



HAL
open science

Nouvelles approches de marquage au fluor 18 et développement d'un radiotracteur pour l'imagerie TEP en oncologie

Rémi Pelletier

► **To cite this version:**

Rémi Pelletier. Nouvelles approches de marquage au fluor 18 et développement d'un radiotracteur pour l'imagerie TEP en oncologie. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASF035 . tel-03257451

HAL Id: tel-03257451

<https://theses.hal.science/tel-03257451>

Submitted on 11 Jun 2021

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

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

Nouvelles approches de marquage au fluor 18 et développement d'un radiotracer pour l'imagerie TEP en oncologie

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571 : sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)

Spécialité de doctorat : Chimie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie
Biomédicale Multimodale Paris Saclay, 91401, Orsay, France.

Référent : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 10/12/2020, par

Rémi PELLETIER

Composition du Jury

Emmanuelle SCHULZ

Directrice de recherche CNRS, Université de Paris-Saclay (ICMMO)

Présidente

Sandrine LAMANDE-LANGLE

Maîtresse de conférences, HDR, Université de Lorraine (L2CM)

Rapporteuse & Examinatrice

Valérie COLLOT

Professeure, Université de Caen Normandie (CERMN)

Rapporteuse & Examinatrice

Christophe MEYER

Directeur de recherche CNRS, ESPCI (LCO)

Examineur

Bertrand KUHNAST

Ingénieur-chercheur, CEA

Directeur de thèse

Simon SPECKLIN

Ingénieur-chercheur, CEA

Co-Encadrant & Examineur

Remerciements

Les travaux présentés ici ont été réalisés au sein du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris-Saclay (UMR CEA-INSERM-Paris-Saclay, Bio-Maps) dans le groupe de développement de radiopharmaceutiques et d'agents d'imagerie au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay.

Je remercie tout d'abord les membres du jury qui ont accepté de juger ces travaux, le docteur Emmanuelle-Schulz de l'université Paris-Saclay, le docteur Sandrine Lamandé-Langle de l'université de Lorraine, le professeur Valérie Collot de l'université de Caen Normandie et enfin le docteur Christophe Meyer de l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle de Paris.

Merci au docteur Alexis Archambeau d'avoir pris le temps de réaliser le suivi de ma thèse.

Je voudrais également remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le docteur Bertrand Kuhnast, qui m'a accepté au sein de son laboratoire et qui a dirigé mes travaux de thèse. Pendant un peu plus de trois ans, il a toujours su être disponible et à l'écoute. Il a toujours été ouvert à la discussion. Le temps passé sous sa direction a été extrêmement enrichissant. Merci pour tout le temps consacré à ma thèse et en particulier pour l'aide lors de la rédaction ce manuscrit, avec beaucoup de patience et de pédagogie.

Je tiens ensuite à remercier le docteur Simon Specklin, qui m'a encadré tout au long de ma thèse. Ses conseils, ses enseignements et sa bonne humeur en ont fait un voisin de paille extraordinaire qui m'a guidé tout au long de mes travaux et qui a été un soutien lors des moments difficiles au labo. Certaines personnes diraient que c'est un pilier. Merci pour tout le temps consacré à ma thèse, surtout pour la relecture de ce manuscrit qui a dû faire perdre quelques cheveux. Merci ! pour tout ce que tu m'as appris. Merci pour toute la patience et pour m'avoir supporté. Bon courage avec tes petits marteaux.

Je souhaite également remercier toutes les personnes de l'équipe de chimie. Mylène, qui a été ma voisine de bureau et de labo et qui m'a beaucoup aidé et appris. Merci pour toute l'aide apportée, jusque dans les derniers instants. Françoise et Stéphane, les meilleurs de la radiochimie pour leur entrain et leur bonne humeur permanente et également leur grande aide en radiochimie. Fabien, pour toutes les discussions allant de la chimie aux pingouins, même si nous n'avons pas eu l'occasion de travailler spécialement ensemble. Marie-Anne, à qui je souhaite bon courage pour son HDR à venir et pour ses aventures toujours inattendues. Merci à tous les thésards et post-docs. Je pense en particulier aux chimistes, Kathleen, une grande voisine de bureau et une grande voisine de labo toujours à fond, à qui je souhaite une chimie beaucoup plus gentille et Marion, toujours d'une grande aide à qui je souhaite bonne chance et beaucoup de temps en cuisine par la suite. Mélanie, qui était là quand je suis arrivé au SHFJ et qui m'a supporté pendant les premiers jours de ma thèse alors qu'elle essayait de se concentrer pour finir de rédiger. Sébastien, à qui je souhaite beaucoup de chance et de courage pour sa thèse qui vient de commencer. Quelques mots également pour les stagiaires que j'ai côtoyés au labo, Paul, Capucine et Oumar.

Merci aux biologistes avec qui ce n'est pas toujours facile de se comprendre. Charles et Gwendoline en particulier avec qui j'ai eu plus spécialement l'occasion d'échanger et de travailler avec le biniou. Même si cette partie a été trop brève à mon goût, elle a été particulièrement enrichissante. Je souhaite beaucoup de courage à Alizée et Gaëlle pour l'année intense qui s'annonce et leur souhaite de rester motivées et passionnées. Long et Benoit, je vous souhaite le meilleur avec vos petites.

Je remercie également tous mes petits lutins, M., T., et L. qui sauront se reconnaître.

À ma famille. Mes parents et mon frère qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes projets depuis toutes ces années et ma sœur.

Mes derniers mots vont à Amande, qui m'a suivi à Strasbourg, puis à Massy. Tu m'as soutenu et encouragé tout au long de la thèse, lorsque la chimie faisait des caprices mais aussi pendant la période de rédaction qui n'a pas toujours été facile. Merci encore.

Table des matières

Remerciements	i
Abréviations et notations	xiii
Avant-propos	xvii
Introduction et Etat de l'Art.....	xxi
Chapitre Premier Introduction	1
I. Imagerie médicale.....	1
1. Imagerie par absorption de rayons X.....	1
2. Imagerie par champs magnétiques	3
3. Imagerie par ultrasons	4
4. Imagerie optique.....	5
5. Imagerie nucléaire	5
II. Médecine nucléaire et tomographie à émission de positons	7
1. Notions de radioactivité et de structure de la matière.....	7
a) <i>Vocabulaire et unités</i>	7
b) <i>Radioactivité et modes d'émission</i>	9
2. Imagerie par tomographie par émission de positons	17
a) <i>Principe de la TEP et développements de la technique</i>	17
b) <i>Émetteurs de positons et choix du radioélément</i>	21
III. Fluor en chimie médicinale et fluor 18.....	24
1. Présentation du fluor.....	24
a) <i>Présentation de l'élément</i>	24
b) <i>Utilisation du fluor en chimie médicinale</i>	24
2. Présentation du fluor 18.....	27
a) <i>Présentation du radioisotope</i>	27
b) <i>Production du fluor 18</i>	27
c) <i>Enjeux et défis liés à la conception de radiotraceurs au fluor 18 pour l'imagerie</i>	
TEP	31
IV. Objectifs des travaux de thèse	37

Chapitre II Radiofluorination aromatique..... 39

I.	Substitution nucléophile aromatique (S_NAr), définition et présentation.....	39
II.	S_NAr bimoléculaire par addition-élimination <i>via</i> un intermédiaire de Meisenheimer	39
1.	Historique et présentation du mécanisme	39
2.	S_NAr bimoléculaire appliquée à la radiofluorination aromatique	43
a)	Réaction d'échange d'halogènes (<i>HalEx</i>).....	43
b)	Radiofluorination des composés nitro	46
c)	Radiofluorination des sels d'ammoniums quaternaires	49
d)	Radiofluorination des Sydnone.....	52
e)	Radiofluorination des phénols par <i>umpolung</i> (inversion de polarité).....	53
III.	S_NAr monomoléculaire par élimination-addition <i>via</i> un cation arylium	54
1.	Historique et mécanisme.....	54
2.	S_NAr monomoléculaire appliquée à la radiofluorination.....	56
IV.	Substitution nucléophile aromatique concertée (cS_NAr)	58
1.	Déoxyfluorination des phénols	59
a)	Présentation de la réaction de déoxyfluorination	59
b)	Déoxyfluorination des phénols <i>via</i> des complexes π de ruthénium.....	61
2.	Fluorination des composés à l'iode hypervalent	64
a)	Fluorination des sels de diaryliodoniums	64
b)	Radiofluorination des ylures d'iode.....	72
3.	Radiofluorination de sels de triarylsulfoniums.....	74
4.	Limites entre la S_NAr et la cS_NAr	78
V.	Fluorations nucléophiles aromatiques par des métaux de transition	80
1.	Radiofluorination de complexes métalliques hypervalents.....	80
a)	Radiofluorination de composés de coordination au Pd^{IV}	80
b)	Radiofluorination de complexes de Ni^{II}	82
2.	Radiofluorination des triflates d'aryles catalysée par le Pd^0	84

3. Radiofluoration des tosylates d'aryle par catalyse à l'oxyde de titane.....	85
4. Fluoration aromatique en présence de cuivre.....	87
a) Fluoration des composés borylés.....	87
b) Fluoration des composés stannylés.....	95
VI. Résumé des méthodes de radiofluoration aromatique disponibles	
	97

Chapitre III Marquage au fluor 18 par formation d'une liaison avec un hétéroatome et liaison bore-fluor 103

I. Marquage au fluor 18 par formation de liaison avec un hétéroatome.....	103
1. Marquage par formation de liaisons Si- ¹⁸ F.....	103
2. Marquage par formation de liaisons P- ¹⁸ F.....	106
3. Marquage par formation de liaisons M- ¹⁸ F.....	107
II. Cas de la liaison Bore-fluor.....	110
1. Modulation de la fluorophilie du bore.....	110
2. Marquage par formation d'un liaison B- ¹⁸ F.....	117

Résultats et discussion..... 131

Chapitre IV Études méthodologiques de l'usage du bore pour la chimie du fluor 18 133

I. Développement d'un modèle de substitution nucléophile aromatique concertée.....	133
1. Contexte de l'étude.....	133
2. Stratégie de l'étude.....	135
3. Synthèse et évaluation de motifs ammoniums pour la fluoration aromatique.....	136
a) Synthèse d'ammoniums pour la fluoration aromatique.....	136
b) Étude de la fluoration des ammoniums synthétisés.....	145

4. Synthèse et évaluation d'ammoniums borylés pour la fluoration aromatique	152
a) Synthèse de composés ammonium-bore pour la fluoration aromatique.....	152
b) Étude de la fluoration des ammoniums borylés synthétisés.....	155
II. Développement d'une stratégie de capture des [¹⁸F]fluorures par des ammoniums borylés.....	165
1. Extraction liquide-liquide des [¹⁸ F]fluorures par des ammoniums borylés	166
2. Extraction en phase solide des [¹⁸ F]fluorures par des ammoniums borylés	177
III. Bilan de l'étude méthodologique.....	184
Chapitre V Développement d'un nouveau radiotraceur pour l'imagerie TEP.....	189
I. Introduction.....	189
1. Contexte général.....	189
2. Voie de signalisation MAPK/ERK et les protéines kinase.....	190
3. Rôle des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).....	191
4. Présentation du binimetinib.....	195
5. Objectifs des travaux, le marquage isotopique au fluor 18 du binimetinib	200
II. Méthodologie de l'étude du radiomarquage isotopique du Binimetinib.....	203
III. Étude de la radiofluoruration d'un modèle du binimetinib.....	205
1. Synthèse du composé de référence non radioactif.....	205
2. Radiofluoruration aromatique par S _N Ar d'un groupe nitro.....	206
a) Synthèse du précurseur de radiomarquage nitro.....	207
b) Radiomarquage du précurseur nitro.....	207
3. Radiofluoruration aromatique par réaction de Balz-Schiemann.....	208
a) Synthèse du précurseur de radiomarquage diazonium.....	208
b) Radiomarquage du précurseur diazoté.....	209
4. Radiofluoruration aromatique par des réactions assistées au cuivre.....	211

a) Étude d'un précurseur borylé.....	212
b) Étude de précurseurs stannylés.....	216
5. Radiofluoruration aromatique par déoxyfluoruration d'un phénol	220
a) Synthèse des précurseurs de radiomarquage par déoxyfluoruration.....	220
b) Radiomarquage des précurseurs phénols activés.....	221
6. Radiofluoruration aromatique de composés d'iode hypervalent.....	224
a) Synthèse des précurseurs de radiomarquage à l'iode hypervalent.....	224
b) Radiomarquage des précurseurs de radiomarquage diaryliodoniums	226
7. Choix de la méthode de radiomarquage pour la radiosynthèse du	
[¹⁸ F]binimetinib.....	228
IV. Radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib	229
1. Marquage en dernière étape du [¹⁸ F]binimetinib	229
a) Synthèse d'un précurseur de radiomarquage.....	229
b) Radiofluoruration en dernière étape.....	230
2. Marquage par radiosynthèse multiétape du [¹⁸ F]binimetinib.....	232
a) Stratégie de radiosynthèse multiétape.....	232
b) Optimisation de l'étape de radiomarquage du dérivé ester de méthyle 231.....	233
c) Mise au point de l'étape de saponification	241
d) Mise au point de l'étape de synthèse de l'ester activé	242
e) Mise au point de l'étape de couplage.....	244
f) Déprotection du [¹⁸ F]binimetinib	245
g) Résumé des conditions de radiosynthèse manuelle du [¹⁸ F]binimetinib établies	246
h) Automatisation de la radiosynthèse du [¹⁸ F]Binimetinib	247
V. Tests préliminaires de l'activité biologique du [¹⁸F]binimetinib	
252	
Conclusion	259
Conclusions et perspectives	261
I. Contexte et objectifs	261
II. Résultats obtenus.....	262
1. Étude méthodologique pour de la chimie du fluor 18.....	262
a) Étude d'un modèle d'ammonium borylé pour la radiofluoruration aromatique	262
b) Mise au point d'une méthode de capture de [¹⁸ F]fluorures aqueux.....	264

2. Développement d'un nouveau radiotracteur TEP	265
III. Perspectives et futurs développements	269
Méthodes expérimentales	273
Material and methods.....	275
I. Organic synthesis	275
1. General information.....	275
2. Experimental procedures.....	276
a) <i>General procedures.....</i>	<i>276</i>
b) <i>Synthesized compounds for the study of boron-fluorides-18 applications</i> <i>(Chapter IV).....</i>	<i>279</i>
c) <i>Synthesized compounds for [¹⁸F]binimetinib development (Chapter V).....</i>	<i>309</i>
3. Ammoniums and borylated ammoniums aromatic fluorination reaction kinetics determined by quantitative LC-MS	330
4. Anion exchange cartridge conditioning optimisation	335
II. Radiochemistry	339
1. General information.....	339
a) <i>Automated synthesizers</i>	<i>339</i>
b) <i>Fluorine 18 production.....</i>	<i>340</i>
c) <i>K[¹⁸F]F.K₂₂₂ preparation.....</i>	<i>340</i>
d) <i>Typical procedures for manual synthesis.....</i>	<i>341</i>
e) <i>Typical procedure for automated synthesis</i>	<i>342</i>
f) <i>Typical procedures [¹⁸F]fluoride extraction with phase transfert catalyst</i>	<i>342</i>
g) <i>Analysis techniques.....</i>	<i>342</i>
2. Radiosynthesis.....	344
a) <i>Methodological applications (Chapter IV).....</i>	<i>344</i>
b) <i>Development of [¹⁸F]binimetinib (Chapter V)</i>	<i>346</i>
III. Biological assays	350
1. Cell culture	350
2. Binding assays.....	350
Bibliographie	355

