurs les plus utilisés sont des dérivés stannylés ; les organogermaniums ou d'autres dérivés plus anecdotiques, à base de mercure ou de thallium,³⁶ sont moins utilisés. Ces éléments possèdent une électronégativité inférieure au carbone, plus l'énergie de la liaison carbone-métal est faible et plus l'espèce est réactive.

a. Par radioiododéstannylation

La réaction de radioiododéstannylation est la méthode actuellement la plus utilisée pour radioioder des molécules dans les laboratoires de recherche (Figure 50).³⁷ Comme dit précédemment, cette méthode a l'avantage d'obtenir des molécules radioiodées régiosélectivement avec de bons rendements radiochimiques et des activités spécifiques élevées. Cependant elle a l'inconvénient de nécessiter la synthèse d'un précurseur stannylé dont la synthèse et la purification sont souvent difficiles. De plus pour une application médicale, l'instabilité de dérivés stannylés et leur toxicité connue peuvent poser problème.^{23,38,39}

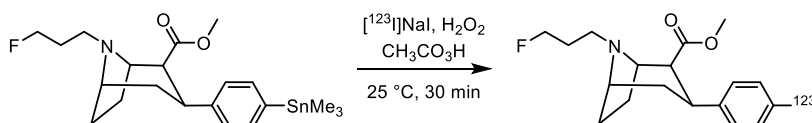


Figure 50 : Radio-iodation par radioiododéstannylation.³⁷

³⁶ Gilliland, D. L.; Basmadjian, G. P.; Marchand, A. P.; Hinkle, G. H.; Earlywine, A.; Ice, R. D.; Campus, O. C.; Oty, O. *J. Radioanal. Chem* **1981**, *65* (1–2), 107–113.

³⁷ Ali, H.; van Lier, J. E. *Synthesis* **1996**, *4*, 423–445.

³⁸ Moerlein, S. M.; Mathis, C. A.; Yano, Y. *Appl. Radiat. Isot. Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A* **1987**, *38* (2), 85–90.

³⁹ Moerlein, S. M.; Coenen, H. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, *5*, 1941–1947.

b. Radioiododégermylation

Comme l'étain et le silicium, le germanium fait partie des métaux du groupe 14. L'énergie de la liaison C-Ge se situe entre celle C-Si et C-Sn ; la radiodégermylation est donc supposée être une voie de radio-iodation. La synthèse des précurseurs germanylés se fait de la même manière que les précurseurs stannylés. Ils ont l'avantage par rapport à ces derniers d'être plus stables et moins toxiques que des dérivés stannylés. Cependant cette réaction de radio-iodation est très peu décrite.⁴⁰ En 1985, Moerlein *et al.* ont décrit une étude comparative de la radiobromation et de la radio-iodation de dérivés stannylés, germanylés et silylés. Différents dérivés germanylés activés et non activés ont été utilisés dans différents solvants avec, comme agent oxydant, de la dichloramine T. Ils ont montré de bons rendements radiochimiques de 12,2% à 95,4% pour le plus activé.³⁹ Toutefois cette méthode de radio-iodation reste peu utilisée. Ces dernières années, peu de recherches ont été menées. Spivey *et al.* ont récemment décrit une méthode de iododégermylation en vue de radioioder le AM281, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 ; l'application à la radio-iodation n'a toutefois pas encore été réalisée (Figure 51).⁴¹

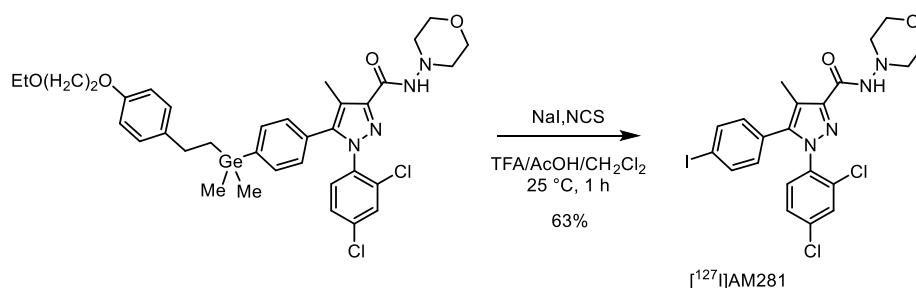


Figure 51 : Iodation par S_EAr d'un dérivé germanylé.⁴¹

2.3. Par radioiododésilylation

La réaction de radioiododésilylation est une méthode moins décrite et peu développée par rapport à d'autres méthodes comme la radioiododéstannylation (Figure 52).⁴² L'énergie de la liaison C-Si étant plus forte que celle de la liaison C-Sn, les dérivés silylés sont plus stables mais aussi moins réactifs que des dérivés stannylés, donnant des rendements radiochimiques plus faibles. Cette méthode est surtout décrite pour des dérivés activés. De façon générale, cette méthode se fait sous conditions acides (AcOH, acide trifluoroacétique) dans des solvants chlorés ; des conditions plus drastiques sont

⁴⁰ Vaidyanathan, G.; Zalustsky, M. R. In *Radiopharmaceutical Chemistry*; Lewis, J., Windhorst, A., Zeglis, B., Eds.; Springer, Cham, 2019; pp 391–408.

⁴¹ Spivey, A. C.; Tseng, C. C. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4760–4763.

⁴² Wilbur, D. S.; Anderson, K. W.; Stone, W. E.; O'Brien, H. A. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1982**, *19* (10), 1171–1188.

nécessaires pour les dérivés moins activés (températures élevées).^{42,43} La réaction de radioiododésilylation sera plus développée dans le chapitre 3 (§ II.2.1).

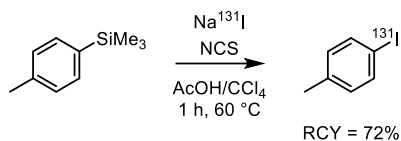


Figure 52 : Radio-iodation par radioiododésilylation.⁴²

2.4. Par radioiododéboronation

Comme les composés silylés, les composés organoborés sont moins toxiques que des précurseurs stannylés. Ils sont très utilisés pour la synthèse en chimie organique. Depuis le début des années 80, Kabalka *et al.* se sont intéressés à l'utilisation d'organoboranes comme précurseurs pour la synthèse de pharmaceutiques radiohalogénés.⁴⁴⁻⁴⁶ Ils se sont d'abord intéressés à l'utilisation d'acides arylboroniques et vinylboroniques et de trialkylboranes comme précurseurs (Figure 53).^{44,46} Ces précurseurs sont préparés par boronation d'aryllithiens et arylmagnésiens. Ils ont obtenu les dérivés radioiodés de façon stéréospécifique avec de bon rendements radiochimiques de 74-91% pour les acides arylboroniques et 41-87% pour les acides vinylboroniques. Cependant ces précurseurs peuvent être instables.

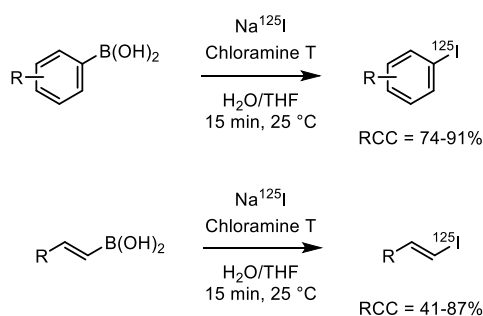


Figure 53 : Radio-iodation par $S_{\text{E}}\text{Ar}$ d'un acide boronique.⁴⁴

Dans les années 2000, le développement de synthèses d'acides boroniques médiées au palladium a permis d'envisager la synthèse de composés radioiodés par déboronation comme viable. Kabalka *et al.* ont rapporté la radio-iodation de divers dérivés esters arylboroniques avec des rendements radiochimiques de 44 à 84%.⁴⁷

⁴³ Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. *Appl. Radiot. Isot.* **1993**, *44* (3), 621–628.

⁴⁴ Kabalka, G. W.; Kunda, S. A.; Kompally, M. J. *Labelled Comp. Radiopharm.* **1982**, *19* (6), 795–799.

⁴⁵ Srivastava, P. C.; Knapp, F. F.; Kabalka, G. W.; Kunda, S. A. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (4), 355–364.

⁴⁶ Kabalka, G. W.; Gooch, E. E.; Sastry, K. A. R. *J. Nucl. Med.* **1981**, *22* (10), 908–912.

⁴⁷ Kabalka, G. W.; Akula, M. R.; Zhang, J. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29* (8), 841–843.

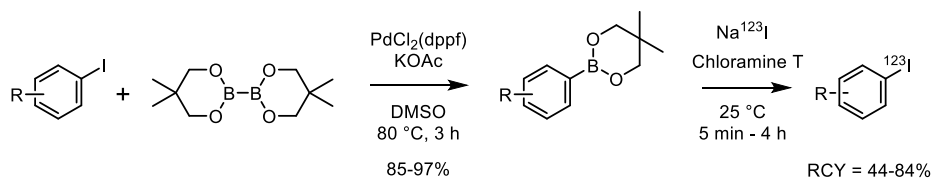


Figure 54 : Radio-iodation par S_EAr d'un ester boronique.⁴⁷

Les dérivés aryltrifluoroborates sont des composés polyvalents et très réactifs ; ils peuvent être préparés à partir de l'acide boronique correspondant. Kabalka *et al.* ont développé une méthode de radio-iodation et radiobromation à partir de l'organotrifluoroborate correspondant (Figure 55).⁴⁸⁻⁵⁰ Ces dérivés ont l'avantage d'être très stables chimiquement ; ils ne sont pas sensibles à l'air et à l'eau et facilement manipulables et leur préparation est simple. A partir du précurseur trifluoroborate de la curcumine, ils ont obtenu la [¹²³I]curcumine avec un rendement radiochimique de 15%.⁵¹

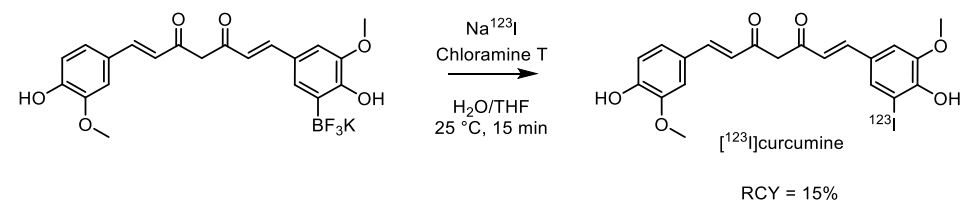


Figure 55 : Radio-iodation par S_EAr d'un aryltrifluoroborate.⁵¹

3. Radio-iodation par méthodes métalloguidées

Ces dernières années des méthodes métalloguidées ont été décrites notamment en présence de nickel, de cuivre et d'or.

En 2012, Sutherland *et al.* décrivent une méthode de iodation catalysée au bromure de nickel à partir de bromures d'aryles et d'hétéroaryles.⁵² En 2013, ils proposent une version de cette méthode médiée au nickel pour la radio-iodation. Dans cette méthode, ils utilisent du bis(1,5-cyclooctadiène) nickel(0) ([Ni(cod)₂]) à 180 °C pendant 1 h (Figure 56).⁵³ Ils obtiennent de bons rendements radiochimiques pour des composés substitués par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs en position *ortho*, *mé*ta et *para* (RCY = 88-97%). Cependant pour des composés substitués en *ortho* par des substituants encombrants, la réaction d'échange de l'halogène serait probablement limitée par la

⁴⁸ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (2), 343–345.

⁴⁹ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, 48 (5), 359–362.

⁵⁰ Kabalka, G. W.; Tang, G.; Mereddy, A. R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50 (5–6), 446–447.

⁵¹ Kabalka, G. W.; Yao, M. L. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694 (11), 1638–1641.

⁵² Cant, A. A.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (33), 3993–3995.

⁵³ Cant, A. A.; Champion, S.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52 (30), 7829–7832.

gêne stérique provoquée par l'emploi d'un ligand volumineux comme le bis(1,5-cyclooctadiène). De plus cette méthode requiert des conditions drastiques (température à 180 °C), ce qui peut limiter à nouveau son utilisation.

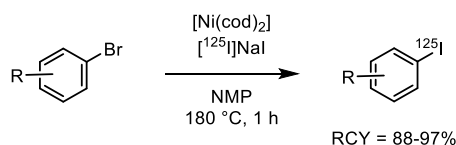


Figure 56 : Radio-iodation catalysée au nickel.⁵³

En 2014, Gouverneur *et al.* rapportent une nouvelle méthode de radiofluoration catalysée au cuivre à partir d'un précurseur boré.⁵⁴ En 2016, ils proposent une version de cette méthode pour la radio-iodation en présence de trifluoroacétate de cuivre (II) et de 1,10-phénanthroline à 80 °C dans un mélange méthanol/eau (Figure 57a).⁵⁵ La même année, Zhang *et al.* proposent également une méthode de radioiododéboronation catalysée au cuivre à température ambiante avec d'excellents rendements radiochimiques (Figure 57b).⁵⁶ Ces méthodes présentent l'avantage d'utiliser des conditions plus douces, cependant elles nécessitent la synthèse d'un précurseur boré.

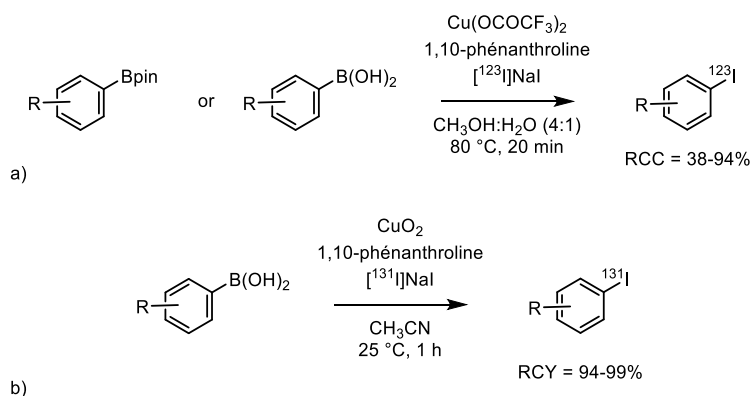


Figure 57 : Radio-iodation catalysée au cuivre (a) selon Gouverneur *et al.* ; (b) selon Zhang *et al.*^{55,56}

En 2018, Webster *et al.* développent une méthode de radioiododéboronation catalysée à l'or en générant l'espèce iodée sous forme I⁺ préparé à partir de [¹²⁵I]NaI et de NCS, dans du carbonate de diméthyle (DMC) (Figure 58).⁵⁷

⁵⁴ Tredwell, M.; Preshlock, S. M.; Taylor, N. J.; Gruber, S.; Huiban, M.; Passchier, J.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (30), 7751–7755.

⁵⁵ Wilson, T. C.; McSweeney, G.; Preshlock, S.; Verhoog, S.; Tredwell, M.; Cailly, T.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (90), 13277–13280.

⁵⁶ Zhang, P.; Zhuang, R.; Guo, Z.; Su, X.; Chen, X.; Zhang, X. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (47), 16783–16786.

⁵⁷ Webster, S.; O'Rourke, K. M.; Fletcher, C.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A.; Lee, A. L. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (4), 937–943.

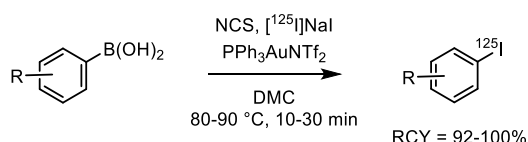


Figure 58 : Radio-iodation catalysée à l'or.⁵⁷

Début 2019, Molloy *et al.* ont mené des investigations sur le mécanisme de radioiododéboronation catalysée au cuivre en utilisant comme réactif l'espèce I^+ .⁵⁸ A partir de la littérature, ils ont recherché le rôle du cuivre comme catalyseur. Ils ont testé la iodation de dérivés d'acides boroniques en utilisant du NIS avec et sans cuivre. Comme attendu en présence de cuivre ils ont observé le produit iodé avec de bons rendements (82% avec CuOAc et 96% avec Cu(OAc)_2) ; mais ils ont également observé le produit iodé en l'absence de cuivre avec un rendement non négligeable (30%). Ils ont testé diverses bases et observé la iodation du produit de manière efficace (78-98%). Les données observées donc ont appuyé leur hypothèse que l'*ipso*-halodéboronation catalysée au cuivre serait un phénomène général catalysé par une base et que le cuivre n'aurait pas de rôle direct dans la catalyse. De ces observations, ils ont développé une méthode de radioiododéboronation sans métal par génération de l'espèce I^+ , à partir de $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$ et de NCS, catalysée par une base, de l'acétate de potassium (KOAc) dans du DMC (Figure 59).

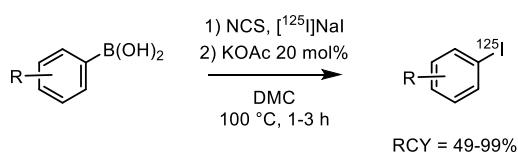


Figure 59 : Radioiododéboronation catalysée par une base.⁵⁸

V. Objectifs des travaux de thèse

L'investigation de nouvelles stratégies de radiomarquage à l'iode reste toujours d'actualité dans la littérature. La méthode la plus utilisée reste par radioiododésannulation, qui permet d'obtenir des produits radioiodés avec une grande pureté radiochimique et une activité spécifique élevée. Plus récemment plusieurs travaux ont été menés sur la radioiododéboronation. Cependant l'utilisation de ces méthodes nécessitent la synthèse de précurseurs stannylés ou borés dont la synthèse et la purification peuvent être difficiles et les dérivés stannylés sont réputés pour leur toxicité. La recherche de nouvelles méthodes de radio-iodation représente donc un grand intérêt dans le domaine de la radiochimie.

⁵⁸ Molloy, J. J.; O'Rourke, K. M.; Frias, C. P.; Sloan, N. L.; West, M. J.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A.; Watson, A. J. B. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 2488–2492.

L'objectif des travaux présentés dans les chapitres qui suivent consiste à développer des nouvelles méthodes de radio-iodation en conditions douces. La première partie de ce projet de recherche a consisté à développer une nouvelle méthode de radio-iodation par activation C-H d'après des travaux antérieurs du laboratoire. Des expériences d'optimisation ont d'abord été menées sur des *N*-tosylbenzamides diversement substitués, puis des molécules biologiques d'intérêts portant un motif *N*-acylsulfonamide ont été synthétisées afin de tester les conditions de radiomarquage sur des molécules plus complexes. La seconde partie de ce projet de recherche a consisté à développer une nouvelle méthode de radio-iodation par radioiododésilylation. De même, des expériences d'optimisation ont d'abord été menées sur divers dérivés silylés, puis des molécules biologiques d'intérêt silylées ont été synthétisées afin de tester les conditions de radiomarquage sur des molécules plus complexes.

Chapitre 2 : Radio-iodation par activation C-H

Comme vu dans le chapitre précédent (chapitre 1 § II), la chimie de la radio-iodation est basée sur des méthodes nécessitant la synthèse d'un précurseur pré-fonctionnalisé, dont la synthèse et la purification peuvent s'avérer difficiles. La possibilité de radiomarquer directement et régiosélectivement un composé serait une grande avancée dans le domaine de la radiochimie et permettrait de s'affranchir d'avoir recours à un précurseur pré-fonctionnalisé. L'introduction d'un atome d'iode radioactif pourrait se faire directement à partir d'une liaison C-H non fonctionnalisée par activation C-H.

I. Activation C-H et travaux antérieurs au laboratoires

1. Activation C-H

1.1. Généralités sur l'activation C-H

En raison de sa grande énergie de dissociation (111-113 kcal.mol⁻¹), la liaison C-H est considérée comme peu réactive en chimie organique. Les méthodes qui toutefois utilisent cette liaison se font le plus souvent dans des conditions drastiques (températures élevées, conditions acides, utilisation d'oxydants forts) ; ce qui peut limiter leur utilisation à des composés plus complexes et sensibles. Durant ces 30 dernières années, des efforts considérables ont été menés dans le développement de méthodes de réaction par C-H activation.⁵⁹ Les synthèses à plusieurs étapes peuvent être ainsi transformées en synthèses en une étape, permettant une économie de temps. En principe, typiquement sur des cycles aromatiques, l'introduction d'un groupement fonctionnel (GF) nécessite la pré-fonctionnalisation par un groupement partant (GP) (Figure 60).

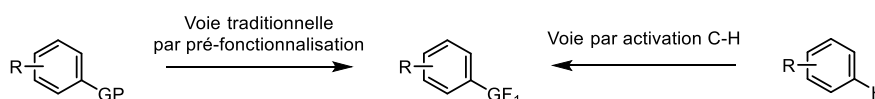


Figure 60 : Fonctionnalisation par voie traditionnelle et par activation C-H.

La fonctionnalisation C-H désigne la conversion d'une liaison C-H en un autre groupement fonctionnel, quel que soit le mécanisme. Le terme d'activation C-H englobe plus largement les méthodes qui impliquent l'insertion d'un métal de transition en une liaison C-H. De nombreuses études ont été réalisées et ont montré que les métaux de transition (ML_n) réagissent avec les liaisons C-H conduisant à la formation d'une liaison carbone-métal et permettent d'abaisser l'énergie de dissociation de la liaison C-H.^{60,61} Cette dernière est plus réactive et permet la fonctionnalisation de la liaison C-H.⁶²⁻⁶⁴

⁵⁹ Bergman, R. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *446*, 391–393.

⁶⁰ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K.; Lilly, E.; Zeneca, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.

⁶¹ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (11), 1118–1126.

⁶² Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455* (7211), 314–322.

⁶³ Godula, K.; Sames, D. *Science.* **2006**, *312*, 67–73.

⁶⁴ Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8960–9009.

Afin d'accéder à des réactions plus régiosélectives, la stratégie consiste à utiliser la présence sur le cycle aromatique en *ortho* d'un groupement constitué d'un hétéroatome, un groupement directeur (GD), permettant d'*ortho*-diriger la réaction (Figure 61).

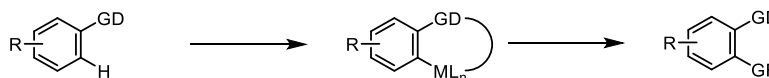


Figure 61 : Principe de la fonctionnalisation par activation C-H.

De nombreuses méthodes ont été investiguées utilisant divers métaux de transition tels que le palladium, le ruthénium, l'iridium, le cobalt, le cuivre... De même, de nombreuses études ont permis d'identifier de nombreux groupements directeurs.⁶⁵

Ces réactions d'activation C-H permettent la fonctionnalisation de liaisons C(sp²)-H par la formation de liaison carbone-carbone (C-C), carbone-hétéroatome (C-O, -N) et carbone-halogène (C-X). Ces techniques permettent ainsi des réactions d'arylation, d'alkylation, d'alkénylation, d'amination, d'alkoxylation, de borylation ou d'halogénéation de noyaux aromatiques.^{64,66}

Actuellement, les catalyseurs au palladium font partie des catalyseurs les plus utilisés.⁶⁷ Ces catalyseurs au palladium permettent la formation d'un grand nombre de liaisons telles que celles précédemment citées. Ces complexes palladiés sont compatibles avec de nombreux groupements directeurs permettant la fonctionnalisation de liaisons C(sp²)-H et C(sp³)-H. De plus, les réactions de fonctionnalisation C-H pallado-catalysées peuvent être réalisées en présence d'air sans précautions particulières, rendant ces réactions faciles à mettre en œuvre et donc très pratiques en synthèse organique.

Par ailleurs, de grands progrès ont été accomplis pour développer de nouvelles méthodes dans des conditions plus douces et sélectives. En 2011, Wencel *et al.* ont défini le concept de réactions d'activation C-H en « conditions douces » par des réactions se réalisant à température ambiante, dans des conditions neutres et n'utilisant pas d'oxydants forts ou de réducteurs. Le développement de méthodes d'activation C-H en conditions douces a permis l'application de l'activation C-H à des molécules

⁶⁵ Zhang, F.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (20), 6906–6919.

⁶⁶ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* 2007, 107 (1), 174–238.

⁶⁷ Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (7), 1173–1193.

plus complexes et la fonctionnalisation de ces molécules en dernière étape, tel que le radiomarquage.^{68,69}

1.1. Application de l'activation C-H au radiomarquage

L'application de la réaction d'activation C-H au radiomarquage nécessite l'adaptation aux conditions de radiochimie. Les temps de réaction doivent être compatibles avec le temps de demi-vie du radioisotope utilisé et l'espèce radioactive doit pouvoir être générée sous la forme nécessaire pour la fonctionnalisation après activation C-H. Jusqu'à présent, le radiomarquage par activation C-H a essentiellement été développé pour la tritiation.^{70,71}

Parmi toutes les méthodes de tritiation métallocatalysées, les méthodes médiées à l'iridium sont les plus largement étudiées. Récemment une méthode de tritiation pallado-catalysée a été décrite par Hoover *et al.* en 2018 (Figure 62).⁷² Cependant toutes ces méthodes ont l'inconvénient d'être peu régiosélectives et donnent des composés multitritiés.

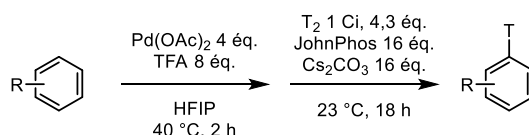


Figure 62 : Tritiation par activation C-H par Hoover *et al.*⁷²

Très peu de méthodes décrivent l'application de l'activation C-H pour la radiohalogénéation de composés, bien que l'activation C-H représente un outil largement décrit pour la synthèse de composés halogénés.⁷³ Récemment quelques méthodes utilisant du fluor-18 ont été décrites pour la fonctionnalisation de liaison C(sp³)-H.⁷⁴ L'équipe de Sanford a rapporté la C-H radiofluoruration de 8-méthylquinoléines médiée au palladium (Figure 63).^{75,76}

⁶⁸ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (9), 4740–4761.

⁶⁹ Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45 (3), 546–576.

⁷⁰ Lockley, W. J. S.; Heys, J. R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, 53 (11–12), 635–644.

⁷¹ Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (14), 8003–8104.

⁷² Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (12), 3022–3047.

⁷³ Yang, H.; Dormer, P. G.; Rivera, N. R.; Hoover, A. J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (7), 1883–1887.

⁷⁴ Liu, W.; Huang, X.; Placzek, M. S.; Krska, S. W.; McQuade, P.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. *Chem. Sci.* **2018**, 9 (5), 1168–1172.

⁷⁵ McMurtrey, K. B.; Racowski, J. M.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, 14 (16), 4094–4097.

⁷⁶ Lee, S. J.; Brooks, A. F.; Ichiishi, N.; Makaravage, K. J.; Mossine, A. V.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (20), 2976–2979.

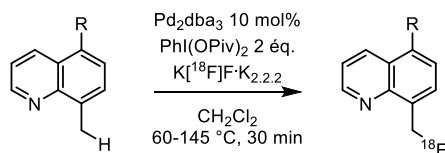


Figure 63 : Radiofluoruration de 8-méthylquinoléines décrite par Sanford et al.⁷⁶

Début 2019, Sanford *et al.* ont également décrit l'*ortho*-radiofluoruration d'acides benzoïques par activation C-H médiée au cuivre (Figure 64).⁷⁷ En 2013, Daugulis *et al.* ont décrit la fluoruration de dérivés d'acides carboxyliques en utilisant le groupement 8-aminoquinoléine comme groupement *ortho*-directeur.⁷⁸ La fonction acide carboxylique est d'abord transformée en benzamide en utilisant le groupement 8-aminoquinoléine ; après l'*ortho*-fluoruration une hydrolyse du benzamide avec de la soude permet de régénérer l'acide carboxylique. Sanford *et al.* ont adapté cette méthode à la radiofluoruration en testant divers catalyseurs au cuivre et différents additifs. Ils ont appliqué cette méthode à divers benzamides et obtenu des RCCs compris entre 10 et 60%.

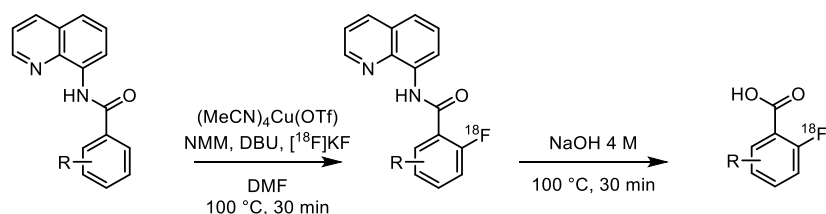


Figure 64 : Radiofluoruration par activation C-H par Sanford et al.⁷⁷

⁷⁷ Lee, S. J.; Makaravage, K. J.; Brooks, A. F.; Scott, P. J. H.; Sanford, M. S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (10), 3119–3122.

⁷⁸ Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9342–9345.

2. Travaux antérieurs

Depuis plusieurs années, notre groupe a porté de l'intérêt à l'activation C-H. En 2011, Dubost *et al.* ont développé une voie *d'ortho*-bromation de benzaldoximes par activation C-H catalysée au palladium (Figure 65).⁷⁹ Ils ont obtenu le produit *ortho*-bromé avec des rendements compris entre 18 et 81%.



Figure 65 : Bromation de benzaldoximes par C-H activation catalysée au palladium.⁷⁹

En 2012, Péron *et al.* ont mis au point une méthode de synthèse de biaryle médiée au palladium *ortho* dirigée par un groupement *N*-tosylbenzamide.⁸⁰ Ils ont montré que le groupement *N*-tosylbenzamide était un bon groupement directeur pour l'arylation d'arènes. A partir d'un *N*-tosylbenzamide non substitué et de 4-iodotoluène, ils ont obtenu le composé biaryle, en utilisant du Pd(OAc)₂ et de l'acétate d'argent, avec une conversion de 82% (ratio HPLC/MS). Ils ont appliqué cette méthode à divers *N*-tosylbenzamides diversement substitués et ont obtenu les composés biaryles correspondant avec de bons rendements (8-84%) (Figure 66a). Ils ont ensuite portée leur attention sur ce groupement *N*-tosylbenzamide afin d'obtenir d'autres biaryles substitués. La transformation de ce groupement *N*-tosylbenzamide permet d'obtenir divers biaryles substitués (amide, fluorenone, ...) avec de bons rendements (63-86%) (Figure 66b).

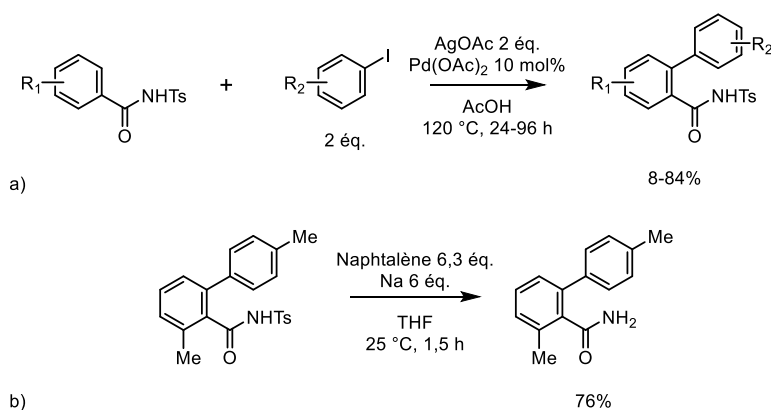


Figure 66 : (a) Synthèse de *N*-tosylbiphényl-2-carboxamide par C-H arylation médiée au palladium ; (b) Exemple de transformation fonctionnelle de *N*-tosylbiarylcaboxamides.⁸⁰

⁷⁹ Dubost, E.; Fossey, C.; Cailly, T.; Rault, S.; Fabis, F. J. *Org. Chem.* **2011**, 76 (15), 6414–6420.

⁸⁰ Péron, F.; Fossey, C.; Cailly, T.; Fabis, F. *Org. Lett.* **2012**, 14 (7), 1827–1829.

Suite à ces premiers travaux, Fabis *et al.* ont donc poursuivi leur étude autour du groupement *N*-tosylbenzamide et sa réactivité dans d'autres réactions d'activation C-H.⁸¹ Ils ont d'abord étudié la formation du palladacycle. Cette étude a permis de constater que le méthanol était le solvant le plus adapté et que celui-ci se formait avec une conversion presque totale (ratio RMN ¹H de 97%) dans du méthanol à température ambiante (Figure 67). En préparant le palladacycle dans du méthanol deutéré, ils ont pu suivre sa formation par RMN ¹H et observer que sa conversion était quasi-totale après 18 h à température ambiante (ratio RMN ¹H de 85%).

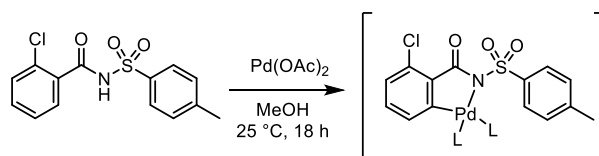
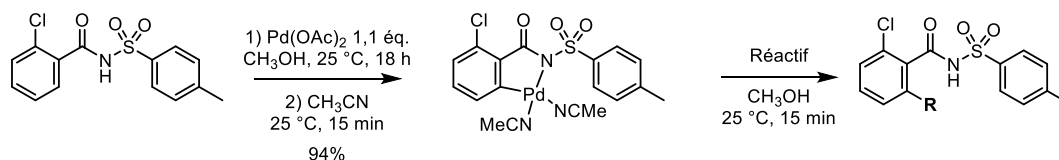


Figure 67 : Etude de la formation du palladacycle.⁸¹

Le palladacycle a été isolé avec un rendement de 94% et caractérisé. Sa réactivité dans le méthanol à température ambiante a été investiguée (Tableau 6). Ce palladacycle a été traité avec différents additifs (PhI(OAc)₂, NIS et IOAc). Après 15 minutes à température ambiante, l'analyse RMN ¹H permet d'observer la conversion totale en produit iodé (ratio RMN ¹H de 100%) en utilisant comme agent de iodation du NIS ou IOAc. L'utilisation de PhI(OAc)₂ comme oxydant donne exclusivement le produit méthoxylé correspondant. Ces résultats montrent que la formation du palladacycle et la fonctionnalisation du *N*-tosylbenzamide peuvent se faire à température ambiante.



| Réactifs | -R | Ratio RMN ¹ H |
|-----------------------|-----|--------------------------|
| PhI(OAc) ₂ | OMe | 100% |
| NIS | I | 100% |
| IOAc | I | 100% |

Tableau 6 : Etude de la réactivité du palladacycle.⁸¹

Les travaux précédents ont été réalisés dans des conditions drastiques ; ici Fabis *et al.* ont exploré la réactivité de ce palladacycle dans des conditions plus douces (température ambiante, conditions neutres) pour l'alkoxylation et l'halogénéation (Figure 68). Ils ont pu réaliser la synthèse de divers *ortho*-alkoxy-*N*-tosylbenzamides avec de bons rendements (47-95%) à température ambiante, dans du

⁸¹ Péron, F.; Fossey, C.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Cailly, T.; Fabis, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (24), 7507–7513.

méthanol. Ils ont également pu rapporter l'*ortho*-halogénéation de *N*-tosylbenzamides. L'introduction régiosélective d'atome d'iode, de brome et de chlore a pu être réalisée avec de bons rendements (11-95%) à température ambiante, dans du méthanol. Ils ont pu constater que l'utilisation d'un acide (TFA) était indispensable pour l'halogénéation afin certainement d'améliorer l'électrophilie du métal ou d'augmenter la réactivité du *N*-halosuccinimide utilisé.