Abréviations et notations

[Cu(OTf) ₂ (ImPy) ₄]	Tetrakis(Imidazo[1,2-b]pyridazine)copper(II) bis(trifluoromethanesulfonate)
[Cu(OTf) ₂ (py) ₄]	Tetrakis(pyridine)copper(II) bis(trifluoromethanesulfonate)
18-crown-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadécane
AAAD	Acides <i>L</i> -Aminés Aromatiques Décarboxylase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Aq.	Aqueux/aqueuse
Ar	Aromatique
ATP	Agent de Transfert de Phase
BHE	Barrière hémato-encéphalique
Bim	Benzimidazole
Bpin	Ester de pinacolborane
c.a.	<i>carrier-added</i> (avec entraîneur)
c.d.	Corrigé de la décroissance
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
cS _N Ar	<i>concerted S_NAr</i> (S _N Ar concertée)
DMI	1,3-DiMéthyl-2-Imidazolidinone
DPA	<i>N,N</i> -diethyl-2-[4-(2-fluoroethoxy)phenyl]-5,7-dimethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine-3-acetamide
E	Électrophile
ee	excès énantiomérique
éq.	Equivalent
ERK	Extracellular signal Regulated Kinase
EWG	<i>Electron-withdrawing group</i> (groupement électroattracteur)
FDG	2- Désoxy-2-fluoro- <i>D</i> -glucose
FDOPA	6-Fluoro-3,4-dihydroxyphénylalanine
GP	Groupe Partant
HalEx	Halogen Exchange (échange d'halogènes)
HPLC	<i>High Performance Liquide Chromatography</i> (chromatographie liquide haute performance)
ImPy	Imidazo[1,2-b]pyridazine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
K ₂₂₂	4,7,13,16,21,24-héxaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
Mes	Mesityle

MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Spectrométrie de masse)
n.c.	non corrigé de la décroissance
n.c.a	<i>non-carrier-added</i> (sans entraîneur ajouté)
n.d.	non déterminé
Nu	Nucléophile
Pd/C	Palladium sur charbon
quant.	quantitatif
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RRC	Rendement RadioChimique
RRC*	Rendement RadioChimique non isolé
SCIDY	<i>SpiroCyclicIodideYlide</i> (ylure d'iode spyrocyclique)
SIM	<i>Selected Ion Monitoring</i>
S _N 1	Substitution nucléophile monomoléculaire
S _N 2	Substitution nucléophile bimoléculaire
S _N Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
SPIAd	Spiroadamantyl-1,3-4,6-dione
t _{1/2}	Demi-vie ou période radioactive
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TMBAOH	Hydroxyde de triméthylbenzylammonium
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -TétraMéthylÉthylèneDiAmine
TSPO	Translocator protein
TSTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(<i>N</i> -succinimidyl)uronium tetrafluoroborate, <i>O</i> -(<i>N</i> -Succinimidyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
UV	Ultraviolet
XantPhos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

Avant-propos

À propos de la thèse

Cette thèse a été réalisée du 1^{er} octobre 2017 au 29 décembre 2020 au sein de l'équipe de Développement de Radiopharmaceutiques et d'agents d'Imagerie (DRIM) du laboratoire d'imagerie BIOMédicale MultimodAle Paris-Saclay (Bio-Maps UMR CEA-INSERM-Paris-Saclay) au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay. Le SHFJ est une des composantes de l'Institut Joliot, rattaché à la Direction de la Recherche Fondamentale (DRF) du Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA). Il s'agit d'un centre d'imagerie moléculaire et fonctionnelle installé sur le site hospitalier d'Orsay. Le SHFJ assure une mission de service de médecine nucléaire et possède également une activité de recherche et développement en particulier dans les domaines de l'oncologie, de la neurologie et de la pharmacologie.

Les méthodes d'imagerie médicale visent à obtenir des informations anatomiques ou fonctionnelles pour établir des diagnostics, suivre l'évolution de maladies ou étudier des systèmes biologiques. Plusieurs méthodes d'imagerie médicales sont disponibles et sont complémentaires vis-à-vis de l'information qu'elles apportent. Les travaux présentés ici portent en particulier sur la tomographie à émission de positons (TEP). La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle employée en médecine nucléaire. Elle permet d'observer et de quantifier des radiotraceurs, qui sont des composés comportant un atome radioactif émetteur de positons. Le fluor 18 est un des émetteurs de positons les plus couramment utilisés en médecine nucléaire. Néanmoins, le marquage de composés, en particulier sur des positions aromatiques non activées, reste un défi en radiosynthèse. La conception de nouveaux radiotraceurs au fluor 18 pour l'imagerie TEP reste limitée par des problématiques liées au marquage des composés.

Afin d'ouvrir de nouvelles possibilités, ces travaux de thèse intitulés « nouvelles approches de marquage au fluor 18 et développement d'un radiotraceur

pour l'imagerie TEP en oncologie » ont été réalisés. Cette thèse est axée sur deux projets principaux. Le premier porte sur l'étude méthodologique de nouvelles approches de marquage au fluor 18 de noyaux aromatiques. Le second projet porte sur la mise au point d'un nouveau radiotraceur pour l'imagerie TEP par le marquage isotopique au fluor 18 d'un médicament, le binimetinib. Ces travaux ont pour objectif d'apporter de nouvelles solutions pouvant participer à la mise en place de méthodes d'imagerie de précision et de thérapie ciblée de précision.

À propos du manuscrit

Ce manuscrit est composé de trois parties :

Les trois premiers chapitres introduisent le contexte scientifique des travaux et constituant un état de l'art des techniques en rapport avec les travaux de thèse. Le chapitre premier traite des différentes techniques d'imagerie médicale, avec une attention particulière donnée à l'imagerie par tomographie par émission de positons et l'utilisation du fluor 18. Par la suite, le deuxième chapitre dresse un état de l'art sur les méthodes de radiofluorations nucléophiles aromatiques. Un troisième chapitre introductif concerne plus particulièrement le marquage au fluor 18 d'une liaison avec un hétéroatome ainsi que de la liaison bore-fluor.

La deuxième partie de ce manuscrit, constituée du Chapitre IV et du Chapitre V est dédié à la présentation des principaux résultats obtenus au cours des travaux de thèse. Le Chapitre IV présente les travaux réalisés portant sur de nouvelles approches de marquage au fluor 18 exploitant en particulier le caractère fluorophile du bore. Dans ce chapitre il a en particulier été envisagé d'utiliser des interactions bore-fluor pour assister les réactions de fluoration nucléophiles aromatique. Par la suite, une nouvelle approche de préparation des ions $[^{18}\text{F}]$ fluorures après nucléosynthèse a été étudiée. Le Chapitre V porte sur le développement d'un nouveau radiotraceur pour l'imagerie TEP en oncologie par marquage isotopique au fluor 18 du binimetinib. Il s'agit d'un fluoro-pharmaceutique prescrit pour le traitement des mélanomes mutants métastasés. Au cours de ce chapitre, la mise au point d'une radiosynthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib est décrite en détails.

Enfin, une dernière partie décrit les protocoles expérimentaux mis en œuvre au cours de cette thèse. Cette partie a été rédigée en anglais afin de faciliter la diffusion de ces procédures.

Introduction

et

État de l'Art

Chapitre Premier Introduction

I. Imagerie médicale

L'imagerie médicale regroupe un ensemble de techniques permettant d'acquérir des images ou des informations d'un organisme, le plus souvent humain, de manière non invasive. Ces techniques d'imagerie offrent des informations et des sensibilités différentes et peuvent être combinées pour former des solutions multimodales. Généralement, les méthodes d'imagerie médicale sont différenciées selon le phénomène physique sur lequel elles sont basées. La plupart de ces technologies sont liées aux grandes découvertes en physique de la fin du XIX^e et du XX^e siècle. Les principales techniques utilisées en imagerie médicale sont :

- l'imagerie par rayons X (radiographie et scanner) ;
- l'imagerie par mesure de champs électromagnétiques (IRM, magnétoencéphalographie) ;
- l'imagerie par ultrasons (échographie, doppler) ;
- l'imagerie optique ;
- l'imagerie nucléaire (scintigraphie monophotonique et tomographie par émission de positons).

1. Imagerie par absorption de rayons X

L'imagerie par absorption de rayons X est la technique d'imagerie médicale la plus ancienne et une des plus courantes. Les rayons X ont été découverts en 1896 par le physicien allemand Röntgen.¹ Cette découverte lui a valu la mé-

¹ Röntgen, W. C. *Annalen der Physik* **1898**, 300 (1), 12–17.



Figure 1 – Photographie de la première radiographie prise le 22 décembre 1895 sur la main d'Anna Bertha Röntgen

daille Rumford en 1896, ainsi que de devenir le premier récipiendaire du prix Nobel de physique en 1901.² En étudiant les rayons cathodiques émis par un tube de Crookes, Röntgen avait observé un phénomène de fluorescence sur une plaque de platino-cyanure de baryum alors que son dispositif expérimental était abrité dans un caisson opaque et que la salle était plongée dans l'obscurité. Le physicien allemand en a déduit l'émission d'un rayonnement inconnu, noté X, capable de traverser la matière selon sa densité et de réagir avec certains matériaux photosensibles comme les plaques photographiques.

Parmi les multiples expériences de Röntgen sur l'absorption des rayons X par la matière, il réalisa la première radiographie de la main de son épouse, Anna Bertha Röntgen en 1895, obtenant le cliché devenu célèbre de la première radiographie (cf. Figure 1). Immédiatement, les possibilités de cette nouvelle technologie et les enjeux de son développement ont été cernés. Aucune demande de brevet concernant l'application des rayons X n'a été déposée par Röntgen. La radiographie s'est très rapidement développée, dès les mois suivants avec la réalisation de la première radiographie dentaire par un dentiste allemand, Otto Walkhoff en janvier 1896, puis tout au long du XX^e siècle.

L'utilisation massive et sans précautions particulières des rayons X au début du XX^e siècle a causé chez bon nombre de patients et de praticiens d'importantes brûlures, ou radiomes, ainsi que des cancers. Ces effets conséquents ont permis de comprendre le danger des rayonnements ionisants, entraînant le développement de la radioprotection d'un point de vue pratique et réglementaire. Dès 1928, la Commission Internationale de Protection Radiologique, ou CIPR, rassemblant à

² <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1901/summary/> (accessed Apr 23, 2020).

la fois physiciens, biologistes et médecins est créée afin d'émettre des recommandations sur le plan de la radioprotection.

De nombreuses innovations ont permis de perfectionner la radiographie. Les appareils de radiographie, aujourd'hui plus sensibles et résolutifs ont permis d'améliorer considérablement la qualité des images et de réduire l'exposition des patients et des praticiens aux rayonnements ionisants. La radioscopie, aussi appelée fluoroscopie, permet d'observer en temps réel un processus dynamique. L'introduction de l'utilisation de produits de contrastes permet de visualiser des tissus non opaques aux rayons X (hystérogaphie, lavement baryté...) ou de visualiser des structures particulières comme le système veineux (angiographie...). À partir des années 1970, des évolutions liées au développement de l'électronique et de l'informatique permettent l'apparition de la tomодensitométrie (TDM), ou du « scanner ». Cette évolution de la radiographie consiste à acquérir plusieurs images radiographiques, souvent au cours d'une rotation à 360° autour du patient. La reconstruction de ces clichés permet d'obtenir une image en trois dimensions de la zone imagée.

2. Imagerie par champs magnétiques

La technique d'imagerie médicale principale utilisant la mesure de champs électromagnétiques est l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire ou IRM. Cette technique repose sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire, ou RMN. Elle ne fait pas intervenir de rayonnements ionisants, mais nécessite un champ magnétique puissant et stable, généralement obtenu grâce à un aimant supraconducteur suffisamment large pour être placé autour du sujet en observation. Le principe de la RMN consiste à mesurer la réponse en champ magnétique de noyaux atomiques, initialement placés dans un champ magnétique homogène constant, lorsqu'ils sont soumis à des impulsions électromagnétiques radiofréquences. L'analyse de ce retour à un état d'équilibre, ou relaxation, fournit des informations sur l'environnement des noyaux. L'utilisation des gradients de champs magnétiques permet alors de situer dans l'espace la position des signaux

RMN. L'exploitation de ces signaux RMN nécessite des traitements informatiques complexes pour obtenir des images. Pour cette raison, même si les phénomènes de RMN étaient connus depuis 1938 après la découverte d'Isidor Isaac Rabi, prix Nobel de physique en 1944 pour cette découverte, l'IRM a nécessité le développement de l'électronique et de l'informatique. Les premières images de tissus biologiques n'ont été réalisées que dans la seconde moitié des années 1970. L'IRM permet actuellement d'obtenir des images anatomiques ou fonctionnelles en 2D ou en 3D. L'analyse porte le plus souvent sur les molécules d'eau présentes dans le corps grâce à la RMN du proton. Cependant, des méthodes permettent d'enrichir l'acquisition, soit par injection de produits de contrastes paramagnétiques comme les complexes de gadolinium soit par l'emploi de la RMN avec d'autres noyaux magnétiquement compatibles comme le fluor 19 .³ Des agents de contrastes fluorés, comme des perfluorocarbures ont en effet été appliqués à la RMN *in vivo*.

3. Imagerie par ultrasons

L'utilisation d'ultrasons pour la visualisation et la cartographie a été imaginée dès la fin du XIX^e siècle, mais sa réelle valorisation dans le domaine médical date de l'entre-deux-guerres. Les avancées majeures de l'échographie ont eu lieu dans les années 1950, en particulier lorsqu'en 1958, Ian Donald, un obstétricien de l'université de Glasgow, a publié les premières images échographiques d'un fœtus en 2D.⁴ A l'instar des autres domaines de l'imagerie médicale, l'utilisation des ultrasons s'est développée grâce à de nouveaux types d'émetteurs-récepteurs, l'introduction d'agents de contraste, l'essor de l'électronique et du traitement informatique permettant d'obtenir de nouveaux types de données (doppler, élastographie...). L'imagerie par ultrasons est non irradiante et non invasive.

³ Chen, J.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **2010**, *2* (4), 431–440.

⁴ Donald, I.; Macvicar, J.; Brown, T. G. *The Lancet* **1958**, *271* (7032), 1188–1195.