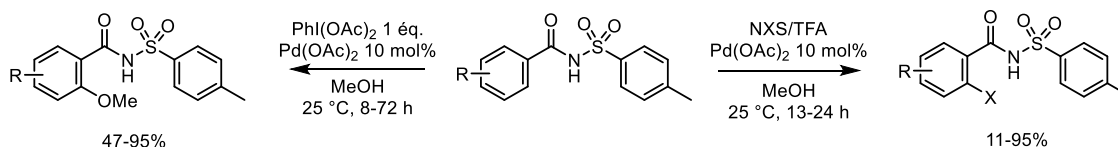


Figure 68 : Fonctionnalisation de *N*-tosylbenzamides.⁸¹

Pour la iodation, la conversion n'est pas totale ; un taux de conversion de 85% par RMN ¹H est observé. Le *N*-halosuccinimide semblerait bloquer la régénération de l'espèce palladiée. Fabis *et al.* ont donc recherché d'autres agents d'iodation afin de rendre cette conversion totale. En 2008, Yu *et al.* ont rapporté l'utilisation d'acétate d'iodonium, généré à partir de diacétate de iodosobenzène et de diiode.⁸²⁻⁸⁴ Fabis *et al.* ont testé cet agent d'iodation et observé que l'emploi d'acétate d'iodonium permettait une conversion totale. Ces conditions ont été appliquées pour la iodation de divers *N*-tosylbenzamides avec des rendements compris entre 11 et 95% (Figure 69).

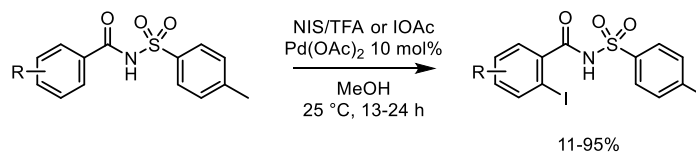


Figure 69 : Iodation de *N*-tosylbenzamides.⁸¹

Après avoir développé cette méthodologie de C-H iodation de *N*-tosylbenzamides, notre groupe s'est penché sur l'emploi de cette méthode en radiochimie de l'iode. La possibilité de radiomarquer directement et régiosélectivement un composé permettrait de s'affranchir de l'utilisation d'un précurseur pré-fonctionné.

⁸² Mei, T. S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J. Q. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47 (28), 5215–5219.

⁸³ Mei, T. S.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *Org. Lett.* **2010**, 12 (14), 3140–3143.

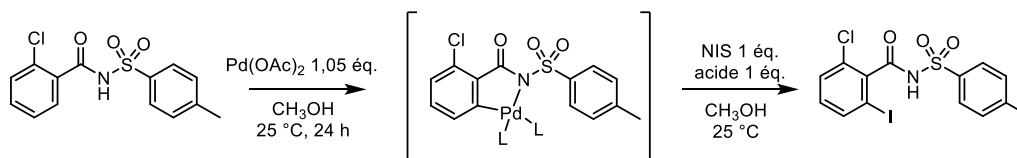
⁸⁴ Li, J. J.; Giri, R.; Yu, J. Q. *Tetrahedron* **2008**, 64 (29), 6979–6987.

II. Radio-iodation de *N*-tosylbenzamides au palladium

1. C-H iodation de *N*-tosylbenzamides

La réaction *d'ortho*-iodation par activation C-H a d'abord nécessité au préalable quelques adaptations afin d'être appliquée pour la radio-iodation. Le temps de demi-vie et le temps de réaction doivent être pris en compte ; s'il est possible de réaliser la réaction sans que la décomposition du radio-nucléide ne compromette le rendement radiochimique. Pour un radiomarquage à l'iode-123 dont le temps de demi-vie est de 13,5 h, un temps de réaction de 13 ou 18 h est incompatible. Les études menées par Péron *et al.* sur le palladacycle ont montré que la formation du palladacycle était l'étape limitante et qu'en 15 minutes la iodation était complète.

Afin de s'affranchir de la contrainte d'isoler le palladacycle, l'utilisation directe du palladacycle en solution a été explorée. Les investigations ont d'abord été menées à froid sur le 2-chloro-*N*-tosylbenzamide (Tableau 7). Une solution de palladacycle est préparée à partir d'un équivalent de 2-chloro-*N*-tosylbenzamide et de 1,05 équivalent d'acétate de palladium dans du méthanol. Après 24 h sous agitation à température ambiante, le NIS et l'acide sont ajoutés au milieu. Le rendement est déterminé par analyse RMN ¹H. En ajoutant du TFA comme additif, le produit iodé correspondant est obtenu avec un rendement RMN de 56% tandis qu'en utilisant de l'acide acétique un rendement de 72% est observé après 15 minutes à température ambiante.



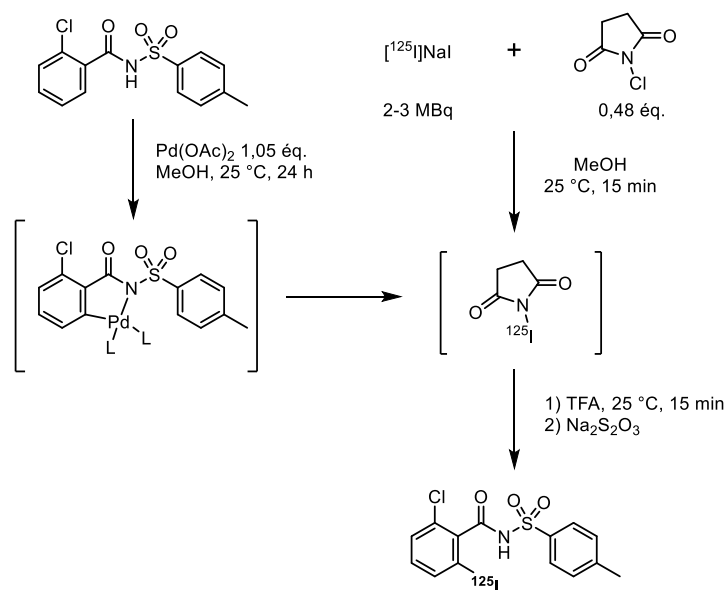
| Acide | Temps (min) | Rendement RMN ¹ H * |
|-------|-------------|--------------------------------|
| AcOH | 15 | 56% |
| TFA | 15 | 72% |
| AcOH | 30 | 85% |

Tableau 7 : Iodation par activation C-H.

* étalon interne : cyclohexane

Les premières investigations à chaud ont également été menées sur le 2-chloro-*N*-tosylbenzamide (Tableau 8). Le palladacycle est préparé en utilisant 1,05 équivalent de Pd(OAc)₂ dans du méthanol, à température ambiante, pendant 24 h. Une solution de [¹²⁵I]NIS est préparée à partir de [¹²⁵I]NaI et de NCS en 15 minutes à température ambiante dans du méthanol. Le palladacycle est ajouté à cette solution de [¹²⁵I]NIS avec de l'acide (TFA ou AcOH). Les conditions témoins D et E, réalisées sans NCS et sans Pd(OAc)₂, montrent le rôle du NCS et que la radio-iodation se fait bien par C-H activation puisque aucun produit radioiodé ne se forme. Au cours de ces investigations, il est également apparu

important d'utiliser une quantité substoechimétrique de NCS (0,48 éq.) afin d'éviter la formation de produits secondaires de chloration ou de méthylation.



| Conditions | NCS | PdC | Acide (éq.) | RCC |
|------------|-------------------|------------|------------------|-------------------------------|
| A | 50 μ L, 30 mM | 20 μ L | 50 μ L, TFA | 82 \pm 0% |
| B | 50 μ L, 30 mM | 20 μ L | 50 μ L, AcOH | 76 \pm 6% |
| C | 95 μ L, 16 mM | 20 μ L | 20 μ L, TFA | 71 \pm 2% |
| D | - | 20 μ L | 20 μ L, TFA | 0% |
| E | 95 μ L, 16 mM | - | 20 μ L, TFA | 0% |

Tableau 8 : Mise au point des conditions de C-H radio-iodation.

Les conditions de C-H radio-iodation déterminées ont été testées successivement sur les divers *N*-tosylbenzamides. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les conditions C. Excepté pour le composé 2-chloro (conditions A), les conditions C étaient les plus adaptées pour la radio-iodation que ce soit en position *ortho*, *mé*ta ou *para* pour des dérivés avec un groupement électroattracteur (avec un groupement trifluorométhyle en *mé*ta, RCC = 81 \pm 2%) ou électrodonneur (avec un groupement méthyle en *ortho*, RCC = 83 \pm 1%) avec de bons RCCs compris entre 44 et 91% (Figure 70).

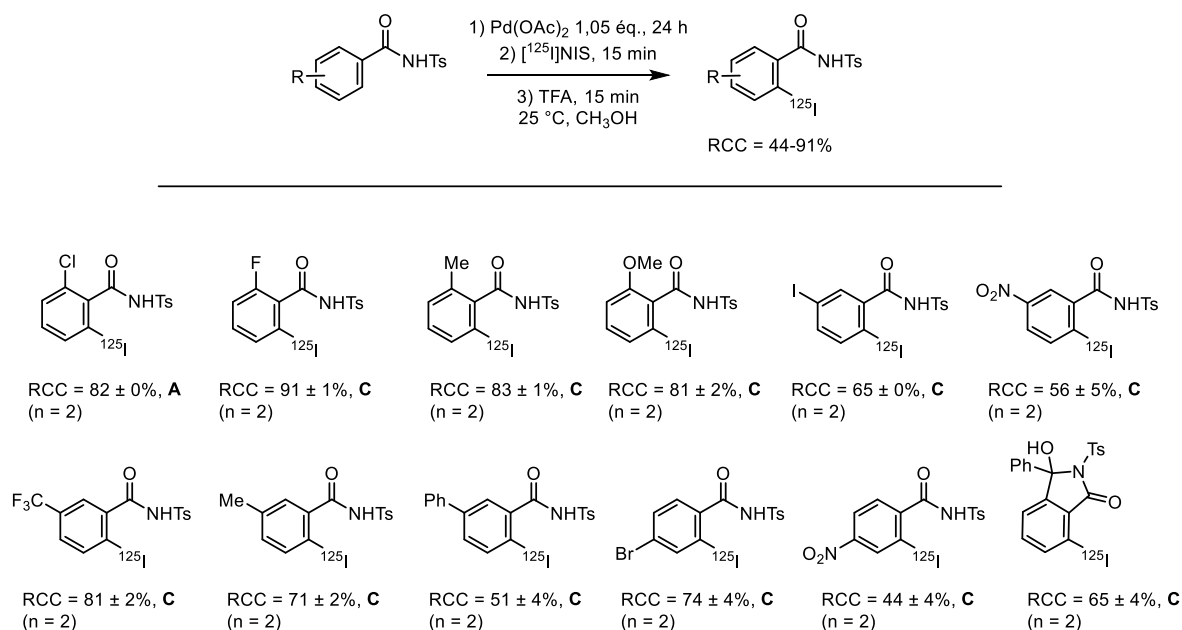


Figure 70 : Radio-iodation de divers *N*-tosylbenzamides.⁸⁵

Cette nouvelle méthodologie de C-H radio-iodation a également été appliquée à d'autres groupements directeurs (amides, anilides, acides carboxyliques...) avec des RCCs compris entre 39 et 99% (Figure 71).

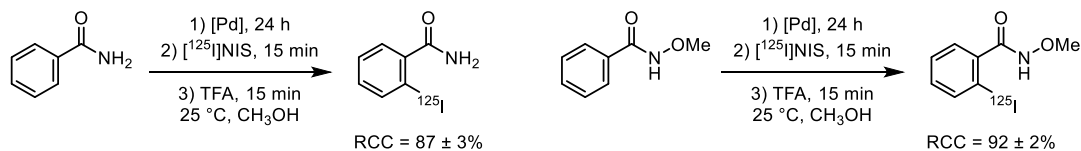


Figure 71 : Exemples de C-H radio-iodation d'autres groupements directeurs.⁸⁵

Afin de montrer la portée de cette méthode, l'objectif est d'étendre cette réaction à des molécules biologiques d'intérêt afin d'accéder à de nouveaux radiotraceurs ou de nouveaux agents en radiothérapie. Nous avons appliqué cette méthode à des molécules d'intérêt comportant un groupe-ment *N*-acélsulfonamide.⁸⁵

⁸⁵ Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Barbey, P.; Chollet, C.; Bouillon, J.-P.; Manrique, A.; Pieters, G.; Fabis, F.; Cailly, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6302–6305.

2. Application à des *N*-acylsulfonamides d'intérêt

Sur la base de cette nouvelle méthodologie de radiomarquage développée au sein de notre groupe, l'objectif de ces travaux de thèse a consisté à radiomarquer des molécules d'intérêt avec de l'iode radioactif. Ces composés pourront avoir différentes applications : l'étude des processus biologiques (^{125}I), le diagnostic (^{123}I , ^{124}I) et la thérapeutique (^{131}I). L'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 **A**, le **LY32262**, le **tasisulam** et l'**ABT-737** ont été sélectionnés. Pour introduire l'atome d'iode sur **A**, le **LY32262**, le **tasisulam** et sur l'**ABT-737**, la méthode par C-H iodation en *ortho* de la fonction *N*-acylsulfonamide a donc été considérée (Figure 72).

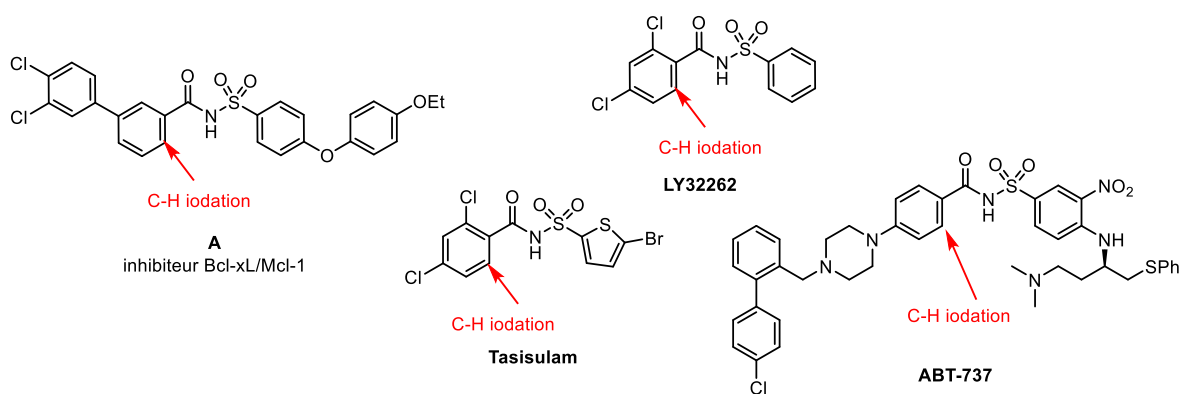


Figure 72 : *N*-acylsulfonamides d'intérêt.

2.1. Inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 **A**

a. Synthèse de l'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 **A** et C-H iodation

La molécule **A** a été décrite récemment comme un inhibiteur puissant de Bcl-xL/Mcl-1 cependant sa synthèse n'est pas détaillée dans la publication qui démontre son activité.⁸⁶ **A** été obtenu par la voie synthétique suivante que nous avons mise au point. Une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ entre le phénol et le 4-fluorobenzaldéhyde permet d'obtenir l'aldéhyde **1**. Une oxydation de Baeyer-Villiger de l'aldéhyde **1** donne l'alcool **2** correspondant. Le diéther **3** a été obtenu par une $\text{S}_{\text{N}}2$ entre l'alcool **2** et du iodoéthane. Une $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ avec de l'acide chlorosulfonique permet d'obtenir l'acide sulfonique **4**. Le sulfonamide **5** a été obtenu avec une solution aqueuse d'ammoniaque en activant l'acide sulfonique **4** au chlorure de thionyle (Figure 73).

⁸⁶ Rega, M. F.; Wu, B.; Wei, J.; Zhang, Z.; Cellitti, J. F.; Pellecchia, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6000–6013.

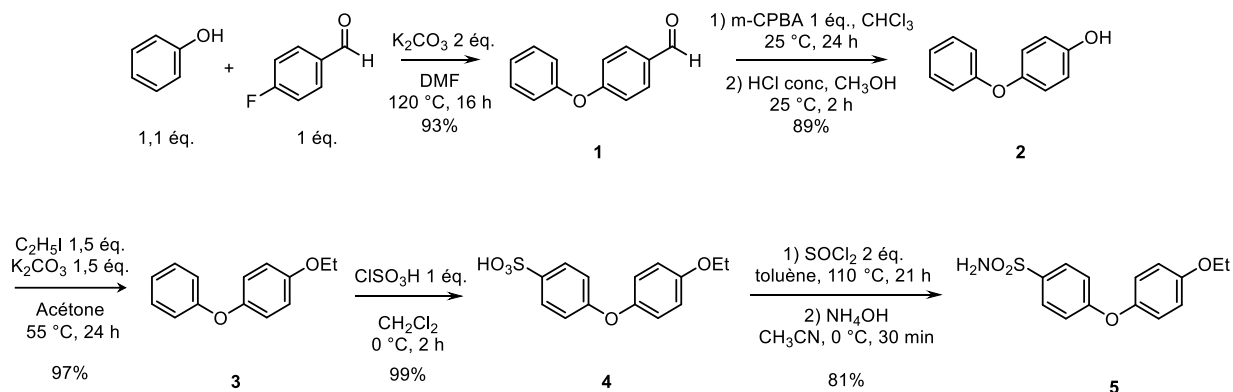


Figure 73 : Synthèse du sulfonamide 5.

La chaîne biaryle **6** a été synthétisée par un couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide (3,4-dichlorophényl)boronique et l'acide 3-iodobenzoinique. L'inhibiteur **A** a été obtenu par une réaction de couplage entre le sulfonamide **5** et la chaîne biaryle **6** activée en chlorure d'acide. La référence iodée froide de **A** a été obtenue par C-H iodation au palladium (Figure 74).

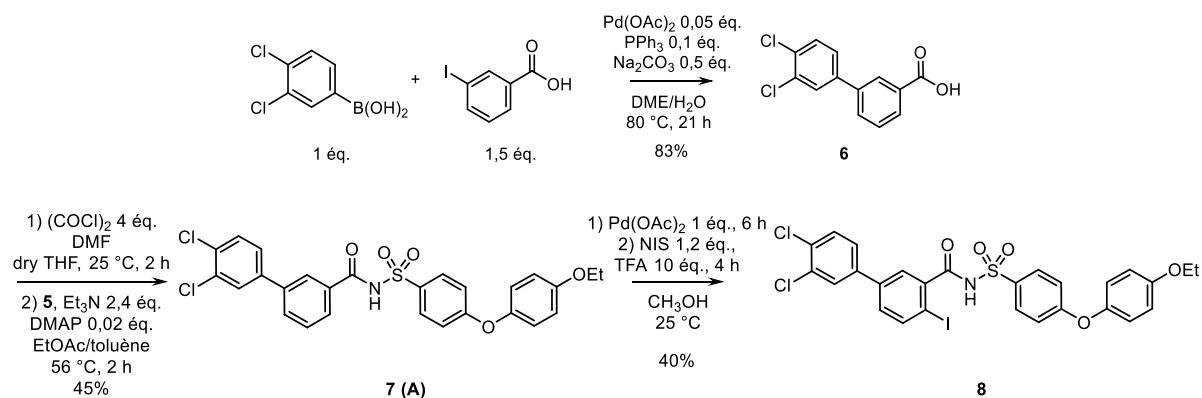


Figure 74 : Synthèse du précurseur hydrogéné de **A** et de la référence iodée froide de **A**.

b. Radio-iodation de l'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 **A** par activation C-H

L'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 **A** a été radioiodé à l'iode-125 par activation C-H au palladium en utilisant le protocole précédemment établi. Le palladacycle est préparé en utilisant 1,05 équivalent de Pd(OAc)₂ dans du méthanol, à température ambiante, pendant 7 h. Une solution de [¹²⁵I]NIS est préparée à partir de [¹²⁵I]NaI et de NCS en 15 minutes à température ambiante. Le palladacycle est ajouté à cette solution de [¹²⁵I]NIS avec du TFA permettant d'obtenir le [¹²⁵I]**A** avec une conversion radiochimique de 88% (Figure 75).

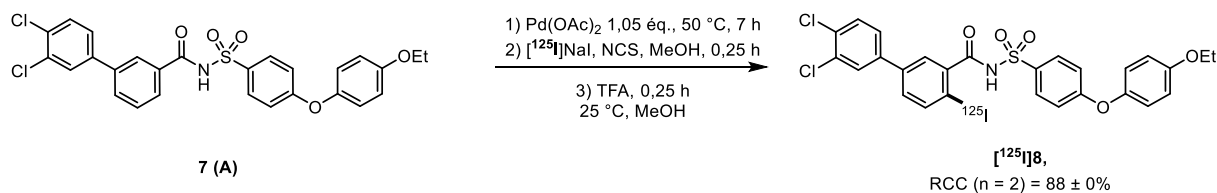


Figure 75 : Radio-iodation de l'inhibiteur Bcl-xL/Mcl-1 A.

2.2. LY32262

a. Synthèse du LY32262 et C-H iodation

Le **LY32262** est un anti-prolifératif développé par les laboratoires Lilly.^{87,88} La synthèse de son précurseur hydrogéné **9** a été réalisée par une réaction de couplage entre le benzènesulfonamide et l'acide 2,4-dichlorobenzoïque activé en chlorure d'acide (Figure 76). La référence iodée froide du **LY32262 10** a été obtenue par C-H iodation au palladium.

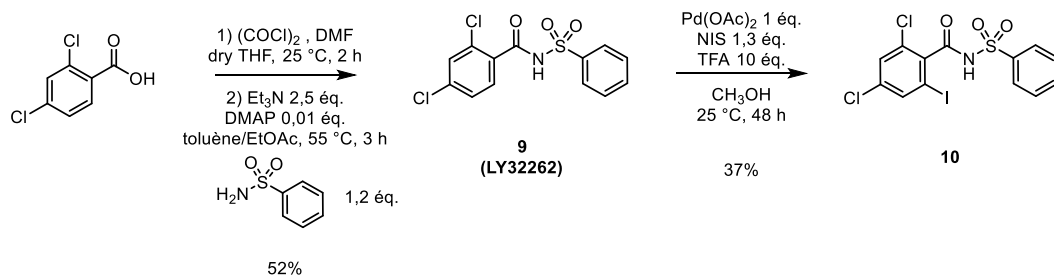


Figure 76 : Synthèse du précurseur hydrogéné du LY32262 et de sa référence iodée froide.

b. Radio-iodation du LY32262

Le **LY32262** a été radioiodé à l'iode-125 par C-H activation au palladium en utilisant le protocole précédemment établi. Le palladacycle est préparé en utilisant 1,05 équivalent de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans du méthanol, à température ambiante, pendant 24 h. Une solution de $[^{125}\text{I}]\text{NIS}$ est préparée à partir de $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$ et de NCS en 15 minutes à température ambiante. Le palladacycle est ajouté à cette solution de $[^{125}\text{I}]\text{NIS}$ avec du TFA permettant d'obtenir le $[^{125}\text{I}]\text{LY32262}$ avec une conversion radiochimique de 82% (Figure 77). A partir d'une dose de 31,9 MBq, le composé $[^{125}\text{I}]\text{LY32262}$ a été isolé avec un rendement radiochimique de 42% et son activité spécifique molaire a été déterminée à $32,9 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$.

⁸⁷ Lobb, K. L.; Hipskind, P. A.; Aikins, J. A.; Alvarez, E.; Cheung, Y.-Y.; Considine, E. L.; De Dios, A.; Durst, G. L.; Ferritto, R.; Grossman, C. S.; et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5367–5380.

⁸⁸ Corbett, T. H.; White, K.; Polin, L.; Kushner, J.; Paluch, J.; Shih, C.; Grossman, C. S. *Invest. New Drugs* **2003**, *21*, 33–45.

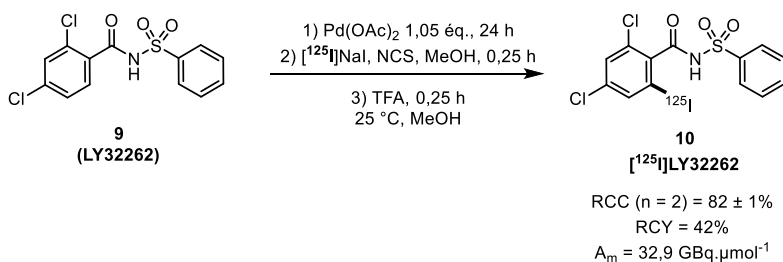


Figure 77 : Radio-iodation du LY32262.

2.3. Le tasisulam

a. Synthèse du tasisulam et C-H iodation

Le **tasisulam**, LY573636, également développé par les laboratoires Lilly, est un antinéoplasique.^{89–91} La synthèse de son précurseur hydrogéné et de sa référence iodée froide a été réalisée selon la voie synthétique suivante (Figure 78). Le sulfonamide **11** a été obtenu avec une solution aqueuse d'ammoniaque à partir du 2-bromothiophène activé au chlorure de sulfuryle. Le tasisulam **12** a été obtenu par une réaction de couplage entre le sulfonamide **11** et l'acide 2,4-dichlorobenzoïque activé en chlorure d'acide. La référence iodée froide du **tasisulam** **13** a été obtenue par C-H iodation au palladium.

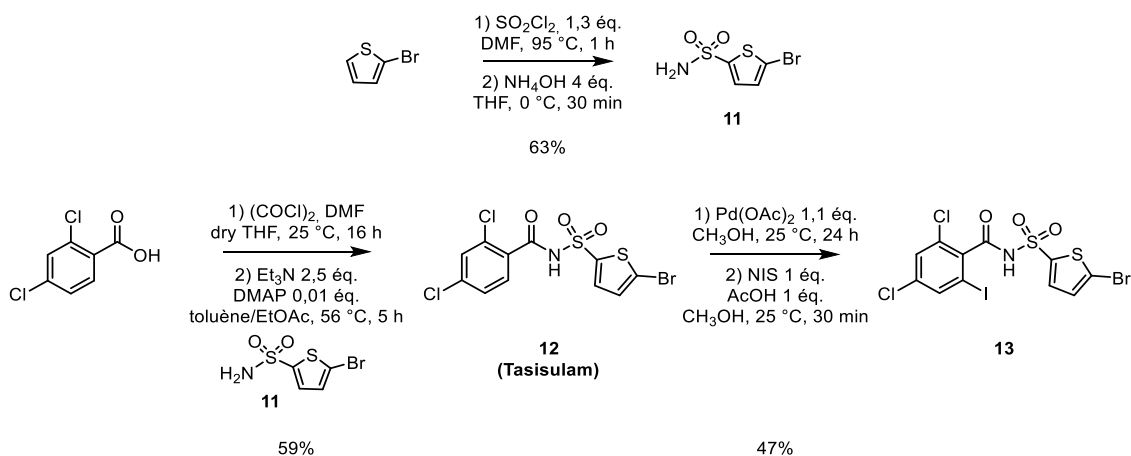


Figure 78 : Synthèse du précurseur hydrogéné du tasisulam et de sa référence iodée froide.

b. Radio-iodation du tasisulam

Le **tasisulam** a été radioiodé à l'iode-125 par activation C-H au palladium en utilisant le protocole précédemment établi. Le palladacycle est préparé en utilisant 1,05 équivalent de Pd(OAc)₂ dans du

⁸⁹ De Dios, A. et al. WO03035629A1. *PCT Int. Appl.* **2003**.

⁹⁰ Mader, M. M.; Shih, C.; Considine, E.; De Dios, A.; Grossman, C. S.; Hipskind, P. A.; Lin, H.-S.; Lobb, K. L.; Lopez, B.; Lopez, J. E.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 617–620.

⁹¹ Yates, M. H.; Kallman, N. J.; Ley, C. P.; Wei, J. N. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (2), 255–262.

méthanol, à température ambiante, pendant 24 h. Une solution de [¹²⁵I]NIS est préparée à partir de [¹²⁵I]NaI et de NCS en 15 minutes à température ambiante. Le palladacycle est ajouté à cette solution de [¹²⁵I]NIS avec du TFA permettant d'obtenir le [¹²⁵I]tasisulam avec une conversion radiochimique de 71% (Figure 79).

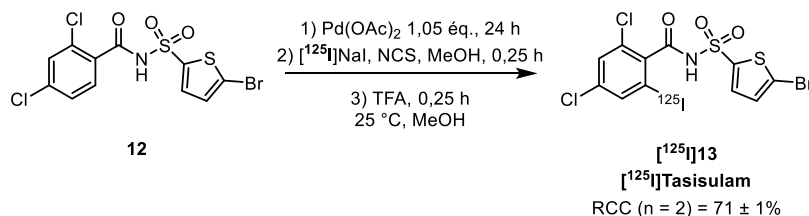


Figure 79 : Radio-iodation du tasisulam.

2.1. L'ABT-737

a. Synthèse de l'ABT-737

L'ABT-737 est un inhibiteur Bcl-2/Bcl-xL développé par les laboratoires Abbott.^{92,93} La synthèse de l'ABT-737 nécessite le couplage entre deux intermédiaires, un acide benzoïque substitué **17** et un benzènesulfonamide **24**.⁹⁴

L'acide benzoïque substitué **17** a été synthétisé selon la voie synthétique suivante (Figure 80). Le composé **14** a été obtenu via une S_NAr entre le 4-fluorobenzoate d'éthyle et la pipérazine. Une S_N entre le composé **14** et le bromure de 2-bromobenzyle a permis d'obtenir le composé **15**. Le composé **16** a été synthétisé par un couplage de Suzuki-Miyaura entre le composé **15** et l'acide 4-chlorophényl-boronique. L'ester correspondant **16** a été saponifié avec du LiOH permettant d'obtenir l'acide **17**.

⁹² Bruncko, M.; Oost, T. K.; Belli, B. A.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Kunzer, A.; Martineau, D.; McClellan, W. J.; Mitten, M.; Ng, S.-C.; et al. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 641–662.

⁹³ Wendt, M. D.; Shen, W.; Kunzer, A.; McClellan, W. J.; Bruncko, M.; Oost, T. K.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Zhang, H.; Nimmer, P. M.; et al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 1165–1181.

⁹⁴ Oltersdorf, T.; Elmore, S. W.; Shoemaker, A. R.; Armstrong, R. C.; Augeri, D. J.; Belli, B. A.; Bruncko, M.; Deckwerth, T. L.; Dinges, J.; Hajduk, P. J.; et al. *Nature* **2005**, *435* (7042), 677–681.

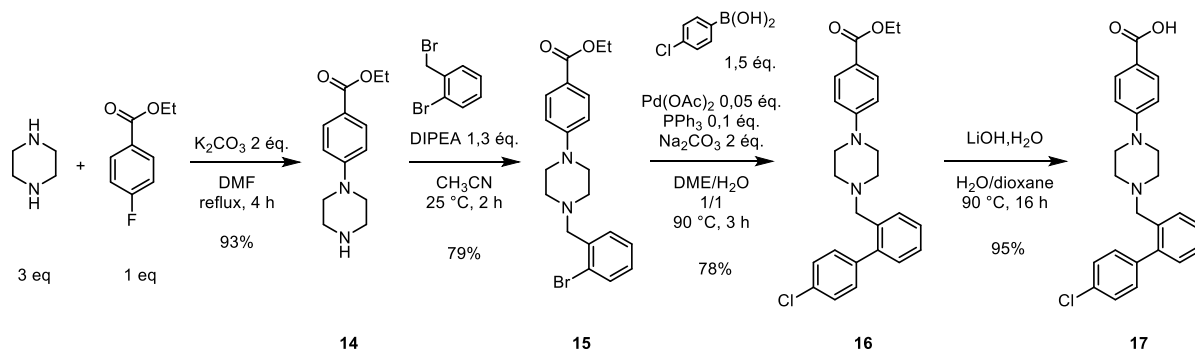


Figure 80 : Synthèse de l'acide benzoïque substitué 15.

Le benzènesulfonamide **24** a été obtenu selon la voie synthétique suivante (Figure 81). A partir du 1-fluoro-2-nitrobenzène, l'acide sulfonique **18** a été synthétisé par S_EAr avec de l'acide chlorosulfonique. Le sulfonamide **19** a été obtenu avec une solution aqueuse d'ammoniaque à partir de l'acide sulfonique **18** activé au chlorure de thionyle. A partir de l'acide aspartique protégé (*L*-Cbz-Asp), l'anhydride **20** a été obtenu par cyclisation avec de l'anhydride acétique. Un traitement avec $NaBH_4$ et de l'anhydride acétique permet de réduire sélectivement et d'obtenir une lactone. Cette lactone est ouverte avec de la diméthylamine. Une réaction d'activation de la fonction alcool permet d'introduire le groupe thiophényl et d'obtenir le composé **21**. Le groupement Cbz est ensuite déprotégé avec HBr. Le composé **23** a été synthétisé par une S_NAr entre les composés **19** et **22** puis une réduction au borane permet d'obtenir le benzènesulfonamide **24**.

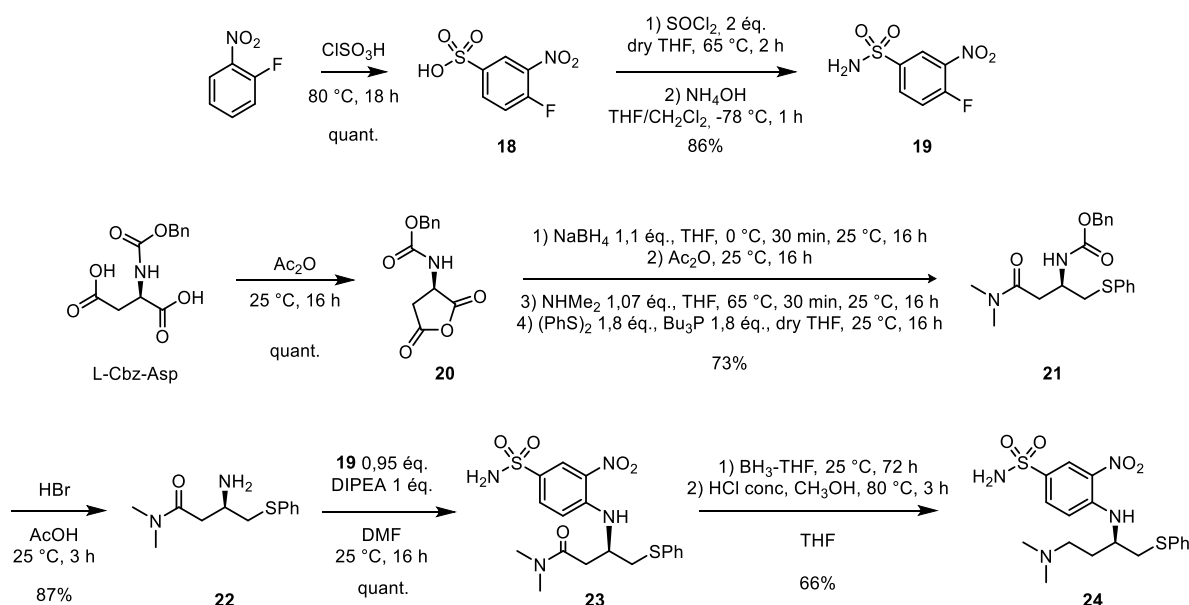


Figure 81 : Synthèse du benzènesulfonamide 22.