4. Imagerie optique

Des images peuvent être obtenues grâce à des sondes fluorescentes excitées au moyen d'une source lumineuse comme un laser ou d'un phénomène de bioluminescence ou de chimioluminescence. Cependant, une partie importante des longueurs d'onde du spectre visible et UV est absorbée par les tissus. De plus, une majeure partie du spectre infrarouge est absorbé par l'eau présente dans l'organisme. Ainsi, les sondes optiques doivent être conçues telles que les longueurs d'onde d'émission et, s'il y a lieu, d'excitation, se situent dans une fenêtre du proche infrarouge, située entre 700 nm et 900 nm. C'est en effet dans ce domaine de spectre que ces phénomènes d'absorption sont minimaux. Une caméra infrarouge est alors nécessaire afin de générer des images, l'œil humain n'étant pas directement sensible aux infrarouges. À cause de l'absorption et de la diffusion causées par les tissus, l'observation de phénomènes en profondeur de l'organisme ou dans la boîte crânienne n'est généralement pas possible. Cette approche peut être utilisée pour l'imagerie de cellules, suffisamment petite pour permettre la transmission. Néanmoins, d'autres applications sont développées pour observer des phénomènes de surface. L'une des utilisations les plus prometteuses est l'utilisation de sondes optiques comme assistance opératoire permettant au chirurgien de visualiser avec précision les zones à opérer. Cette application en plein essor peut, par exemple, permettre de réaliser la résection tumorale avec une précision accrue.

5. Imagerie nucléaire

La médecine nucléaire est le domaine de la médecine mettant à profit les phénomènes de radioactivité dans un but diagnostique ou curatif. L'imagerie nucléaire représente l'aspect diagnostique de la médecine nucléaire et permet la visualisation ou l'analyse d'un processus biologique à l'aide d'un radioélément.

Généralement, l'imagerie nucléaire est fonctionnelle et permet d'observer une fonction biologique, en opposition à l'imagerie anatomique qui fournit uniquement des informations structurales comme la radiographie. En plus de fournir

des informations fonctionnelles, selon la nature du radiotracteur utilisé, l'imagerie nucléaire permet également de réaliser des mesures quantitatives. L'activité d'une source radioactive comme un radiotracteur étant en effet indépendante de son environnement.

Lors d'un examen d'imagerie nucléaire, le patient se voit administrer une dose d'un médicament radiopharmaceutique qui contient au moins un radioélément. Le radiopharmaceutique peut être un sel d'un radioisotope, par exemple $\text{Na}^{[18\text{F}]}\text{F}$, une petite molécule organique marquée avec un isotope radioactif, comme le $[^{18\text{F}}]\text{fluorodésoxy glucose}$ ($[^{18\text{F}}]\text{FDG}$), ou une macromolécule biologique radiomarquée comme un anticorps. La distribution des radiopharmaceutiques peut alors être déterminée par détection de leur radioactivité à l'aide d'une caméra à scintillation. Le fonctionnement de ce type de détecteur réside dans l'utilisation d'une substance scintillante, comme les cristaux d'iodure de sodium. Lorsqu'un photon gamma traverse le matériau scintillant, celui-ci est excité et émet un signal lumineux qui peut alors être capté et amplifié, généralement grâce à des photomultiplicateurs. Les progrès dans les domaines de l'électronique et de l'informatique ont permis d'améliorer considérablement l'acquisition et le traitement de ces données. Les détecteurs sont devenus nettement plus sensibles, permettant de réduire les doses injectées, et les nouvelles caméras permettent une acquisition par tomographie fournissant des images en trois dimensions. Les caméras récentes sont également équipées de systèmes de tomodensitométrie permettant une acquisition d'images fonctionnelles et structurales à des temps très proches, les rendant généralement superposables. Deux techniques principales de scintigraphie existent. La première est la tomographie par émission monophotonique ou TEMP, basée sur la détection du rayonnement gamma. La seconde est la tomographie par émission de positons ou TEP. Cette technique consiste à utiliser comme radioéléments des émetteurs β^+ comme le fluor 18 et à exploiter l'annihilation du positon lorsque celui-ci rencontre un électron dans la matière, émettant alors deux photons incidents. Cette technique nécessite des moyens techniques plus importants, mais

apporte une meilleure résolution que la TEMP. Le principe de la TEP et sa mise en œuvre sont détaillés ultérieurement.

II. Médecine nucléaire et tomographie à émission de positons

1. Notions de radioactivité et de structure de la matière

a) *Vocabulaire et unités*

Afin de caractériser les sources radioactives, plusieurs grandeurs et unités ont été définies. Considérons une source composée d'un radioisotope. La caractéristique principale d'une telle source est son *activité*, c'est-à-dire la quantité de désintégrations nucléaires qu'elle subit par unité de temps. Par définition, l'activité A est donc la variation du nombre d'atomes radioactifs N au cours du temps t . C'est-à-dire :

$$A(t) = -\frac{dN}{dt}(t)$$

D'un point de vue expérimental, le nombre de désintégrations par unité de temps est uniquement fonction du radioélément et de la quantité d'atomes radioactifs présents dans l'échantillon. Ce phénomène ne dépend d'aucun autre paramètre physique comme la température ou la pression, sauf dans certains cas exotiques sortant du cadre présent. Pour cette raison, la décroissance radioactive est généralement considérée comme un phénomène aléatoire. Ainsi, le nombre d'éléments radioactifs et l'activité de la source correspondante s'expriment au cours du temps par les deux relations suivantes :

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$$

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t}$$

Où l'activité initiale est notée A_0 tel que $A_0 = \lambda N_0$.

La constante λ , qui est spécifique du radioisotope de la source, est appelée *constante de désintégration* et est homogène à une fréquence. Deux unités sont principalement utilisées pour quantifier l'activité d'une source. La première est l'unité du système international est le becquerel, de symbole Bq, nommé en l'honneur du physicien français éponyme qui a découvert la radioactivité. Le becquerel est défini tel que 1 Bq correspond à une désintégration par seconde. La seconde unité parfois utilisée est le curie de symbole Ci, nommée d'après Pierre Curie. Cette unité non S.I. créée en 1906 est définie telle que 1 Ci correspond à l'activité de 1 g de radium 226. Bien que n'appartenant pas au système international, cette unité peut encore être rencontrée. Un gramme de radium 226 donnant lieu à $3,7 \cdot 10^{10}$ désintégrations par secondes, $1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$. Pour un radioisotope donné, une grandeur appelée *activité spécifique* est définie comme étant l'activité de l'échantillon rapportée à sa masse, exprimée en becquerels par grammes ($\text{Bq} \cdot \text{g}^{-1}$). L'activité peut également être rapportée à la quantité de matière en considérant l'*activité molaire* exprimée en $\text{Bq} \cdot \text{mol}^{-1}$. L'activité molaire maximale correspond à l'activité molaire d'un échantillon pur du radioisotope. L'activité molaire maximale s'exprime par la relation avec N_A le nombre d'Avogadro et λ la constante de désintégration du radioélément.

$$\max (A_m) = \lambda \times N_A$$

Les ordres de grandeur des activités habituellement rencontrées dans le cadre de la radiochimie et de la médecine nucléaire sont entre 37 MBq (1 mCi) et 37 GBq (1 Ci). Dans le cas du fluor 18, l'activité molaire maximale est de $63,36 \text{ TBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ ($1712 \text{ Ci} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$).

Dans le but de comparer la vitesse de décroissance des différents radionucléides, la demi-vie a été définie comme le temps $t_{\frac{1}{2}}$ au bout duquel l'activité (respectivement le nombre de noyaux radioactif) a diminué de moitié. Ainsi,

$$A\left(\frac{t_1}{2}\right) = \frac{A_0}{2} = A_0 e^{-\lambda t_{1/2}}$$

Soit,

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

En pratique, les appareils ne mesurent que rarement une activité. En effet, les détecteurs réalisent généralement un comptage d'un nombre de désintégrations par unité de temps dans une zone ou une direction, exprimé en *coup par seconde* (cps) ou en *coup par minute* (cpm), correspondant à une activité surfacique. Une calibration et une conversion sont alors nécessaires pour obtenir une valeur d'activité à partir de ce comptage.

b) Radioactivité et modes d'émission

(1) Généralités sur la radioactivité

La radioactivité est un phénomène nucléaire par lequel un radionucléide va se désintégrer spontanément en émettant de la matière et de l'énergie, générant un autre élément. L'instabilité des radioéléments résulte généralement d'un déséquilibre entre le nombre de protons et de neutrons présents dans leurs noyaux.

Les nucléides peuvent ainsi être représentés selon le nombre de protons et de neutrons (cf. Figure 2). Des tendances sur la stabilité et le mode de désintégration en fonction de la composition du noyau peuvent alors être observées sur ce type de graphique, parfois appelé diagramme de Segrè, nommé d'après le physicien italien Emilio Segrè. Le fluor 18 apparaît ainsi dans le domaine des émetteurs de positons.

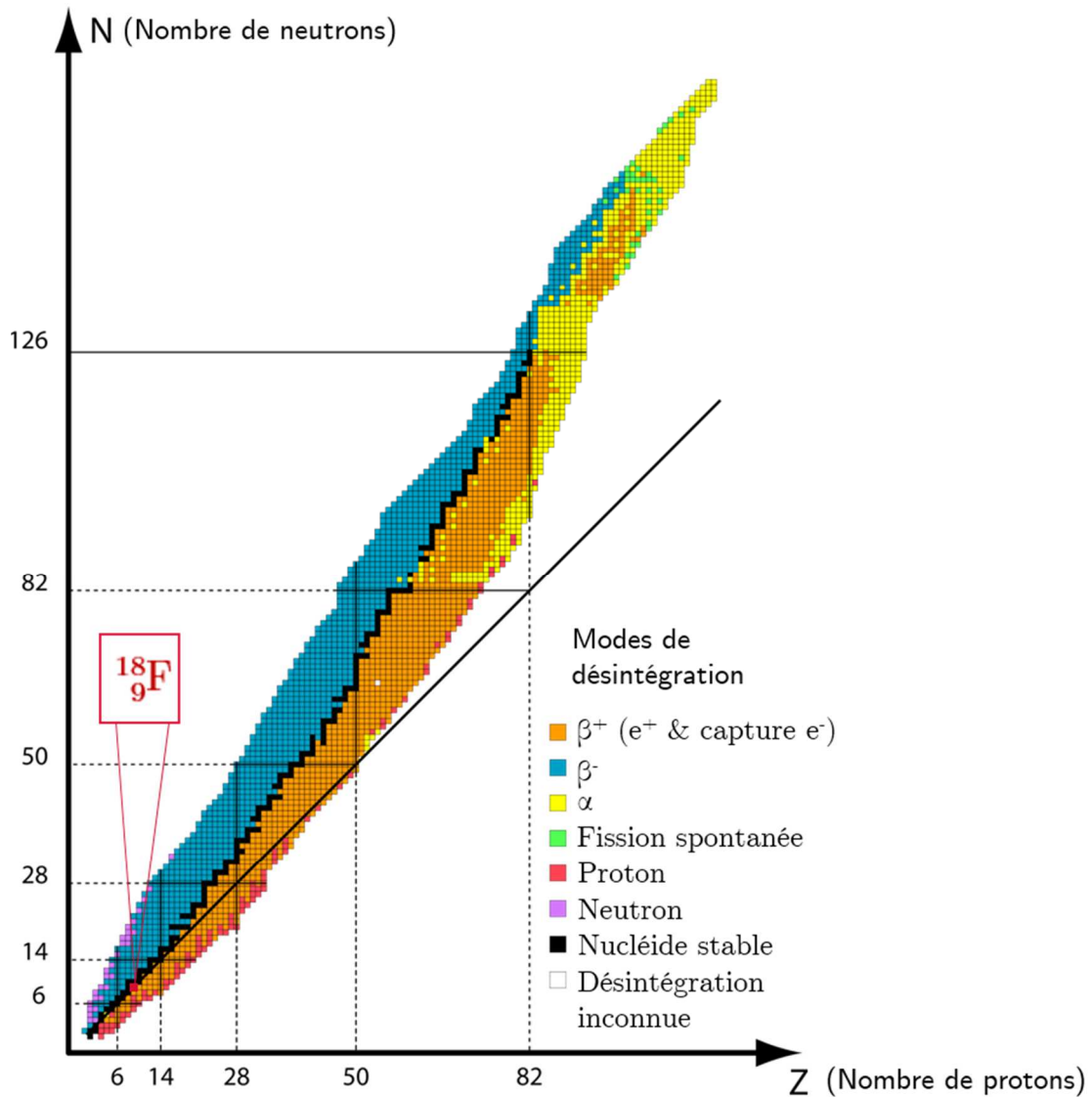


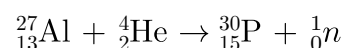
Figure 2 – Position du fluor 18 dans un diagramme de Segrè (adaptation sous licence creative commons)

Ce phénomène a été découvert en 1895 par Henri Becquerel. Après avoir assisté à la présentation des travaux de Röntgen sur les rayons X par Henri Poincaré, Becquerel a alors cherché à déterminer si les lueurs produites dans les tubes cathodiques générant des rayons X étaient liées à un phénomène de phosphorescence. Étudiant l'impression de plaques photographiques via des minerais d'uranium, il remarqua que le phénomène était indépendant du sel d'uranium utilisé. Cet effet se produisait même en l'absence d'une exposition préalable du minerai, excluant le phénomène de phosphorescence. En 1899, Ernest Rutherford étudiait ce « rayonnement uranique » et notamment son pouvoir de pénétration dans l'air et la matière. Il observa ainsi que le rayonnement était absorbé par une certaine

épaisseur de matière et mesura deux seuils particuliers auxquels cette absorption changeait. Rutherford en déduisit l'existence de deux composantes différentes et nomma respectivement *rayonnement α* et *rayonnement β* la composante la moins pénétrante et la plus pénétrante. L'année suivante, en 1900, le chimiste français Paul Villard, qui étudiait le rayonnement radioactif du radium, observa qu'une partie de ce rayonnement ne pouvait pas être déviée par les champs magnétiques. De plus, cette émission était bien plus pénétrante que celles observées auparavant, décrivant ainsi ce qu'il appela le *rayonnement γ* , la troisième composante principale de la radioactivité.

La dernière voie de désintégration nucléaire, le rayonnement neutronique, a été découverte bien plus tard, en 1932, par James Chadwick qui avait été un élève de Rutherford. En bombardant du béryllium avec des particules α , Chadwick avait remarqué une radiation composée de particules de masse similaire du proton, mais sans charge électrique, découvrant simultanément le neutron et son émission nucléaire.