L'**ABT-737** est finalement obtenu par une réaction de couplage entre l'acide benzoïque **17**, activé en chlorure d'acide, et le benzènesulfonamide **24** (Figure 82).

| | | | | | | |
|----|-----------------------------|----------------|-----|-----------------------|--------|-----------------------|
| 5 | CH ₃ OH | NIS | 1 | AcOH | 50 °C | ABT-737 + 1 produit |
| 6 | CH ₃ OH | NIS | 1 | TFA | 25 °C | ABT-737 + 1 produit |
| 7 | DMSO- <i>d</i> ₆ | NIS | 1 | - | 25 °C | ABT-737 + 1 produit |
| 8 | CH ₃ OH | NIS | 2 | - | 50 °C | ABT-737 + 1 produit |
| 9 | CH ₃ OH | I ₂ | 0,1 | PhI(OAc) ₂ | 25 °C | ABT-737 |
| 10 | CH ₃ OH | NIS | 0,1 | TFA | 25 °C | ABT-737 + sels de TFA |
| 11 | CH ₃ OH | NIS | 1 | APTS | 60 °C | ABT-737 + sels d'APTS |
| 12 | CH ₃ CN | NIS | 1 | APTS | 60 °C | ABT-737 + sels d'APTS |
| 13 | DCE | NIS | 1 | APTS | 100 °C | ABT-737 + sels d'APTS |

Tableau 9 : Etude de la C-H iodation de l'ABT-737.

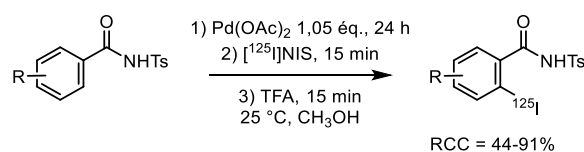
Malheureusement, les essais d'iodation de l'ABT-737 par activation C-H n'ont pas abouti. La matière première est retrouvée inchangée dans le brut réactionnel ou sous forme de sels. La présence de plusieurs fonctions azotées semble être à l'origine d'une chélation du palladium et empêche la formation du palladacycle. Les investigations sur l'iodation par activation C-H de l'ABT-737 sont toujours en cours ; l'utilisation d'un excès de palladium permettrait de chélater toutes les fonctions amines et de former le palladacycle pour réaliser l'iodation. Cette hypothèse sera vérifiée prochainement.

Une autre voie de radio-iodation de l'ABT-737 a été également considérée à partir d'un dérivé silylé par iododésilylation en substitution de l'atome de chlore de l'ABT-737 (chapitre 3 § III.3.2).

III. Radio-iodation par activation C-H catalytique

1. Optimisation de la méthode développée de radio-iodation par activation C-H

Notre groupe a récemment décrit une nouvelle méthode de radio-iodation de *N*-acylsulfonamide par activation C-H médiée au palladium, pouvant être appliquée à des molécules d'intérêt (Figure 83).⁸⁵ Cette nouvelle méthodologie offre une nouvelle stratégie pour radiomarquer des molécules d'intérêt directement, ne nécessitant pas la synthèse de précurseurs pré-fonctionnalisés. Dans cette méthode, une solution brute de palladacycle est préparée et utilisée directement comme précurseur en tirant parti des groupements fonctionnels présents sur la molécule pour effectuer la radio-iodation.

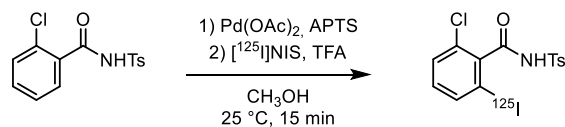
Figure 83 : Radio-iodation par activation C-H.⁸⁵

En médecine nucléaire, le radiomarquage est généralement réalisé au moyen de kits de radiopharmaceutique et de systèmes automatisés. Afin de pouvoir être utilisé de manière fiable, cette méthodologie doit pouvoir être transférée à ces installations. Cependant pour transférer cette technologie pour le radiomarquage en routine hospitalière, plusieurs problèmes subsistent et doivent être résolus. Tout d'abord, la méthode développée utilise 1,05 équivalent d'acétate de palladium pour préparer la solution de palladacycle. En raison de la présence d'une telle quantité de précurseur par rapport à la quantité d'iode-125 dans la réaction, de nombreux sous-produits froids sont générés. De plus, la préparation du palladacycle nécessite d'être réalisée 24 heures avant le radiomarquage, ce qui peut constituer un problème pour une utilisation ultérieure en radiopharmacie.

Afin de développer une méthodologie fiable pour la synthèse de molécules radiomarquées par activation C-H et applicable en radiopharmacie, nous avons cherché à améliorer ces conditions. De notre point de vue, diminuer la quantité de palladium devrait permettre de limiter la formation de produits secondaires et ainsi de permettre le transfert vers des systèmes de synthèse automatisés.

Au cours des investigations menées à froid, l'utilisation d'APTS en conditions stœchiométriques s'est avérée diminuer considérablement les temps de réactions. En présence d'un équivalent d'acétate de palladium et de deux équivalents d'APTS dans du méthanol deutéré, le produit iodé du 2-chloro-*N*-tosylbenzamide est observé avec un ratio RMN ^1H de 70% après 30 minutes à température ambiante et de 80% après 1 h ; alors qu'avec la méthode précédente, le ratio RMN ^1H est de 85% après 18 h.

Après ces premiers résultats, l'influence de l'APTS a été testée en chaud (Tableau 10). Pour cette nouvelle étude, le palladacycle n'est plus préparé 24 h avant mais directement après la préparation de la solution de ^{125}I NIS à partir de ^{125}I NaI et de NCS. En utilisant un équivalent d'acétate de palladium avec de l'APTS, un RCC de 94% est observé (entrée 2). Sans APTS (entrée 1), le RCC est de 71% après 24 h (1440 min) ce qui montre l'influence de l'APTS. En diminuant les quantités d'acétate de palladium à 15 mol%, une légère diminution du RCC est observée, RCC de 81% (entrée 3) ; une diminution un peu plus importante à 2 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ offre un RCC similaire, 84% (entrée 4). Sans APTS également et avec 2 mol% d'acétate de palladium (entrée 7), un RCC de 58% est observé ; ce qui montre bien l'influence de l'APTS.



| Entrée | Pd(OAc) ₂ (mol%) | APTS (mol%) | Temps (min) | RCC |
|--------|-----------------------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 100 | 0 | 1440 | 71 ± 2% |
| 2 | 100 | 3 | 15 | 94 ± 0% |
| 3 | 15 | 3 | 15 | 81 ± 1% |
| 4 | 2 | 3 | 15 | 84 ± 3% |
| 5 | 2 | 3 | 5 | 69 ± 3% |
| 6 | 2 | 3 | 0 | 0% |
| 7 | 2 | 0 | 15 | 58 ± 12% |

Tableau 10 : Mise au point de la radio-iodation par activation C-H en catalytique.

2. Résultats

Les conditions de radio-iodation par activation C-H en catalytique étant mises au point, l'étendue de cette nouvelle méthode a été évaluée avec divers dérivés *N*-acylsulfonamides portant des groupes électro-attracteurs et électro-donneurs (Figure 84). Pour les dérivés *N*-acylsulfonamides portant des groupes électro-donneurs, une amélioration du RCC a pu être observée ; pour ceux portant des groupes électro-donneurs, le RCC est moins bon qu'avec la méthode précédente.⁹⁵

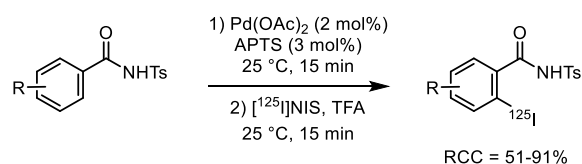


Figure 84 : Radio-iodation par C-H activation en catalytique.⁹⁵

Par ailleurs, nous pouvons constater qu'avec cette nouvelle méthode seul le produit radioiodé se forme, les spectres UV HPLC observés sont plus « propres » (Figure 85). Contrairement à la méthode précédente où des produits de réactions secondaires pouvaient être observés (produits de chloration ou de méthylation). De plus, ces nouvelles conditions ont également significativement amélioré la turbidité des bruts réactionnels obtenus après le quench de la réaction avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium (Figure 85); ce qui représente une amélioration non négligeable pour adapter ce protocole à un système de synthèse automatisé.

⁹⁵ Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Pigrée, G.; Bouillon, J.-P.; Fabis, F.; Cailly, T. *Synthesis*. **2019**, 51, A-H.

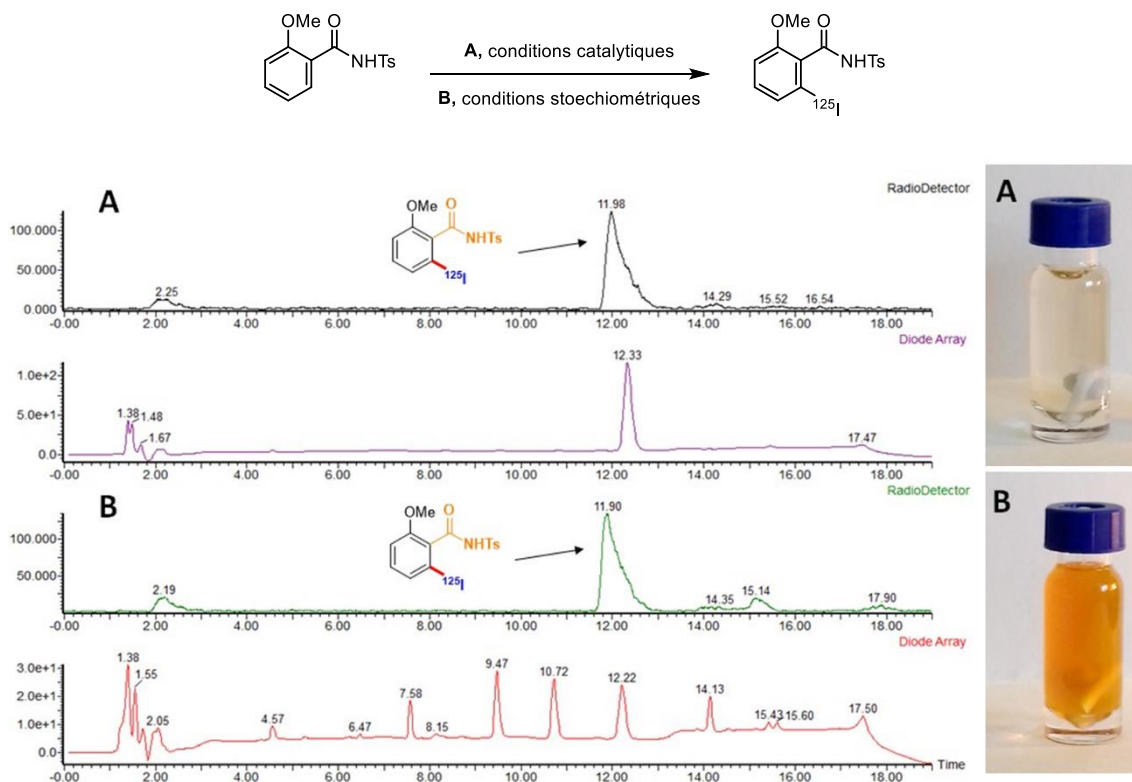


Figure 85 : Spectres UV et radiochromatogrammes à gauche et vials HPLC à droite de radio-iodation en catalytique (A) et en stoechiométrique (B).

Afin de démontrer l'utilité de cette méthode, l'objectif est d'étendre cette réaction sur des molécules biologiquement actives afin d'accéder à de nouveaux radiotraceurs ou de nouveaux agents en radiothérapie. Nous avons appliqué cette méthode à deux molécules d'intérêt comportant un groupement *N*-acylsulfonamide, le **LY32262** et le **tasisulam**. Les produits radioiodés [^{125}I]**LY32262** et [^{125}I]**tasisulam** ont été obtenus avec un rendement radiochimique de $27 \pm 2\%$ et $48 \pm 4\%$ (Figure 86).⁹⁵

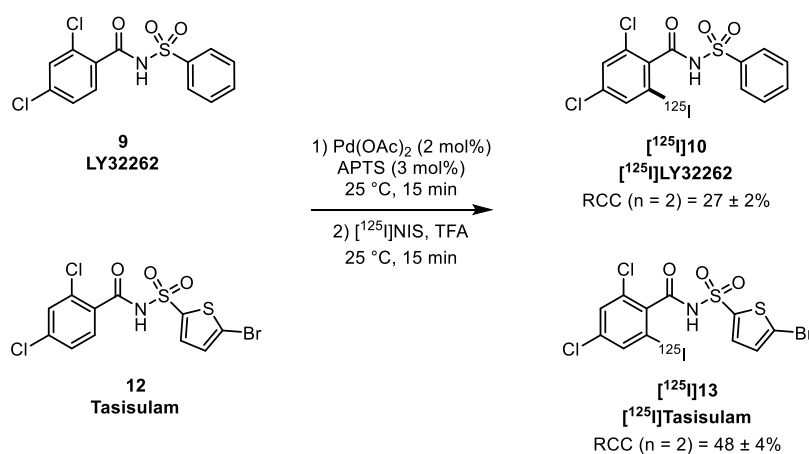


Figure 86 : Radio-iodation du LY32262 et du tasisulam par activation C-H en catalytique.

Cette première partie de mon travail de thèse a permis d'appliquer les méthodologies de C-H radio-iodation à des molécules complexes. L'application de cette méthodologie à des biomolécules a permis d'obtenir de bons RCCs. Etant donné les résultats satisfaisants obtenus, l'optimisation des conditions expérimentales a été investiguée en vue d'un transfert vers des systèmes automatisés utilisés dans les services de médecine nucléaire. Les nouvelles conditions mises au point ont été appliquées à divers *N*-tosylbenzamides et ont permis de radioioder les molécules d'intérêt avec de bons RCCs.

Chapitre 3 :

Mise au point d'une nouvelle méthode de radioiododésilylation

I. Contexte et objectifs

Comme évoqué précédemment (chapitre 1 § IV), la réaction de radioiododéstannylation reste la méthode la plus populaire pour introduire un atome d'iode radioactif. Cependant la synthèse et la purification des précurseurs stannylés posent souvent des difficultés et leur toxicité pose problème pour une utilisation en radiopharmacie. L'investigation de nouvelles stratégies de radiomarquage est toujours d'actualité. Le développement d'une nouvelle méthodologie de radioiododésilylation générale permettrait une alternative à la radioiododéstannylation afin d'accéder à des composés radioiodés à partir de substrats plus stables et moins toxiques.

L'énergie de la liaison C-Si étant élevée, les méthodes actuelles de radioiododésilylation nécessitent très souvent l'utilisation de conditions drastiques (températures élevées, conditions acides). Cependant, ces conditions peuvent présenter des incompatibilités avec certains groupements fonctionnels. Les objectifs ont consisté à développer une nouvelle méthodologie de radio-iodation par iododésilylation en conditions douces puis de tester les conditions de radiomarquage développées sur des molécules biologiques d'intérêt (Figure 87).

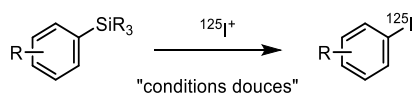


Figure 87 : Développement d'une nouvelle méthodologie de radio-iodation par iododésilylation.

La radio-iodation par radioiododésilylation reste peu développée. Elle a été décrite au début de années 80 ; depuis peu de travaux ont été menés cependant l'utilisation de précurseurs silylés présentent l'avantage d'être plus stables et moins toxiques que des précurseurs stannylés. L'introduction d'un groupement silylé peut se faire à différentes étapes de la synthèse du précurseur, celui-ci reste stable et peut être radiomarqué en dernière étape.

II. Littérature

1. Les dérivés silylés

1.1. Généralités sur les dérivés silylés

Le silicium est l'élément chimique de numéro atomique 14, il est tétravalent et fait partie de la même famille que le carbone, avec le germanium et l'étain. Il se trouve dans la nature sous forme de silice (SiO₂) ou de silicates. Le silicium est l'élément électropositif le plus abondant dans la croûte terrestre. Il fait partie du groupe des métalloïdes. La liaison C-Si possède un caractère peu ionique (12%). Pour cette raison, les composés silylés sont plus stables que d'autres composés organométalliques ; ce qui rend leur manipulation plus aisée que d'autres organométalliques qui demandent plus de précaution.

Les dérivés silylés sont très employés en synthèse organique et peuvent avoir différentes utilisations que ce soit sous forme de réactifs, de substrats de réactions, comme groupement directeur ou en protection de groupes fonctionnels. Ils sont, en général, le plus utilisés pour cette dernière application en synthèse comme groupements protecteurs de fonctions oxygénées (Figure 88).^{96,97} Les éthers de silyle (TMS, TES, TBDMS, TIPS) font partie des groupements protecteurs les plus utilisés pour les fonctions alcools. Ceci est dû en grande partie au fait que leur formation et leur clivage peuvent être facilement modulés par un choix approprié de substituants sur l'atome de silicium. Une des propriétés qui rend ces groupes silyles si populaire est le fait qu'ils sont facilement clivés par l'ion fluorure, ce qui est dû à la haute affinité de l'ion fluorure pour le silicium. La force de la liaison Si-F est de 145,7 kcal.mol⁻¹, 40 kcal.mol⁻¹ supérieure à celle de la force de la liaison Si-O qui est de 95 kcal.mol⁻¹.

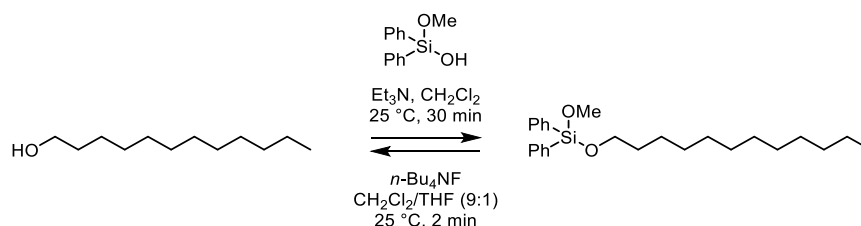


Figure 88 : Exemple de la protection et déprotection du dodécanol.⁹⁷

Les hydrosilanes peuvent agir comme agents réducteurs en présence d'un catalyseur au palladium (Figure 89).⁹⁸ Les dérivés d'hydrosilane sont également très utilisés pour leur potentiel en tant

⁹⁶ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition (4th Ed.). Hoboken, N.J. Wiley-Interscience. **2007**.

⁹⁷ Gillard, J. W.; Fortin, R.; Morton, H. E.; Quesnelle, C. A.; Daignault, S.; Guindon, Y.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (11), 2602–2608.

⁹⁸ Boukherroub, R.; Chatgililoglu, C.; Manuel, G. *Organometallics* **1996**, *15* (5), 1508–1510.

que réactif de silylation pour la formation d'organosilanes en présence de complexes de métaux de transition.



Figure 89 : Réduction d'halogénures par du triéthylsilane catalysée au PdCl₂.⁹⁸

Les éthers de silyle peuvent être convertis en d'autres groupes fonctionnels. La possibilité de convertir directement un groupement protecteur en un autre groupement fonctionnalisé sans procéder à une déprotection préalable est une transformation potentiellement intéressante. Les dérivés protégés par un groupement silylé peuvent être convertis directement en aldéhydes, cétones, halogénures, acétates et éthers sans une étape préalable de déprotection (Figure 90).^{99–104} Les éthers silylés moins exigeants sur le plan stérique peuvent souvent être oxydés en aldéhydes et cétones avec des réactifs tels que le chlorochromate de pyridinium.

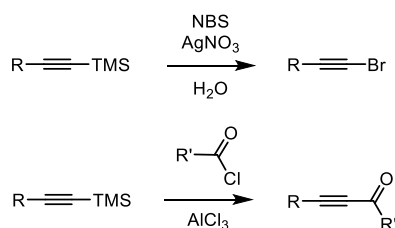


Figure 90 : Exemples de transformations de groupements silylés.

Les dérivés arylsilanes ont également été décrits comme groupements directeurs. En 2010, Gevorgyan *et al.* ont mené des recherches sur le développement de groupements directeurs d'activation C-H transformables.^{105–107} Ils ont mis au point un groupement directeur silylé constitué d'une pyridine et de deux groupements isopropyle, le groupement pyridyldiisopropyle (PyDipSi). A partir de ce groupement PyDipSi, Gevorgyan *et al.* ont développé une méthode d'*ortho*-acyloxylation et d'*ortho*-halogénéation (Figure 91). Ce groupement peut être ensuite clivé en présence d'AgF ou transformé par des réactions d'arylation, d'halogénéation, de borodésilylation ou d'oxydation.

⁹⁹ Mohammadpoor-Baltork, I.; Pouranshirvani, S. *Synthesis* **1997**, 7, 756–758.

¹⁰⁰ Cossio, F. P.; Lopez, C. M.; Palomo, C. *Tetrahedron* **1987**, 43 (17), 3963–379.

¹⁰¹ Aizpurua, J. M.; Cossio, F. P.; Palomo, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (25), 4941–4943.

¹⁰² Kim, S.; Ho Park, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (13), 3111–3113.

¹⁰³ Colvin, E. W. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7 (1), 15–64.

¹⁰⁴ Chan, T.H., Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761–786.

¹⁰⁵ Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Huang, C.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (24), 8270–8272.

¹⁰⁶ Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Huang, C.; Gevorgyan, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (46), 8729–8732.

¹⁰⁷ Huang, C.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (8), 1285–1305.

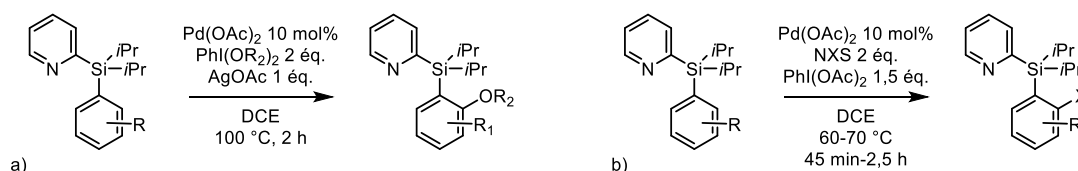


Figure 91 : Acyloxylation (a) et halogénéation (b) en ortho du groupement PyDipSi.^{105–107}

Ces propriétés font des dérivés silylés des intermédiaires très intéressants pour la synthèse organique. En chimie organique et plus particulièrement en chimie médicinale, les composés aromatiques représentent un motif très utilisé pour la synthèse de molécules complexes et retrouvé dans de nombreux produits naturels avec des propriétés thérapeutiques. Depuis plusieurs années, la recherche de développement de voie de synthèse de composés arylsilanes a fait l'objet de nombreuses études. Les arylsilanes représentent donc une classe d'intermédiaires fondamentale et très répandue en chimie organique.

1.2. Méthodes de synthèse des arylsilanes

Les dérivés arylsilanes étant très utilisés en chimie organique, de nombreuses méthodes de synthèse ont été développées depuis plusieurs années. Les méthodes classiques pour les obtenir utilisent soit une réaction entre un électrophile de silicium et un aryllithien¹⁰⁸ ou un organomagnésien (Figure 92),¹⁰⁹ soit une réaction de couplage métallocatalysée à partir d'un halogénure d'aryle.¹¹⁰ La méthode par lithiation consiste à générer un aryllithien à partir d'un échange halogène-lithium avec du *n*-butyllithium à -78 °C ; cette espèce réactive va réagir avec l'électrophile silylé pour former l'arylsilane (Figure 92a). L'autre voie de synthèse par magnésiation est basée sur la même approche et utilise un chlorure d'isopropyle de magnésium pour générer l'organomagnésien *in situ* qui va réagir avec l'espèce silylée et donner l'arylsilane correspondant (Figure 92b).

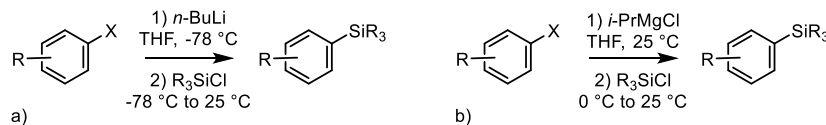


Figure 92 : Synthèse d'arylsilanes par des organolithiens (a) ou par des organomagnésiens (b).^{108,109}

Les hydrosilanes agissant comme agent réducteur, la synthèse de dérivés silylés par couplages métallocatalysés est moins utilisée. Récemment, bien que les trialkylsilanes ne se soient pas des agents

¹⁰⁸ Gigler, Peter, Hermann, W. *Synthesis*. **2010**, 2010 (09), 1431–1432.

¹⁰⁹ Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (3), 1415–1417.

¹¹⁰ McNeill, E.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, 9 (19), 3785–3788.

de silylation appropriés dans certains systèmes catalytiques, des travaux ont montré que leur utilisation en catalyse par le palladium ou le platine permettait la formation de liaisons silicium-aryle carbone à partir d'halogénures d'aryle (Figure 93). En 2005, Yamanoi a démontré que l'utilisation de palladium tri-*tert*-butylphosphine pouvait catalyser la formation de liaison silicium-carbone à partir halogénures d'aryles (Figure 93a).¹¹¹ Cette méthode offre de bons rendements pour les halogénures d'aryles riches en électrons *para*- ou *mé*ta-substitués ; la présence d'un substituant en *ortho* entraîne une gêne stérique et aucun produit silylé ne se forme. En 2008, Iizuka *et al.* proposent une autre voie pallado-catalysée pour des halogénures d'aryles avec un groupement électroattracteur médiée à l'acétate de palladium (Figure 93b).¹¹² En 2005, Hamze *et al.* ont rapporté une méthode métallocatalysée en utilisant comme catalyseur de l'oxyde de platine afin d'obtenir des triéthylarylsilanes fonctionnalisés à partir d'halogénures d'aryle pauvres en électrons (Figure 93c).¹¹³

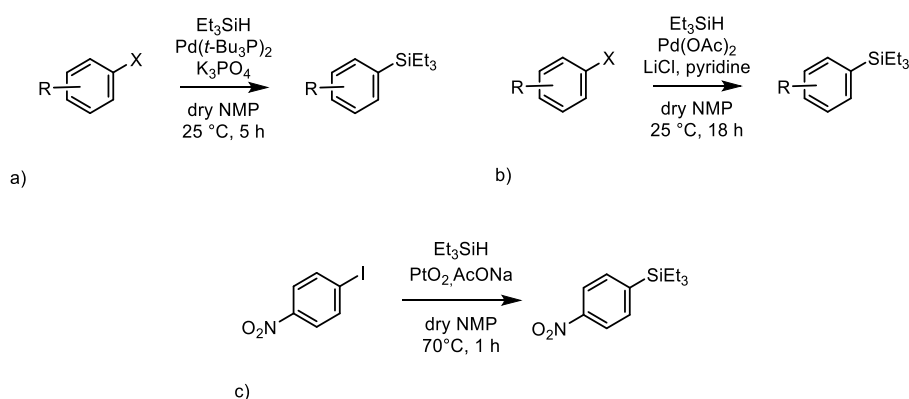


Figure 93 : Couplages métallocatalysés au palladium et au platine.^{111–113}

En 2006, Yamanoi et Nishihara ont développé une nouvelle méthode avec un catalyseur au rhodium ([Rh(cod)₂]BF₄ et RhCl(CO)(PPh₃)₂) à partir de iodoaryles *ortho*-substitués par un groupement électrodonneur (Figure 94). Ils ont ensuite étendu cette méthode à d'autres iodoaryles substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs en *ortho*, *mé*ta et *para*.^{114,115} Cette méthode permet d'obtenir le dérivé silylé pour des iodoaryles substitués par des groupements électrodonneurs avec de très bons rendements (68-99%) ; pour les iodoaryles substitués par des groupements électroattracteurs la silylation est plus difficile (0-83%).

¹¹¹ Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (23), 9607–9609.

¹¹² Iizuka, M.; Kondo, Y. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 7, 1161–1163.

¹¹³ Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 8 (5), 931–934.

¹¹⁴ Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (40), 7157–7161.

¹¹⁵ Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (17), 6671–6678.

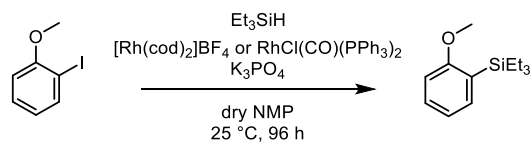


Figure 94 : Couplages métallo-catalysés au rhodium.^{114,115}

D'autres transformations similaires ont été réalisées en utilisant du palladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) et de l'hexaméthylidisilane (Me_6Si_2) comme agent de silylation (Figure 95).¹¹⁰

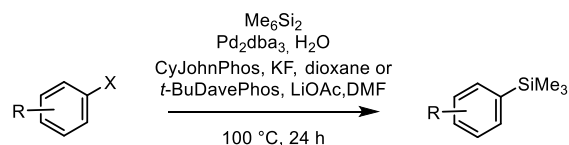


Figure 95 : Silylation par couplage métallo-catalysé avec de l'hexaméthylidisilane.¹¹⁰

Iranpoor *et al.* ont montré que l'utilisation d'un liquide ionique phosphinite à base d'imidazolium (IL-OPPh₂) comme solvant et ligand du palladium permettait la silylation d'iodures d'aryle en présence de Cs_2CO_3 (Figure 96a).¹¹⁶ De plus en l'absence de base, ce système peut également être utilisé pour la déshalogénéation catalytique d'halogénures d'aryle (Figure 96b).

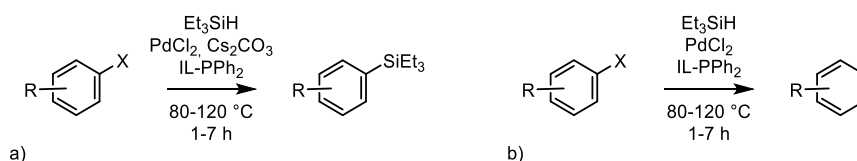


Figure 96 : Silylation palladocatalysée (a) et déshalogénéation d'halogénures d'aryles (b).¹¹⁶

D'autres méthodes, différant des méthodes par échange métal/halogène ou par couplage d'halogénures d'aryle avec un alkylsilane, ont été récemment décrites. En 2014, Zarate *et al.* décrivent l'utilisation de nickel et de cuivre comme catalyseur permettant la silylation de dérivés phénoliques ou d'alcools benzyliques par clivage de la liaison C-O d'un éther (Figure 97a).¹¹⁷ A partir de ces travaux, ils ont ensuite décrit la silylation catalysée au nickel à partir d'aryl méthyl éther, ne nécessitant pas de ligands et dans des conditions douces (Figure 97b).¹¹⁸

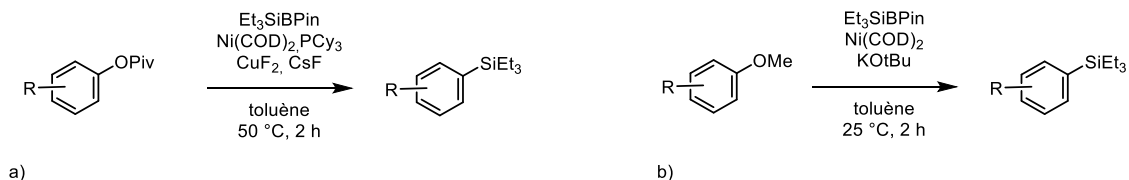


Figure 97 : Silylation par clivage de la liaison C-O.^{117,118}

¹¹⁶ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Azadi, R. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695 (6), 887–890.

¹¹⁷ Zarate, C.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (6), 2236–2239.

¹¹⁸ Zarate, C.; Nakajima, M.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (3), 1191–1197.

2. Synthèse des dérivés silylés

Avant de débiter les expériences sur le radiomarquage, les premiers travaux ont consisté à synthétiser les divers dérivés silylés fonctionnalisés. Pour ce faire, une première partie a été synthétisée par un échange halogène-métal (Figure 98) avec du *n*-BuLi et du chlorure de triméthylsilyle permettant d'obtenir les dérivés silylés **26-29** avec des rendements de 34 à 84%.

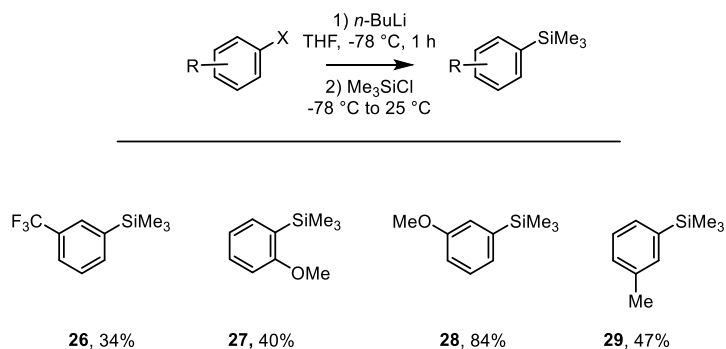


Figure 98 : Synthèse de divers dérivés silylés par lithiation.

Une seconde partie a été synthétisée par couplages métallocatalysés soit en utilisant de l'acétate de palladium comme catalyseur pour les dérivés appauvris en électrons pour aboutir aux dérivés **30-34** avec des rendements compris entre 11% et 51% (Figure 99a) ; soit en utilisant du Bis(tri-*tert*-butylphosphine) palladium comme catalyseur pour les dérivés riches en électrons pour aboutir aux dérivés **35** et **36** (Figure 99b) avec des rendements de 70% et 64%. Les explications pour les faibles rendements observés sont soit une faible réactivité du dérivé ; soit la formation du composé hydrogéné due à la réaction secondaire de réduction qui prédomine.

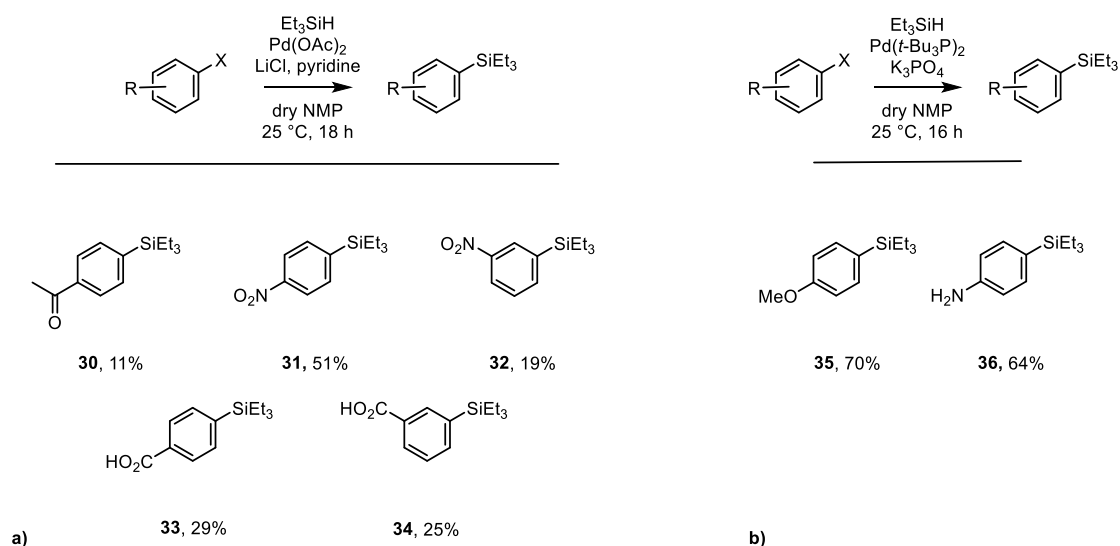


Figure 99 : Synthèse de divers dérivés silylés par couplages métallocatalysés.

III. Mise au point d'une méthode de radioiododésilylation en conditions douces

1. Mise au point en froid

1.1. Littérature

La réaction de iododésilylation est très développée afin d'introduire régiosélectivement un atome d'iode sur un cycle aromatique pour obtenir un iodoaryle, très utilisé dans les réactions de couplage et dans le développement de radiopharmaceutiques.

Les groupements silylés sont très utilisés pour la protection de groupes fonctionnels ; l'incorporation d'un groupement silylé représente une voie intéressante pour la protection et la déprotection d'un groupement iodé (Figure 100).

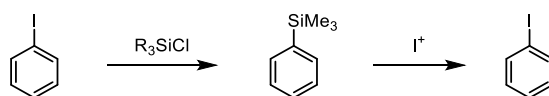


Figure 100 : Protection et déprotection d'un groupement iodé.

Le monochlorure d'iode est connu pour exercer un effet pouvant cliver la liaison carbone-silicium des composés silylés et permet d'obtenir les composés iodés correspondants (Figure 101).^{119–123} Cette réaction est très utilisée pour générer des composés iodés.

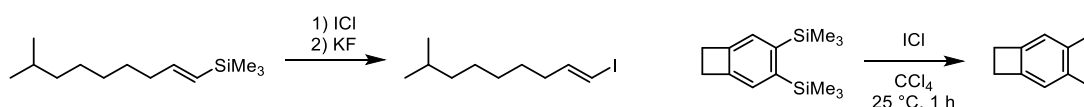


Figure 101 : Iododésilylation par le monochlorure d'iode.^{122,123}

Au début des années 70, McKillop *et al.* ont montré que le traitement de ditrifluoroacétates d'arylthallium avec une solution aqueuse d'iodure de potassium entraîne une précipitation de l'iodure de thallium (I) et la formation de l'iodure d'aryle correspondant avec de bons rendements.¹²⁴ D'après Bell, ce ditrifluoroacétate d'arylthallium peut être préparé à partir d'arylsilyle traité avec du thallium(III) bis(trifluoroacétate) $Tl(OCOCF_3)_3$ et être utilisé en « one-pot » afin d'obtenir le dérivé iodé (Figure 102).¹²⁵

¹¹⁹ Bennetau, B.; Krempp, M.; Dunogues, J.; Ratton, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 46 (24), 8131–8142.

¹²⁰ Bennetau, B.; Rajarison, F.; Dunogues, J.; Babin, P. *Tetrahedron* **1993**, 49 (47), 10843–10854.

¹²¹ Stock, L. M.; Spector, A. R. *J. Org. Chem* **1963**, 28 (11), 3272–3274.

¹²² Chan, T. H.; Koumaglo, K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 109–119.

¹²³ Hillard, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (12), 4058–4069.

¹²⁴ McKillop, A.; Hunt, J. D.; Zelesko, M. J.; Fowler, J. S.; Taylor, E. C.; McGillivray, G.; Kienzle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (19), 4841–4844.

¹²⁵ Bell, H. C.; Kalman, J. R.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 38, 3391–3394.

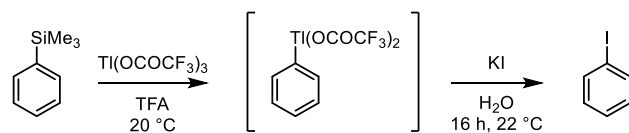


Figure 102 : Iododésilylation selon la voie de McKillop et Bell.^{124,125}

En 1986, Wilson *et al.* ont mené une étude afin d'introduire directement un atome iode en utilisant un groupement triméthylsilyle et un acide de Lewis, pour activer l'espèce électrophile I_2 . Ils ont testé la iodation du phényltriméthylsilane avec plusieurs sels d'argent comme catalyseur et obtenu les meilleures conditions avec le tétrafluoroborate d'argent ($AgBF_4$) avec un rendement de 59% de produit iodé, à 0 °C pendant 30 min dans du méthanol (Figure 103).¹²⁶

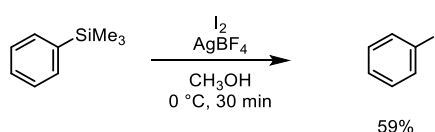


Figure 103 : Iododésilylation selon Wilson *et al.*¹²⁶

Le *N*-iodosuccinimide est un réactif efficace pour la iodation électrophile de composés organiques pour lesquels la réactivité de I_2 est souvent insuffisante. Une variété d'arènes fonctionnalisés a été iodée à l'aide de NIS, notamment des groupements silylés. De nombreuses méthodes ont été développées pour ioder des composés vinyliques ou aromatiques en utilisant du NIS (Figure 104).^{127,128}



Figure 104 : Iododésilylation par le *N*-iodosuccinimide.^{127,128}

Plus tard en 2008, Ilardi *et al.* ont décrit une méthode pour préparer des iodoalcènes de manière régioselective à partir de vinylsilanes (Figure 105a).¹²⁹ Ces dérivés vinylsilanes sont obtenus à partir d'alcènes par hydrométallation d'une triple liaison. Différents solvants ont été testés en utilisant le vinylsilane comme substrat avec de la 2,6-lutidine comme additif et du NIS comme oxydant. L'hexafluoroisopropanol (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, $(CF_3)_2CHOH$, HFIP) s'est révélé être le solvant le plus adapté avec un ratio RMN 1H de 100% de composé *E*, à une concentration de 0,25 M en 10 minutes à 0 °C, et un rendement isolé de 90% (Figure 105b). En 2011, Sidera *et al.* ont repris les travaux d'Ilardi *et al.* pour l'application à la iododésilylation d'autres alcènes silylés (TIPS, TBDPS, TBS) dans du méthanol avec Ag_2CO_3 .¹³⁰ L'utilisation de NIS, de *N*-iodosaccharine ou de 1,3-diiodo-5,5-diméthylhydantoin

¹²⁶ Wilson, S. R.; Jacob, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (25), 4833–4836.

¹²⁷ Liu, X. W.; Zarate, C.; Martin, R. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (7), 2064–2068.

¹²⁸ Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (48), 8647–8650.

¹²⁹ Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1727–1730.

¹³⁰ Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2011**, *13* (18), 4934–4937.

comme agent de iodation n'affectent pas d'autres groupements avec une liaison O-Si, comme des groupements éthers silyl (Figure 105c).

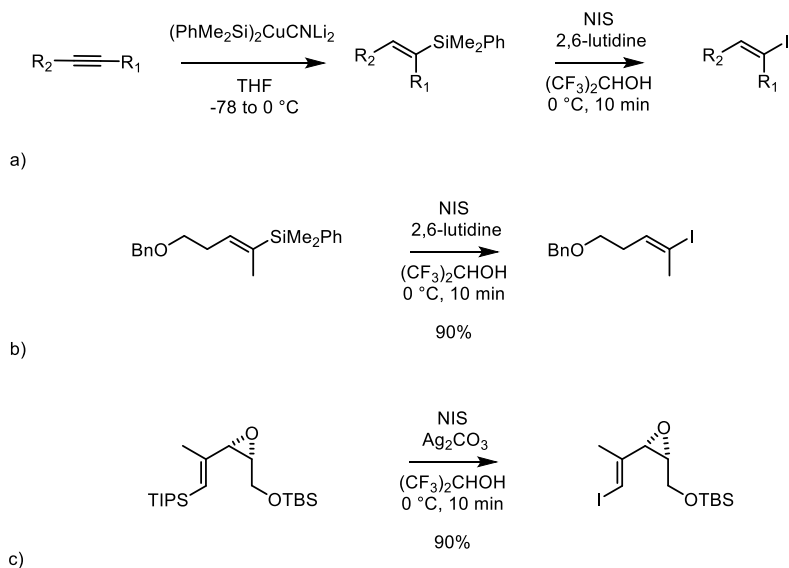


Figure 105 : Iododésilylation selon Iardi *et al.*^{129,130}

En 2012, Rodriguez *et al.* ont décrit la diiodation d'arynes à partir de triflates d'*o*-(triméthylsilyl)aryle en présence de fluorure de césium (CsF) et de diiode I₂ (Figure 106a).¹³¹ Zeng *et al.* ont également par la suite utilisé des dérivés de triflates d'*o*-(triméthylsilyl)phényle comme précurseurs de benzyne pour la trifluorométhylation- ou la fluoration- iodation d'arynes (Figure 106b et c).^{132–134}

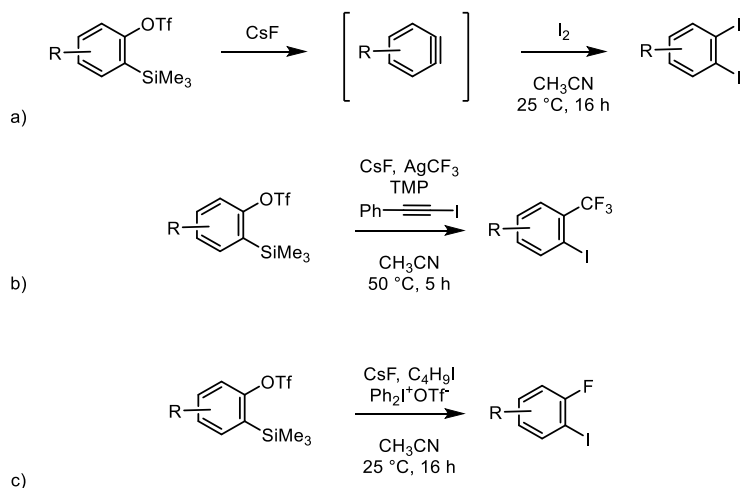


Figure 106 : Iodésilylation à partir de triflates d'*o*-(triméthylsilyl)aryl.^{131,132,134}

¹³¹ Rodríguez-Lojo, D.; Cobas, A.; Penã, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1363–1365.

¹³² Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955–2958.

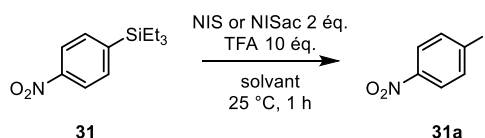
¹³³ Zeng, Y.; Hu, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6866–6870.

¹³⁴ Zeng, Y.; Li, G.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773–10777.

1.2. Mise au point de la iododésilylation à froid

Nous avons d'abord étudié la iododésilylation du triéthyl(4-nitrophényl)silane, considéré comme difficile car le cycle aromatique est fortement désactivé par la présence du groupement nitro. Dans la littérature, les réactions de iododésilylation utilisent comme agent de iodation le NIS en majorité, le chlorure d'iode (ICl) et le diiode (I₂). Un autre agent d'iodation a été récemment décrit la *N*-iodosaccharine (NISac). Nous avons alors testé le NIS et la NISac afin de pouvoir adapter cette méthode à chaud, en générant [¹²⁵I]NIS et [¹²⁵I]NISac ([¹²⁵I]*N*-iodosaccharine) à partir de [¹²⁵I]NaI, la seule source d'iode radioactive disponible. Nous avons d'abord testé ces agents d'iodation dans différents solvants.

Le triéthyl(4-nitrophényl)silane a été mis en présence de NIS ou de NISac et de TFA, à température ambiante, dans différents solvants. Après 1 h, les ratios des produits silylés restants et des produits iodés formés sont déterminés par RMN ¹H (Tableau 11). En présence de méthanol deutéré, de tétrahydrofurane, de DMSO deutéré ou d'acétonitrile, aucune formation du produit iodé n'est observée ou très peu dans l'acétonitrile (5%). En revanche, dans le chloroforme et le dichlorométhane, la iododésilylation s'est révélée être efficace que ce soit avec du NIS ou de la NISac.



| Agent d'iodation (2 éq.) | Solvant | Ratio ¹ H RMN 31/31a |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| NIS | MeOD | 100:0 |
| NIS | THF | 100:0 |
| NIS | DMSO- <i>d</i> ₆ | 100:0 |
| NISac | DMSO- <i>d</i> ₆ | 100:0 |
| NIS | CH ₃ CN | 95:5 |
| NIS | CDCl ₃ | 6,5:93,5 |
| NISac | CDCl ₃ | 6,5:93,5 |
| NIS | CH ₂ Cl ₂ | 20:80 |
| NISac | CH ₂ Cl ₂ | 2:98 |

Tableau 11 : Premiers essais de iododésilylation.

Après ces premiers résultats en froid, des premiers essais en chaud ont été réalisés. Cependant l'utilisation de solvant chlorés pose problème pour une utilisation en radiochimie. Un problème de miscibilité peut se poser lors du quench de la réaction avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ et lors de la dilution pour être ensuite analysé en radio-HPLC.

De nouveaux essais ont été réalisés à froid à partir des travaux de Wilson *et al.*¹²⁶ Plusieurs sels d'argent ont été testés pour la iodation du phényltriméthylsilane, considéré comme un dérivé non activé. Le sel de sulfate d'argent s'est révélé être le plus adapté avec un ratio par RMN ¹H de produit iodé formé de 85% après 1 h à température ambiante dans du méthanol deutéré (Figure 107). Cependant après plusieurs essais en chaud, l'utilisation de sels d'argent nous a posé un problème de reproductibilité pour la radio-iodation. L'intégralité de la radioactivité mise en jeu dans la réaction n'est pas retrouvée dans la majorité des cas ; ceci est probablement dû à la précipitation des sels d'iodure d'argent formés lors de la réaction et à leur piégeage sur la colonne HPLC.

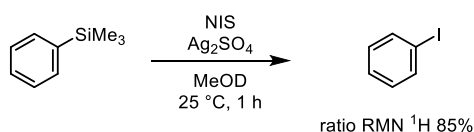
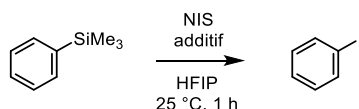


Figure 107 : Essais de iododésilylation selon Wilson *et al.*

De nouvelles investigations ont été réalisées à froid à partir des travaux d'Illardi *et al.* publiés en 2008.¹²⁹ Nous avons donc d'abord étudié la iododésilylation du phényltriméthylsilane (PhTMS), comme substrat non activé, dans du HFIP. Nous avons d'abord testé les conditions d'Illardi *et al.* avec différentes concentrations du substrat et en faisant varier le nombre d'équivalent de 2,6-lutidine (Tableau 12). Compte tenu des conditions en radiochimie, les expérimentations se font à température ambiante et non à 0 °C, en 1 h. Nous avons obtenu les meilleures conditions avec une concentration de 1,6 M et 1,25 équivalent de 2,6-lutidine avec un rendement RMN ¹H de 30% (entrée 6).

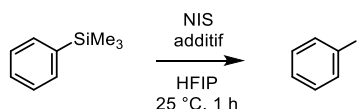


| Entrée | Concentration de PhTMS | Agent d'iodation (éq.) | Additif (éq.) | Rendement RMN ¹ H * |
|--------|------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 1 | 0,25 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (0,75) | 3% |
| 2 | 0,8 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (0,75) | 10% |
| 3 | 1,6 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (0,75) | 19% |
| 4 | 2,4 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (0,6) | 13% |
| 5 | 2,4 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (1,25) | 17% |
| 6 | 1,6 M | NIS (1,5) | 2,6-lutidine (1,25) | 30% |

Tableau 12 : Essais de iododésilylation selon Illardi *et al.*

* étalon interne : MTBE

Nous avons ensuite utilisé ces conditions en testant d'autres dérivés pyridiniques comme additif (Tableau 13). Nous avons obtenu une légère amélioration du rendement avec les conditions utilisant comme additif 1,25 équivalent de 2,3-dibromo-5-méthylpyridine, avec un rendement RMN ¹H de 43% (entrée 11).

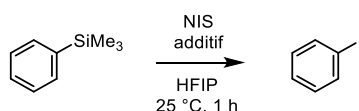


| Entrée | Concentration de PhTMS | Agent d'iodation (éq.) | Additif (éq.) | Rendement RMN ¹ H * |
|--------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| 7 | 1,6 M | NIS (1,5) | 1,10-phénanthroline (1,25) | 17% |
| 8 | 1,6 M | NIS (1,5) | DMAP (1,25) | 2% |
| 9 | 1,6 M | NIS (1,5) | Pyridine (1,25) | 4% |
| 10 | 1,6 M | NIS (1,5) | 5-bromo-2-méthoxy-pyridine (1,25) | 22% |
| 11 | 1,6 M | NIS (1,5) | 2,3-dibromo-5-méthyl-pyridine (1,25) | 43% |
| 12 | 1,6 M | NIS (1,5) | 5-bromo-2-nitropyridine (1,25) | 22% |

Tableau 13 : Essais de iododésilylation avec divers dérivés pyridiniques.

* étalon interne : MTBE

Nous avons ensuite utilisé ces conditions en testant différentes amines comme additif (Tableau 14). Nous avons obtenu les meilleures conditions avec un équivalent de TMP, avec un rendement RMN ¹H de 61% (entrée 15). De plus, nous pouvons constater que sans additif il n'y a pas de conversion du phényltriméthylsilane (entrée 26, rendement RMN ¹H de 1%).



| Entrée | Concentration de PhTMS | Agent d'iodation (éq.) | Additif (éq.) | Rendement RMN ¹ H * |
|--------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 13 | 1,6 M | NIS (1,5) | Et ₃ N (1) | 23% |
| 14 | 1,6 M | NIS (1,5) | DIPEA (1) | 35% |
| 15 | 1,6 M | NIS (1,5) | TMP (1) | 61% |
| 16 | 1,6 M | NIS (1,5) | TMEDA (1) | 24% |
| 17 | 1,6 M | NIS (1,5) | Diisopropylamine (1) | 28% |
| 18 | 1,6 M | NIS (1,5) | Propylamine (1) | 37% |
| 19 | 1,6 M | NIS (1,5) | Cyclopropylamine (1) | 50% |
| 20 | 1,6 M | NIS (1,5) | Diéthylamine (1) | 42% |

| | | | | |
|-----------|-------|-----------|------------------------------|------------|
| 21 | 1,6 M | NIS (1,5) | Cycloheptylamine (1) | 26% |
| 22 | 1,6 M | NIS (1,5) | Adamantylamine (1) | 32% |
| 23 | 1,6 M | NIS (1,5) | NH ₃ (1) | 7% |
| 24 | 1,6 M | NIS (1,5) | 2-méthylcyclohexyl-amine (1) | 14% |
| 25 | 1,6 M | NIS (1,5) | Dibenzylamine (1) | 25% |
| 26 | 1,6 M | NIS (1,5) | - | 1% |

Tableau 14 : Essais de iododésilylation avec diverses amines.
* étalon interne : MTBE

Les conditions de iododésilylation ayant été établies, la mise au point en chaud pour le radio-marquage des divers dérivés silylés a ensuite été réalisée.

2. Mise au point en chaud

2.1. Littérature

La réaction de iododésilylation est très utile pour introduire régiosélectivement un atome d'iode sur un cycle aromatique. Dans le développement de radiopharmaceutiques, des méthodes de radioiododésilylation ont été décrites cependant cette réaction reste sous-utilisée en comparaison avec la réaction de iododéstannylation.

Au début des années 80, Wilbur *et al.* se sont intéressés à la radio-iodation et -bromation de dérivés silylés faiblement activés en utilisant trois régioisomères de (triméthylsilyl)toluène ; puis à des dérivés appauvris en électrons en utilisant trois régioisomères de triméthylsilylphényle d'acétate (Figure 108).^{42,135} Ils ont obtenus leurs analogues radioiodés avec de bons RCYs ; de 72-93% pour la radioiodation des (triméthylsilyl)toluène et de 79-87% pour celle des triméthylsilylphényles d'acétate. Ces études ont permis de montrer que la réaction de radio-iodation était beaucoup plus rapide en utilisant de l'acide acétique comme solvant alors qu'en utilisant du méthanol celle-ci est beaucoup plus lente. De même, une augmentation de la température à 60 °C permet de diminuer les temps de réaction de radio-iodation de 10 min à 2 h ; alors qu'à température ambiante celle-ci est beaucoup plus lente de 10 à 20 h, des temps de réactions incompatibles pour la radio-iodation à l'iode-123 utilisé en imagerie.

¹³⁵ Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. *J. Org. Chem* **1983**, *48*, 1542–1544.

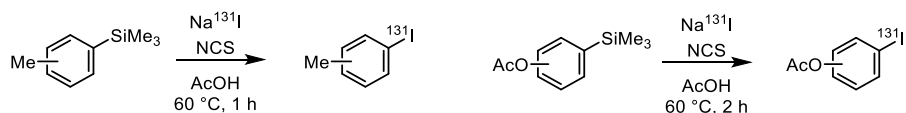
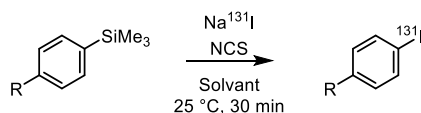


Figure 108 : Radio-iodation par Wilbur *et al.*^{42,135}

En 1985, Moerlein *et al.* comparent la réactivité de dérivés silylés, germanylés et stannylés en radio-iodation et -bromation.³⁹ Ils ont montré que les dérivés stannylés sont très réactifs avec de très bons rendements radiochimiques (71-97%) indépendamment de l'halogène, du solvant ou du degré d'activation du cycle aromatique. Les dérivés germanylés se sont révélés plus sensibles au type d'halogène électrophile utilisé, aux groupements électroattracteurs et électrodonneurs sur le cycle aromatique, et à l'acidité et la polarité des solvants. Les dérivés silylés, quant à eux, se sont montrés peu réactifs (Tableau 15) ; ils nécessitent une activation du cycle aromatique et des milieux acides polaires pour obtenir des rendements radiochimiques élevés, comme l'avaient montré Wilbur *et al.* Cependant, pour les systèmes aromatiques activés, la radioiododésilylation donne des bons rendements ; et les arylsilanes ont l'avantage d'être stables chimiquement, résistants à la chloration et moins toxiques que des composés stannylés.



| Solvant | R | RCY |
|------------------|-----|-------------|
| AcOH | OMe | 75,3 ± 3,7% |
| | Me | 14,9 ± 4,0% |
| | F | < 10% |
| MeOH | OMe | 83,2 ± 4,1% |
| | Me | < 10% |
| | F | < 10% |
| CCl ₄ | OMe | 16,7 ± 0,7% |

Tableau 15 : Etudes de la radioiododésilylation par Moerlein *et al.*³⁹

Depuis, peu d'investigations sur le développement de nouvelles stratégies de radiomarquage par radioiododésilylation ont été entreprises. Plusieurs méthodes de radioiododésilylation ont été décrites pour des cycles aromatiques activés (e.g. aniline).⁴³ De façon générale, ces méthodes utilisent de l'iode sous forme NaI et nécessitent un oxydant (*N*-chlorosuccinimide, chloramine-T...) (Figure

109).^{43,136,137} L'utilisation de conditions acides (CCl_4 /acide acétique ou acide trifluoroacétique...) permet des temps de réactions plus courts et de limiter la formation de produits chlorés.

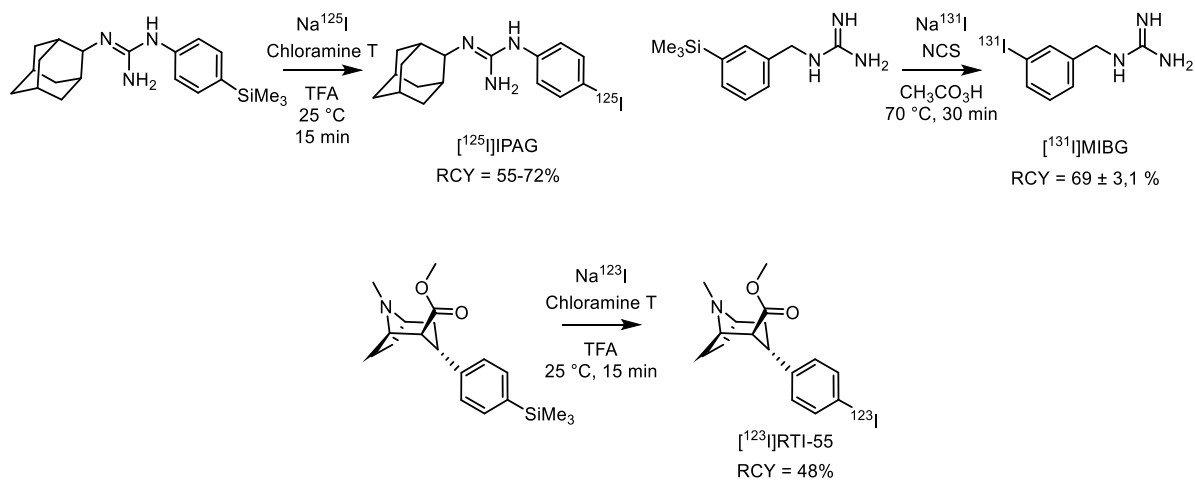


Figure 109 : Exemples de radioiododésilylation.^{43,136,137}

En 2011, Champion *et al.* ont rapporté la radio-iodation des benzimidazoles WYE230949, WYE126734 et WYE127044, des ligands des récepteurs histaminiques H3.¹³⁸ Ils ont proposé deux voies de radio-iodation par iododéstannylation et iododésilylation afin d'obtenir les composés radioiodés [^{123}I]WYE230949, [^{123}I]WYE126734 et du [^{123}I]WYE127044 (Figure 110). Comme précédemment la radioiododéstannylation offre de meilleurs résultats avec une pureté radiochimique de 72-80% après 5 minutes à température ambiante. La radioiododésilylation des composés WYE230949, WYE126734 et WYE127044 est plus difficile et plus lente (45 min) et nécessite du chauffage (65 °C). Avec ces conditions, les puretés radiochimiques obtenues restent modérées 66% pour le WYE230949 et 48% pour le WYE126734. Le marquage du composé WYE127044 par radioiododésilylation reste problématique. En utilisant les mêmes conditions que pour les autres précurseurs silylés (45 min, à 65 °C), peu ou pas de produit ne se forme. Champion *et al.* ont alors testé différentes conditions en modifiant la quantité d'oxydant, la nature de l'oxydant, le temps de réaction ou la température ; cependant ces modifications n'ont eu aucun effet sur le rendement radiochimique qui reste nul ou très faible.

¹³⁶ Kimes, A. S. *et al.* *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4683–4689.

¹³⁷ Musachio, J. L.; Keverline, K. I.; Carroll, F. I.; Dannals, R. F. *Appl. Radiat. Isot.* **1996**, *47* (1), 79–81.

¹³⁸ Champion, S.; Gross, J.; Robichaud, A. J.; Pimlott, S. J. *Label Compd. Radiopharm.* **2011**, *54* (10), 674–677.

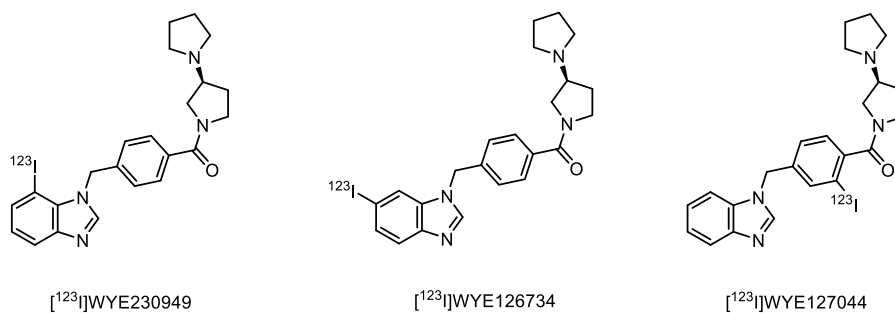


Figure 110 : Structures de $[^{123}\text{I}]\text{WYE230949}$, $[^{123}\text{I}]\text{WYE126734}$ et du $[^{123}\text{I}]\text{WYE127044}$.¹³⁸

En 2013, Ronnest *et al.* ont poursuivi les travaux de McKillop *et al.* sur la iodation de petites molécules en utilisant du thallium(III) tris(trifluoroacétate) ($\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$) pour l'appliquer à la radioiododésilylation du GF-15, un analogue de la griséofulvine (anti-cancéreux) (Figure 111).^{124,139} Ils ont réalisé le radiomarquage dans les conditions acides habituelles en utilisant comme solvant le TFA mais ont constaté la dégradation de certains composés. Ils ont alors utilisé des conditions plus douces avec comme co-solvant de l'acétonitrile. Ils ont obtenu les trois composés radioiodés du GF-15 en *ortho*, *mé*ta et *para* avec de très bonnes puretés radiochimiques (>95%) à température ambiante en 2 minutes. Ronnest *et al.* ont également appliqué cette méthode pour la radio-iodation de la lidocaïne et obtenu une pureté radiochimique élevée. Dans les mêmes conditions sans groupement silylé, ils ont observé qu'aucun produit iodé de la lidocaïne ne se forme alors qu'en utilisant comme solvant du TFA celui-ci se forme. Ceci montre que dans des conditions douces le groupement silylé est nécessaire pour la réactivité. Cette nouvelle voie de radiomarquage permet d'obtenir le composé radioiodé dans des conditions plus douces pour des composés plus sensibles aux conditions acides, avec des temps de réaction courts (2 min) et à température ambiante.

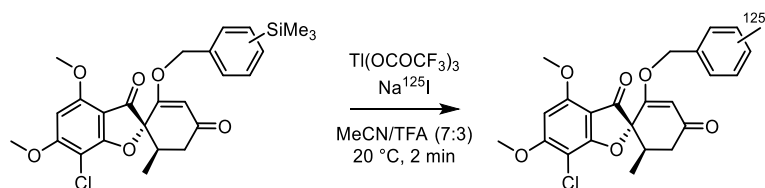


Figure 111 : Radio-iodation du GF-15.¹³⁹

¹³⁹ Rønneest, M. H.; Nissen, F.; Pedersen, P. J.; Larsen, T. O.; Mier, W.; Clausen, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, No. 19, 3970–3973.

Début 2016, Nakagawa *et al.* ont proposé une nouvelle méthodologie à partir d'un précurseur silylé relié à un polymère supporté qui, après radioiododésilylation, libère le composé radioiodé (Figure 112).¹⁴⁰ Le composé radioiodé est purifié par chromatographie d'exclusion ; le polymère et les précurseurs n'ayant pas réagi sont d'abord relargués puis le composé radioiodé est élué permettant d'obtenir celui-ci avec de très bons rendements radiochimiques. Nakagawa *et al.* ont démontré l'utilité de cette méthode en synthétisant un précurseur silylé polymère supporté du iodométomidate (IMTO). A 40 °C pendant 1 h, ce précurseur silylé polymère supporté du iodométomidate donne le [¹²³I]IMTO avec un bon rendement radiochimique (RCY = 85%).

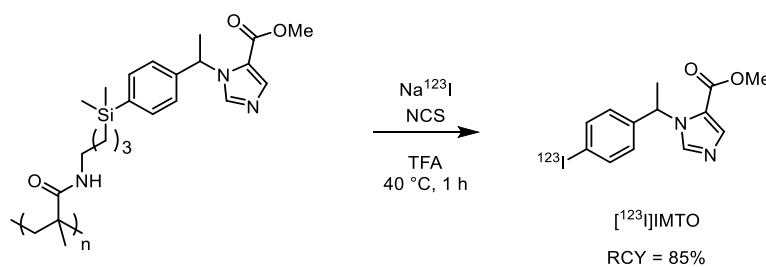


Figure 112 : Radioiododésilylation par Nakagawa *et al.*¹⁴⁰

Actuellement, la radiohalogénéation de substrats désactivés utilisant des précurseurs silylés n'est pas décrite dans la littérature. Le développement d'une méthodologie de radioiododésilylation générale permettrait une alternative à la iododéstannylation afin d'accéder à des composés radioiodés à partir de substrats plus stables et moins toxiques.

2.2. Résultats

L'application en chaud de la réaction de iododésilylation demande une adaptation au préalable aux conditions utilisées en radiochimie. La mise au point à chaud a été effectuée sur le phényltriméthylsilane. Dans un premier temps, comme pour l'expérimentation pour la radio-iodation par activation C-H, l'agent d'iodation est d'abord généré à partir de [¹²⁵I]NaI et de *N*-Chlorosuccinimide (NCS). Dans un deuxième temps, le dérivé silylé et le TMP sont ajoutés à cette solution de [¹²⁵I]*N*-iodosuccinimide ([¹²⁵I]NIS) (Figure 113). Les premiers résultats obtenus montrent un taux de radioconversion très faible (RCC = 6%) et la formation majoritaire d'un produit secondaire (RCC = 87%).

¹⁴⁰ Nakagawa, C.; Toyama, M.; Takeuchi, R.; Takahashi, T.; Tanaka, H. *RSC Adv.* **2016**, 6 (15), 12215–12218.

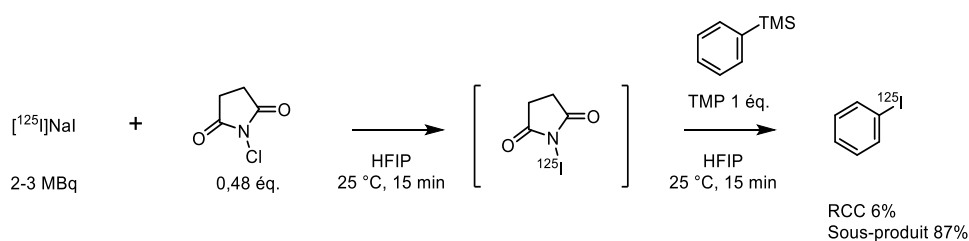
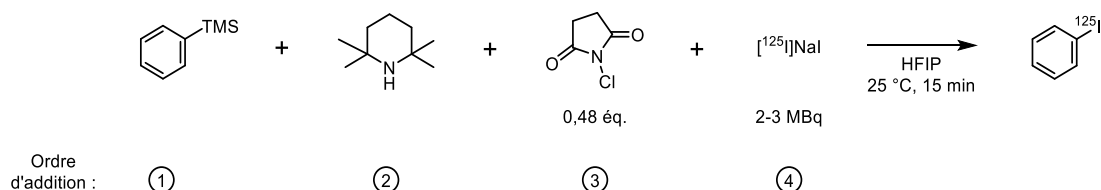


Figure 113 : Premiers essais de radioiododésilylation.

Nous avons donc modifié les conditions expérimentales ; l'espèce radioactive électrophile « $^{125}\text{I}^+$ » n'est pas générée au préalable et les différents réactifs sont ajoutés successivement (NaI en dernier) puis mis en réaction pendant 15 minutes à température ambiante. Ces nouvelles conditions ont été testées en faisant varier le nombre d'équivalent de TMP (Tableau 16). Les résultats montrent la formation de produit radioiodé, avec un RCC de 58% avec 1 équivalent de TMP (condition B) et un RCC de 60% avec 2 équivalents de TMP (condition C). De plus, nous pouvons constater que sans TMP le produit radioiodé ne se forme pas ou très peu avec un RCC de 6% (condition E) ; ce qui montre l'influence du TMP. Les conditions B, avec 1 équivalent de TMP, ont été choisies pour la suite des expérimentations ; les conditions B et C donnent un RCC similaire cependant avec les conditions B moins de sous-produits se forment.



| Conditions | TMP (éq.) | NCS (éq.) | Sous-produits | RCC |
|------------|-----------|-----------|----------------------|------------|
| A | 0,5 | 0,48 | 8% / 18% / 12% / 29% | 20% |
| B | 1 | 0,48 | 8% / 4% / 16% | 58% |
| C | 2 | 0,48 | 11% / 4% / 4% / 8% | 60% |
| D | 4 | 0,48 | 27% | 38% |
| E | 0 | 0,48 | 32% / 54% | 6% |

Tableau 16 : Résultats des expériences d'optimisation.

Les conditions de radioiododésilylation déterminées ont été testées successivement sur les divers dérivés silylés **26-36** (Figure 114). Les résultats indiquent que la radioiododésilylation fonctionne pour les dérivés activés et peu activés avec des RCCs compris entre 62,5% et 96% (les expériences sont

réalisées deux fois). Cependant, les résultats ne montrent pas de radioconversion pour les dérivés appauvris par un groupement électroattracteur et nous pouvons observer la formation de plusieurs sous-produits.