Toutes ces découvertes ont été réalisées grâce à des éléments radioactifs présents dans la nature comme l'uranium, le thorium ou le radium. Cependant, la production de radioéléments est possible grâce à des accélérateurs de particules ou des réacteurs nucléaires. Cette production de radioéléments artificiels a été découverte en 1934 par Frédéric et Irène Joliot-Curie. Le couple a reçu le prix Nobel de chimie en 1935 pour cette découverte.⁵ Les Joliot-Curie ont ainsi montré que lorsqu'une feuille d'aluminium est exposée à un rayonnement α provenant d'une source de radium, une nouvelle espèce radioactive se forme, le phosphore 30, accompagnée de l'émission de neutrons :



⁵ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1935/summary/> (accessed May 4, 2020).

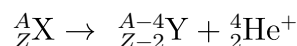
Une autre façon de formaliser de manière plus compacte la réaction nucléaire est de les écrire sous la forme $^{27}\text{Al}(\alpha, n)^{30}\text{P}$ dans le cas de la réaction de l'aluminium 27 avec les particules α .

Cette réaction nucléaire est historiquement la première production d'un radioisotope absent à l'état naturel. Elle a été décrite et rapportée en tant que telle. Néanmoins, il ne s'agit pas de la première réaction nucléaire induite. En 1919, Rutherford avait déjà rapporté la possibilité de produire de l'oxygène 17 en bombardant de l'azote 14 avec des particules α .⁶ Cependant, les travaux des Joliot-Curie ont ouvert la porte à une part importante de la médecine nucléaire moderne. Ils symbolisent le début de la production de radioéléments pour l'imagerie et la thérapie.

(2) Rayonnement α

Le rayonnement α étant très peu pénétrant dans la matière, son étude est relativement difficile, car il est rapidement absorbé par la matière. En 1903, Rutherford et Soddy ont montré que ces particules sont chargées et ont une masse proche de celle d'un petit atome. Après avoir montré que la charge et la masse des particules α correspondent à celles d'un noyau d'hélium ionisé, la dernière preuve confirmant cette hypothèse a été apportée en 1907 par Rutherford et Royds. Les deux physiciens ont ainsi collecté les *émanations alpha* et les ont neutralisées avec des décharges électriques. La mesure du spectre d'émission de ces émanations leur a permis de confirmer la correspondance avec de l'hélium.⁷

Pour résumer, lors d'une désintégration α , un radionucléide ^A_ZX se transforme spontanément en un nucléide fils $^{A-4}_{Z-2}\text{Y}$ avec émission d'un noyau d'hélium 4, ou hélion, noté $^4_2\text{He}^+$:



⁶ F.R.S, P. S. E. R. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1919**, 37 (222), 581–587.

⁷ F.R.S, E. R.; M.Sc, T. R. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1908**, 16 (92), 313–317.

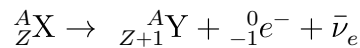
Le rayonnement α est le plus souvent rencontré dans le cas des éléments lourds de hauts numéros atomiques (cf. Figure 2).

(3) Rayonnement β et capture électronique

(a) Émissions β^-

Marie Skłodowska-Curie et Pierre Curie ont montré que les émissions β sont des particules chargées négativement, identifiées par Becquerel comme des électrons en mesurant leur rapport masse sur charge en 1902. Cependant, l'émission d'un électron, vérifiée expérimentalement, posait des problèmes sur le plan de la théorie puisque l'énergie et la quantité de mouvement n'étaient pas conservées. Le cadre théorique de la radioactivité β a été décrit par le physicien italien Enrico Fermi en 1933. Ce dernier s'inspira du postulat émis par Wolfgang Ernst Pauli en 1930 sur l'existence d'une particule de masse presque nulle qui est également émise au cours du processus de désintégration. Cette particule, nommée *neutrino*, de l'italien « petit neutron », permet au modèle de respecter les lois de la conservation. L'émission d'un électron lors d'une transmutation nucléaire sera renommée désintégration β^- après la découverte d'un autre type de rayonnement β .

Ainsi, lors d'une désintégration β^- , un radionucléide possédant un excès de neutrons se stabilise en convertissant un neutron en proton. Cette transmutation de l'élément ${}^A_Z\text{X}$ en élément ${}^A_{Z+1}\text{Y}$ s'accompagne de l'émission d'un électron ${}^0_{-1}e^-$ et d'un antineutrino $\bar{\nu}_e$ selon la réaction :



(b) Émissions β^+

Un second rayonnement β a été découvert en 1934 par Frédéric et Irène Joliot-Curie en même temps que la radioactivité artificielle. En effet, les deux physiciens ont remarqué que le phosphore 30 se désintègre en émettant un positon, particule décrite en 1932 par Carl David Anderson qui a été lauréat du prix Nobel de physique de 1936 pour cette découverte. Par analogie avec le signe de la

particule, ce type de désintégration, qui est décrit par la même théorie que la désintégration β^- , a été appelée désintégration β^+ .

Ainsi, lors d'une désintégration β^+ , un radionucléide possédant une déficience en neutrons se stabilise en convertissant un proton en neutron. Cette transmutation de l'élément ${}^A_Z\text{X}$ en élément ${}^A_{Z-1}\text{Y}$ s'accompagne de l'émission d'un positon ${}^0_1e^+$ et d'un neutrino ν_e selon la réaction ci-dessous :



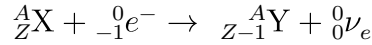
Le positon est émis du noyau avec une certaine énergie cinétique due essentiellement à la répulsion électrostatique des protons. Les positons sont émis dans un spectre d'énergie continue centré sur une valeur moyenne dépendant de la nature du noyau émetteur. L'énergie du positon n'est donc pas unique pour un émetteur donné.

La particule va ainsi parcourir une trajectoire dont la longueur est proportionnelle à son énergie et dépendante du milieu environnant. À l'issue de cette trajectoire, le positon va entrer en collision avec un électron présent dans la matière. La rencontre des deux antiparticules va entraîner leur annihilation. Au cours de ce processus, toute la masse des deux particules est convertie en énergie sous la forme de deux photons ayant une énergie précise de 511 keV émis dans deux directions opposées.

(c) *Émission ε ou capture électronique*

La désintégration β^+ est souvent associée à un autre phénomène permettant au noyau de se stabiliser dans le cas où celui-ci posséderait une déficience en neutrons. Ce mode de désintégration alternatif, parfois appelé désintégration ε ou désintégration bêta inverse, est un phénomène de capture électronique du noyau. Afin de se stabiliser, ce dernier va capturer un électron d'une couche interne de l'atome qui le constitue. Un des protons présents dans le noyau absorbe alors l'électron capturé, ce qui neutralise ainsi sa charge le transformant en neutron.

Cette transmutation du noyau s'accompagne de l'émission d'un neutrino électronique assurant la conservation du nombre leptonique du système. Cette transformation nucléaire d'un noyau père A_ZX en noyau fils ${}^A_{Z-1}Y$ par un phénomène de capture électronique s'exprime par l'équation :



La capture d'un électron de cœur de l'atome génère une lacune dans une orbitale de basse énergie. Le cortège électronique se réarrange alors jusqu'à combler cette lacune. Les différentes transitions électroniques qui ont alors lieu sont accompagnées soit de l'émission d'un photon dans la gamme des rayons X, soit de l'éjection d'un électron du cortège électronique. Cet électron est appelé électron Auger, du nom du physicien français Pierre-Victor Auger qui a étudié ce type de phénomène. L'énergie de ces électrons Auger ou des photons X émis correspond à la différence d'énergie entre l'orbitale de départ et l'orbitale d'arrivée de la transition électronique qui l'a engendré.

La plupart des radioisotopes émetteurs de positons donnent également lieu à des événements de capture électronique dans des proportions plus ou moins importantes suivant le radioélément considéré et les conditions expérimentales comme la densité du milieu. Ainsi, dans le cas où une source de positons est recherchée, le choix d'un émetteur β^+ pur sera si possible privilégié afin de limiter la présence d'un mode de désintégration concurrent.

(4) Rayonnement γ

Contrairement aux rayonnements α et β , les rayons γ découverts par Paul Villard ne sont pas des particules chargées, mais des rayonnements électromagnétiques comme les rayons X de Röntgen. Cependant, bien que les rayons X et γ soient de même nature, ils ne possèdent pas la même origine. En effet, comme décrits précédemment, les rayons X sont produits par des transitions électroniques. Les rayonnements γ de fréquences supérieures sont eux émis par des phénomènes plus énergétiques, par exemple lors de transitions nucléaires comme dans

le cas du technétium 99^m , ou émis lors d'interactions matière-antimatière comme dans le cas d'une émission de positon évoqué précédemment.

Les transitions nucléaires sont souvent rencontrées à la suite d'une transmutation. Lorsqu'un noyau subit une désintégration, le noyau fils produit peut alors se trouver dans un état excité. Ce noyau excité va alors retourner à son état fondamental par émission d'un ou plusieurs photons gamma. Ainsi, le rayonnement γ est souvent observé en complément d'une autre forme de radioactivité.

La nature électromagnétique des photons γ les rend bien plus pénétrants dans la matière que les rayonnements α et β . Néanmoins, ceci implique que ce type de rayonnement est également moins ionisant, car une quantité équivalente d'énergie sera absorbée sur une distance bien plus grande de matière. Ainsi, les émetteurs α et β^- sont très intéressants pour des applications en radiothérapie vectorisée puisqu'ils sont capables de déposer une forte énergie sur une distance très courte. Cette propriété permet ainsi d'irradier fortement mais de manière précise une cible biologique telle qu'une tumeur. Les émetteurs β^+ et γ quant à eux sont utilisés pour des applications d'imagerie puisque les rayonnements γ émis sont capable de traverser les tissus fournissant un signal pour l'imagerie.

(5) Autres modes de désintégrations et résumé

D'autres modes de désintégrations peuvent également être observés. Par exemple, lorsque l'excès de proton ou de neutron est trop important dans le noyau, une transmutation avec éjection d'un proton ou d'un neutron peut être observée. Dans le cas des noyaux de très grande masse, une fission spontanée du noyau peut également avoir lieu avec formation de deux noyaux fils plus petits à la place de l'émission d'une petite particule. Néanmoins, les radioactivités α , β^- , β^+ et γ couvrent la majorité des cas courants de la radioactivité. Ces principaux modes de désintégrations nucléaires sont résumés en Figure 3.

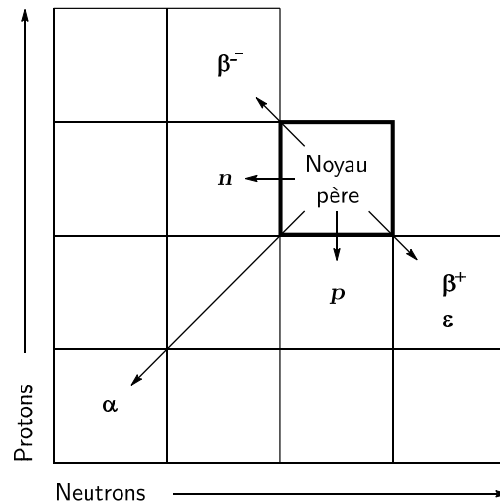


Figure 3 – Résumé des différents modes de désintégrations nucléaires courants

2. Imagerie par tomographie par émission de positons

a) Principe de la TEP et développements de la technique

La tomographie par émission de positons, ou TEP, est une des deux techniques d'imagerie moléculaire par scintigraphie évoquée précédemment. Cette technique d'imagerie nucléaire emploie spécifiquement des radioisotopes émetteurs de positons. Au contraire, la TEMP permet également l'usage d'émetteurs γ , généralement émettant des rayonnements de plus faible énergie que les photons émis par l'annihilation d'un positon. Par exemple, le ^{99m}Tc est un radioélément très utilisé en médecine nucléaire émettant des photons γ possédant une énergie de 141 keV.

L'imagerie des émetteurs de positons est une méthode indirecte. En effet, grâce à des détecteurs disposés tout autour du patient, les deux photons coïncidents émis lors de l'annihilation du positon provenant du radioélément peuvent alors être détectés et corrélés. Des algorithmes permettent alors de remonter à la position de l'émission des photons et de reconstituer des images à partir de ces positions. Ainsi, ce ne sont donc pas directement les événements de désintégration qui sont détectés au cours d'un examen TEP, mais le rayonnement à 511 keV émis par l'annihilation de la particule β^+ émise (cf. Figure 4).

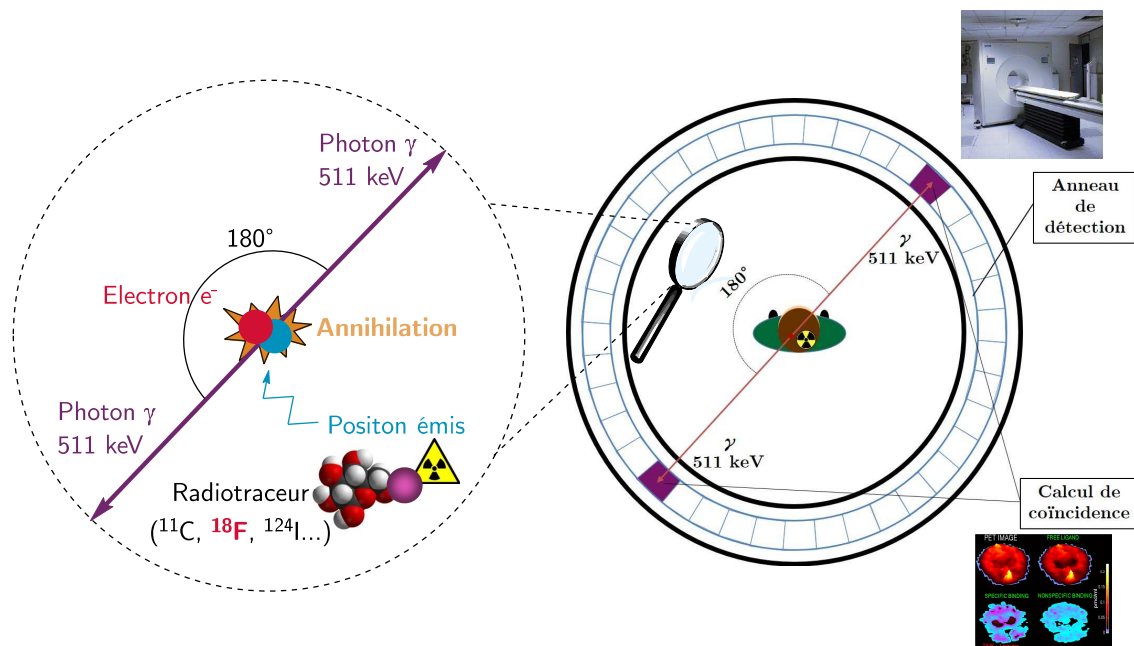


Figure 4 – Principe de fonctionnement de la TEP schématisé

Le premier appareil d'imagerie médicale par émission de positons a été construit au *Physics Research Laboratory* (PRL) du *Massachusetts General Hospital* (MGH) sous la supervision du Brownell au début de l'année 1950.⁸ Cet instrument très simple était constitué de deux détecteurs NaI placés face à face et ne permettait d'obtenir que des images de projections planes.