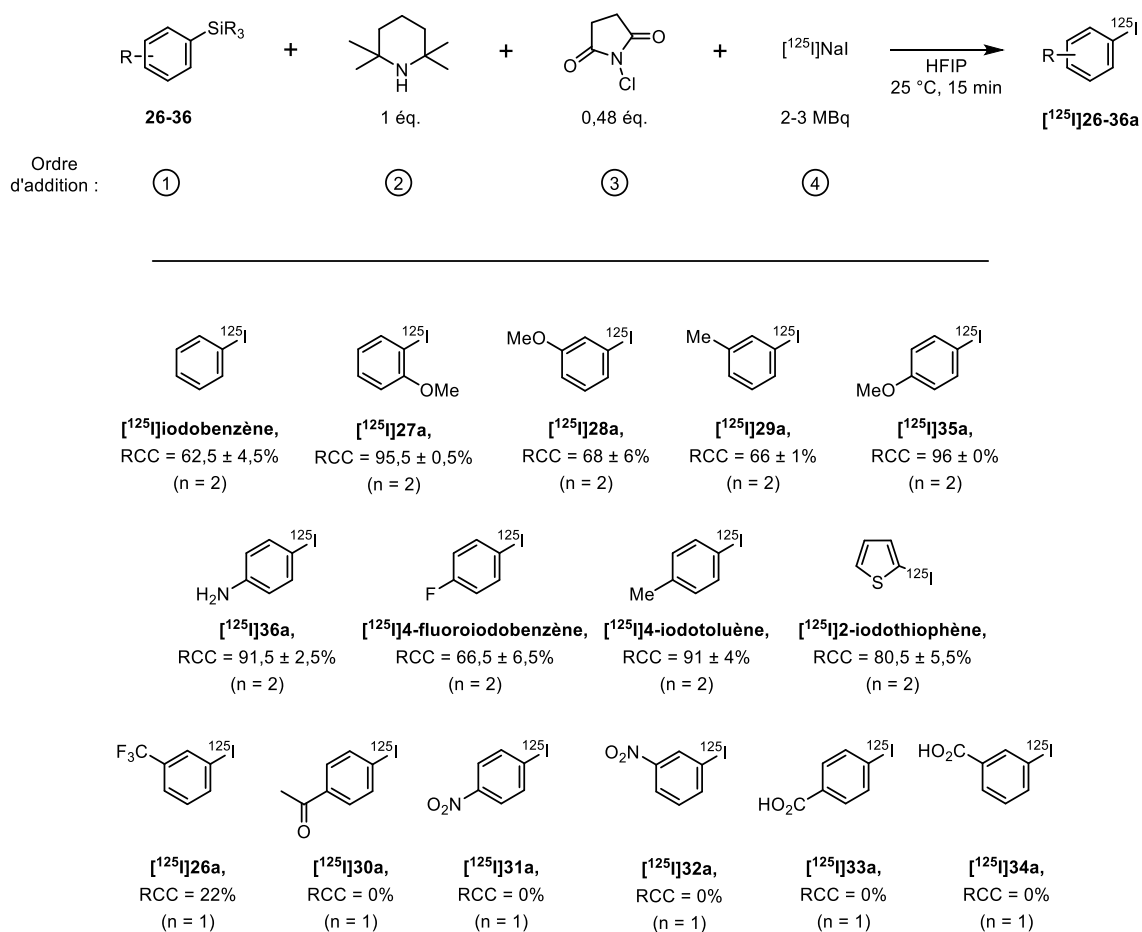


Figure 114 : Radioiododésilylation des dérivés silylés 26-36.

Afin de démontrer l'utilité de cette méthode, l'objectif est d'étendre cette réaction sur des molécules biologiquement actives afin d'accéder à de nouveaux radiotraceurs ou de nouveaux agents en radiothérapie.

3. Marquage de dérivés silylés d'intérêt

Un groupement silylé peut être introduit dans diverses molécules biologiquement actives comme des anti-cancéreux, des antibactériens ou encore des antiviraux afin d'introduire un iode radioactif par radioiododésilylation. Parmi toutes les molécules, trois molécules ont été choisies le mé-taiodobenzylguanidine (**MIBG**), le iodométomidate (**IMTO**) et un dérivé iodé de l'**ABT-737** pour être dans un premier temps iodées par iododésilylation puis radioiodées (Figure 115). Le marquage de ces molécules a donc été envisagé par radioiododésilylation.

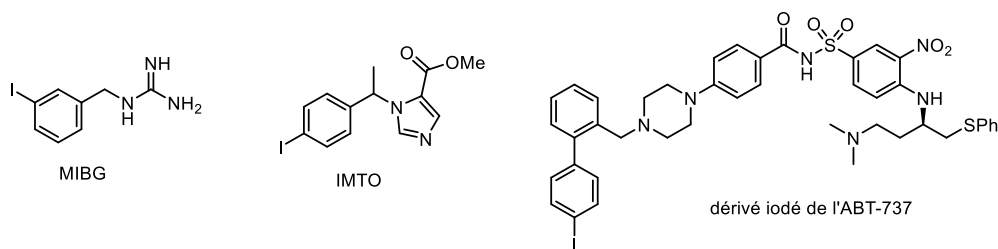


Figure 115 : Molécules biologiques d'intérêt.

3.1. Synthèse du [¹²⁵I]MIBG

Le métaiodobenzylguanidine (**MIBG**) est un radiopharmaceutique très utilisé en imagerie, pour la détection de phéochromocytomes et en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque.^{43,141,142} La synthèse de son précurseur silylé a été réalisée selon la voie synthétique suivante (Figure 116). Un échange halogène-métal, à partir de l'alcool 3-bromobenzylamine, permet d'obtenir l'amine silylé **37**. Une réaction de guanylation de l'amine silylé **37** permet d'obtenir le précurseur protégé du **MIBG** **38**. La référence iodée froide du **MIBG** **40** a été obtenue par iododésilylation selon la méthode que nous avons développée à froid puis déprotection.

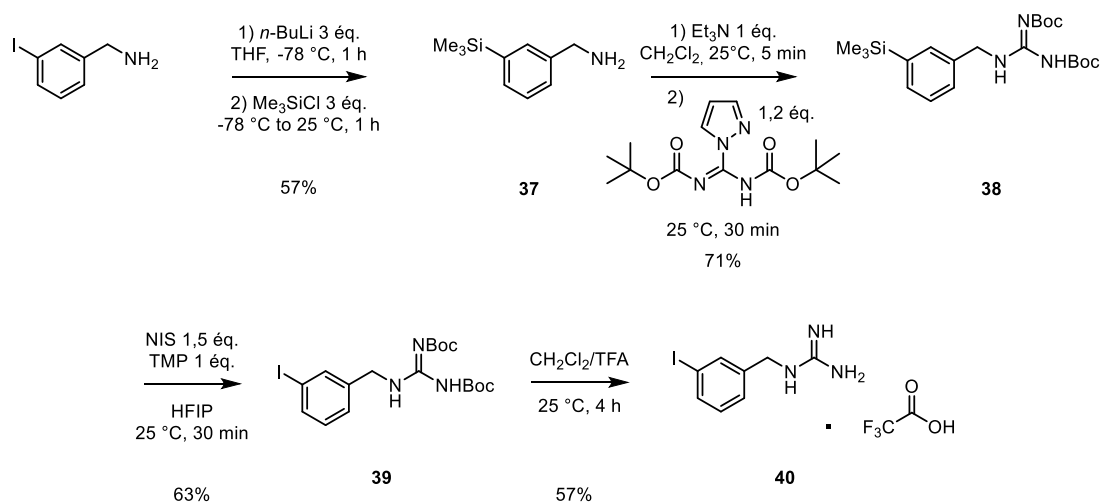


Figure 116 : Synthèse du précurseur silylé du **MIBG** et de la référence iodée froide du **MIBG**.

La radioiododésilylation du précurseur silylé du **MIBG** n'a malheureusement pas fonctionné. Aucun produit radioiodé ne se forme et nous observons la formation de sous-produits (Figure 117).

¹⁴¹ Wafelman, A. R.; Konings, M. C. P.; Hoefnagel, C. A.; Maes, R. A. A.; Beijnen, J. H. *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, *45* (10), 997–1007.

¹⁴² Owens, J.; Bolster, A. A.; Prosser, J. E.; Cunningham, S.; Mairs, R. J.; Neilly, J. B.; Reed, N. S.; Hilditch, T. E. *Nucl Med Commun* **2000**, *21*, 437–440.

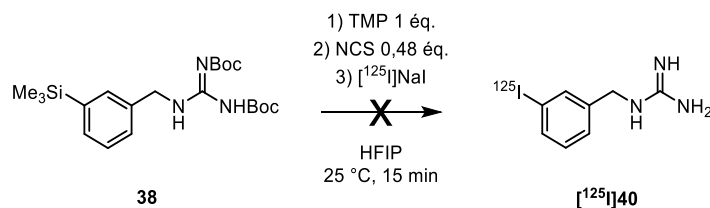


Figure 117 : Radio-iodation du **MIBG**.

3.1. Synthèse du [¹²⁵I]IMTO

Le métomidate est un ligand avec une très haute affinité pour les enzymes stéroïdogéniques de la surrénale. Le iodométomidate (**IMTO**), son analogue iodé, est donc apparu comme un radiotraceur intéressant pour l'imagerie des surrénales.^{143–145}

La synthèse de son précurseur silylé a été réalisée selon la voie synthétique suivante (Figure 118). Un échange halogène-métal, à partir de l'alcool 4-bromo- α -méthylbenzylique, permet d'obtenir l'alcool silylé **41**. Le précurseur silylé du **IMTO 42** a été obtenu par une réaction de Mitsunobu entre le composé **41** et le 1*H*-imidazole-5-carboxylate de méthyle. La référence iodée froide du **IMTO 43** a été obtenue par iododésilylation selon la méthode que nous avons développée à froid.

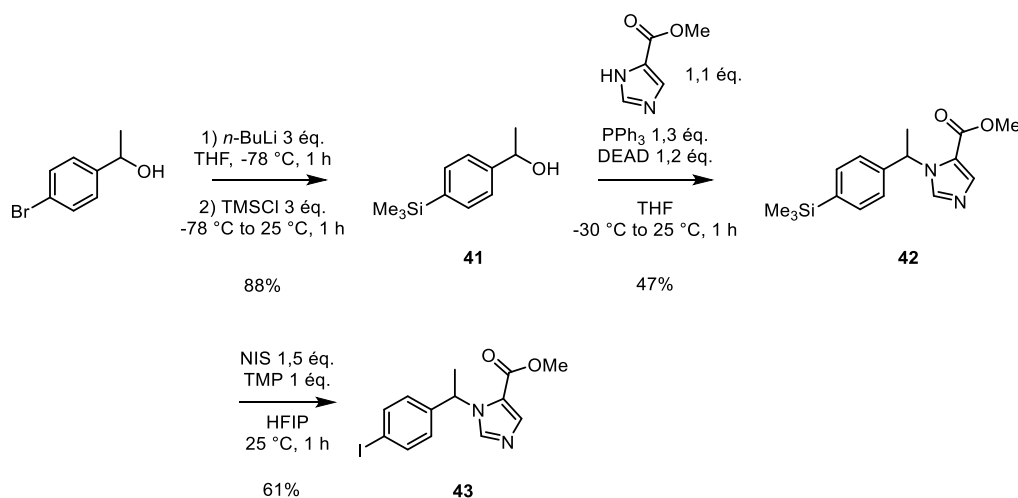


Figure 118 : Synthèse du précurseur silylé du **IMTO** et de la référence iodée froide du **IMTO**.

¹⁴³ Zolle, I. M.; Berger, M. L.; Hammerschmidt, F.; Hahner, S.; Schirbel, A.; Peric-Simov, B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (7), 2244–2253.

¹⁴⁴ Berger, M. L.; Hammerschmidt, F.; Qian, R.; Hahner, S.; Schirbel, A.; Stichelberger, M.; Schibli, R.; Yu, J.; Arion, V. B.; Woschek, A.; et al. *Mol. Pharm.* **2013**, *10* (3), 1119–1130.

¹⁴⁵ Kreissl, M. C.; Schirbel, A.; Fassnacht, M.; Haenscheid, H.; Verburg, F. A.; Bock, S.; Saeger, W.; Knodler, P.; Reiners, C.; Buck, A. K.; et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98* (7), 2755–2764.

La radioiododésilylation du précurseur silylé du **IMTO** n'a également pas fonctionné. Comme pour le **MIBG**, aucun produit radioiodé ne se forme et nous observons la formation de sous-produits (Figure 119).

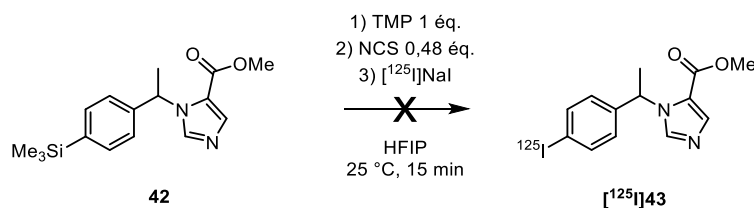


Figure 119 : Radio-iodation du **IMTO**.

3.2. Synthèse du dérivé silylé de l'**ABT-737**

La synthèse d'un dérivé silylé de l'**ABT-737** a été envisagée en substituant l'atome de chlore de l'**ABT-737** par un groupement triméthylsilyle. Le dérivé silylé de l'**ABT-737** a été synthétisé selon la voie synthétique suivante (Figure 120). Le composé **44** a été synthétisé par un couplage de Suzuki-Miyaura entre le composé **15** (commun à la synthèse de l'**ABT-737**) et l'acide 4-(triméthylsilyl)phénylboronique. L'ester correspondant **44** a été saponifié avec du LiOH permettant d'obtenir l'acide **45**. Le dérivé silylé de l'**ABT-737** pourra être obtenu par une réaction de couplage entre l'acide benzoïque **45**, activé en chlorure d'acide, et le benzènesulfonamide **24** préalablement synthétisé.

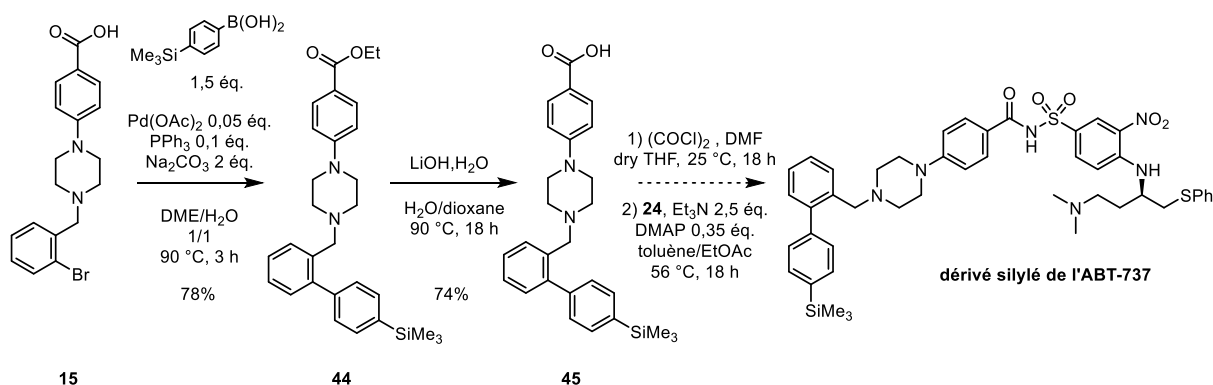


Figure 120 : Synthèse du dérivé silylé de l'**ABT-737**.

Après avoir réalisé la synthèse du dérivé silylé de l'**ABT-737**, il serait intéressant de tester les conditions de radioiododésilylation développées afin de radioioder l'**ABT-737** (Figure 121).

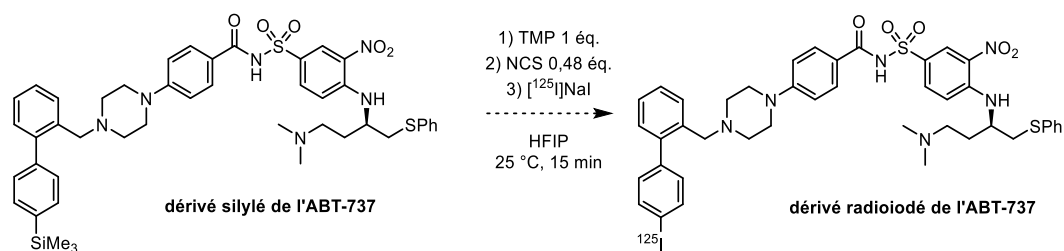


Figure 121 : Radioiodésilylation de l'ABT-737.

Les travaux réalisés et les résultats obtenus ont montré que la radio-iodation de dérivés silylés pouvait être réalisée dans des conditions plus douces que celles habituellement utilisées avec de bons rendements radiochimiques compris entre 62,5 et 96% pour des cycles aromatiques enrichis par un groupement électrodonneur. Dans le futur, l'objectif est d'optimiser les conditions réactionnelles afin qu'elles puissent être utilisées sur des cycles aromatiques riches en électrons et des cycles aromatiques pauvres en électrons. Ces conditions pourront être testées sur les dérivés silylés du **MIBG**, du **IMTO** et de l'**ABT-737** afin que cette méthode puisse être appliquée à d'autres dérivés silylés d'intérêt.

Conclusion et perspectives

Le développement de radiopharmaceutiques est d'un grand intérêt pour la communauté scientifique, car ils constituent des outils essentiels pour la compréhension des processus biologiques et en médecine nucléaire. Les molécules radiomarquées sont très utilisées pour évaluer les réactions biochimiques, pour mesurer la distribution *in vivo* d'une substance ou pour réaliser des tests RIA (RadioImmunoAssay). En médecine nucléaire, des radiopharmaceutiques pour la thérapie par radio-isotopes (RIT) et des radiotraceurs pour des expériences d'imagerie telles que la TEP (Tomographie par Emission de Positons), la TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique) ou la scintigraphie ont été décrits. Plusieurs isotopes de l'iode peuvent être utilisés à la fois pour le diagnostic et le traitement : ^{123}I pour l'imagerie TEMP, ^{124}I pour la TEP, ^{125}I pour l'analyse biologique et ^{131}I pour la radiothérapie et la scintigraphie. Les méthodes classiques de radio-iodation reposent sur l'utilisation d'un précurseur pré-fonctionnalisé, qui doit être synthétisé, isolé et purifié avant d'être introduit à l'étape de radio-iodation. La méthode par radioiododéstannylation est la méthode la plus populaire, bien que les précurseurs stannylés soient connus pour leur synthèse difficile et leur toxicité. Le développement de nouvelles méthodes représente donc un grand intérêt dans le domaine de la radiochimie.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse ont consisté au développement de nouvelles méthodologies de radio-iodation en conditions douces. La première partie de ces travaux a consisté à l'application d'une nouvelle méthodologie de radio-iodation développée au sein de notre groupe à des molécules d'intérêt. Au laboratoire, une nouvelle méthodologie de radio-iodation par activation C-H médiée au palladium de *N*-acylsulfonamides a été développée. Cette nouvelle méthodologie a été appliquée à divers *N*-acylsulfonamides et une douzaine de dérivés *N*-acylsulfonamides ont été radioiodés avec des RCCs compris entre 44 et 91%. Cette méthodologie a également été appliquée à d'autres groupements directeurs tels que des amides et des anilides ; et la radio-iodation par activation C-H a pu être réalisée pour une quinzaine de groupements directeurs avec des RCCs compris entre 39 et 99%. Lors de ce travail, l'application de cette nouvelle stratégie à des molécules d'intérêt a permis leur radiomarquage sans l'utilisation de précurseurs chimiques dans des conditions très douces (Figure 122).

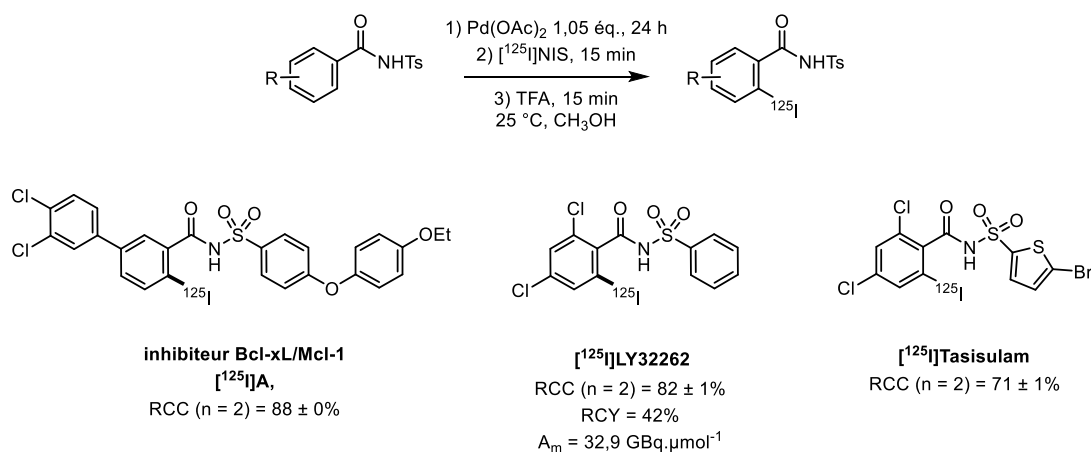


Figure 122 : Radio-iodation de biomolécules par activation C-H médiée au palladium..

En vue d'une application de cette méthodologie pour la radiomarquage en routine hospitalière, des améliorations des conditions expérimentales ont été nécessaires à apporter (diminuer les quantités de palladium utilisées et éviter la contrainte de préparer le palladacycle 24 heures avant le radio-marquage). L'investigation d'une optimisation des conditions expérimentales a été menée. La mise au point des nouvelles conditions a également été effectuée sur le 2-chloro-*N*-tosylbenzamide. Les nouvelles conditions expérimentales ont permis d'optimiser la réaction en utilisant une quantité catalytique de palladium (2 mol%) et en s'affranchissant de préparer le palladacycle 24 h avant, celui-ci peut être préparé directement après la préparation de la solution de $[^{125}\text{I}]\text{NIS}$ à partir de $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$ et de NIS. Cette nouvelle méthodologie a ensuite été appliquée à divers *N*-tosylbenzamides et a permis d'obtenir leur radio-iodation avec des RCCs compris entre 51 et 91%. Lors de ce travail, l'application de cette nouvelle méthodologie en catalytique a permis la radio-iodation de biomolécules avec de bons RCCs (Figure 123).

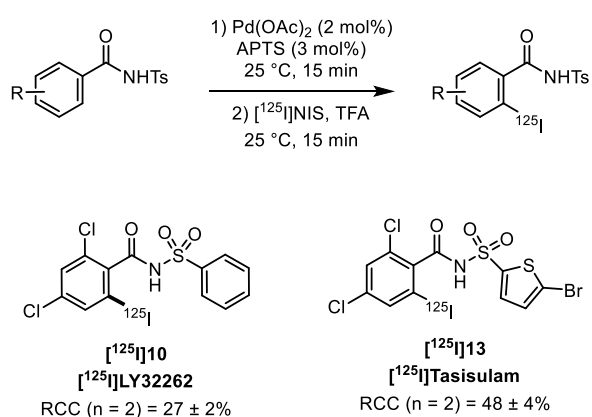


Figure 123 : Radio-iodation de biomolécules par activation C-H médiée au palladium en catalytique.

Suites aux difficultés rencontrées pour incorporer l'atome d'iode sur des molécules plus complexes, l'investigation d'une nouvelle stratégie de radiomarquage par radioiododésilylation a été menée. Sur la base de la littérature, une nouvelle méthodologie de radio-iodation de dérivés d'arylsilanes par radioiododésilylation a été développée dans des conditions douces. La mise au point des conditions expérimentales a été effectuée sur le phényltriméthylsilane. Les conditions mises au point ont été appliquées à divers dérivés silylés. Cette méthodologie a permis de radioioder des dérivés silylés activés avec des RCCs compris entre 62,5 et 96% (Figure 124).

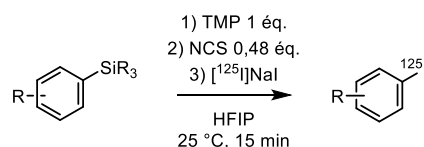


Figure 124 : Radio-iodation par iododésilylation.

Cependant l'application de ces conditions expérimentales à des dérivés silylés désactivés et à des molécules d'intérêt n'a pas permis d'obtenir des résultats concluants. Plusieurs mises au point doivent encore être apportées afin de radioioder un plus grand éventail de dérivés silylés diversement substitués par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs et d'accéder au radiomarquage de molécules biologiques d'intérêt.

Dans le futur, les méthodologies développées lors de ce travail pourraient être élargies à d'autres applications en radiochimie. La méthodologie par activation C-H pourrait être adaptée pour être utilisée avec d'autres métaux de transition, modulant ainsi la sélectivité et/ou la tolérance fonctionnelle. D'autres isotopes tels que le carbone-11, le fluor-18 ou le tritium pourraient être introduit sur des biomolécules non plus en caractérisant les espèces organométalliques mais en utilisant directement des bruts réactionnels comme décrits dans ce travail (Figure 125). De même, l'emploi de pré-curseurs de radiomarquage silylés pourrait trouver des applications en radiochimie avec d'autres isotopes tel que le carbone-11 (Figure 125).

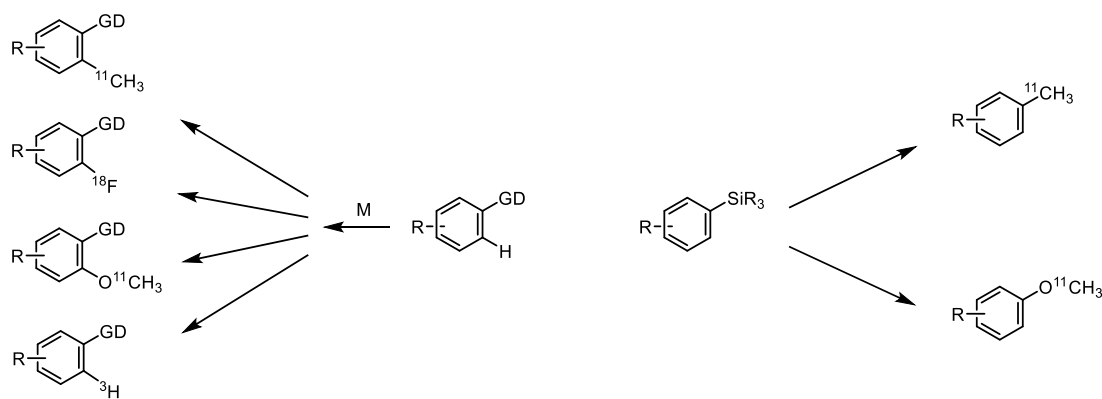


Figure 125 : Applications des méthodes en radiochimie.

Partie expérimentale

Materials and methods

- Reactants and reagents

Chemical reagents were obtained from commercial sources and used without further purification, unless stated otherwise. Anhydrous solvents were distilled prior to use, with the exception of anhydrous DMF and THF which were purchased in sealed containers from commercial sources. Water or air sensitive reactions were performed under inert atmosphere, using dry solvents and all glassware were flame-dried under vacuum and flushed under N₂ prior to use. Column chromatography was performed on silica gel (60 Å, particle size 35-70 µm) or RP-18 (50 µm). All reported solvent mixture are volume measures.

- ¹H, ¹³C NMR spectrometer

¹H and ¹³C spectra were recorded, respectively, at 400 MHz and 100 MHz with a Jeol Lambda 400 MHz NMR spectrometer and a Bruker Advance 400 MHz spectrometer. CDCl₃ or DMSO-d₆ or CD₃OD were used as solvents. ¹H and ¹³C chemical shift (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to residual solvent peaks as appropriate. The coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). The NMR signals were designated as follows: br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), or a combination of the above.

- Melting Point and Infra-Red apparatus

Melting points were determined on a Kofler melting point apparatus or measured on a Stuart Automatic Melting point SMP-50 apparatus. IR spectra were recorded on KBr discs with Perkin Elmer BX FT-IR. Absorptions are reported in wavenumbers (cm⁻¹) and only peaks of interest are reported.

- Mass spectrometer

High resolution mass spectra were recorder on a Waters Acquity UPLC H-ClassXevo G2-XS spectrometer using positive electrospray ionization (ESI).

- Radiochemical experiments

Sodium [¹²⁵I]iodide was purchased from Perkin Elmer as none carrier added [¹²⁵I]sodium iodide in 1x10⁻⁵ M NaOH. In each case, this solution was diluted in water prior to use. HPLC analysis were performed with a Waters Alliance HPLC system equipped with an autosampler, a Waters 2996 Photodiode Array UV-detector and LB 500 HERM GAMMA radiodetector. Radiochemical conversions are determined by integration of the observed peaks on the radio-chromatogram. Identity of the radio-iodinated molecules was assessed by comparison of retention times of standards on the UV detector. The activities of [¹²⁵I]radiolabeled samples were determined using a radioisotope dose calibrator CRC-15R (Capintec) and standardized with a calibration source of ¹³³Ba (9.402 MBq from Eckert & Ziegler).

General procedures

General procedure for the preparation of palladacycle solutions

A vial was filled with *N*-tosylbenzamides (**7**, **9**, **12**) (1 eq.), MeOH (6 mL/mmol) and Pd(OAc)₂ (1.05 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h.¹ A crude solution of palladacycle was obtained and used without further purification.

¹ Palladacycle crude solution from **7** was prepared at 50 °C for 7 h.

General procedure for C-H radio-iodination of substituted *N*-Tosylbenzamides

In a V-vial equipped with a stirrer bar, *N*-chlorosuccinimide (0.016 M in methanol, 95 µL) was added to an aqueous solution of [¹²⁵I]sodium iodide (5 µL, 2-3 MBq). The resulting mixture was stirred for 15 minutes and a solution crude palladacycle (0.16 M in methanol, 20 µL) and trifluoroacetic acid (20 µL) were added respectively. The reaction mixture was stirred for 15 minutes and quenched with a solution of sodium thiosulfate (0.05 M in water, 200 µL) and diluted with water (990 µL). An aliquot was removed for analysis by radioHPLC to assess the radiochemical conversion.

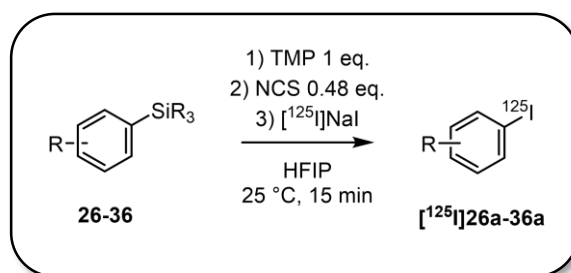
| Starting material | [¹²⁵ I] <i>N</i> -tosylbenzamides | RCC (%) |
|-------------------|---|----------------|
| 7 | [¹²⁵ I] 8 | 88 ± 0 (n = 2) |
| 9 | [¹²⁵ I] 10 | 82 ± 1 (n = 2) |
| 12 | [¹²⁵ I] 13 | 71 ± 1 (n = 2) |

General procedure for C-H radio-iodination of substituted *N*-Tosylbenzamides using a catalytic amount of palladium

In a V-vial equipped with a stirrer bar, *N*-chlorosuccinimide (0.016 M in MeOH, 95 μ L) was added to an aqueous solution of [125 I]sodium iodide (5 μ L, 2–3 MBq). The resulting mixture was stirred for 15 min at room temperature. In parallel, in another V-vial, the starting *N*-acylsulfonamide (0.16 M in MeOH, 40 μ L), PTSA (8.8 mM in MeOH, 20 μ L) and palladium acetate [2.5 mM in DCM/MeOH (1:24), 40 μ L] were mixed together for 15 min at room temperature. A 50 μ L aliquot of the obtained mixture was added to the [125 I]NIS solution, along with 20 μ L of pure TFA. The resulting mixture was stirred for 15 min at room temperature and then quenched with a solution of sodium thiosulfate (0.05 M in H₂O, 200 μ L) and diluted with H₂O (550 μ L) and MeOH.

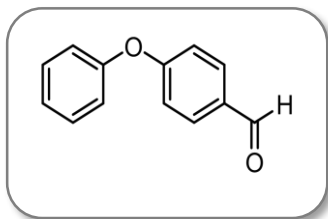
| Starting material | [125 I] <i>N</i> -tosylbenzamides | RCC (%) |
|-------------------|---|--------------------|
| 9 | [125 I] 10 | 27 \pm 2 (n = 2) |
| 12 | [125 I] 13 | 48 \pm 4 (n = 2) |

General procedure for radio-iododesilylation of silylated derivatives



In a V-vial equipped with a stirrer bar, a solution of silylated derivative (0.16 M in HFIP, 20 μ L), a solution of TMP (0.32 M in HFIP, 10 μ L), *N*-chlorosuccinimide (0.016 M in methanol, 95 μ L) and an aqueous solution of [¹²⁵I]sodium iodide (5 μ L, 2-3 MBq) were added. The reaction mixture was stirred for 15 minutes and quenched with a solution of sodium thiosulfate (0.05 M in water, 200 μ L) and diluted with water (1030 μ L). An aliquot was removed for analysis by radioHPLC to assess the radiochemical conversion. Phenyltrimethylsilane, (4-fluorophenyl)trimethylsilane, *p*-tolyltrimethylsilane and 2-thienyltrimethylsilane were obtained from commercial suppliers.

| Starting material | [¹²⁵ I]26a-36a | RCC (%) |
|---------------------------------|--|------------------------|
| Phenyltrimethylsilane | [¹²⁵ I]iodobenzene | 62.5 \pm 4.5 (n = 2) |
| 26 | [¹²⁵ I]26a | 22 (n = 1) |
| 27 | [¹²⁵ I]27a | 95.5 \pm 0.5 (n = 2) |
| 28 | [¹²⁵ I]28a | 68 \pm 6 (n = 2) |
| 29 | [¹²⁵ I]29a | 66 \pm 1 (n = 2) |
| 30 | [¹²⁵ I]30a | 0 (n = 1) |
| 31 | [¹²⁵ I]31a | 0 (n = 1) |
| 32 | [¹²⁵ I]32a | 0 (n = 1) |
| 33 | [¹²⁵ I]33a | 0 (n = 1) |
| 34 | [¹²⁵ I]34a | 0 (n = 1) |
| 35 | [¹²⁵ I]35a | 96 \pm 0 (n = 2) |
| 36 | [¹²⁵ I]36a | 91.5 \pm 2.5 (n = 2) |
| (4-fluorophenyl)trimethylsilane | [¹²⁵ I]4-fluoroiodobenzene | 66.5 \pm 6.5 (n = 2) |
| <i>p</i> -tolyltrimethylsilane | [¹²⁵ I]4-iodotoluene | 91 \pm 4 (n = 2) |
| 2-thienyltrimethylsilane | [¹²⁵ I]2-iodothiophene | 80.5 \pm 5.5 (n = 2) |

4-Phenoxybenzaldehyde 1 $C_{13}H_{10}O_2$ Molecular Weight: 198.22 g.mol⁻¹

Yield: 93%

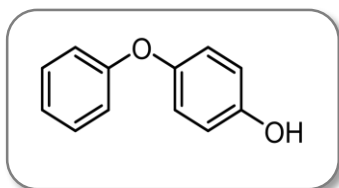
In a round bottom flask were introduced respectively phenol (0.83 g, 8.8 mmol), DMF (10 mL), potassium carbonate (2.3 g, 16 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (1.0 g, 8.0 mmol). The resulting mixture was stirred at 120 °C, for 16 h. The reaction mixture was diluted with water (30 mL) and the product was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with 0,5 M aqueous NaOH solution (30 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 30 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/cyclohexane (1/9) as eluent to give 4-phenoxybenzaldehyde as a yellow oil (1.5 g, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 163.3, 155.2, 132.1 (2C), 131.3, 130.3 (2C), 125.1, 120.5 (2C), 117.7 (2C).

Data were consistent with literature values.¹⁴⁶

¹⁴⁶ Arundhathi, R.; Damodara, D.; Likhar, P. R.; Kantam, M. L.; Saravanan, P.; Magdaleno, T.; Kwon, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (9), 1591–1600.

4-Phenoxyphenol 2 $C_{13}H_{10}O_2$ Molecular Weight: 186.21 g.mol⁻¹

Yield: 78%

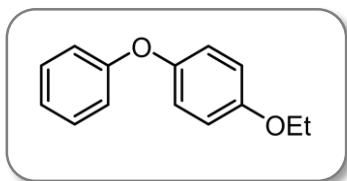
In a round bottom flask were introduced respectively 4-phenoxybenzaldehyde (1.5 g, 7.5 mmol), chloroform (20 mL) and m-CPBA (70-77%) (2.3 g, 9.3 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (30 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 30 mL) and water (30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in MeOH (20 mL) and 12 M aqueous HCl solution (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature and was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 mL). The product was extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/cyclohexane (1/9) as eluent to give 4-phenoxyphenol as a white powder (1.1 g, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 151.8, 150.3, 129.8 (2C), 122.6 (2C), 121.2 (2C), 117.5 (2C), 116.4 (2C).

Data were consistent with literature values.¹⁴⁷

¹⁴⁷ Yu, C. W.; Chen, G. S.; Huang, C. W.; Chern, J. W. *Org. Lett.* **2012**, 14 (14), 3688–3691.

1-Ethoxy-4-phenoxybenzene 3 $C_{14}H_{14}O_2$ Molecular Weight: 214.26 g.mol⁻¹

Yield: 95%

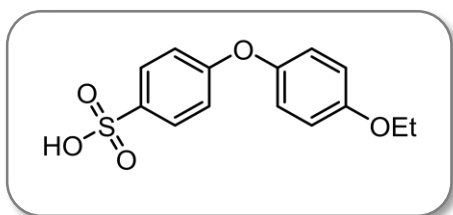
In a round bottom flask were introduced respectively 4-phenoxyphenol (1.1 g, 5.8 mmol), acetone (40 mL), potassium carbonate (1.2 g, 8.8 mmol) and iodoethane (0.70 mL, 8.8 mmol). The reaction mixture was stirred 21 h under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was diluted with water (100 mL), and extracted with DCM (3 x 100 mL). The organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to give 1-ethoxy-4-phenoxybenzene as a pale yellow oil (1.2 g, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 4H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 155.3, 150.0, 129.6 (2C), 122.5, 121.0 (2C), 117.7 (2C), 115.6 (2C), 64.0, 15.0.

Data were consistent with literature values.¹⁴⁸

¹⁴⁸ Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9303–9306.

4-(4-Ethoxyphenoxy)benzenesulfonic acid 4 $C_{14}H_{14}O_5S$ Molecular Weight: 294.32 g.mol⁻¹

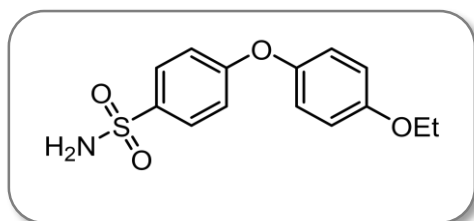
Yield: 78%

In a round bottom flask under N₂ were introduced 1-ethoxy-4-phenoxybenzene (1.2 g, 5.6 mmol) and DCM (30 mL). Chlorosulfonic acid (0.40 mL, 5.6 mmol) was added through a syringe over 10 min at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction mixture was warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was washed with 1 M aqueous NaOH solution (10 mL), EtOAc (15 mL) and filtered. The crude residue was acidified with 2 M aqueous HCl solution (20 mL) and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to give 4-(4-ethoxyphenoxy)benzenesulfonic acid as a brown solid (1.1 g, 78%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H), OH signal is missing.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.6, 155.5, 149.4, 142.9, 127.8 (2C), 121.4 (2C), 116.5 (2C), 116.0 (2C), 63.8, 15.2.

HRMS-ESI calculated for C₁₄H₁₃O₅S [M-H]⁺ 293.0484, found 293.0484.

4-(4-Ethoxyphenoxy)benzenesulfonamide 5 $C_{14}H_{15}NO_4S$ Molecular Weight: 293.34 g.mol⁻¹

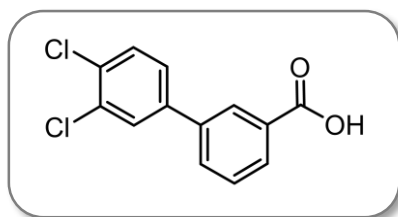
Yield: 95%

In a round bottom flask under N₂ were introduced respectively 4-(4-ethoxyphenoxy)benzenesulfonic acid (800 mg, 2.7 mmol) in dry THF (60 mL), a catalytic amount of DMF (6 drops) and thionyl chloride (400 μL, 5.4 mmol). The resulting mixture was refluxed for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, placed under N₂ and solubilized in acetonitrile (20 mL). This solution was added to a solution of ammonia (28% in H₂O, 10 mL) placed under N₂ over 30 min at 0 °C. The reaction mixture was warmed at room temperature and stirred 1 hour. The resulting mixture was washed with water (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/cyclohexane (2/8 to 4/6) as eluent to give 4-(4-ethoxyphenoxy)benzenesulfonamide as a white powder (592 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 4H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.97 (bs, 2H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 156.3, 148.0, 134.9, 128.6 (2C), 121.7 (2C), 116.8 (2C), 115.8 (2C), 63.9, 14.9.

HRMS-ESI calculated for C₁₄H₁₅NO₄S [M]⁺ 293.0722, found 293.0722.

3-(3,4-Dichlorophenyl)benzoic acid 6 $C_{13}H_8Cl_2O_2$ Molecular Weight: 237.11 g.mol⁻¹

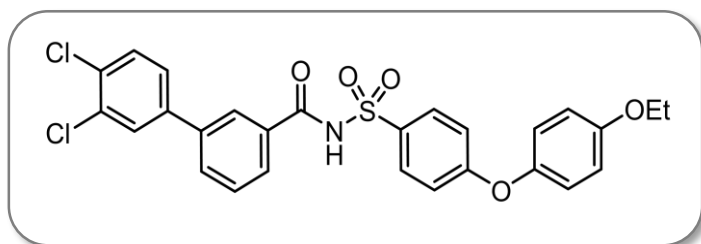
Yield: 83%

In a round bottom flask under N₂ were introduced respectively Pd(OAc)₂ (0.3 g, 1.2 mmol) and PPh₃ (0.6 g, 2.4 mmol) in a degassed mixture of DME/H₂O (1/1) (160 mL). The solution was heated at 56 °C for 15 min. (3,4-Dichlorophenyl)boronic acid (6.9 g, 36.3 mmol), 3-iodobenzoic acid (5.0 g, 24.2 mmol) and Na₂CO₃ (12.8 g, 12.1 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 21 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and rinsed with water and EtOAc. The aqueous layer was neutralized with a 12 M aqueous HCl solution (30 mL). The product was extracted with EtOAc (3 x 250 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/cyclohexane (2/8) as eluent to give 3-(3,4-dichlorophenyl)benzoic acid as a white powder (4.4 g, 83%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.18 (bs, 1H), 8.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 3H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.5, 140.4, 138.4, 132.3, 132.1, 131.8, 131.6, 131.2, 130.0, 129.6, 129.2, 128.0, 127.6.

HRMS-ESI calculated for C₁₃H₇O₂Cl₂ [M-H]⁺ 264.9823, found 264.9825.

3'-4'-Dichloro-N-((4-(4-ethoxyphenoxy)phenyl)sulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide 7C₂₇H₂₂NO₅SCl₂Molecular Weight: 542.43. g.mol⁻¹

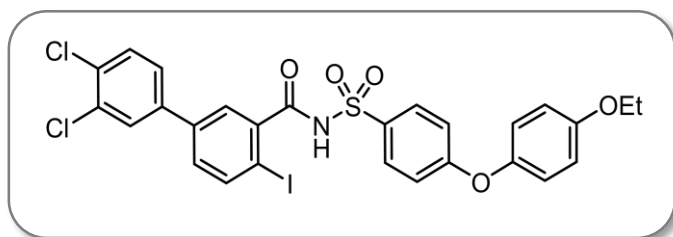
Yield: 88%

In a round bottom flask under N₂, were introduced respectively 3-(3,4-dichlorophenyl)benzoic acid (300 mg, 1.1 mmol) in dry THF (20 mL) a catalytic amount of DMF and oxalyl chloride (400 μL, 4.5 mmol). The resulting mixture was stirred overnight under N₂. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain 3-(3,4-dichlorophenyl)benzoyl chloride. A round-bottom flask under N₂ was filled with 4-(4-ethoxyphenoxy)benzenesulfonamide (300 mg, 1.0 mmol), EtOAc (7 mL), Et₃N (350 μL, 2.6 mmol) and DMAP (2 mg, 0.02 mmol). A solution of 3-(3,4-dichlorophenyl)benzoyl chloride previously prepared in dry toluene (5 mL) was added via a syringe over 10 minutes. The mixture was stirred for 5 h at 55 °C under N₂, cooled to room temperature and quenched with a 1 M aqueous HCl solution (10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by reverse phase gel chromatography using a gradient HCOOH/H₂O/CH₃CN (0.1/80/20) to (0.1/50/50) to give 3'-4'- dichloro-N-((4-(4-ethoxyphenoxy)phenyl)sulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide as a white powder (487 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 163.9, 156.5, 147.6, 139.7, 139.4, 133.2, 132.4, 132.0, 131.8, 131.1 (2C), 130.9, 130.6, 129.7, 128.9, 127.3, 126.4, 126.4, 121.9 (2C), 116.5 (2C), 115.8 (2C), 63.9, 14.9.

HRMS-ESI calculated for C₂₇H₂₂NO₅SCl₂ [M+H]⁺ 542.0596, found 542.0588.

3',4'-Dichloro-N-((4-(4-ethoxyphenoxy)phenyl)sulfonyl)-4-iodo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide 8C₂₇H₂₁NO₅SCl₂IMolecular Weight: 668.32 g.mol⁻¹

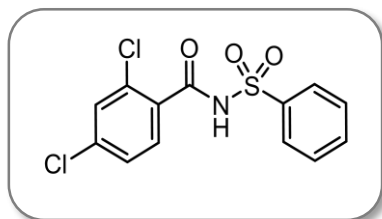
Yield: 67%

In a round bottom flask, palladium acetate (25 mg, 0.1 mmol) was added to a solution of 3'-4'-dichloro-N-((4-(4-ethoxyphenoxy)phenyl)sulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide (50 mg, 0.09 mmol) in MeOH (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. *N*-Iodosuccinimide (21 mg, 0.09 mmol) and trifluoroacetic acid (7 μL, 0.09 mmol) were added, the resulting mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. The reaction was diluted with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (8 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The gathered organic phases were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative chromatography using cyclohexane/EtOAc (8:2) and acetic acid (5%) as eluent to afford the desired product as a white powder (40 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 4H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), NH signal is missing.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 163.8, 156.4, 147.7, 140.9, 139.4, 139.1, 138.4, 133.3, 132.7, 131.1, 131.1, 130.6, 130.5, 128.6, 127.4, 126.1, 121.8, 116.5, 115.8, 91.3, 63.9, 14.9.

HRMS-ESI calculated for C₂₇H₂₁NO₅SCl₂I [M+H]⁺ 667.9562, found 667.9569.

2,4-Dichloro-*N*-(benzenesulfonyl)benzenecarboxamide 9 $C_{13}H_9Cl_2NO_3S$ Molecular Weight: 330.18 g.mol⁻¹

Yield: 52%

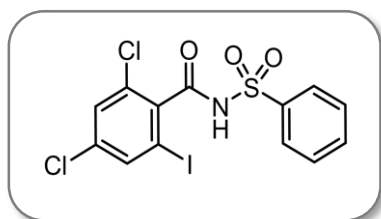
In a round bottom flask under N₂ were introduced respectively 2,4-dichlorobenzoic acid (1.0 g, 5.3 mmol), anhydrous THF (100 mL), DMF (4 drops) and oxalyl chloride (0.92 mL, 11.0 mmol). The reaction mixture was stirred 2 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, placed under nitrogen and diluted in dried toluene (7 mL). This solution was added via a syringe over 15 minutes to a mixture of benzenesulfonamide (0.99 g, 6.3 mmol), EtOAc (15 mL), Et₃N (1.5 mL, 13 mmol) and DMAP (6 mg, 0.05 mmol) placed under nitrogen. The mixture was stirred for 3 hours at 55 °C, cooled to room temperature and quenched with a 0.5 M aqueous HCl solution (60 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using DCM as eluent to give 2,4-dichloro-*N*-(benzene-sulfonyl)benzenecarboxamide as a white powder (0.90 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (bs, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 139.1, 138.1, 134.4, 132.4, 131.8, 130.5, 129.7, 129.1, 128.7 (2C), 128.1 (2C).

Data were consistent with literature values.¹⁴⁹

¹⁴⁹ Wang, Y.; Miller, R. L.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, 7 (5), 925–928.

2,4-Dichloro-6-iodo-*N*-(benzenesulfonyl)benzenecarboxamide 10 $C_{13}H_9Cl_2INO_3S$ Molecular Weight: 456.08 g.mol⁻¹

Yield: 37%

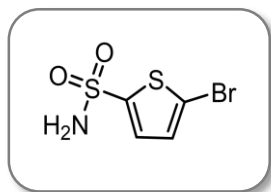
In a round bottom flask were introduced respectively *N*-(benzenesulfonyl)-2,4-dichlorobenzene-carboxamide (100 mg, 0.3 mmol), MeOH (4 mL), TFA (230 μ L, 3.0 mmol), NIS (81 mg, 0.4 mmol) and Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol). The reaction mixture was stirred 48 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (6 mL), filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/cyclohexane (10/90) as eluent to obtain 2,4-dichloro-6-iodo-*N*-(benzenesulfonyl)benzene-carboxamide as a white powder (50 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), NH signal is missing.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 137.6, 137.5, 137.4, 137.2, 134.5, 131.6, 129.5, 129.0 (2C), 128.8 (2C), 92.0.

IR (KBr) ν 3256, 1684, 1569, 1538, 1360, 1179.

HRMS-ESI calculated for C₁₃H₉NO₃SCl₂I [M+H]⁺ 455.8725, found 455.8728.

5-Bromothiophene-2-sulfonamide 11 $C_4H_4BrNO_2S_2$ Molecular Weight: 242.11 g.mol⁻¹

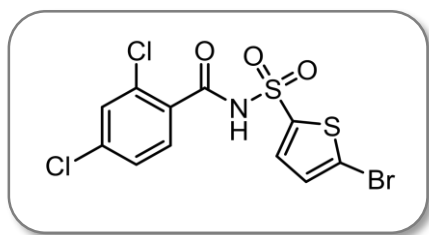
Yield: 59%

Sulfuryl chloride (0.32 mL, 3.9 mmol) was added dropwise to ice-cooled DMF (0.31 mL). The resulting mixture was held to 25 °C for 30 min. 2-Bromothiophene (489 mg, 3 mmol) was added and the mixture was heated at 95 °C for 1 h. The reaction mixture was allowed to reach room temperature. The resulting mixture was poured onto a mix of water/ice (10 mL). The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), washed with water (20 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was dissolved with THF (2 mL) at 0 °C and concentrated NH₄OH 28% (3 mL, 12 mmol) was added dropwise to the mixture. After 30 min of stirring at 0 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH = 2 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure and gave 5-bromothiophene-2-sulfonamide as a yellow powder (308 mg, 63%). The 5-bromothiophene-2-sulfonamide was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

Data were consistent with literature values.⁹¹

⁹¹ Yates, M. H.; Kallman, N. J.; Ley, C. P.; Wei, J. N. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (2), 255–262.

2,4-Dichloro-N-[(5-bromo-2-thienyl)sulfonyl]benzenecarboxamide 12 $C_{11}H_6BrCl_2NO_3S_2$ Molecular Weight: 415.10 g.mol⁻¹

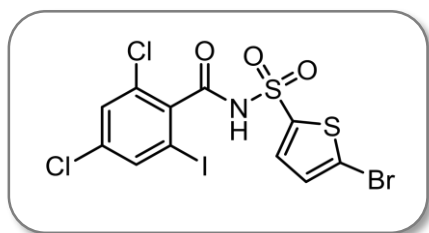
Yield: 59%

In a round bottom flask under N₂, were introduced respectively 2,4-dichlorobenzoic acid (270 mg, 1.4 mmol), anhydrous THF (30 mL), DMF (4 drops) and oxalyl chloride (470 μL, 5.6 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. In a round-bottom flask under N₂, were introduced respectively 5-bromothiophene-2-sulfonamide (300 mg, 1.2 mmol), EtOAc (10 mL), Et₃N (300 μL, 3.2 mmol) and DMAP (2 mg, 0.02 mmol). A solution of 2,4-dichlorobenzoyl chloride previously prepared in dry toluene (10 mL) was added via a syringe over 15 minutes. The mixture was stirred for 5 h at 55 °C under N₂, cooled to room temperature and quenched with a 0.5 M aqueous HCl solution (40 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography using DCM as eluent to give 2,4-dichloro-N-[(5-bromo-2-thienyl)-sulfonyl]benzenecarboxamide as a yellow powder (300 mg, 59%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 139.5, 138.56, 136.0, 132.5, 131.9, 130.7, 130.5, 129.33, 128.2, 123.3.

Data were consistent with literature values.⁹¹

2,4-Dichloro-6-iodo-N-[(5-bromo-2-thienyl)sulfonyl]benzenecarboxamide 13 $C_{11}H_5BrCl_2INO_3S_2$ Molecular Weight: 540.99 g.mol⁻¹

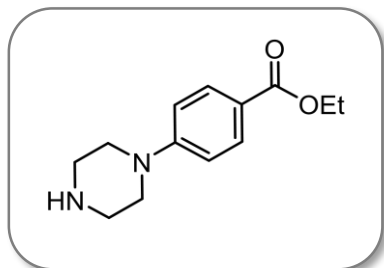
Yield: 47%

In a round bottom flask was introduced respectively 2,4-dichloro-N-[(5-bromo-2-thienyl)-sulfonyl]benzenecarboxamide (100 mg, 0.24 mmol), MeOH (5 mL) and Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.26 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature and acetic acid (14 μL, 0.24 mmol), NIS (54 mg, 0.24 mmol) and MeOH (1 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The resulting mixture was diluted with water (2 mL), quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (4 mL) and extracted with EtOAc (3 x 6 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by reverse phase gel chromatography using HCOOH/H₂O/CH₃CN as eluent (0.1/95/5 to 0.1/5/95) to afford 2,4-dichloro-6-iodo-N-[(5-bromo-2-thienyl)sulfonyl]benzenecarboxamide as a brown powder (62 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 137.9, 137.4, 137.4, 137.1, 136.3, 131.7, 130.7, 129.5, 123.3, 92.0.

HRMS-ESI calculated for C₁₁H₄NO₃S₂BrCl₂I [M-H]⁺ 537.7238, found 537.7242.

Ethyl 4-(piperazin-1-yl)benzoate 14 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ Molecular Weight: 234.30 g.mol⁻¹

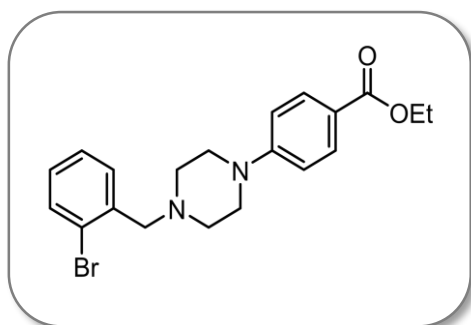
Yield: 62%

In a round bottom flask, were added piperazine (768 mg, 9 mmol), ethyl-4-fluorobenzoate (500 g, 3 mmol), K₂CO₃ (829 mg, 6 mmol) and DMSO (1.2 ml). The resulting mixture was stirred at 120 °C for 6 h and water was added (5 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layer was washed with water (5 x 20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the desired product (428 mg, 62 %) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 4H), 2.86 – 2.74 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), signal corresponding to the NH is missing.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.7, 154.4, 130.6 (2C), 118.1, 113.1 (2C), 59.8, 47.8 (2C), 45.4 (2C), 14.3.

Data were consistent with literature values.⁹³

Ethyl 4-(4-(2-bromobenzyl)piperazin-1-yl)benzoate 15 $C_{20}H_{23}BrN_2O_2$ Molecular Weight: 403.32 g.mol⁻¹

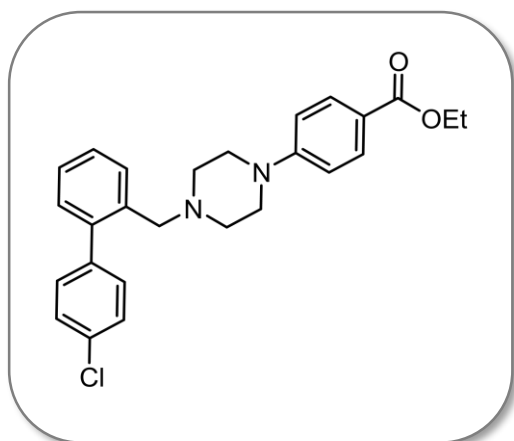
Yield: 74%

In a round bottom flask were added ethyl 4-(piperazin-1-yl)benzoate (428 mg, 1.83 mmol), 2-bromobenzyl bromide (457 mg, 1.83 mmol), DIPEA (0.41 ml) and acetonitrile (4 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The obtained precipitate was filtered to obtain ethyl 4-(4-(2-bromobenzyl)piperazin-1-yl)benzoate (738 mg, 82%) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 4H), 2.72 – 2.63 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 154.3, 137.4, 133.0, 131.3 (2C), 130.9, 128.7, 127.4, 124.8, 120.2, 113.8 (2C), 61.9, 60.5, 52.9 (2C), 47.8 (2C), 14.6.

Data were consistent with literature values.⁹³

Ethyl 4-(4-((4'-chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoate 16 $C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ Molecular Weight: 434.96 g.mol⁻¹

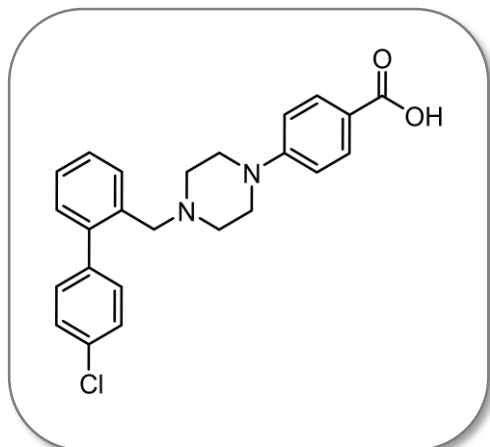
Yield: 81%

In a degassed solution of DME/H₂O (1:1, 3.2 mL), were introduced Pd(OAc)₂ (8.3 mg, 0.04 mmol) and PPh₃ (19.4 mg, 0.07 mmol). The solution was heated at 50 °C for 10 minutes. Ethyl 4-(4-(2-bromobenzyl)piperazin-1-yl)benzoate (300 mg, 0.74 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (175 mg, 1.11 mmol) and Na₂CO₃ (314 mg, 3 mmol) were added and the solution was heated to reflux for 16 h. The resulting mixture was filtered on celite and washed with ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic phase was washed with water (100 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: petroleum ether/ethyl acetate=8/2) to afford the desired product (260 mg, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 6H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 4H), 2.46 – 2.36 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 165.6, 153.8, 140.9, 139.7, 135.1, 131.9, 131.1 (2C), 130.6 (2C), 130.1, 129.9, 127.9 (2C), 127.5, 127.2, 118.4, 113.3 (2C), 59.9, 59.3, 52.0 (2C), 46.7 (2C), 14.3.

Data were consistent with literature values.⁹³

4-(4-((4'-Chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic acid 17 $C_{24}H_{23}ClN_2O_6$ Molecular Weight: 406.91 g.mol⁻¹

Yield: 74%

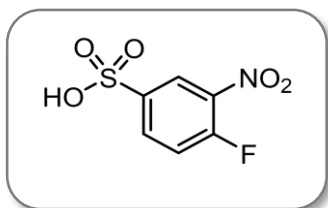
In a solution of dioxane/water (2.5:1, 6.95 mL) were added ethyl 4-(4-((4'-chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoate (260 mg, 0.6 mmol) and LiOH (43 g, 1.8 mmol). The resulting solution was stirred at 95 °C for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was treated with HCl 1M (2 mL), filtered to obtain 4-(4-((4'-Chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic acid (143 mg, 58%) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 5H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 4H), 2.50 – 2.44 (m, 4H), signal corresponding to the OH is missing.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.1, 152.3, 142.2, 138.4, 132.6, 131.7, 131.4 (2C), 130.9 (2C), 130.6, 129.4, 128.6 (2C), 128.3, 127.1, 120.6, 113.9 (2C), 55.6, 50.1 (2C), 43.7 (2C).

Data were consistent with literature values.¹⁵⁰

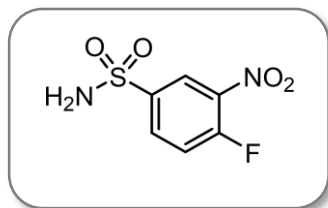
¹⁵⁰ Bruncko, M.; Oost, T. K.; Belli, B. A.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Kunzer, A.; Martineau, D.; McClellan, W. J.; Mitten, M.; Ng, S.-C.; et al. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 641–662.

4-Fluoro-3-nitrobenzenesulfonic acid 18 $C_6H_4FO_5S$ Molecular Weight: 221.16 g.mol⁻¹

A solution of 2-fluoronitrobenzene (1 g, 7.1 mmol) in chlorosulfonic acid (2.1 ml) was heated at 95 °C for 18 hours. The reaction mixture was allowed to reach room temperature. The resulting mixture was carefully poured onto a mix of water/ice (50 mL) in a 125 mL erlenmeyer flask cooled by ice. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated to give the desired product as a yellow powder. The 4-fluoro-3-nitrobenzenesulfonic acid was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 8.6, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), OH signal is missing.

Data were consistent with literature values.⁹³

4-Fluoro-3-nitrobenzenesulfonamide 19 $C_6H_5FN_2O_4S$ Molecular Weight: 220.17 g.mol⁻¹

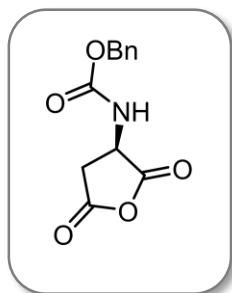
Yield: 86%

To a solution of 4-fluoro-3-nitrobenzenesulfonic acid (1.56 g, 7.1 mmol) in dry THF (40 mL) was added thionyl chloride (1 mL, 14.2 mmol). After 2 hours of reflux, the resulting mixture was concentrated in vacuo and used without further purification. The resulting 4-fluoro-3-nitrobenzene sulfonyl chloride was dissolved in THF/CH₂Cl₂ (1:1, 5 mL), cooled to -78 °C and treated carefully with concentrated ammonia solution (28% in water, 1.3 mL). The reaction mixture was maintained at -78 °C for 30 minutes. The cold mixture was poured into 5 M aq. HCl (3.5 ml), the layers separated, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml) and the combined organic phases were washed with HCl 4 M (50 mL), brine (50 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired product as a yellow powder (1.34 ,86%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (ddd, *J* = 8.8, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.7 (d, *J* = 267 Hz), 141.4 (d, *J* = 4 Hz), 137.1 (d, *J* = 9 Hz), 133.9 (d, *J* = 10 Hz), 124.5 (d, *J* = 2 Hz), 120.4 (d, *J* = 22 Hz).

Data were consistent with literature values.⁹³

Benzyl *N*-[(3*R*)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl]carbamate 20 $C_{12}H_{11}NO_5$ Molecular Weight: 249.22 g.mol⁻¹

Yield: 78%

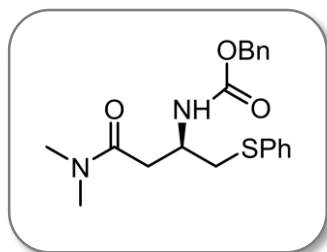
N-Cbz-aspartic acid (1 g, 3.7 mmol) was dissolved with acetic anhydride (100 mL) at 0 °C. After stirring for 5 minutes at 0 °C, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2 h. Then, the excess acetic anhydride was evaporated in vacuo to give benzyl *N*-[(3*R*)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl]carbamate as a white powder (725 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.79 – 4.66 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 18.4, 10.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18.4, 6.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.4, 169.9, 155.9, 136.4, 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 66.3, 50.5, 34.8.

Data were consistent with literature values.¹⁵¹

¹⁵¹ Diebold, R. B. et al. WO2012/017251A1. 2012.

Benzyl 4-(dimethylamino)-4-oxo-1-(phenylthio)butan-2-ylcarbamate 21C₂₀H₂₄N₂O₃SMolecular Weight: 372.48 g.mol⁻¹

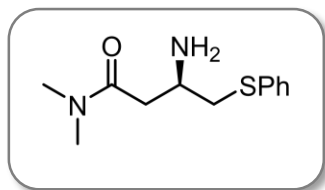
Yield: 74%

To a suspension of NaBH₄ (300 mg, 8 mmol) in dry THF (12 mL) was added benzyl *N*-[(3*R*)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl]carbamate (1 g, 4 mmol) in dry THF (12 mL) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach to room temperature, and stirred for 2 h. The resulting mixture was concentrated and treated with acetic anhydride (20 mL). After 16 h of stirring at room temperature, the resulting mixture was concentrated in vacuo and benzyl *N*-[(3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]carbamate was used without further purification. [¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.59 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.8, 8.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.8, 3.9 Hz, 1H)]. In a sealed tube, were introduced benzyl *N*-[(3*R*)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]carbamate (1.2 g, 4 mmol), THF (15 mL) and dimethyl amine (2N in THF, 4 mL). The solution was heated at 65 °C for 30 min. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. The crude reaction mixture was concentrated and benzyl 4-(dimethylamino)-1-hydroxy-4-oxobutan-2-ylcarbamate was used without any further purification. [¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 36.3 Hz, 6H), 2.78 – 2.64 (m, 2H)]. In a sealed tube were introduced benzyl 4-(dimethylamino)-1-hydroxy-4-oxobutan-2-ylcarbamate (1.7 g, 4 mmol), dry THF (30 mL), tributylphosphine (1.8 mL, 7.2 mmol) and diphenyldisulfide (1.57 g, 7.2 mmol). The sealed tube was heated to 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient of 0-50% ethyl acetate in cyclohexane to give benzyl 3-(dimethylamino)-3-oxo-1-((phenylsulfanyl)methyl)propylcarbamate as a colorless oil (210 mg, 43%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.04 (m, 10H), 6.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 6H), 2.50 (dd, *J* = 16.5, 5.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 169.9, 136.4, 135.5, 129.8 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 126.3, 50.5, 47.3, 41.3, 39.7, 37.8, 35.7.

Data were consistent with literature values.⁹³

(R)-3-Amino-N,N-dimethyl-4-(phenylthio)butanamide 22C₁₂H₁₈N₂OSMolecular Weight: 238.35 g·mol⁻¹

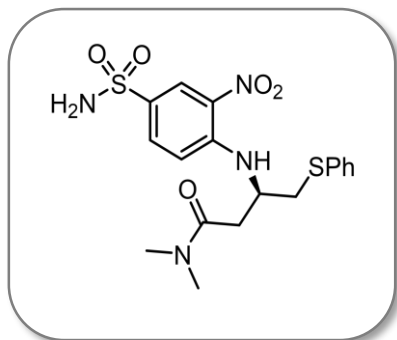
Yield: 87%

In round bottom flask, were introduced benzyl 3-(dimethylamino)-3-oxo-1-((phenylsulfanyl)methyl)propylcarbamate (6.2 g, 16.7 mmol) and hydrogen bromide (33% in AcOH, 80 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude residue was diluted with 1N HCl (100 mL), washed with diethyl ether (2 x 100 mL) and extracted with 1N HCl (2 x 50 mL). The combined aqueous layers were cooled to 0°C, adjusted to pH 12-14 with solid KOH and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give (R)-3-amino-N,N-dimethyl-4-(phenylthio)butanamide (3.4 g, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.45- 3.36 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 7H), 2.55 (dd, J = 16.2, 3.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 2.27 (bs, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 135.8, 129.6 (2C), 129.0 (2C), 126.3, 47.3, 41.3, 39.7, 37.1, 35.3.

Data were consistent with literature values.⁹³

(R)-N,N-Dimethyl-3-((2-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-4-(phenylthio)butanamide 23C₁₈H₂₂N₄O₅S₂Molecular Weight: 438.52 g.mol⁻¹

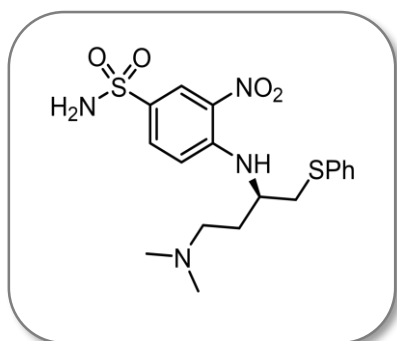
Yield: 99%

In a round bottom flask, were introduced (*R*)-3-amino-*N,N*-dimethyl-4-(phenylthio)butanamide (795 mg, 3.3 mmol), 4-fluoro-3-nitro-benzenesulfonamide (700 mg, 3.2 mmol), DIPEA (0.6 mL, 3.8 mmol) and DMF (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resulting mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were washed with water, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated in vacuo to give (*R*)-*N,N*-Dimethyl-3-((2-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-4-(phenylthio)butanamide as a yellow powder (1.46 g, 99%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.3, 2 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 7H), 7.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.02-2.87 (m, 4H), 2.82-2.72 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.6, 146.0, 135.3, 132.4, 130.2, 129.4, 129.0 (2C), 128.8 (2C), 126.1, 124.6, 115.7, 50.0, 36.8, 36.6, 35.8, 34.8.

Data were consistent with literature values.⁹³

(R)-4-((4-(Dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonamide 24C₁₈H₂₄N₄O₄S₂Molecular Weight: 424.53 g.mol⁻¹

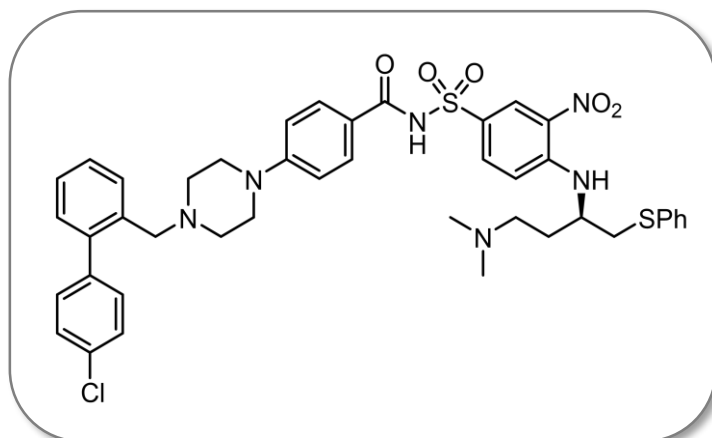
Yield: 66%

In a sealed tube, were introduced (*R*)-*N,N*-dimethyl-3-((2-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-4-(phenylthio)butanamide (678 mg, 1.55 mmol) and BH₃ (1M in THF, 20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 72 h. To the mixture were added CH₃OH (1 mL) and concentrated HCl (0.34 mL). The resulting mixture was heated at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and adjusted to pH 10 with NaHCO₃. The organic layers were extracted with EtOAc (3 x 100 mL), washed with water (50 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/MeOH (80/20) as eluent afforded (*R*)-4-((4-(dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonamide as a yellow powder (433 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.14 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), NH₂ signals are missing.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 134.9, 132.9, 131.2 (2C), 130.8, 129.3 (2C), 127.9, 127.5, 127.1, 114.7, 55.2, 51.3, 45.4 (2C), 38.4, 30.3.