Par la suite, les dispositifs d'imagerie des positons ont été progressivement améliorés. Le nombre de détecteurs a été augmenté puis des systèmes permettant la rotation et le déplacement des détecteurs autour de patient ont été introduits, permettant une acquisition tomographique et l'obtention d'images en 3D. À partir des années 1980, de nouveaux appareils constitués de couronnes de détecteurs ont été mis au point, afin de permettre l'acquisition simultanée de tous les positons émis dans un même plan transverse, ainsi que l'acquisition tomographique avec des capteurs fixes et une plus grande sensibilité. Par rapport aux premières données obtenues par positonscopie (cf. Figure 5), les images obtenues grâce à des émetteurs de positons ont considérablement évolué en l'espace d'une cinquantaine d'années. Ces améliorations ont été essentiellement obtenues grâce aux progrès

⁸ Brownell, G. L. 1999, 11.

réalisés dans les domaines de la physique des détecteurs, de l'électronique, de l'informatique, mais également par le développement de nouveaux radiotraçeurs (cf. Figure 6).

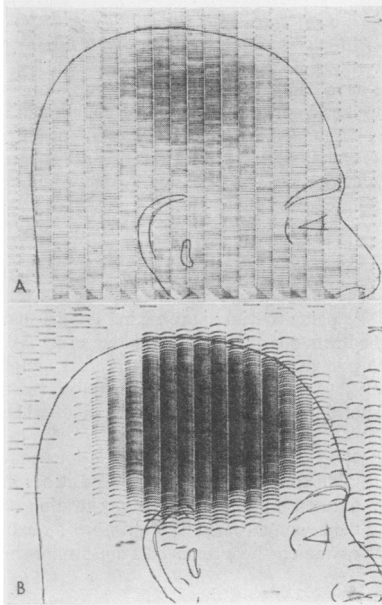


Figure 5 – Exemple de positonscopie obtenue dans les années 1950 par l'équipe de Borwnell

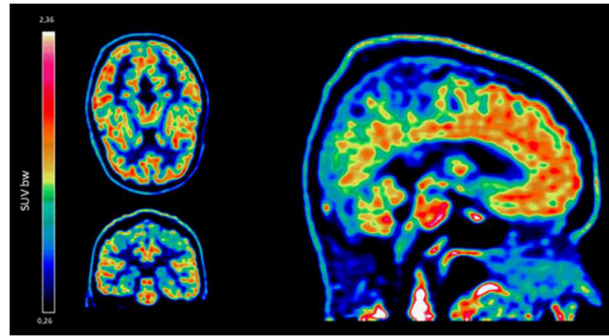


Figure 6 – Exemple d'images TEP obtenues avec un imageur actuel. Imagerie des récepteurs 5-HT_{1A} par [¹⁸F]F13640, publiée par Colom et al.⁹

Les recherches actuelles concernant l'imagerie TEP portent entre autres sur le développement et l'exploitation de systèmes multimodaux. Ainsi, depuis le début des années 2000, le TEP-TDM s'est considérablement développé, jusqu'à devenir un appareil de routine permettant un enrichissement des données fonctionnelles de la TEP grâce aux informations anatomiques fournies par la tomodensitométrie. Un autre avantage de cette bimodalité est que l'absorption des rayons X permet également de mesurer la densité locale des tissus. Grâce à cette information, le parcours moyen des positons, qui dépend de la densité de la matière, peut être estimé localement, permettant d'améliorer la résolution de l'acquisition TEP par des calculs correctifs. Une autre bimodalité exploitée est la TEP-IRM, qui n'est pour le moment pas un examen de routine répandu. Plus complexe à mettre en place que la TEP-TDM, cette technologie permet d'obtenir

⁹ Colom, M.; Costes, N.; Redouté, J.; Dailler, F.; Gobert, F.; Le Bars, D.; Billard, T.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2020**, *47* (1), 220–221.

de nombreuses informations anatomiques et fonctionnelles, notamment dans les cas de la recherche et des pathologies neurologiques (cf. Figure 7).

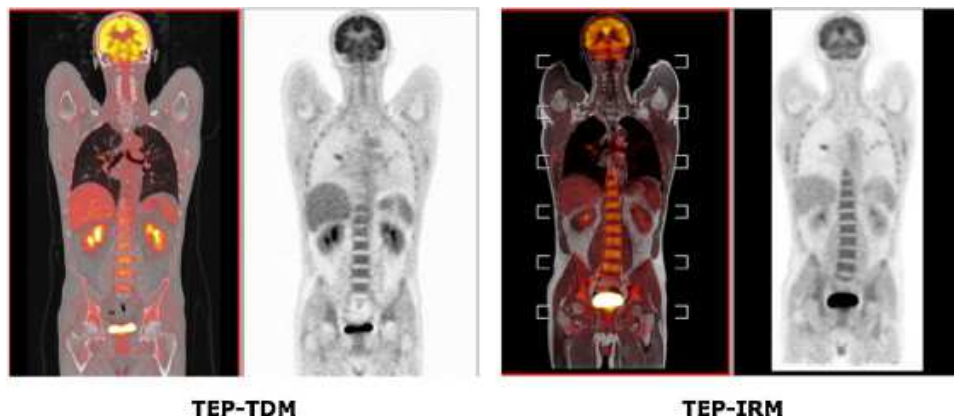


Figure 7 – Exemple de multimodalité TEP-TDM (gauche) et TEP-IRM (droite)¹⁰

Un autre axe concerne le développement de nouveaux appareils corps-entier, comme dans le cas du projet EXPLORER porté par l’université de Californie Davis, qui est le premier appareil TEP de ce type. Cet appareil permet l’acquisition d’une image couvrant le corps entier en une seule fois, contrairement aux systèmes de routine actuels qui utilisent des méthodes de balayages par tranches (cf. Figure 8).¹¹ Les premières images d’un corps humain complet ont été acquises avec cet appareil fin 2018.¹² Cette nouvelle classe d’appareils permet de réaliser des acquisitions TEP dans un temps considérablement réduit, avec un augmentation de la sensibilité et de la résolution. Les membres du projet EXPLORER annoncent pouvoir réaliser une réduction de la dose injectée d’un facteur 40. Cette réduction est permise entre autres grâce à la durée d’examen plus courte qui n’oblige pas les praticiens à injecter plus de dose pour compenser la décroissance. Cependant, au-delà du défi que représente la fabrication d’un appareil doté d’un nombre aussi important de détecteurs, un appareil de TEP corps-entier requiert une capacité de calcul et de stockage de données très

¹⁰ Ratib, O.; Lord, M.; Becker, M.; Viallon, M.; Vallée, J.-P.; Loubeyre, P.; Willi, J.-P.; Rager, O.; Garibotto, V.; Zaidi, H.; Fleury, E.; Figueiral, A.; Becker, C. *Médecine Nucléaire* **2012**, *36* (10), 605–614.

¹¹ WesselMar. 17, L.; 2017; Am, 10:45. <https://www.sciencemag.org/news/2017/03/world-s-first-full-body-pet-scanner-could-aid-drug-development-monitor-environmental> (accessed May 13, 2020).

¹² Badawi, R. D.; Shi, H.; Hu, P.; Chen, S.; Xu, T.; Price, P. M.; Ding, Y.; Spencer, B. A.; Nardo, L.; Liu, W.; Bao, J.; Jones, T.; Li, H.; Cherry, S. R. *J Nucl Med* **2019**, *60* (3), 299–303.

importante. L'origine de cette augmentation du volume de données réside principalement dans le nombre plus important de capteurs, environ d'un facteur dix, pour passer d'une couronne de détection d'une vingtaine de centimètres à un tunnel de deux mètres. Le traitement et le stockage de volumes de données de plus en plus important est un des défis actuels dans le domaine de l'imagerie TEP. En effet, les analyses et traitements post-acquisition permettent une amélioration des images et un enrichissement des données collectées.

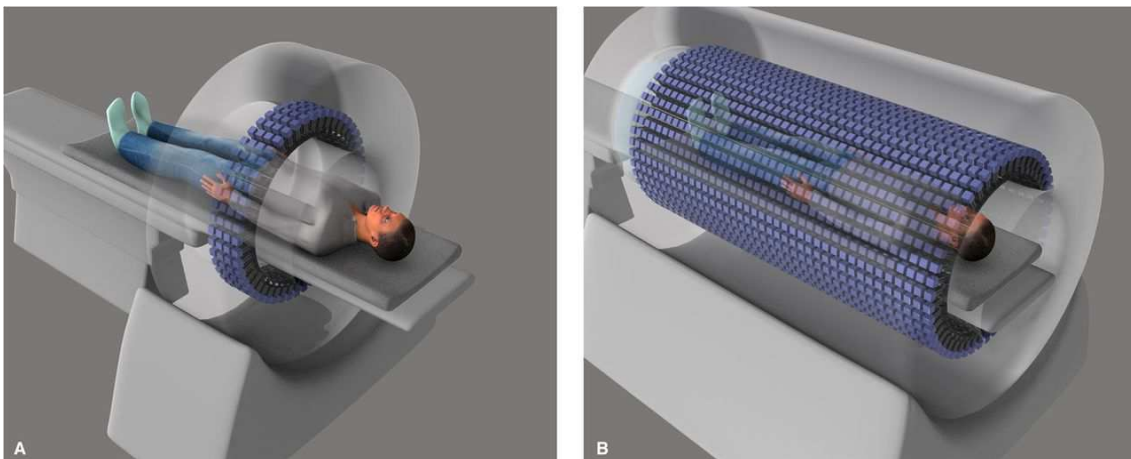


Figure 8 – **A.** Schéma d'un patient dans un imageur TEP classique **B.** Schéma d'un patient dans un imageur corps entier. Élément de présentation disponible sur le site internet du projet EXPLORER¹³

b) Émetteurs de positons et choix du radioélément

Plusieurs émetteurs de positons existent et tous peuvent en principe être employés en imagerie TEP pour l'élaboration de radiotraceurs (cf. Tableau 1). En pratique, tous les émetteurs de positons ne sont pas utilisés, et le choix du radioisotope dépend du contexte du projet de développement. Le radiotraceur idéal :

- Fourni une information biologique spécifique et sélective pour obtenir une information précise ;
- Est stable, à la fois d'un point de vue chimique et métabolique, pour éviter la présence de métabolites ou de fragments radioactifs qui vont également émettre des signaux ;

¹³ Spencer, B. <https://explorer.ucdavis.edu/news> (accessed May 13, 2020).

- Permet d’obtenir des images de bonne résolution ;
- Minimise la dosimétrie chez le patient et les opérateurs ;
- Est le plus simple et le moins coûteux à produire.

Le choix de l’émetteur de positons peut ainsi par ses caractéristiques influencer plusieurs de ces aspects :

- *La période radioactive du radioisotope.* Celle-ci doit être choisie la plus courte possible pour minimiser la dosimétrie du patient. En revanche, elle doit être suffisamment longue pour avoir le temps de réaliser la préparation du radiotracer et l’observation du phénomène biologique d’intérêt.
- *Les énergies moyenne et maximale du positon.* Ces énergies doivent être les plus faibles possibles. Le parcours moyen du positon dans la matière est proportionnel à son énergie. Ainsi, plus l’énergie du positon est faible, plus la résolution est élevée.
- *Le taux d’émission de positon du radioisotope.* Beaucoup de radioisotopes peuvent emprunter des modes de désintégration alternatifs comme l’émission d’un photon γ ou la capture électronique. Par exemple, moins d’un cinquième des atomes de ^{64}Cu se désintègre en émettant un positon. Les autres modes de désintégration sont des phénomènes très énergétiques qui contribuent à la dosimétrie sans fournir de signaux TEP.
- *La méthode de production du radioélément.* Le mode de production et les installations requises par le radioélément influencent grandement le coût du traceur ainsi son utilisation par d’autres centres TEP. En particulier dans le cas de radioéléments à courte période comme le carbone 11 qui ne peuvent pas être produits dans une installation spécialisée et expédiés vers d’autres centres TEP.

- *La chimie du radioélément.* Selon les possibilités offertes par la chimie de l'émetteur de positon choisi, des limitations vont être rencontrées. La synthèse d'un radiotraceur peut s'avérer être difficilement accessible voir impossible à réaliser. À cause de ces limitations de conception, le radiotraceur peut présenter des instabilités chimiques ou métaboliques.

Tableau 1 – Exemples de radioéléments émetteurs de positons utilisés en imagerie TEP

Isotope	Demi-vie	Émission β^+ (%)	E_{\max} (MeV)	R_p (mm)	Noyau fils
^{11}C	20,4 min	99,8	0,960	1,2	^{11}B
^{13}N	9,97 min	99,8	1,199	1,8	^{13}C
^{15}O	2,04 min	99,9	1,732	3,0	^{15}N
^{18}F	110 min	96,9	0,634	0,6	^{18}O
^{64}Cu	12,7 h	17,5	0,653	0,7	$^{64}\text{Ni}/^{64}\text{Zn}$
^{68}Ga	67,72 min	88,0	1,900	3,5	^{68}Zn
^{89}Zr	78,4 h	22,7	0,902	1,3	^{89}Y
^{124}I	4,18 j	25,6	2,138	2,3	^{124}Te

Des atomes isotopes ont un comportement chimique presque identique dans la majorité des cas. Ainsi, la substitution d'un atome par un de ses isotopes permet d'identifier la molécule qui en est constituée en altérant pas ou peu son comportement. Le concept de traceurs isotopiques radioactifs a été formulé dès 1913 par Hevesy, lui ayant valu le prix Nobel de chimie en 1943.¹⁴ Cette approche permet de détecter la présence d'un radioélément afin d'étudier le comportement et la distribution de la molécule qu'il compose, comme dans le cas de l'imagerie nucléaire.

Ainsi, dans le cas d'un médicament, si le composé peut être synthétisé en procédant à un marquage isotopique par un émetteur de positon, son comportement chimique et biologique n'est *a priori* pas affecté. La biodistribution du médicament radiomarqué peut alors être observée par TEP. Si le médicament vient

¹⁴ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1943/summary/> (accessed May 6, 2020).

se fixer sur une cible spécifique intéressante, il peut potentiellement être utilisé comme radiotraceur TEP.

III. Fluor en chimie médicinale et fluor 18

1. Présentation du fluor

a) Présentation de l'élément

Très réactif sous sa forme moléculaire, le fluor est connu depuis le XVI^e siècle, mais, à cause de sa très haute réactivité, il n'a pu être isolé sous la forme de difluor F₂ qu'en 1886 par le chimiste français Henri Moissan¹⁵ qui a pour cette raison obtenu le prix Nobel de chimie en 1906.¹⁶ Le fluor est le treizième élément le plus abondant de la croûte terrestre.