Data were consistent with literature values.⁹³

(R)-4-(4-((4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-(dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamide 25C₄₂H₄₅ClN₆O₅S₂Molecular Weight: 813.43 g.mol⁻¹

Yield: 36%

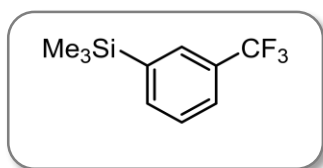
In a round bottom flask under N₂, were introduced respectively 4-(4-((4'-Chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic acid (470 mg, 1.15 mmol) in dry THF (20 mL), and a catalytic amount of DMF and oxalyl chloride (200 μL, 2.3 mmol). The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature under N₂. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain 4-(4-((4'-Chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl chloride. A round-bottom flask under N₂ was filled with (R)-4-((4-(dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrobenzene-sulfonamide (490 mg, 1.15 mmol), EtOAc (6 mL), Et₃N (410 μL, 2.9 mmol) and DMAP (49 mg, 0.4 mmol). A solution of 4-(4-((4'-Chlorobiphenyl-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl chloride in dry toluene (6 mL) was added to the mixture. After 16 h of stirring at 56 °C under N₂, the mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel using as eluent a gradient CH₂Cl₂/CH₃OH (100/0) to (80/20) to give (R)-4-(4-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-(dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamide as a yellow powder (340 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.98 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.43-2.36 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), NH signal is missing.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.3, 145.6, 140.9, 139.7, 135.2, 134.7, 133.3, 131.9, 131.1 (2C), 130.1, 129.9, 129.8, 129.7 (2C), 129.0 (3C), 129.0 (3C), 128.0 (3C), 127.5, 127.3, 126.2 (2C), 113.9, 113.2 (2C), 59.3, 53.8, 52.1 (2C), 50.4, 47.3 (2C), 42.4 (2C), 37.3, 28.6.

Data were consistent with literature values.¹⁵⁰

Trimethyl(3-trifluoromethylphenyl)silane 26

 $C_{10}H_{13}F_3Si$ Molecular Weight: 218.19 g.mol⁻¹

Yield: 34%

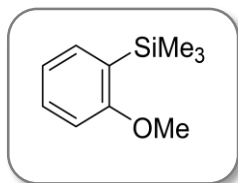
To a solution of 1-iodo-3-(trifluoromethyl)benzene (1.15 mL, 8 mmol) in dry THF (65 mL) at -78 °C was added dropwise n-BuLi (2.5 M in hexane; 6.4 mL, 16 mmol) over a period of 10 minutes. The solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, and TMSCl (2.8 mL, 16 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature. The solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: cyclohexane) afforded trimethyl(3-trifluoromethylphenyl)silane as a colorless oil (590 mg, 34%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.30 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 136.8 (q, J = 1.1 Hz), 130.0 (q, J = 31.5 Hz), 129.8 (q, J = 3.7 Hz), 128.1, 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.6 (q, J = 271 Hz), -1.16 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵²

¹⁵² Harper, M. J.; Emmett, E. J.; Bower, J. F.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12386–12389.

(2-Methoxyphenyl)trimethylsilane 27C₁₀H₁₆OSiMolecular Weight: 180.32 g.mol⁻¹

Yield: 40%

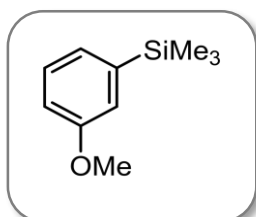
To a solution of 2-bromoanisole (561 mg, 3 mmol) in dry THF (15 mL) at -78 °C was added dropwise n-BuLi (2.5 M in hexane; 2.4 mL, 4.8 mmol) over a period of 10 minutes. The solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, and TMSCl (1 mL, 4.8 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature. The solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: pentane) gave (2-methoxyphenyl)trimethylsilane as a colorless oil (216 mg, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.31 (m, 2H), 6.95 (td, J = 7.2, 1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 135.1, 130.8, 128.0, 120.5, 109.6, 55.1, -0.8 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵³

¹⁵³ Möckel, R.; Hille, J.; Winterling, E.; Weidemüller, S.; Faber, T. M.; Hilt, G. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (2), 442–445.

(3-Methoxyphenyl)trimethylsilane 28C₁₀H₁₆O_{Si}Molecular Weight: 180.32 g.mol⁻¹

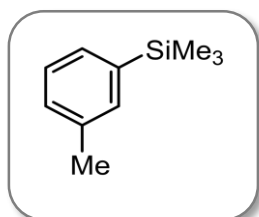
Yield: 84%

To a solution of 3-bromoanisole (935 mg, 5 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C was added dropwise n-BuLi (2.5 M in hexane; 3 mL, 7.5 mmol) over a period of 10 minutes. The solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, and TMSCl (1.3 mL, 7.5 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature. The solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: pentane) gave (3-methoxyphenyl)trimethylsilane as a colorless oil (716 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.2, 0.5 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.2, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 142.3, 129.1, 125.7, 119.1, 113.9, 55.2, -1.0 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵³

(3-Methylphenyl)trimethylsilane 29C₁₀H₁₆SiMolecular Weight: 164.32 g.mol⁻¹

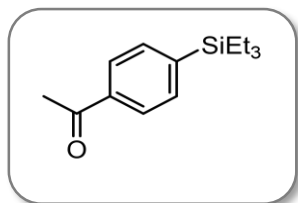
Yield: 47%

To a solution of 3-iodotoluene (935 mg, 5 mmol) in dry THF (25 mL) at -78 °C was added dropwise n-BuLi (2.5 M in hexane; 3 mL, 7.5 mmol) over a period of 10 minutes. The solution was stirred for 30 minutes at -78 °C, and TMSCl (1.3 mL, 7.5 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature. The solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: pentane) gave (3-methylphenyl)trimethylsilane as a pink oil (610 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.5, 137.2, 134.1, 130.5, 129.7, 127.8, 21.7, -1.0 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵²

1-(4-Triethylsilylphenyl)ethanone 30C₁₄H₂₂OSiMolecular Weight: 234.41 g.mol⁻¹

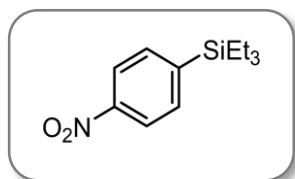
Yield: 11%

To a solution of 4-iodoacetophenone (2.1 g, 8.5 mmol), LiCl (1.44 g, 34 mmol) and Pd(OAc)₂ (45 mg, 0.2 mmol) in dry NMP (34 mL) under nitrogen, were added pyridine (1.72 mL, 21.3 mmol) and triethylsilane (3.67 mL, 21.3 mmol). After stirring 18 h at room temperature, the solution was quenched with water (30 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (98/2) as eluent afforded 1-(4-triethylsilylphenyl)ethanone a colorless oil (215 mg, 11%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 9H), 0.86 – 0.77 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.6, 144.6, 137.3, 134.5, 128.7, 128.4, 127.2, 26.7, 7.4 (3C), 3.3 (3C).

Data were consistent with literature values.¹¹²

Triethyl(4-nitrophenyl)silane 31 $C_{12}H_{19}NO_2Si$ Molecular Weight: 237.37 g.mol⁻¹

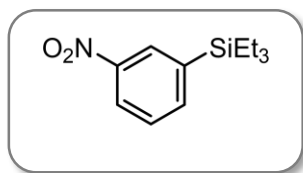
Yield: 51%

To a solution of 1-iodo-4-nitrobenzene (500 mg, 2 mmol), LiCl (170 mg, 8 mmol) and Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.8 mmol) in dry NMP (4 mL) under nitrogen, were added pyridine (0.2 mL, 5 mmol) and triethylsilane (0.4 mL, 5 mmol). After stirring 18 h at room temperature, the solution was quenched with water (5 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using petroleum ether as eluent afforded triethyl(4-nitrophenyl)silane as a yellow oil (244 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 0.99-0.92 (m, 9H), 0.87-0.79 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 147.3, 134.9 (2C), 122.1 (2C), 7.2 (3C), 3.0 (3C).

Data were consistent with literature values.¹¹³

Triethyl(3-nitrophenyl)silane 32 $C_{12}H_{19}NO_2Si$ Molecular Weight: 237.37 g.mol⁻¹

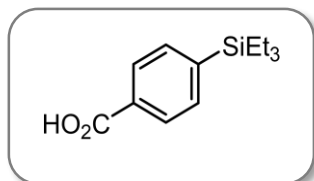
Yield: 19%

To a solution of 1-iodo-3-nitrobenzene (2.49 g, 10 mmol), LiCl (1.7 g, 40 mmol) and Pd(OAc)₂ (50 mg, 0.22 mmol) in dry NMP (30 mL) under nitrogen, were added pyridine (2 mL, 25 mmol) and triethylsilane (4 mL, 25 mmol). After stirring 18 h at room temperature, the solution was quenched with water (30 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (95/5) as eluent afforded triethyl(4-nitrophenyl)silane as a colorless oil (470 mg, 19%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 9H), 0.91 – 0.79 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 140.6, 140.4, 128.8, 128.7, 123.8, 7.4 (3C), 3.3 (3C).

HRMS/ESI under investigation.

4-Triethylsilylbenzoic acid 33 $C_{13}H_{20}O_2Si$ Molecular Weight: 236.39 g.mol⁻¹

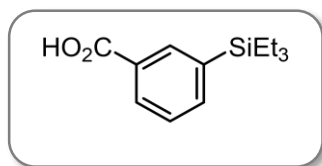
Yield: 29%

To a solution of 4-iodobenzoic acid (2.1 g, 8.5 mmol), LiCl (1.44 g, 32 mmol) and Pd(OAc)₂ (55 mg, 0.24 mmol) in dry NMP (34 mL) under nitrogen, were added pyridine (1.7 mL, 21.3 mmol) and triethylsilane (3.4 mL, 21.3 mmol). After stirring 18 h at room temperature, the solution was quenched with water (30 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (20/1) as eluent afforded 4-triethylsilylbenzoic acid as a colorless oil (583 mg, 29%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.01 – 0.91 (m, 9H), 0.87 – 0.77 (m, 6H), signal corresponding to the OH is missing.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 145.5, 134.4 (2C), 129.5, 129.1 (2C), 7.4 (3C), 3.3 (3C).

HRMS/ESI under investigation.

3-Triethylsilylbenzoic acid 34 $C_{13}H_{20}O_2Si$ Molecular Weight: 236.39 g.mol⁻¹

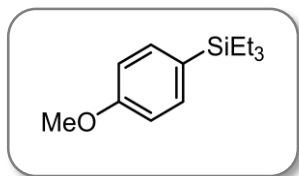
Yield: 25%

To a solution of 3-iodobenzoic acid (2.6 g, 10.5 mmol), LiCl (1.8 g, 42 mmol) and Pd(OAc)₂ (55 mg, 0.24 mmol) in dry NMP (32 mL) under nitrogen, were added pyridine (2.2 mL, 26.3 mmol) and triethylsilane (4.4 mL, 26.3 mmol). After stirring 18 h at room temperature, the solution was quenched with water (30 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (98/2) as eluent gave 3-triethylsilylbenzoic acid as a colorless oil (621 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.10 (dt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 9H), 0.89 – 0.79 (m, 6H), signal corresponding to the OH is missing.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 139.7, 138.4, 136.0, 130.7, 128.6, 127.9, 7.5 (3C), 3.4 (3C).

HRMS/ESI under investigation.

(4-Methoxyphenyl)triethylsilane 35 $C_{13}H_{22}OSi$ Molecular Weight: 222.4 g.mol⁻¹

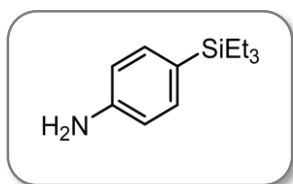
Yield: 70%

To a solution of Pd(t-Bu₃P)₂ (5 mg, 0.03 mmol), K₃PO₄ (637 mg, 9 mmol) and 4-iodoanisole (700 mg, 3 mmol) in dry NMP (6 mL) under nitrogen, triethylsilane (0.2 mL, 3.6 mmol) was added. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water (5 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, and column chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether) afforded (4-methoxyphenyl)triethylsilane as a colorless oil (470 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.00-0.93 (9H), 0.81-0.73 (6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 135.7 (2C), 128.3, 113.6 (2C), 55.1, 7.6 (3C), 3.6 (3C).

Data were consistent with literature values.¹¹¹

(4-Aminophenyl)triethylsilane 36 $C_{12}H_{21}NSi$ Molecular Weight: 207.39 g.mol⁻¹

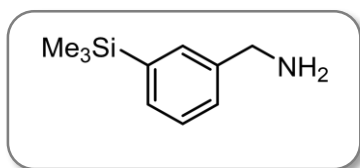
Yield: 64%

To a solution of Pd(t-Bu₃P)₂ (25.6 mg, 0.05 mmol), K₃PO₄ (318 mg, 15 mmol) and 4-iodoaniline (1.09 g, 5 mmol) in dry NMP (10 mL) under nitrogen, triethylsilane (0.8 mL, 18 mmol) was added. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, and column chromatography on silica gel (Eluent: petroleum ether/EtOAc = 9/1) afforded (4-amino-phenyl)triethylsilane as a brown oil (670 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (br s, 2H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.75 (d, J = 7.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.1, 135.6 (2C), 125.4, 114.7 (2C), 7.6 (3C), 3.7 (3C).

Data were consistent with literature values.¹¹⁵

3-(Trimethylsilyl)benzylamine 37C₁₀H₁₇NSiMolecular Weight: 179.34 g·mol⁻¹

Yield: 57%

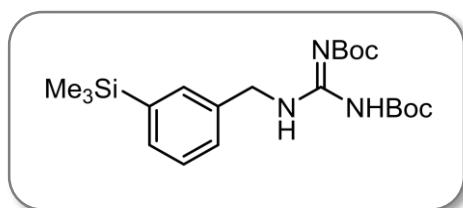
To a solution of 3-bromobenzylamine (1.69 mL, 13.4 mmol) in dry THF (65 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane; 16.1 mL, 40.3 mmol) over a period of 10 minutes. The pink solution was stirred for 1 h at -78 °C, and TMSCl (5.1 mL, 40.3 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The solution was quenched with NaOH (1 M, 50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 80/20) gave 3-(trimethylsilyl)benzylamine as a colorless oil (1.37 g, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.20 (bs, 2H), 0.27 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 141.0, 132.2, 132.1, 128.0, 127.8, 46.4, -1.1 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵⁴

¹⁵⁴ Vaidyanathan, G.; Shankar, S.; Zalutsky, M. R. *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12* (5), 786–797.

***tert*-Butyl (NE)-N-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-[(3-trimethylsilylphenyl)methylamino]methylene]-carbamate 38** $C_{21}H_{35}N_3O_4Si$ Molecular Weight: 421.61 g.mol⁻¹

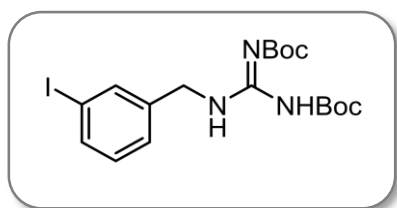
Yield: 71%

To a stirred solution of 3-(trimethylsilyl)benzylamine (1.1 g, 6.14 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added triethylamine (0.86 mL, 6.14 mmol). After 5 minutes of stirring, Bis-Boc-pyrazolocarboxamidine (2.29 g, 7.37 mmol) was added before leaving the reaction mixture to stir for 30 minutes. Upon completion, the excess solvent was removed in vacuo before re-dissolving in Et₂O (20 mL). The organic layer was washed with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: 95.5/0.5, cyclohexane/EtOAc) afforded *tert*-butyl (NE)-N-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-[(3-trimethylsilylphenyl)methylamino]methylene]carbamate as a colorless solid (1.84 g, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.54 (s, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dt, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 0.26 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 156.2, 153.3, 141.2, 136.6, 133.1, 132.7, 128.5, 128.2, 83.2, 79.5, 45.3, 28.4 (3C), 28.2 (3C), -1.0 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵³

tert-Butyl (NE)-N-[(tert-butoxycarbonylamino)-[(3-iodophenyl)methylamino]methylene]carbamate
39 $C_{18}H_{26}IN_3O_4Si$ Molecular Weight: 475.33 g.mol⁻¹

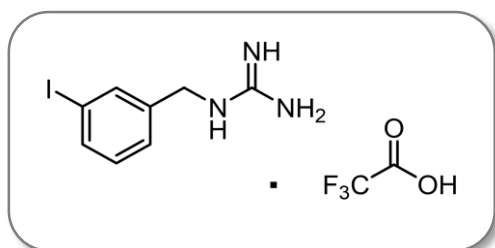
Yield: 40%

To a stirred solution of 3-iodobenzylamine (500 mg, 2.15 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added triethylamine (0.3 mL, 2.15 mmol). After 5 minutes of stirring, Bis-Boc-pyrazolocarboxamidine (415 g, 2.58 mmol) was added before leaving the reaction mixture to stir for 30 minutes. Upon completion, the excess solvent was removed in vacuo before re-dissolving in Et₂O (10 mL). The organic layer was washed with water (2 x 10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: 98/2 cyclohexane/EtOAc) afforded tert-butyl (NE)-N-[(tert-butoxycarbonylamino)-[(3-iodophenyl)-methylamino]methylene]carbamate as a colorless solid (400 mg, 40%).

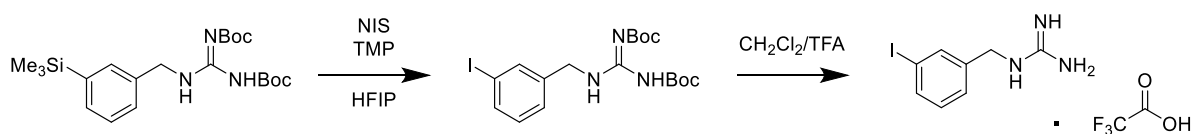
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.49 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 156.3, 153.3, 139.9, 137.0, 136.8, 130.5, 127.2, 94.7, 83.5, 79.6, 44.2, 28.4 (3C), 28.2 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁵³

1-[(3-iodophenyl)methyl]guanidine, trifluoroacetic salt 40C₁₀H₁₁F₃IN₃O₂Molecular Weight: 389.12 g.mol⁻¹

Yield: 57%

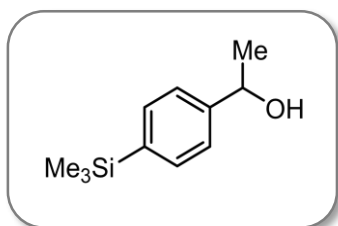


To a stirred solution of *tert*-butyl (NE)-N-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-[(3-trimethylsilylphenyl)methylamino]methylene]carbamate (200 mg, 0.47 mmol) in HFIP (0.7 mL) were added *N*-iodosuccimide (159 mg, 0.71 mmol) and TMP (8.4 μ L, 0.05 mmol). After 30 minutes stirring, the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by column chromatography cyclohexane/EtOAc 98/2 and give *tert*-butyl (NE)-N-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-[(3-iodophenyl)methylamino]methylene]carbamate as colorless solid (189 mg, 84%). [¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)]. To a solution of *tert*-butyl (NE)-N-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-[(3-iodophenyl)methylamino]methylene]carbamate (mg, mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL), TFA (0.7 mL) was added and stirred for 4 h at RT. The excess reagent and solvent were removed under vacuum to give 1-[(3-iodophenyl)methyl]guanidine as colorless solid (64 mg, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (bs, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 156.3, 153.3, 139.9, 137.0, 136.8, 130.5, 127.2, 94.7, 83.5, 79.6, 44.2.

Data were consistent with literature values.¹⁵³

1-(4-Trimethylsilylphenyl)ethanol 41 $C_{11}H_{18}OSi$ Molecular Weight: 194.35 g.mol⁻¹

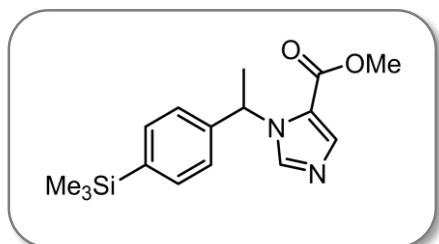
Yield: 88%

To a solution of 4-bromo- α -methylbenzyl alcohol in dry THF (1.69 mL, 13.4 mmol) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane; 16.1 mL, 40.3 mmol) over a period of 10 minutes. The resultant pink solution was stirred for 1 h at -78 °C, and TMSCl (5.1 mL, 40.3 mmol) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The organic layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification via column chromatography (Eluent: 95/5 cyclohexane/EtOAc) afforded 1-(4-trimethylsilylphenyl)ethanol as a colorless oil (1.9 g, 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.90 (qd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.27 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.5, 139.7, 133.7 (2C), 124.9 (2C), 70.5, 25.1, -1.0 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁴⁰

Methyl 3-[1-(4-trimethylsilylphenyl)ethyl]imidazole-4-carboxylate 42 $C_{16}H_{22}N_2O_2Si$ Molecular Weight: 302.45 g.mol⁻¹

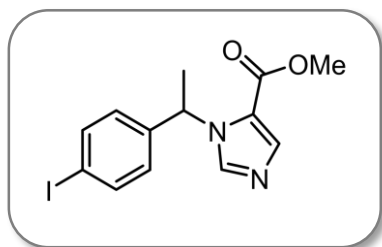
Yield: 47%

To a stirred solution of methyl 1H-imidazole-5-carboxylate (200 mg, 1.58 mmol) and triphenylphosphine (1.65 mg, 2.05 mmol) in dry THF (5 mL) was added a solution of 1-(4-trimethylsilylphenyl)-1-ethanol (340 mg, 1.75 mmol) in dry THF (5 mL) at -30 °C, dropwise under azote. Then, a solution of diethyl azodicarboxylate (331 mg, 1.89 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. The reaction mixture was warmed from -30 °C to 0 °C within 30 minutes. After no alcohol was detected by TLC, the solution was evaporated in vacuo. After removal of the solvents in vacuo, the residue was dissolved with diethyl ether (50 mL) and stirred for 10 min. The mixture was filtered through a pad of Celite® with diethyl ether. After the filtrate was concentrated in vacuo, the residue was purified by column chromatography on silica gel with cyclohexane:ethyl acetate, 7:3 to give methyl 3-[1-(4-trimethylsilylphenyl)ethyl]imidazole-4-carboxylate as a white powder (225 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.25 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 141.6, 140.5, 140.0, 138.3, 134.0 (2C), 125.7 (2C), 125.4, 55.4, 51.6, 22.3, -1.1 (3C).

Data were consistent with literature values.¹⁴⁰

Methyl 1-[1-(4-iodophenyl)ethyl]imidazole-2-carboxylate 43 $C_{13}H_{13}IN_2O_2$ Molecular Weight: 356.16 g.mol⁻¹

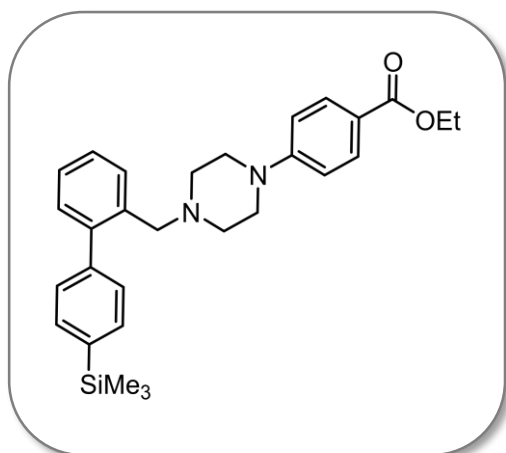
Yield: 61%

To a stirred solution of tert-butyl (NE)-N-[(tert-butoxycarbonylamino)-[(3-trimethylsilylphenyl)methyl-amino]methylene]carbamate (200 mg, 0.66 mmol) in HFIP (410 μ L) were added *N*-iodosuccimide (253 mg, 0.99 mmol) and TMP (111 μ L, 0.66 mmol). After 30 minutes of stirring at 50 °C, the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by column chromatography cyclohexane/EtOAc 6/4 and give methyl 1-[1-(4-iodophenyl)ethyl]imidazole-2-carboxylate as (189 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 140.4, 138.2 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 122.0, 94.0, 56.0, 52.7, 21.9.

Data were consistent with literature values.¹⁴⁰

Ethyl 4-[4-[[2-(4-trimethylsilylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzoate 44C₂₉H₃₆ClN₂O₂SiMolecular Weight: 472.70 g.mol⁻¹

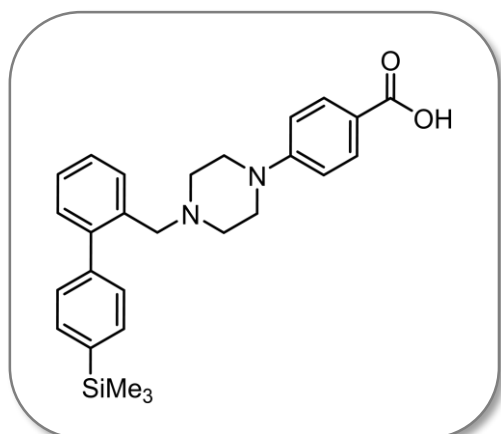
Yield: 78%

In a degassed solution of DME/H₂O (1:1, 7 mL/7 mL), were introduced Pd(OAc)₂ (38 mg, 0.17 mmol) and PPh₃ (88 mg, 0.34 mmol). The solution was heated at 50°C for 10 minutes. Ethyl 4-(4-(2-bromobenzyl)piperazin-1-yl)benzoate (1.35 g, 3.35 mmol), 4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (975 mg, 5.03 mmol) and Na₂CO₃ (1.42 g, 13.4 mmol) were added to the solution and heated to reflux for 16 h. The resulting mixture was filtered on celite and washed with ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic phase was washed with water (100 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate=9/1) to afford the desired product ethyl 4-[4-[[2-(4-trimethylsilylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzoate as a yellowish oil (1.15 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 6H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 4H), 2.46 – 2.36 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 153.1, 141.9, 141.4, 138.2, 135.2, 132.9 (2C), 130.7 (2C), 130.0, 129.6, 128.7 (2C), 127.3, 127.0, 122.6, 113.4 (2C), 59.7, 59.2, 52.2 (2C), 47.2 (2C), 14.5, -1.0 (3C).

HRMS/ESI under investigation.

4-[4-[[2-(4-Trimethylsilylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzoic acid 45 $C_{27}H_{32}N_2O_2Si$ Molecular Weight: 444.65 g.mol⁻¹

Yield: 74%

In a solution of dioxane/water (2.5:1, 23.1/9.3 mL) were added ethyl 4-[4-[[2-(4-trimethylsilylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzoate (1.3 g, 2.7 mmol) and LiOH (938 mg, 40.5 mmol). The solution was stirred at 95 °C for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was treated with HCl 1M (20 mL) and filtered to obtain 4-[4-[[2-(4-trimethylsilylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzoic acid as a white powder (1.2 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.7 (s, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 5H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 4H), 2.93 – 2.70 (m, 2H), 0.27 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.6, 153.1, 141.9, 141.4, 138.2, 135.2, 132.9 (2C), 130.7 (2C), 130.0, 129.6, 128.7 (2C), 127.3, 127.0, 122.6, 113.4 (2C), 59.2, 52.2 (2C), 47.2 (2C), -1.0 (3C).

HRMS/ESI under investigation.

Bibliographie

- (1) Röntgen, W. C. Ueber Eine Neue Art von Strahlen. *Ann. Phys.* **1898**, *300* (1), 12–16.
- (2) Becquerel, H. Sur Les Radiations Invisibles Émises Par Les Corps Phosphorescents. *C.R. Acad. Sci.* **1896**, *122*, 420–421.
- (3) Curie, I.; Joliot, F. Un Nouveau Type de Radioactivité. *C.R. Acad. Sci.* **1934**, *198*, 254–256.
- (4) Smith, J. M.; Jones, B.; Jones, A. W.; Bylund, D. B. Alpha-1 Adrenergic Receptor Binding in Aortas from Rat and Dog : Comparison of [3H] Prazosin and Beta-Iodo-[125I]-4-Hydroxyphenyl-Ethyl-Aminomethyl-Tetralone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *241* (3), 875–881.
- (5) Maguire, J. J.; Kuc, R. E.; Davenport, A. P. Radioligand Binding Assays and Their Analysis. In *Receptor Binding Techniques. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*; Davenport, A., Ed.; Humana Press, Totowa, NJ, 2012; Vol. 897, pp 31–77. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-909-9_3.
- (6) Snodgrass, R. S. Use of 3H-Muscimol for GABA Receptor Studies. *Nature* **1978**, *273*, 392–394.
- (7) Richardson, B. The Serotonin Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10* (9), 381. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90014-x](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90014-x).
- (8) L'Annunziata, M. F. Radiation Physics and Radionuclide Decay. *Handb. Radioact. Anal.* **2013**, 1–162. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384873-4.00001-3>.
- (9) Johnström, P.; Bird, J. L.; Davenport, A. P. Quantitative Phosphor Imaging Autoradiography of Radioligands for Positron Emission Tomography. In *Receptor Binding Techniques. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*; 2012; Vol. 897, pp 205–220. <https://doi.org/10.1006/cbir.1999.0444>.
- (10) D'Argy, R.; Sundwall, A. Quantitative Whole-Body Radioluminography - Future Strategy for Balance and Tissue Distribution Studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2000**, *31* (2 II), 57–62. <https://doi.org/10.1006/rtph.2000.1387>.
- (11) Nichols, D. E.; Frescas, S. P.; Chemel, B. R.; Rehder, K. S.; Zhong, D.; Lewin, A. H. High Specific Activity Tritium-Labeled N-(2-Methoxybenzyl)-2,5-Dimethoxy-4-Iodophenethylamine (INBMeO): A High-Affinity 5-HT_{2A} Receptor-Selective Agonist Radioligand. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (11), 6116–6123. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.04.050>.
- (12) Jungerman, J. A.; Lagunas-Solar, M. C. Cyclotron Production of High-Purity Iodine-123 for Medical Applications. *J. Radioanal. Chem* **1981**, *65* (1), 31–45.
- (13) Hupf, H. B.; Eldridge, J. S.; Beaver, J. E. Production of Iodine-123 for Medical Applications. *Int. J.*

- Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *19* (4), 345–351. [https://doi.org/10.1016/0020-708x\(68\)90178-6](https://doi.org/10.1016/0020-708x(68)90178-6).
- (14) Braghirolli, A. M. S.; Waissmann, W.; Da Silva, J. B.; Dos Santos, G. R. Production of Iodine-124 and Its Applications in Nuclear Medicine. *Appl. Radiat. Isot.* **2014**, *90*, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.026>.
- (15) IUPAC-OB, Compendium of Analytical Nomenclature, Definitive Rules (OrangeBook), Analytical Chemistry Division International Union of Pure and Applied Chemistry; 1997.
- (16) De Goeij, J. J. M.; Bonardi, M. L. How Do We Define the Concepts Specific Activity, Radioactive Concentration, Carrier, Carrier-Free and No-Carrier-Added? *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2005**, *263* (1), 13–18. <https://doi.org/10.1007/s10967-005-0004-6>.
- (17) Coenen, H. H.; Gee, A. D.; Adam, M.; Antoni, G.; Cutler, C. S.; Fujibayashi, Y.; Min, J.; Mach, R. H.; Mindt, T. L.; Pike, V. W.; et al. Consensus Nomenclature Rules for Radiopharmaceutical Chemistry — Setting the Record Straight. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *55*, v–xi. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.09.004>.
- (18) Seevers, R. H.; Counsell, R. E. Radioiodination Techniques for Small Organic Molecules. *Chem. Rev* **1982**, *82*, 575–590.
- (19) Coenen, H. H.; Mertens, J.; Mazieère, B.; Bläuenstein, P.; Emond, P.; Frangin, Y.; Guilloteau, D.; Gysemans, M.; Holschbach, M.; Loc'h, C.; et al. *Radioiodination Reactions for Radio Pharmaceuticals: Compendium for Effective Synthesis Strategies*; 2006.
- (20) Wager, K. M.; Jones, G. B. Radio-Iodination Methods for the Production of SPECT Imaging Agents. *Curr. Radiopharm.* **2010**, *3* (1), 37–45. <https://doi.org/10.2174/1874471011003010037>.
- (21) Hawkins, L.; Elliott, A.; Shields, R.; Herman, K.; Horton, P.; Little, W.; Umbers, C. A Rapid Quantitative Method for the Preparation of ¹²³I-Iodo-Hippuric Acid. *Eur. J. Nucl. Med.* **1982**, *7*, 58–61. <https://doi.org/10.1201/9781420075250>.
- (22) Rafii, H.; Chalon, S.; Ombetta, J. E.; Frangin, Y.; Garreau, L.; Dognon, A. M.; Lena, I.; Bodard, S.; Vilar, M. P.; Besnard, J. C.; et al. Synthesis and Characterization of [¹²⁵I]N-(2-Aminoethyl)-4-Iodobenzamide as a Selective Monoamine Oxidase B Inhibitor. *Nucl. Med. Biol.* **1995**, *22* (5), 617–623. [https://doi.org/10.1016/0969-8051\(94\)00144-9](https://doi.org/10.1016/0969-8051(94)00144-9).
- (23) Coenen, H. H.; Moerlein, S. M.; Stoecklin, G. No-Carrier-Free Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens. *Radiochim. Acta* **1983**, *34* (1–2), 47–68.