Le fluor possède 18 isotopes connus avec un nombre de neutrons pouvant aller de 5 à 22, c'est-à-dire allant du fluor 14 au fluor 31. Le fluor 19 est le seul isotope du fluor à être stable et aucun de ses isotopes n'est produit naturellement sur Terre, faisant de celui-ci un élément mononucléidique. Le radioisotope le moins instable du fluor est le fluor 18 avec une demi-vie d'environ 110 min, suivi du fluor 20 avec une demi-vie de 11,16 s.

b) Utilisation du fluor en chimie médicinale

Le fluor a tout d'abord été employé pour la fabrication de nouveaux matériaux polymériques. Par exemple, le PTFE (Teflon®) qui revêt notamment les ustensiles de cuisine et le PVDF (Kynar®) qui est très utilisé pour des applications industrielles. Après la Seconde Guerre mondiale, la chimie bio-organique du fluor a rapidement pris une place importante en chimie médicinale. Par exemple, les anesthésiques fluorés tels que l'halothane (1956), les anti-inflammatoires dérivés des fluorocorticostéroïdes comme la bétaméthasone (1956) ou encore

¹⁵ Moissan, H. (1852-1907) A. du texte. 1887.

¹⁶ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1906/summary/> (accessed May 13, 2020).

l'activité antitumorale du 5-fluorouracile (1956) ont été développés (cf. Figure 9).¹⁷

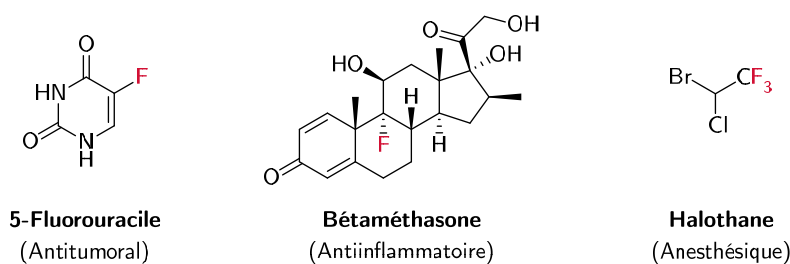


Figure 9 – Exemples de composés fluorés en chimie médicinale

Au cours des années suivantes, une part importante des nouveaux médicaments mis sur le marché possède au moins un atome de fluor. Cet atome est présent dans presque la moitié des cas sous la forme d'un fluor aromatique (cf. Figure 10 et Figure 11).¹⁸ Aujourd'hui, 20 % des nouveaux composés mis sur le marché sont fluorés.¹⁹ Des chiffres similaires sont également avancés dans le domaine des produits phytosanitaires et agrochimiques.²⁰ En ce qui concerne les volumes de produits, les molécules fluorées constituent presque un cinquième des parts de marché. Notamment six produits parmi les douze les plus vendus contiennent un atome de fluor. Le taux de composés fluorés monte à 50 % dans le domaine de l'agrochimie et des produits phytosanitaires. Plus récemment, d'après la liste des 200 petites molécules les plus vendues en volume éditée en 2018, neuf molécules portent un fluor dans le top 20, soit presque la moitié et presque 30 % sur le top 200.²¹ Le fluor, bien que très rarement rencontré dans les produits naturels, constitue donc un élément clef dans le développement de nouveaux médicaments.

¹⁷ <https://www-lactualitechimique-org.proxy.scd.u-psud.fr/Le-fluor-un-element-incontournable-en-chimie-medicinale> (accessed May 13, 2020).

¹⁸ Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640.

¹⁹ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330.

²⁰ Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 570–589 *Pest Management Science* **2010**, *66* (1), 10–27.

²¹ <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster> (accessed May 14, 2020).

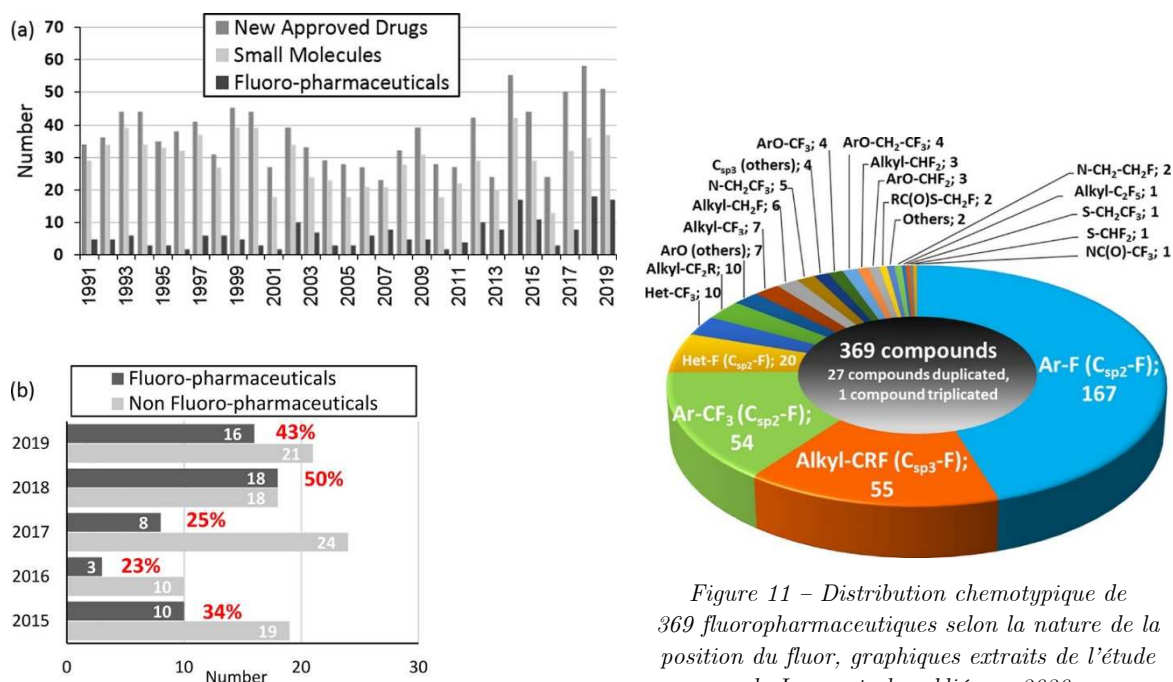


Figure 10 – Évolution du nombre de nouveaux médicaments fluorés et non fluorés mis sur le marché entre 1991 et 2019, graphiques extraits de l'étude de Inoue et al. publiée en 2020

Figure 11 – Distribution chemotypique de 369 fluoropharmaceutiques selon la nature de la position du fluor, graphiques extraits de l'étude de Inoue et al. publiée en 2020

L'impact de la présence de fluor sur une molécule active n'est pas encore parfaitement rationalisé. Cependant, un certain nombre d'aspects de ce qui est parfois appelé « l'effet fluor » sont connus. Le fluor étant l'élément le plus électro-négatif, la liaison C-F, avec une énergie de dissociation autour de $500 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, est l'une des liaisons simples les plus fortes avec le carbone. Cette force de liaison confère ainsi généralement à une fonction fluorée une bonne inertie chimique, permettant par exemple de bloquer le site actif d'une enzyme afin de l'inhiber. Le volume occupé par une fonction possédant une liaison C-F est proche de celui occupé par des fonctions analogues possédant une liaison C-O- ou une liaison C=O. Le fluor possède donc un effet stérique et électronique permettant de mimer des groupes fonctionnels comme les hydroxyles ou les carbonyles, approche souvent utilisée dans la mise au point d'inhibiteurs d'enzymes.²²

D'autres propriétés comme l'hydrophobicité, liposolubilité ou les propriétés structurales sont également modifiées par la présence de fluor, qui est notamment

²² Jeschke, P. *Pest Management Science* **2010**, *66* (1), 10–27.

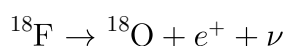
un accepteur de liaisons hydrogène. L'ajout de fluor sur un composé peut donc constituer une méthode pour la modulation de son LogP. Cette valeur est un indicateur de sa solubilité qui va avoir une influence sur la tendance du composé à s'accumuler dans des milieux particuliers. Cela peut permettre éventuellement d'orienter ou de bloquer son élimination par voie rénale ou sa capacité ou non à franchir la barrière hématoencéphalique (BHE) selon les cibles à atteindre.

2. Présentation du fluor 18

a) *Présentation du radioisotope*

Le fluor 18, noté ^{18}F , est un radioisotope du fluor. Avec un nombre de masse $A = 18$, le noyau de cet isotope possède neuf protons et neuf neutrons, soit une masse molaire de $18,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ et est caractérisé par un temps de demi-vie d'environ 110 min.

Ainsi, l'activité spécifique du fluor 18 pur est de $3,52 \cdot 10^6 \text{ TBq} \cdot \text{g}^{-1}$ donnant pour une masse molaire de $18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ une activité molaire maximale de $63,36 \cdot 10^3 \text{ TBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$. Le fluor 18 se désintègre en ^{18}O dans 97 % des cas par émission d'un positon ayant une énergie maximale de 634 keV (désintégration β^+) selon la réaction :



Dans 3 % des cas, la désintégration a lieu par capture électronique générant un rayonnement X. Le fluor 18 est donc presque un émetteur de positons pur, avec des particules émises de relativement faible énergie par rapport aux autres émetteurs de positons. Ces propriétés le rendent très adapté pour l'imagerie TEP.

b) *Production du fluor 18*

Le fluor 18 n'étant pas présent à l'état naturel, son utilisation requiert sa production. De plus, la courte période de l'isotope nécessite sa production extemporanée, de préférence à proximité de son lieu d'exploitation. Aucun radioélément ne se désintègre en fluor 18, excluant sa production par des générateurs comme

cela peut être envisagé pour d'autres radioéléments couramment utilisés en médecine nucléaire comme le ^{99m}Tc . Le fluor 18 est donc produit par des réactions nucléaires réalisées dans des accélérateurs de particules linéaires ou des cyclotrons.

Aujourd'hui, l'accélérateur le plus couramment utilisé dans le milieu biomédical est le cyclotron. Les cyclotrons sont des accélérateurs électromagnétiques circulaires à haute fréquence permettant d'accélérer les particules chargées. Même si le principe de fonctionnement a pu être développé précédemment, la fabrication du premier cyclotron fonctionnel est due à Ernest Orlando Lawrence professeur à l'université de Californie à Berkeley et à un de ses étudiants, Milton Stanley Livingston en 1932. Cet appareil fait alors une dizaine de centimètres de diamètre et pouvait accélérer des protons à une énergie avoisinant 80 keV.

Une particule chargée peut être accélérée par un champ électrique selon une trajectoire rectiligne. Cependant, cela nécessite des appareils dont la longueur est proportionnelle au carré de l'énergie à atteindre. Dans un cyclotron, afin de construire des appareils moins volumineux, les particules chargées sont placées entre deux secteurs métalliques, qui sont eux plongés dans un champ magnétique orthogonal, et soumises à un champ électrique qui va les accélérer vers un des des métalliques. Quand les particules arrivent dans un dé, elles sont déviées par le champ magnétique et suivent une trajectoire circulaire uniforme constituant un demi-tour et redirigeant les particules vers l'interstice entre les secteurs. Le champ électrique, qui a été inversé, accélère alors à nouveau les particules vers le second dé. Ainsi, les particules chargées vont suivre une trajectoire proche d'une spirale divergente et être accélérées à chaque demi-tour jusqu'à être expulsées en bordure du cyclotron.

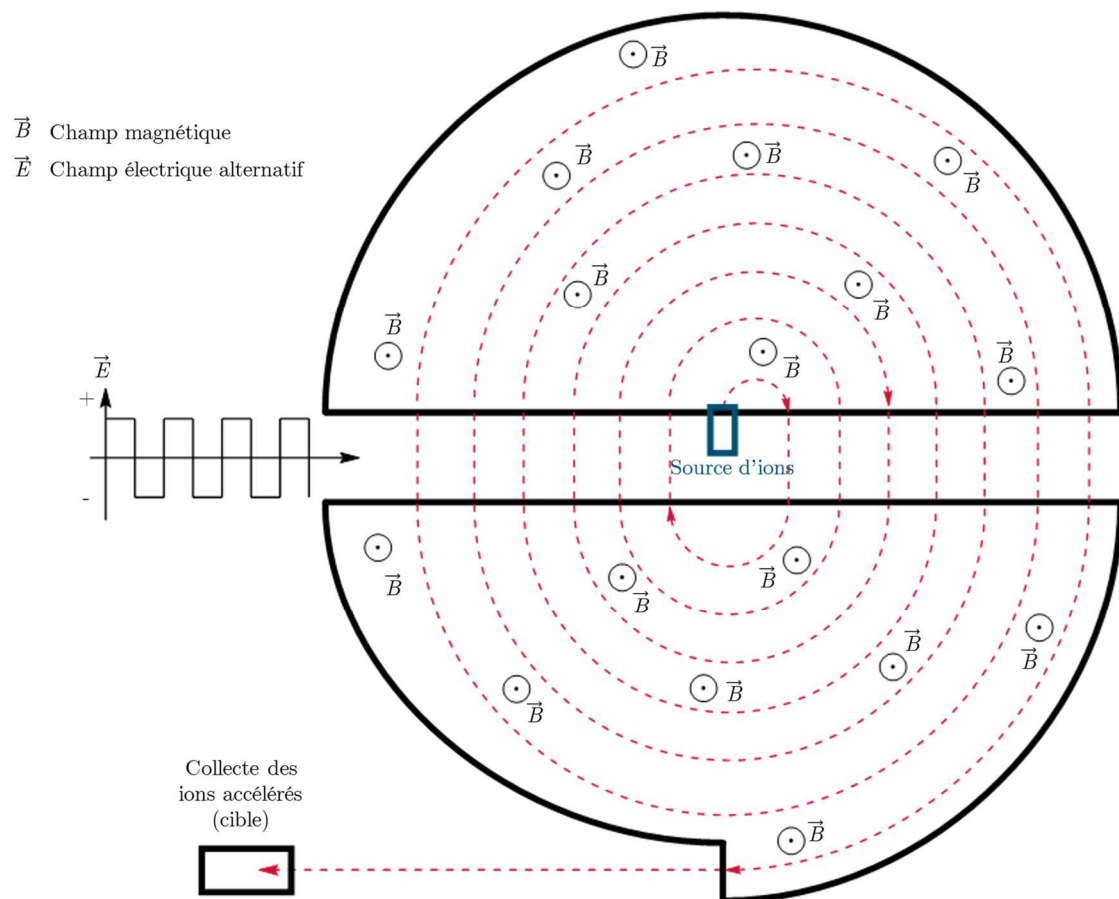


Figure 12 – Représentation schématique en coupe transverse du principe de fonctionnement d'un cyclotron

Plusieurs réactions nucléaires ont pu être utilisées pour la production de fluor 18 en cyclotron, chacune présentant des contraintes techniques spécifiques. Quelques exemples ont été rapportés par Guillaume *et al.* en 1990 (cf. Tableau 2).²³

²³ Guillaume, M.; Luxen, A.; Nebeling, B.; Argentini, M.; Clark, J. C.; Pike, V. W. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1991**, 42 (8), 749–762.

Tableau 2 – Données pour la production de fluor 18 à des fins médicales à partir de différentes réactions nucléaires rapportées par Guillaume et al.

Réaction	Cible	E (MeV)	Rendement de cible ^a	Forme principale	Référence
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2$	14-0	7,99 GBq/ $\mu\text{A}^{\text{b,c}}$		Ruth et Wolf (1979)
	$^{18}\text{O}_2$	10-0	5,55 GBq/ μA^{c}	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	Nickles <i>et al.</i> (1984)
	$\text{H}_2[^{18}\text{O}]\text{O}$	16-0	4,07 GBq/μA^{c}	$[^{18}\text{F}]\text{F}^-$	Kilbourn <i>et al.</i> (1985)
$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	^{20}Ne	14	3,40 GBq/ $\mu\text{A}^{\text{b,c}}$		Casella <i>et al.</i> (1980)
	0,1 % F_2/Ne	14-2	451 Mbq/ μAh^{d}	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	Casella <i>et al.</i> (1980)
	0,18 % F_2/Ne	11,2-0	370 Mbq/ μAh	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	Blessing <i>et al.</i> (1986)
	15 % H_2/Ne	11,2-0	370 Mbq/ μAh	$[^{18}\text{F}]\text{HF}$	Blessing <i>et al.</i> (1986)
	6,7 % H_2/Ne	11,2-0	196 Mbq/ μAh	$[^{18}\text{F}]\text{F}^-$	Blessing <i>et al.</i> (1986)

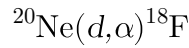
^aPour 1 h d'irradiation, sauf mention contraire

^bRendement théorique

^cRendement de saturation

^dRendement pour 2 h d'irradiation

Parmi ces différentes approches, deux ont particulièrement été employées. La première consiste à bombarder du néon 20 avec des deutons pour obtenir du ^{18}F avec émission de particules α selon la réaction nucléaire décrite par l'équation :



Cette méthode de production du fluor 18 a dû son succès principalement grâce à sa capacité à fournir le radioélément sous la forme $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. L'atmosphère inerte de néon permet la formation de fluor 18 sous cette forme extrêmement réactive. Cependant, le fluor gazeux s'adsorbe sur les parois de la cible du cyclotron nécessitant l'ajout d'une proportion de $[^{19}\text{F}]\text{F}_{2(g)}$ jouant le rôle d'entraîneur, ou *carrier* en anglais. Ce type de sources de fluor 18 nécessitant l'ajout de fluor non radioactif, dit « froid », appelé *carrier-added*, noté *c.a.*, dans la littérature anglophone, ne permet pas l'obtention de fluor 18 à haute activité molaire à cause de la dilution isotopique due à l'ajout de l'entraîneur.

Malgré les contraintes causées par l'utilisation de $F_{2(g)}$ et les faibles activités molaires obtenues, la production de $[^{18}F]F_2$ a connu un certain succès, ayant permis de réaliser des radiofluorations électrophiles de composés peu activés, notamment aromatiques, comme la 6- $[^{18}F]$ fluoro-*L*-DOPA (cf. Figure 13).

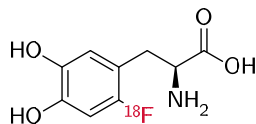
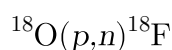


Figure 13 – Structure de la 6- $[^{18}F]$ fluoro-*L*-DOPA

Aujourd'hui, le fluor 18 est essentiellement produit à partir de l'oxygène 18 selon la réaction :



Cette réaction nucléaire permet d'une part de produire du fluor 18 en bombardant une cible d'oxygène 18 sous la forme $[^{18}O]O_{(g)}$ avec des rendements de production du fluor 18 meilleurs qu'avec les cibles au néon 20.²⁴ D'autre part, le bombardement d'oxygène 18 sous forme d'eau lourde $H_2[^{18}O]O$, par des protons possédant une énergie de 18 MeV permet la formation de fluor 18 sous la forme de $[^{18}F]$ fluorures aqueux. Ce processus permet donc de disposer d'une source de fluor 18 nucléophile à partir du même isotope de départ. Cette nucléosynthèse a permis la production de sources de fluor 18 avec de fortes activités dans un processus sans entraîneur ou *non-carrier-added* (*n.c.a.*), soit sans fluor 19 ajouté, possédant donc une forte activité molaire. Cet aspect est particulièrement crucial dans la fabrication de radiotraceurs, en particulier pour l'imagerie neurologique.

c) *Enjeux et défis liés à la conception de radiotraceurs au fluor 18 pour l'imagerie TEP*

L'imagerie TEP constitue une méthode de choix pour l'étude de phénomènes biologiques, le diagnostic et le suivi de nombreuses maladies. L'utilisation de ra-

²⁴ Nickles, R. J.; Daube, M. E.; Ruth, T. J. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, 35 (2), 117–122.

diotraceurs, marqués à l'aide d'un radioélément de choix comme le fluor 18, spécifiques d'une cible biologique est un outil d'imagerie fonctionnelle très puissant. En effet, d'après les critères préalablement énumérés et les propriétés du fluor 18 précédemment décrites, le fluor 18 constitue un radioisotope de choix en imagerie TEP. C'est un radioélément ;

- Très présent en chimie médicinale sous sa forme isotopique stable ;
- Presque émetteur de positon pur ;
- Qui émet un positon de faible énergie ;
- Selon une période radioactive optimale ;
- Produit en routine dans beaucoup de centres TEP avec des cyclotrons de petite taille ;
- Qui peut être produit avec de fortes activités et une activité molaire élevée.

L'agent d'imagerie radiofluoré le plus utilisé et le plus connu est le [^{18}F]fluorodéoxyglucose ou [^{18}F]FDG (cf. Figure 14). Celui-ci domine l'imagerie TEP au fluor 18 grâce à ses nombreuses applications pour le diagnostic oncologique. Il s'agit du premier radiotraceur au fluor 18 à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM)

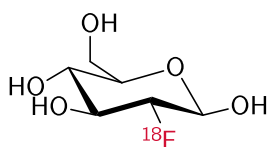


Figure 14 - Structures du [^{18}F]FDG

Bien que le [^{18}F]FDG possède de très nombreuses applications en imagerie TEP, ce composé n'est pas un traceur très spécifique. D'autres composés radio-marqués, tels que la 6- ^{18}F fluoro-*L*-DOPA citée précédemment ont été développés pour l'imagerie TEP de cibles spécifiques. Ce radiotraceur est un substrat permettant de visualiser l'activité d'une enzyme présynaptique, l'acides *L*-aminés

aromatiques décarboxylase (AAAD). C'est donc un traceur permettant de visualiser une cible spécifique, très utile pour le diagnostic neurologique des syndromes parkinsoniens. Il s'agit du second radiotracer à avoir reçu une AMM.

Malgré la présence bien établie sur le marché de plusieurs traceurs, le champ applicatif de la TEP au fluor 18 pourrait être élargi grâce à la conception de nouveaux traceurs. Cependant, le fluor 18 est aujourd'hui essentiellement produit sous la forme de fluorures aqueux. Or, les fluorures aqueux sont très peu réactifs et ne sont pas de bons nucléophiles. Pour cette raison, les radiomarquages peuvent parfois s'avérer être de véritables défis, en particulier dans le cas de la radiofluoration de noyaux aromatiques. Pourtant, ce motif est particulièrement intéressant pour sa stabilité chimique et métabolique, généralement plus grande que celle des motifs aliphatiques. De plus, les motifs fluoroaryles sont présent dans de nombreux composés pharmaceutiques, ce qui peut guider la conception de nouveaux traceurs.

Certains radiotraceurs ont ainsi constitué un véritable défi de radiosynthèse. C'est le cas de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA, dont la radiosynthèse est problématique. En effet, le fluor est positionné sur un noyau aromatique électroniquement riche donc peu réactif vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique. À cause des difficultés rencontrées pour obtenir ce radiotracer, de nombreuses synthèses de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA ont été décrites depuis les années 1980. Cette synthèse par une voie nucléophile est longtemps restée un défi, nécessitant des synthèses multiétapes complexes.²⁵ Ainsi, la production de ce traceur a été pendant longtemps réalisée avec du fluor 18 moléculaire. Aujourd'hui, la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA est produite en routine en utilisant du fluor nucléophile. Néanmoins, à cause de la difficulté du radiomarquage de ce noyau aromatique par voie nucléophile, la synthèse de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA est souvent utilisée pour montrer l'efficacité d'une nouvelle méthode de radiofluoration aromatique.

²⁵ Pretze, M.; Wängler, C.; Wängler, B. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*.

Parmi les cas problématiques rapportés, celui du développement du [^{18}F]DPA-714 illustre bien les concessions qui peuvent parfois être faites au cours de la mise au point d'un nouveau radiotracer. Ce traceur a été développé dans les années 2000 dans le cadre de l'imagerie de la neuroinflammation. Deux composés avaient émergé de l'étude de chimie médicinale visant à optimiser des ligands pour la protéine de translocation 18 kDa (TSPO), le F-DPA et le DPA-714 (cf. Figure 2).

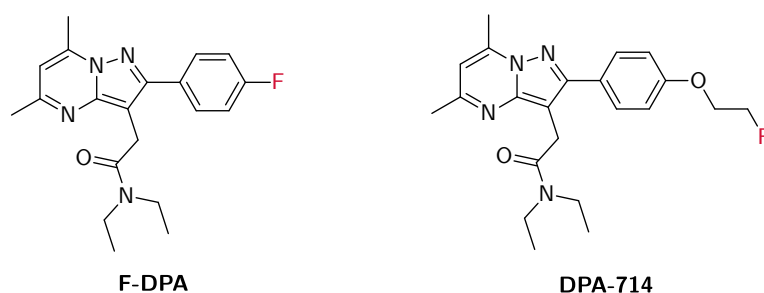


Figure 15 – Structures du F-DPA et du DPA-714

Les deux composés présentaient alors de bonnes affinités pour la protéine TSPO avec des constantes K_i de l'ordre du nanomolaire, mais ces deux composés se différençaient par leur métabolisme. Le F-DPA présentait une meilleure stabilité métabolique due à la présence du fluor 18 sur un noyau aromatique, contrairement au DPA-714 dont le groupement fluoroéthyléther a tendance à être clivé *in vivo*. Cependant, en 2007, aucune méthode n'avait permis de réaliser la radiosynthèse du [^{18}F]F-DPA avec une activité molaire élevée, requise pour son application en imagerie neurologique. Le [^{18}F]F-DPA avait été synthétisé par voie électrophile à partir de [^{18}F]F₂, mais avec une activité molaire faible. Pour cette raison, le développement s'est concentré sur le [^{18}F]DPA-714 qui à cette date avait pu être synthétisé par voie nucléophile avec une haute activité molaire. La première publication d'une utilisation du [^{18}F]DPA-714 chez l'humain date de 2012.²⁶ Le [^{18}F]F-DPA à haute activité spécifique obtenu par voie nucléophile a quant à lui

²⁶ Arlicot, N.; Vercouillie, J.; Ribeiro, M.-J.; Tauber, C.; Venel, Y.; Baulieu, J.-L.; Maia, S.; Corcia, P.; Stabin, M. G.; Reynolds, A.; Kassiou, M.; Guilloteau, D. *Nuclear Medicine and Biology* **2012**, *39* (4), 570–578.

été décrit pour la première fois en 2017 par le groupe de Zlatopolskiy, soit dix ans plus tard et sans atteindre le stade clinique.²⁷

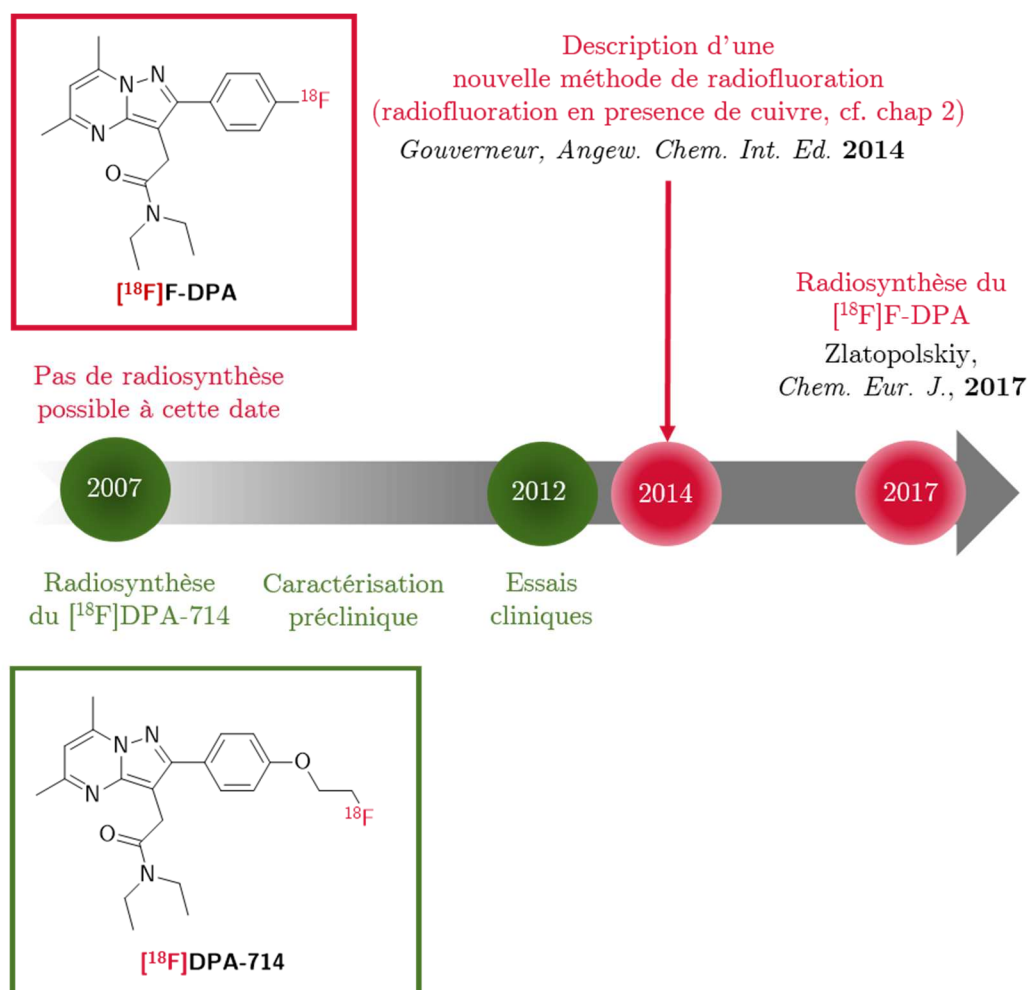


Figure 16 – Chronologie comparative de la conception du $[^{18}\text{F}]\text{F-DPA}$ et du $[^{18}\text{F}]\text{DPA-714}$

Le cas de l'élaboration des radiotraceurs pour l'imagerie TEP de la neuroinflammation illustre parfaitement les problématiques qui peuvent être rencontrées lors de la recherche de nouveaux radiotraceurs pour de nouvelles pathologies. La chimie du fluor 18, et en particulier la radiofluoruration aromatique, peut encore représenter à ce jour un réel défi en radiochimie.