- (24) Sloan, N. L.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. A One-Pot Radioiodination of Aryl Amines via Stable Diazonium Salts: Preparation of ^{125}I -Imaging Agents. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (80), 11008–11011. <https://doi.org/10.1039/C7CC06211G>.
- (25) de Paulis, T.; Smith, H. E.; Janowsky, A.; Kessler, R. M.; Clanton, J. A. (S)-N-[(1-Ethyl-2-Pyrrolidinyl)methyl]-5-[^{125}I]iodo-2-Methoxy Benzamide Hydrochloride, a New Selective Radioligand for Dopamine D-2 Receptors. *J. Med. Chem.* **1988**, 31 (10), 2027–2033. <https://doi.org/10.1021/jm00118a031>.
- (26) Chun, J. H.; Telu, S.; Lu, S.; Pike, V. W. Radiofluorination of Diaryliodonium Tosylates under Aqueous-Organic and Cryptand-Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (31), 5094–5099. <https://doi.org/10.1039/c3ob40742j>.
- (27) DiMagno, S. G.; Hu, B. WO2015147950A2. Radioiodinated Compounds, 2015.
- (28) DiMagno, S. G.; Hu, B. WO2016201128A1. Guanidinium Compounds, 2016.
- (29) Guérard, F.; Lee, Y. S.; Baidoo, K.; Gestin, J. F.; Brechbiel, M. W. Unexpected Behavior of the Heaviest Halogen Astatine in the Nucleophilic Substitution of Aryliodonium Salts. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22 (35), 12332–12339. <https://doi.org/10.1002/chem.201600922>.
- (30) Guerard, F.; Gestin, J. F.; Brechbiel, M. W.; Lee, Y. S. WO2017089492A1. Method for Synthesizing Iodo- or Astatoarenes Using Diaryliodonium Salts, 2017.
- (31) Angelini, G.; Speranza, M.; A.P., W.; Shiue, C.-Y.; Fowler, J. S.; Watanabe, M. New Developments in the Synthesis of No-Carrier-Added (Nca) ^{18}F -Labeled Aryl Fluorides Using the Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction. *J. Label Compd. Radiopharm.* **1984**, 27, 1223–1226.
- (32) Haka, M. S.; Kilbourn, M. R.; Watkins, L. G.; Toorongian, S. A. Aryltrimethylammonium Trifluoromethanesulfonates as Precursors to Aryl [^{18}F]Fluorides Improved Synthesis of [^{18}F]GBR-13119. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1989**, 27 (7), 823–833.
- (33) Coenen, H. H. Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions. In: Schubiger P.A., Lehmann L., Friebe M. (Eds) PET Chemistry. *Ernst Schering Res. Found. Workshop* **2007**, 64, 15–50.
- (34) Moore, P. W.; Hooker, J. P.; Zavras, A.; Khairallah, G. N.; Krenske, E. H.; Bernhardt, P. V.; Quach, G.; Moore, E. G.; O'Hair, R. A. J.; Williams, C. M. Hydroxyl Radicals via Collision-Induced Dissociation of Trimethylammonium Benzyl Alcohols. *Aust. J. Chem.* **2017**, 70 (4), 397–406. <https://doi.org/10.1071/CH16602>.

- (35) Zea-ponce, Y.; Laruelle, M. Synthesis of [¹²³I]IBZM : A Reliable Procedure for Routine Clinical Studies. *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26*, 661–665.
- (36) Gilliland, D. L.; Basmadjian, G. P.; Marchand, A. P.; Hinkle, G. H.; Earlywine, A.; Ice, R. D.; Campus, O. C.; Oty, O. Iodine Labelled Radiopharmaceuticals From Arylthallium Bis(Trisfluoroacetate) Intermediates. *J. Radioanal. Chem* **1981**, *65* (1–2), 107–113.
- (37) Ali, H.; van Lier, J. E. Synthesis of Radiopharmaceuticals via Organotin Intermediates. *Synthesis* **1996**, *4*, 423–445.
- (38) Moerlein, S. M.; Mathis, C. A.; Yano, Y. Comparative Evaluation of Electrophilic Aromatic Iododemallation Techniques for Labeling Radiopharmaceuticals with Iodine-122. *Appl. Radiat. Isot. Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A* **1987**, *38* (2), 85–90.
- (39) Moerlein, S. M.; Coenen, H. H. Regiospecific No-Carrier-Added Radiobromination and Radioiodination of Aryltrimethyl Group IVb Organometallics. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, *5*, 1941–1947.
- (40) Vaidyanathan, G.; Zalustsky, M. R. The Radiopharmaceutical Chemistry of the Radioisotopes of Iodine. In *Radiopharmaceutical Chemistry*; Lewis, J., Windhorst, A., Zeglis, B., Eds.; Springer, Cham, 2019; pp 391–408. <https://doi.org/10.1007/7657-2012-41>.
- (41) Spivey, A. C.; Tseng, C. C. A Method for Parallel Solid-Phase Synthesis of Iodinated Analogues of the Cannabinoid Receptor Type I (CB1) Inverse Agonist Rimonabant. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4760–4763. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381296-4.00027-0>.
- (42) Wilbur, D. S.; Anderson, K. W.; Stone, W. E.; O'Brien, H. A. Radiohalogenation of Non Activated Aromatic Compounds via Aryltrimethylsilyl Intermediates. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1982**, *19* (10), 1171–1188. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580191008>.
- (43) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. No-Carrier-Added Synthesis of Meta-[¹³¹I]Iodobenzylguanidine. *Appl. Radiot. Isot.* **1993**, *44* (3), 621–628.
- (44) Kabalka, G. W.; Kunda, S. A.; Kompally, M. Synthesis of Iodine-125 Labeled Aryl and Vinyl Iodides. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1982**, *19* (6), 795–799.
- (45) Srivastava, P. C.; Knapp, F. F.; Kabalka, G. W.; Kunda, S. A. Facile-Radioiododemallation Reactions for the Convenient Preparation of Radioiodinated Compounds. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (4), 355–364. <https://doi.org/10.1080/00397918508063810>.
- (46) Kabalka, G. W.; Gooch, E. E.; Sastry, K. A. R. Rapid and Mild Syntheses of Radioiodine-Labeled

- Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* **1981**, *22* (10), 908–912.
- (47) Kabalka, G. W.; Akula, M. R.; Zhang, J. Synthesis of Radioiodinated Aryl Iodides via Boronate Precursors. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29* (8), 841–843. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(02\)00344-X](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(02)00344-X).
- (48) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. A Facile Synthesis of Aryl Iodides via Potassium Aryltrifluoroborates. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (2), 343–345. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.10.149>.
- (49) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. A Facile Synthesis of Radioiodinated Alkynyl Iodides Using Potassium Alkynyltrifluoroborates. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, *48* (5), 359–362. <https://doi.org/10.1002/jlcr.931>.
- (50) Kabalka, G. W.; Tang, G.; Mereddy, A. R. No-Carrier-Added Radiohalogenations Utilizing Organoborates. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50* (5–6), 446–447. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1186>.
- (51) Kabalka, G. W.; Yao, M. L. No-Carrier-Added Radiohalogenations Utilizing Organoboranes: The Synthesis of Iodine-123 Labeled Curcumin. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694* (11), 1638–1641. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.11.040>.
- (52) Cant, A. A.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. Nickel-Catalysed Aromatic Finkelstein Reaction of Aryl and Heteroaryl Bromides. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (33), 3993–3995. <https://doi.org/10.1039/c2cc30956d>.
- (53) Cant, A. A.; Champion, S.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. Nickel-Mediated Radioiodination of Aryl and Heteroaryl Bromides: Rapid Synthesis of Tracers for SPECT Imaging. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (30), 7829–7832. <https://doi.org/10.1002/anie.201302800>.
- (54) Tredwell, M.; Preshlock, S. M.; Taylor, N. J.; Gruber, S.; Huiban, M.; Passchier, J.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V. A General Copper-Mediated Nucleophilic ¹⁸F Fluorination of Arenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (30), 7751–7755. <https://doi.org/10.1002/anie.201404436>.
- (55) Wilson, T. C.; McSweeney, G.; Preshlock, S.; Verhoog, S.; Tredwell, M.; Cailly, T.; Gouverneur, V. Radiosynthesis of SPECT Tracers via a Copper Mediated ¹²³I Iodination of (Hetero)Aryl Boron Reagents. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (90), 13277–13280. <https://doi.org/10.1039/C6CC07417K>.
- (56) Zhang, P.; Zhuang, R.; Guo, Z.; Su, X.; Chen, X.; Zhang, X. A Highly Efficient Copper-Mediated Radioiodination Approach Using Aryl Boronic Acids. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (47), 16783–

16786. <https://doi.org/10.1002/chem.201604105>.
- (57) Webster, S.; O'Rourke, K. M.; Fletcher, C.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A.; Lee, A. L. Rapid Iododeboronation with and without Gold Catalysis: Application to Radiolabelling of Arenes. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (4), 937–943. <https://doi.org/10.1002/chem.201704534>.
- (58) Molloy, J. J.; O'Rourke, K. M.; Frias, C. P.; Sloan, N. L.; West, M. J.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A.; Watson, A. J. B. Mechanism of Cu-Catalyzed Aryl Boronic Acid Halodeboronation Using Electrophilic Halogen: Development of a Base-Catalyzed Iododeboronation for Radiolabeling Applications. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2488–2492. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00942>.
- (59) Bergman, R. G. C-H Activation. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *446*, 391–393. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(99\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(99)80005-2).
- (60) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K.; Lilly, E.; Zeneca, A. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- (61) Lapointe, D.; Fagnou, K. Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (11), 1118–1126. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.1118>.
- (62) Godula, K.; Sames, D. C–H Bond Functionalization in Functionalization Complex Organic Synthesis. *Science*. **2006**, *312*, 67–73.
- (63) Hartwig, J. F. Carbon-Heteroatom Bond Formation Catalysed by Organometallic Complexes. *Nature* **2008**, *455* (7211), 314–322. <https://doi.org/10.1038/nature07369>.
- (64) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. C-H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8960–9009. <https://doi.org/10.1002/anie.201201666>.
- (65) Zhang, F.; Spring, D. R. Arene C-H Functionalisation Using a Removable/Modifiable or a Traceless Directing Group Strategy. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (20), 6906–6919. <https://doi.org/10.1039/c4cs00137k>.
- (66) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (1), 174–238. <https://doi.org/10.1021/cr0509760>.
- (67) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. Direct Transition Metal-Catalyzed Functionalization of Heteroaromatic Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (7), 1173–1193.

- <https://doi.org/10.1039/b606984n>.
- (68) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F.; Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M.; Barton, D. H. R.; Doller, D.; et al. Towards Mild Metal-Catalyzed C–H Bond Activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (9), 4740. <https://doi.org/10.1039/c1cs15083a>.
- (69) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. The Medicinal Chemist's Toolbox for Late Stage Functionalization of Drug-like Molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (3), 546–576. <https://doi.org/10.1039/c5cs00628g>.
- (70) Lockley, W. J. S.; Heys, J. R. Metal-Catalysed Hydrogen Isotope Exchange Labelling: A Brief Overview. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53* (11–12), 635–644. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1851>.
- (71) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. C–H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (12), 3022–3047. <https://doi.org/10.1002/anie.201708903>.
- (72) Yang, H.; Dormer, P. G.; Rivera, N. R.; Hoover, A. J. Palladium(II)-Mediated C–H Tritiation of Complex Pharmaceuticals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (7), 1883–1887. <https://doi.org/10.1002/anie.201711364>.
- (73) Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. Modern Transition-Metal-Catalyzed Carbon–Halogen Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (14), 8003–8104. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00089>.
- (74) Liu, W.; Huang, X.; Placzek, M. S.; Krska, S. W.; McQuade, P.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. Site-Selective ¹⁸F Fluorination of Unactivated C–H Bonds Mediated by a Manganese Porphyrin. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (5), 1168–1172. <https://doi.org/10.1039/c7sc04545j>.
- (75) McMurtrey, K. B.; Racowski, J. M.; Sanford, M. S. Pd-Catalyzed C–H Fluorination with Nucleophilic Fluoride. *Org. Lett.* **2012**, *14* (16), 4094–4097. <https://doi.org/10.1021/ol301739f>.
- (76) Lee, S. J.; Brooks, A. F.; Ichiishi, N.; Makaravage, K. J.; Mossine, A. V.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. C–H ¹⁸F-Fluorination of 8-Methylquinolines with Ag[¹⁸F]F. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (20), 2976–2979. <https://doi.org/10.1039/c9cc00641a>.
- (77) Lee, S. J.; Makaravage, K. J.; Brooks, A. F.; Scott, P. J. H.; Sanford, M. S. Copper-Mediated Aminoquinoline-Directed Radiofluorination of Aromatic C–H Bonds with K¹⁸F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (10), 3119–3122. <https://doi.org/10.1002/anie.201812701>.

- (78) Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. Copper-Catalyzed, Directing Group-Assisted Fluorination of Arene and Heteroarene C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9342–9345. <https://doi.org/10.1021/ja4047125>.
- (79) Dubost, E.; Fossey, C.; Cailly, T.; Rault, S.; Fabis, F. Selective Ortho-Bromination of Substituted Benzaldoximes Using Pd-Catalyzed C-H Activation: Application to the Synthesis of Substituted 2-Bromobenzaldehydes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6414–6420. <https://doi.org/10.1021/jo200853j>.
- (80) Péron, F.; Fossey, C.; Cailly, T.; Fabis, F. N-Tosylcarboxamide as a Transformable Directing Group for Pd-Catalyzed C-H Ortho-Arylation. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1827–1829. <https://doi.org/10.1021/ol3004244>.
- (81) Péron, F.; Fossey, C.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Cailly, T.; Fabis, F. Room-Temperature Ortho-Alkoxylation and -Halogenation of N-Tosylbenzamides by Using Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (24), 7507–7513. <https://doi.org/10.1002/chem.201303923>.
- (82) Mei, T. S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J. Q. PdII-Catalyzed Monoselective Ortho Halogenation of C-H Bonds Assisted by Counter Cations: A Complementary Method to Directed Ortho Lithiation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (28), 5215–5219. <https://doi.org/10.1002/anie.200705613>.
- (83) Mei, T. S.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. Expedient Drug Synthesis and Diversification via Ortho-C-H Iodination Using Recyclable PdI₂ as the Precatalyst. *Org. Lett.* **2010**, *12* (14), 3140–3143. <https://doi.org/10.1021/ol1010483>.
- (84) Li, J. J.; Giri, R.; Yu, J. Q. Remote C-H Bond Functionalization Reveals the Distance-Dependent Isotope Effect. *Tetrahedron* **2008**, *64* (29), 6979–6987. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.026>.
- (85) Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Barbey, P.; Chollet, C.; Bouillon, J.-P.; Manrique, A.; Pieters, G.; Fabis, F.; et al. Palladium-Mediated Site-Selective C–H Radio-Iodination. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6302–6305. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02819>.
- (86) Rega, M. F.; Wu, B.; Wei, J.; Zhang, Z.; Cellitti, J. F.; Pellicchia, M. SAR by Interligand Nuclear Overhauser Effects (ILOEs) Based Discovery of Acylsulfonamide Compounds Active against Bcl-x L and Mcl-1. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6000–6013. <https://doi.org/10.1021/jm200826s>.
- (87) Lobb, K. L.; Hipkind, P. A.; Aikins, J. A.; Alvarez, E.; Cheung, Y.-Y.; Considine, E. L.; De Dios, A.; Durst, G. L.; Ferritto, R.; Grossman, C. S.; et al. Acyl Sulfonamide Anti-Proliferatives: Benzene

- Substituent Structure-Activity Relationships for a Novel Class of Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5367–5380. <https://doi.org/10.1021/jm030594r>.
- (88) Corbett, T. H.; White, K.; Polin, L.; Kushner, J.; Paluch, J.; Shih, C.; Grossman, C. S. Discovery and Preclinical Antitumor Efficacy Evaluations of LY32262 and LY33169. *Invest. New Drugs* **2003**, *21*, 33–45.
- (89) De Dios, A. et al. Thiopene- and Thiazolesulfonamides as Antineoplastics Agents, WO03035629A1. *PCT Int. Appl.* **2003**.
- (90) Mader, M. M.; Shih, C.; Considine, E.; De Dios, A.; Grossman, C. S.; Hipskind, P. A.; Lin, H.-S.; Lobb, K. L.; Lopez, B.; Lopez, J. E.; et al. Acyl Sulfonamide Anti-Proliferatives. Part 2: Activity of Heterocyclic Sulfonamide Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 617–620. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.11.041>.
- (91) Yates, M. H.; Kallman, N. J.; Ley, C. P.; Wei, J. N. Development of an Acyl Sulfonamide Anti-Proliferative Agent, LY573636. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (2), 255–262. <https://doi.org/10.1021/op800210x>.
- (92) Bruncko, M.; Oost, T. K.; Belli, B. A.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Kunzer, A.; Martineau, D.; McClellan, W. J.; Mitten, M.; Ng, S.-C.; et al. Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors of Bcl-2 and Bcl-XL. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 641–662. <https://doi.org/10.1021/jm061152t>.
- (93) Wendt, M. D.; Shen, W.; Kunzer, A.; McClellan, W. J.; Bruncko, M.; Oost, T. K.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Zhang, H.; Nimmer, P. M.; et al. Discovery and Structure–Activity Relationship of Antagonists of B-Cell Lymphoma 2 Family Proteins with Chemopotential Activity in Vitro and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 1165–1181. <https://doi.org/10.1021/JM050754U>.
- (94) Oltersdorf, T.; Elmore, S. W.; Shoemaker, A. R.; Armstrong, R. C.; Augeri, D. J.; Belli, B. A.; Bruncko, M.; Deckwerth, T. L.; Dinges, J.; Hajduk, P. J.; et al. An Inhibitor of Bcl-2 Family Proteins Induces Regression of Solid Tumours. *Nature* **2005**, *435* (7042), 677–681. <https://doi.org/10.1038/nature03579>.
- (95) Dubost, E.; Babin, V.; Benoist, F.; Hébert, A.; Pigrée, G.; Bouillon, J.-P.; Fabis, F.; Cailly, T. Improvements of C-H Radio-Iodination of N-Acylsulfonamides toward Implementation in Clinics. *Synthesis* **2019**, *51*, A-H. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611884>.
- (96) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition (4th Ed.). Hoboken, N.J. Wiley-Interscience. **2007**. <https://doi.org/10.1002/9780470053485.ch2>.

- (97) Gillard, J. W.; Fortin, R.; Morton, H. E.; Quesnelle, C. A.; Daignault, S.; Guindon, Y.; Yoakim, C. Symmetrical Alkoxysilyl Ethers. A New Class of Alcohol-Protecting Groups. Preparation of Tert-Butoxydiphenylsilyl Ethers. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (11), 2602–2608. <https://doi.org/10.1021/jo00246a038>.
- (98) Boukherroub, R.; Chatgililoglu, C.; Manuel, G. PdCl₂-Catalyzed Reduction of Organic Halides by Triethylsilane. *Organometallics* **1996**, *15* (5), 1508–1510. <https://doi.org/10.1021/om950514k>.
- (99) Mohammadpoor-Baltork, I.; Pouranshirvani, S. 3-Carboxypyridinium Chlorochromate (CPC): A Mild, Efficient and Inexpensive Reagent for Oxidative Deprotection of Trimethylsilyl and Tetrahydropyranyl Ethers under Non-Aqueous Conditions. *Synthesis* **1997**, *7*, 756–758.
- (100) Cossio, F. P.; Lopez, C. M.; Palomo, C. Pyridine Assisted Oxidations of Alcohols to Carbonyl Compounds by Means of 3-Carboxypyridinium Dichromate (Ndc) Reagent. *Tetrahedron* **1987**, *43* (17), 3963–379. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- (101) Aizpurua, J. M.; Cossio, F. P.; Palomo, C. Reaction of Hindered Trialkylsilyl Esters and Trialkylsilyl Ethers with Triphenylphosphine Dibromide: Preparation of Carboxylic Acid Bromides and Alkyl Bromides under Mild Neutral Conditions. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (25), 4941–4943. <https://doi.org/10.1021/jo00375a034>.
- (102) Kim, S.; Ho Park, J. Direct Conversion of Silyl Ethers into Alkyl Bromides with Boron Tribromide. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (13), 3111–3113. <https://doi.org/10.1021/jo00248a038>.
- (103) Colvin, E. W. *Silicon in Organic Synthesis*; 1978; Vol. 7. <https://doi.org/10.1039/CS9780700015>.
- (104) Chan, T.H., Fleming, I. Electrophilic Substitution of Organosilicon Compounds - Application to Organic Synthesis. *Synthesis* **1979**, 761–786.
- (105) Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Huang, C.; Gevorgyan, V. PyDipSi : A General and Easily Modifiable / Traceless Si-Tethered Directing Group for C - H Acyloxylation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (24), 8270–8272.
- (106) Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Huang, C.; Gevorgyan, V. A General Strategy toward Aromatic 1,2-Ambiphilic Synthons: Palladium-Catalyzed Ortho-Halogenation of PyDipSi-Arenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (46), 8729–8732. <https://doi.org/10.1002/anie.201004426>.
- (107) Huang, C.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. The Pyridyldiisopropylsilyl Group: A Masked Functionality and Directing Group for Monoselective Ortho-Acyloxylation and Ortho-Halogenation Reactions of Arenes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (8), 1285–1305.

- <https://doi.org/10.1002/adsc.201000975>.
- (108) Gigler, Peter, Hermann, W. Efficient Synthesis of Substituted Diarylsilanes. *Synthesis* **2010**, 2010 (09), 1431–1432. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218696>.
- (109) Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Zinc-Catalyzed Nucleophilic Substitution Reaction of Chlorosilanes with Organomagnesium Reagents. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (3), 1415–1417. <https://doi.org/10.1021/jo802433t>.
- (110) McNeill, E.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Silylation of Aryl Chlorides with Hexamethyldisilane. *Org. Lett.* **2007**, 9 (19), 3785–3788. <https://doi.org/10.1021/ol701518f>.
- (111) Yamanoi, Y. Palladium-Catalyzed Silylations of Hydrosilanes with Aryl Halides Using Bulky Alkyl Phosphine. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (23), 9607–9609. <https://doi.org/10.1021/jo051131r>.
- (112) Iizuka, M.; Kondo, Y. Palladium-Catalyzed Silylation of Electron-Deficient Aryl Iodides Using Triorganosilane in the Presence of Pyridine and LiCl. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 7, 1161–1163. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200701141>.
- (113) Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J. D. Platinum Oxide Catalyzed Silylation of Aryl Halides with Triethylsilane: An Efficient Synthetic Route to Functionalized Aryltriethylsilanes. *Org. Lett.* **2005**, 8 (5), 931–934. <https://doi.org/10.1021/ol052996u>.
- (114) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. Rhodium-Catalyzed Silylation of Ortho-Functionalized Aryl Halides with Hydrosilanes. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (40), 7157–7161. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.08.001>.
- (115) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. Direct and Selective Arylation of Tertiary Silanes with Rhodium Catalyst. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (17), 6671–6678. <https://doi.org/10.1021/jo8008148>.
- (116) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Azadi, R. Diphenylphosphinite Ionic Liquid (IL-OPPh₂): A Solvent and Ligand for Palladium-Catalyzed Silylation and Dehalogenation Reaction of Aryl Halides with Triethylsilane. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695 (6), 887–890. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.01.001>.
- (117) Zarate, C.; Martin, R. A Mild Ni/Cu-Catalyzed Silylation via C–O Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (6), 2236–2239. <https://doi.org/10.1021/ja412107b>.
- (118) Zarate, C.; Nakajima, M.; Martin, R. A Mild and Ligand-Free Ni-Catalyzed Silylation via C–OMe Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (3), 1191–1197. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b10998>.
- (119) Bennetau, B.; Krempp, M.; Dunogues, J.; Ratton, S. Une Voie Originale et Sélective de

- Fonctionnalisation En Position Méta Du Fluoro- et de l'Étbylbenzene. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46* (24), 8131–8142.
- (120) Bennetau, B.; Rajarison, F.; Dunogues, J.; Babin, P. Regioselective Functionalization of Position 2 in 1,3-Disubstituted Benzenes. *Tetrahedron* **1993**, *49* (47), 10843–10854.
- (121) Stock, L. M.; Spector, A. R. Rates and Relative Rates of Chloro- and Iododesilylation. Evidence for a Four-Center Transition State. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (11), 3272–3274. <https://doi.org/10.1021/jo01046a544>.
- (122) Chan, T. H.; Koumaglo, K. Silicon In Organic Synthesis. Stereoselective Synthesis of Some Insect Sex Pheromones. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 109–119.
- (123) Hillard, R. L.; Vollhardt, K. P. C. Substituted Benzocyclobutenes, Indans, and Tetralins via Cobalt-Catalyzed Coiligomerization of ω -Diyne with Substituted Acetylenes. Formation and Synthetic Utility of Trimethylsilylated Benzocycloalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (12), 4058–4069. <https://doi.org/10.1021/ja00454a026>.
- (124) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Zelesko, M. J.; Fowler, J. S.; Taylor, E. C.; McGillivray, G.; Kienzle, F. Thallium in Organic Synthesis. Xxii. Electrophilic Aromatic Thallation Using Thallium (III) Trifluoroacetate. A Simple Synthesis of Aromatic Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (19), 4841–4844. <https://doi.org/10.1021/ja00748a029>.
- (125) Bell, H. C.; Kalman, J. R.; Pinhey, J. T.; Sternhell, S. A New Synthesis Of Arylthallium(III) Bistrifluoroacetates. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3391–3394.
- (126) Wilson, S. R.; Jacob, L. A. Iodination of Aryltrimethylsilanes: A Mild Approach to Iodophenylalanine. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (25), 4833–4836. <https://doi.org/10.1021/jo00375a015>.
- (127) Liu, X. W.; Zarate, C.; Martin, R. Base-Mediated Defluorosilylation of C(Sp²)–F and C(Sp³)–F Bonds. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (7), 2064–2068. <https://doi.org/10.1002/anie.201813294>.
- (128) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. A Mild Preparation of Vinyl iodides from Vinylsilanes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (48), 8647–8650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02000-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02000-X).
- (129) Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. Hexafluoroisopropanol as a Unique Solvent for Stereoselective Iododesilylation of Vinylsilanes. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1727–1730.
- (130) Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. Iododesilylation of TIPS-, TBDPS-, and TBS-Substituted

- Alkenes in Connection with the Synthesis of Amphidinolides B/D. *Org. Lett.* **2011**, *13* (18), 4934–4937. <https://doi.org/10.1021/ol2020187>.
- (131) Rodríguez-Lojo, D.; Cobas, A.; Penã, D.; Pérez, D.; Guitián, E. Aryne Insertion into I-I σ -Bonds. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1363–1365. <https://doi.org/10.1021/ol300439r>.
- (132) Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. Silver-Mediated Trifluoromethylation–Iodination of Arynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955–2958. <https://doi.org/10.1021/ja312711c>.
- (133) Zeng, Y.; Hu, J. Silver-Catalyzed Formal Insertion of Arynes into Rf-I Bonds. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6866–6870. <https://doi.org/10.1002/chem.201402846>.
- (134) Zeng, Y.; Li, G.; Hu, J. Diphenyliodonium-Catalyzed Fluorination of Arynes : Synthesis of Ortho-Fluoroiodoarenes**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773–10777. <https://doi.org/10.1002/anie.201503308>.
- (135) Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. Regiospecific Incorporation of Bromine and Iodine into Phenols Using (Trimethylsilyl)Phenol Derivatives. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542–1544.
- (136) Kimes, A. S.; Wilson, A. A.; Scheffel, U.; Campbell, B. G.; London, E. Radiosynthesis, Cerebral Distribution, and Binding of [125I]-1-(p-Iodophenyl)-3-(1-Adamantyl)Guanidine, a Ligand for σ Binding Sites. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4683–4689.
- (137) Musachio, J. L.; Keeverline, K. I.; Carroll, F. I.; Dannals, R. F. 3 β -(p-Trimethylsilylphenyl)Tropane-2 β - Carboxylic Acid Methyl Ester: A New Precursor for the Preparation of [123I]RTI-55. *Appl. Radiat. Isot.* **1996**, *47* (1), 79–81.
- (138) Champion, S.; Gross, J.; Robichaud, A. J.; Pimlott, S. Radiosynthesis of 123I-Labelled Benzimidazoles as Novel Single-Photon Emission Computed Tomography Tracers for the Histamine H₃ Receptor. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2011**, *54* (10), 674–677. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1899>.
- (139) Rønneest, M. H.; Nissen, F.; Pedersen, P. J.; Larsen, T. O.; Mier, W.; Clausen, M. H. A Mild Method for Regioselective Labeling of Aromatics with Radioactive Iodine. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, No. 19, 3970–3973. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300419>.
- (140) Nakagawa, C.; Toyama, M.; Takeuchi, R.; Takahashi, T.; Tanaka, H. Synthesis of [123I]-Iodometomidate from a Polymer-Supported Precursor with a Large Excluded Volume. *RSC Adv.* **2016**, *6* (15), 12215–12218. <https://doi.org/10.1039/C6RA00442C>.

- (141) Wafelman, A. R.; Konings, M. C. P.; Hoefnagel, C. A.; Maes, R. A. A.; Beijnen, J. H. Synthesis, Radiolabelling and Stability of Radioiodinated m-Iodobenzylguanidine, a Review. *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, *45* (10), 997–1007.
- (142) Owens, J.; Bolster, A. A.; Prosser, J. E.; Cunningham, S.; Mairs, R. J.; Neilly, J. B.; Reed, N. S.; Hilditch, T. E. No-Carrier-Added ¹²³I-MIBG: An Initial Clinical Study in Patients with Pheochromocytoma. *Nucl Med Commun* **2000**, *21*, 437–440.
- (143) Zolle, I. M.; Berger, M. L.; Hammerschmidt, F.; Hahner, S.; Schirbel, A.; Peric-Simov, B. New Selective Inhibitors of Steroid 11 β -Hydroxylation in the Adrenal Cortex. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Potent Etomidate Analogues. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (7), 2244–2253. <https://doi.org/10.1021/jm800012w>.
- (144) Berger, M. L.; Hammerschmidt, F.; Qian, R.; Hahner, S.; Schirbel, A.; Stichelberger, M.; Schibli, R.; Yu, J.; Arion, V. B.; Woschek, A.; et al. [³H]Metyrapol and 4-[¹³¹I]Iodometomidate Label Overlapping, but Not Identical, Binding Sites on Rat Adrenal Membranes. *Mol. Pharm.* **2013**, *10* (3), 1119–1130. <https://doi.org/10.1021/mp3006227>.
- (145) Kreissl, M. C.; Schirbel, A.; Fassnacht, M.; Haenscheid, H.; Verburg, F. A.; Bock, S.; Saeger, W.; Knoedler, P.; Reiners, C.; Buck, A. K.; et al. [¹²³I]Iodometomidate Imaging in Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98* (7), 2755–2764. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3261>.
- (146) Arundhathi, R.; Damodara, D.; Likhar, P. R.; Kantam, M. L.; Saravanan, P.; Magdaleno, T.; Kwon, S. H. Fe₃O₄@mesoporous polyaniline: A Highly Efficient and Magnetically Separable Catalyst for Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Phenols. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (9), 1591–1600. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000977>.
- (147) Yu, C. W.; Chen, G. S.; Huang, C. W.; Chern, J. W. Efficient Microwave-Assisted Pd-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Chlorides in the Presence of Carbonate. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3688–3691. <https://doi.org/10.1021/ol301523q>.
- (148) Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed, Intermolecular Hydroetherification of Unactivated Aliphatic Alkenes with Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9303–9306. <https://doi.org/10.1021/ja4052153>.
- (149) Wang, Y.; Miller, R. L.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. Rapid and Efficient Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Utilizing Polymer-Supported Reagents under Microwave Heating. *Org. Lett.* **2005**, *7* (5), 925–928. <https://doi.org/10.1021/ol050007r>.

- (150) Bruncko, M.; Oost, T. K.; Belli, B. A.; Ding, H.; Joseph, M. K.; Kunzer, A.; Martineau, D.; McClellan, W. J.; Mitten, M.; Ng, S.-C.; et al. Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors of Bcl-2 and Bcl-XL. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 641–662. <https://doi.org/10.1021/JM061152T>.
- (151) Diebold, R. B. et al. WO2012/017251A1. Preparation of N-Acylsulfonamide Compounds as Bcl-2 and Bcl-XL Inhibitors That Promote Apoptosis for Treatment of Cancer, 2012.
- (152) Harper, M. J.; Emmett, E. J.; Bower, J. F.; Russell, C. A. Oxidative 1,2-Difunctionalization of Ethylene via Gold-Catalyzed Oxyarylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12386–12389. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06668>.
- (153) Möckel, R.; Hille, J.; Winterling, E.; Weidemüller, S.; Faber, T. M.; Hilt, G. Electrochemical Synthesis of Aryl Iodides by Anodic Iododesilylation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (2), 442–445. <https://doi.org/10.1002/anie.201711293>.
- (154) Vaidyanathan, G.; Shankar, S.; Zalutsky, M. R. Synthesis of Ring- and Side-Chain-Substituted m-Iodobenzylguanidine Analogues. *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12* (5), 786–797. <https://doi.org/10.1021/bc010031z>.

Mise au point de nouvelles techniques de radio-iodation et application au radiomarquage de molécules d'intérêt

Le radiomarquage de molécules d'intérêt avec des isotopes radioactifs est d'un grand intérêt pour la communauté scientifique, car il influe fortement sur le processus de découverte dans les sciences de la vie et en médecine nucléaire. Les molécules radiomarquées ont été largement utilisées pour évaluer les réactions biochimiques, pour mesurer la distribution *in vivo* d'une substance ou pour réaliser des tests RIA (RadioImmunoAssay). En médecine nucléaire, des radiopharmaceutiques pour la thérapie par radio-isotopes (RIT) et des radiotraceurs pour des expériences d'imagerie telles que la TEP (tomographie par émission de positons), la tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou la scintigraphie ont été décrites. Plusieurs isotopes de l'iode peuvent être utilisés à la fois pour le diagnostic et le traitement : ^{123}I pour l'imagerie TEMP, ^{124}I pour la TEP, ^{125}I pour l'analyse biologique et ^{131}I pour la radiothérapie et la scintigraphie.

Les méthodes classiques de radio-iodation reposent sur l'utilisation d'un précurseur pré-fonctionnalisé, qui doit être synthétisé, isolé et purifié avant d'être introduit à l'étape de radio-iodation. La méthode par radioiododéstannylation est la méthode la plus populaire, bien que les précurseurs stannylés soient connus pour leur synthèse difficile et leur toxicité. Le développement de nouvelles méthodes de radio-iodation représente donc un grand intérêt dans le domaine de la radiochimie.

Sur la base de travaux antérieurs, notre groupe a mis au point une méthode de radio-iodation de *N*-acylsulfonamides au moyen d'une radio-iodation C-H médiée par le palladium à température ambiante. Cette stratégie originale permet le radiomarquage de molécules d'intérêt dans des conditions très douces sans utiliser de précurseurs chimiques.

Sur la base de la littérature, notre groupe développe actuellement une nouvelle méthode de radio-iodation de dérivés d'arylsilanes par radioiododésilylation dans des conditions douces. Cette méthodologie générale permet pour le moment le radiomarquage de dérivés d'arylsilanes activés en conditions douces.

Mots-clés : *Radio-iodation, radioligand, activation C-H, radioiodésilylation*

Development of new radioiodination techniques and application to the radiolabeling of molecules of interest

Labeling of (bio)molecules with radioactive isotopes is of high interest to for the scientific community, as it strongly impacts the discovery process in life science and nuclear medicine. Radiolabeled molecules have been extensively used to assess biochemical reactions, to measure *in vivo* distribution of a substance or to preform RIA (RadioImmunoAssay). In nuclear medicine, radio-therapeutics for RIT (RadioIsotope Therapy) and radio-tracers for molecular imaging experiments such as PET (Positron Emission Tomography), SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) or scintigraphy have been described. Several useful isotopes of iodine can be used for both diagnosis and therapy: ^{123}I for SPECT imaging, ^{124}I for PET imaging, ^{125}I for biological assays and ^{131}I for radio-therapy and scintigraphy.

Classical methods of radioiodination methods use a prefunctionalized precursor, which must be synthesized, isolated and purified before being introduced to the radio-iodination step. The radioiododéstannylation method is the most popular method, although stannylated precursors are known for their difficult synthesis and their toxicity. The development of new methods of radioiodination is therefore of great interest in the field of radiochemistry.

Based on a previous work, our group has developed a method to radio-iodinate *N*-acylsulfonamides through a room temperature palladium mediated C-H radio-iodination. This original strategy allows radiolabeling of biomolecules in very mild conditions without the use of chemical precursors.

Based on literature, our group is now developing a new method to radio-iodinate arylsilyl derivatives through radioiododésilylation in mild conditions. This general methodology allows for the moment the radiolabeling of activated arylsilyl derivatives in mild conditions.

Keys words: *Radioiodination, radioligand, C-H activation, radioiodésilylation*