Le développement de nouvelles méthodes de radiofluoruration aromatique pourrait apporter plus de liberté en termes de structures marquables lors de la

²⁷ Zischler, J.; Kolks, N.; Modemann, D.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. *Chemistry – A European Journal* **2017**, 23 (14), 3251–3256.

mise au point de nouveaux radiotraceurs. Lors de la conception de nouveaux radiopharmaceutiques, il serait alors possible de s'inspirer d'avantage des travaux de chimie médicinale dans lesquels le motif fluoroaryle tient une place importante. De nombreux médicaments sont porteurs d'un atome de fluor sur un noyau aromatique et pourraient constituer de potentiels radiotraceurs (cf. Figure 17). Néanmoins, la présence d'un atome de fluor sur un médicament n'en fait pas nécessairement un bon radiotraceur.

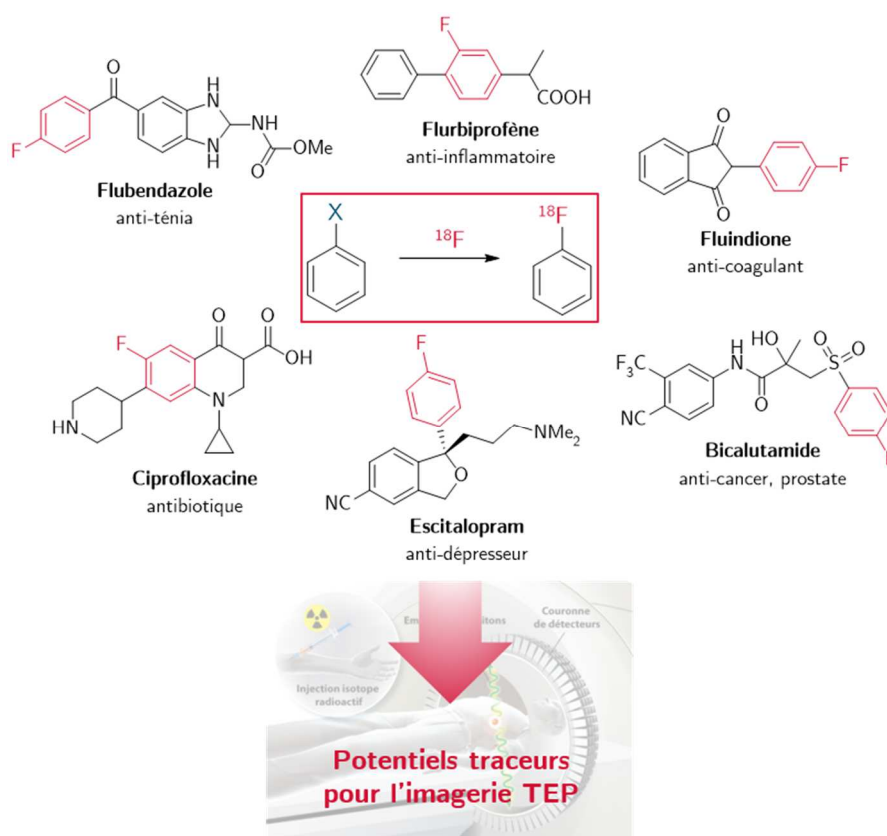


Figure 17 – Exemples de médicaments possédant un motif fluoroaryle pouvant constituer de potentiels radiotraceurs

De plus, des méthodes permettant de faciliter la radiofluoration de composés pourraient s'avérer être un outil pour le développement de médicaments. Par exemple, le fait de disposer d'un l'isotopologue radiomarqué d'un médicament peut faciliter l'étude de sa pharmacocinétique, de sa bioaccumulation, de son métabolisme ainsi que de son élimination.

IV. Objectifs des travaux de thèse

La première partie des travaux présentés ici porte tout d’abord sur l’étude de méthodologies innovantes, basées sur la fluorophilie du bore, à l’usage de radiofluorations aromatiques (cf. Chapitre III). En effet, le bore possédant une bonne affinité pour les ions fluorures, il sera utilisé comme outil de capture des $[^{18}\text{F}]$ fluorures. Les interactions bore-fluor 18 seront exploitées de deux manières en chimie du fluor 18 (cf. Chapitre IV). La première approche sera basée sur l’utilisation du bore pour faciliter les réactions de radiofluoration aromatiques par capture des $[^{18}\text{F}]$ fluorures afin de réaliser une réaction de fluoration dirigée. La seconde approche consistera à exploiter la forte fluorophilie du bore afin de réaliser des réactions de radiofluoration à partir de $[^{18}\text{F}]$ fluorures aqueux.

La seconde partie des travaux présentés ici porte sur le développement d’un nouveau radiotracteur au fluor 18 pour l’imagerie TEP. Ce radiotracteur sera mis au point en réalisant le marquage isotopique au fluor 18 d’un nouveau médicament fluoré approuvé par la *FDA* en 2018, le binimetinib.²⁸ Ce médicament a été mis sur le marché pour le traitement du mélanome métastaté causé par une mutation génétique spécifique. Dans un premier temps, la radiosynthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib servira à l’étude comparative des méthodes de radiofluoration principales décrites dans la littérature. Puis dans un second temps, une fois le $[^{18}\text{F}]$ binimetinib synthétisés, celui-ci sera destiné à être évalué comme radiotracteur spécifique de certaines mutations.

²⁸ Research, C. for D. E. and. *FDA* 2018.

Chapitre II Radiofluorination aromatique

I. Substitution nucléophile aromatique (S_NAr), définition et présentation

Les substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) sont des réactions lors desquelles un nucléophile s'additionne sur un cycle aromatique et qui sont accompagnées par la perte d'un substituant appelé groupe partant (cf. Figure 18).

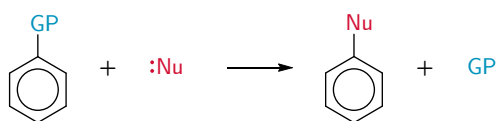


Figure 18 – Schéma général d'une réaction de substitution nucléophile aromatique

Dans ce chapitre seront traitées les réactions de S_NAr utilisées pour le marquage de noyaux aromatiques avec du fluor 18 et suivant quatre mécanismes réactionnels principaux :

- Addition-élimination avec passage par un intermédiaire de Meisenheimer ;
- Élimination-addition (S_N1 aromatique) avec passage par un cation arylium ;
- Substitution nucléophile aromatique concertée cS_NAr ;
- Substitution avec assistance par des métaux de transition.

II. S_NAr bimoléculaire par addition-élimination *via* un intermédiaire de Meisenheimer

1. Historique et présentation du mécanisme

Les substitutions nucléophiles aromatiques sont des réactions connues depuis longtemps qui ont été observées pour la première fois au XIX^e siècle. La première

description d'une S_NAr a été réalisée par le chimiste allemand Laubenheimer en 1876²⁹ qui étudiait le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène **1** (cf. Figure 19).

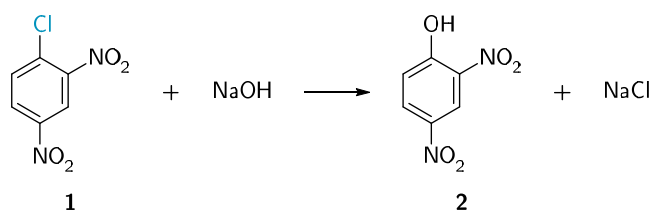


Figure 19 – Réaction de substitution du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène décrite par Laubenheimer

En 1900, Jackson et Gazzolo,³⁰ qui étudiaient la réaction trinitroanisole **3** en présence de méthoxyde de sodium, ont proposé une structure de pseudo-quinone pour le produit de réaction (cf. Figure 20).

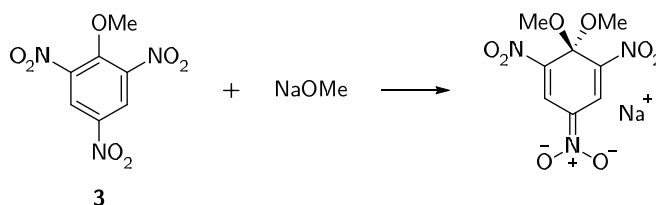


Figure 20 – Réaction représentant la structure proposée par Jackson et Gazzolo

Dans cette structure proposée, le carbone portant les groupes méthoxy possède une géométrie tétraédrique impliquant une perte de l'aromaticité.

En 1902, le chimiste allemand Meisenheimer, qui étudiait la chimie des composés aromatiques, observa que les produits de départ de ces réactions étaient régénérés lorsque le milieu réactionnel était acidifié et isola un sel stable de l'adduit formé (cf. Figure 21).

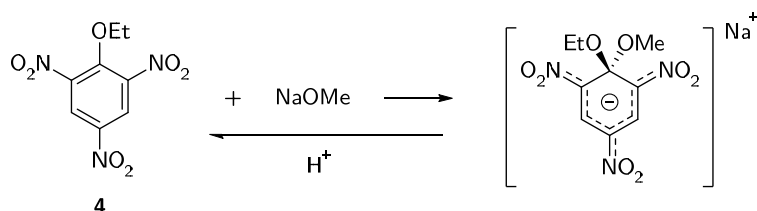


Figure 21 – Réaction décrits par Meisenheimer

²⁹ Laubenheimer, Aug. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1876**, 9 (2), 1826–1829.

³⁰ Jackson, C. L.; Gazzolo, F. H. *Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences* **1900**, 35 (14), 263–281.

La structure de cet adduit a été confirmée par RMN en 1966³¹ et cristallographie aux rayons X en 1968.³² Ce type d'adduit est connu sous le nom de complexe de Jackson-Meisenheimer ou plus simplement de complexe de Meisenheimer.

L'élément le plus important des structures présentées précédemment est la présence des fonctions nitro en positions *ortho* et *para* de la position d'addition du nucléophile (cf. Figure 22). Ces groupements très électroattracteurs stabilisent ces adduit alors isolables. Afin de simplifier les représentations, les groupes électroattracteurs généraux (EWG) seront représentés uniquement en position *para* du groupe partant.

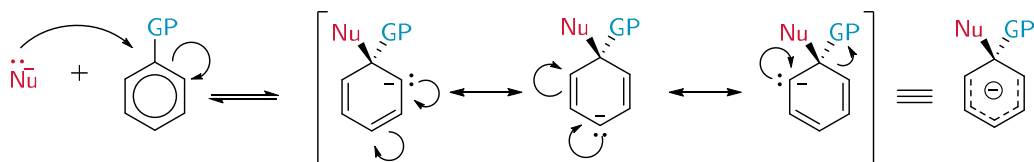


Figure 22 – Formes mésomères de l'adduit d'addition d'un nucléophile sur un noyau aromatique

Durant le XX^e siècle, un grand nombre de travaux est venu compléter ceux déjà cités. En particulier plusieurs études,³³ comme celles de Hughes et Ingold parue en 1941, se sont intéressées à la cinétique de ces réactions. En effet, les mesures expérimentales des cinétiques de ce type s'avèrent être modélisables par des équations d'ordre 2 avec une bonne précision. Cet aspect étaye l'hypothèse selon laquelle ces réactions sont bimoléculaires.³⁴ Une cinétique de deuxième ordre encourage en effet un mécanisme d'addition-élimination avec deux possibilités envisagées.³⁵ Soit la réaction suit un mécanisme d'addition-élimination en deux temps avec le passage par un intermédiaire réactionnel possédant la structure d'un complexe de Meisenheimer (cf. Figure 23a). Soit la réaction suit un mécanisme concerté à l'instar d'une réaction de substitution de type S_N2 (cf. Figure 23b).

³¹ Crampton, M. R.; Gold, V. *J. Chem. Soc. B* **1966**, No. 0, 498–503.

³² Destro, R.; Gramaccioli, C. M.; Simonetta, M. *Acta Cryst B* **1968**, 24 (10), 1369–1386.

³³ Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, 49 (2), 273–412.

³⁴ Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *Trans. Faraday Soc.* **1941**, 37 (0), 657–685.

³⁵ Bunnett, J. F.; Garbisch, E. W.; Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (2), 385–391.

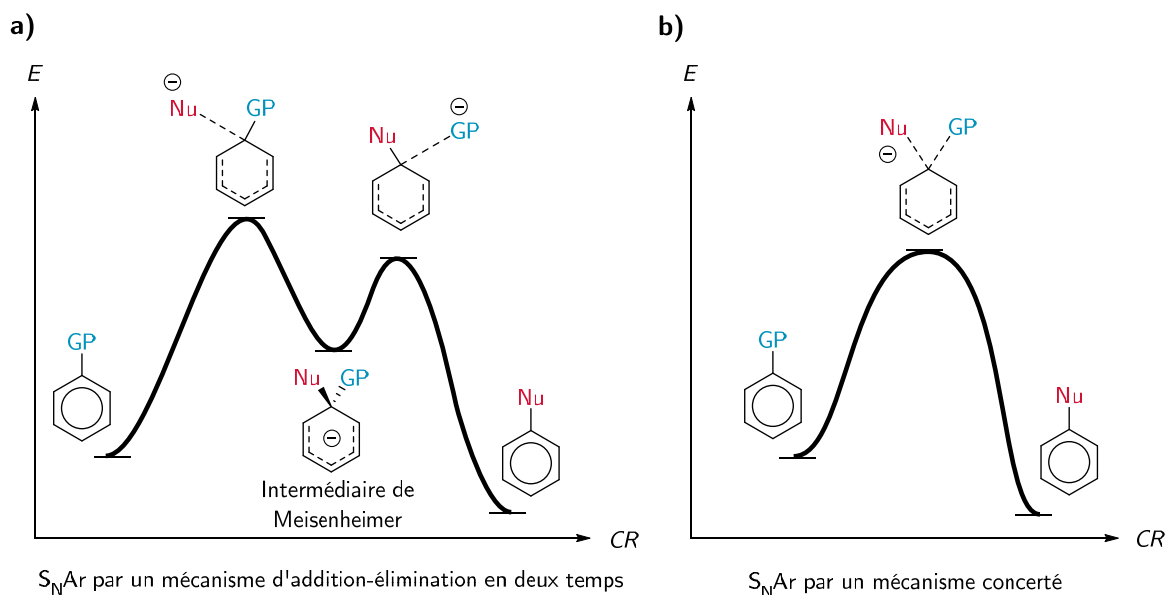


Figure 23 – Mécanismes réactionnels envisagés d'après une cinétique d'ordre 2

L'étude mécanistique de la substitution électrophile aromatique, en particulier la description de la formation de l'intermédiaire de Wheland, a fortement influencé l'étude de la S_NAr . L'analogie avec le complexe σ a poussé les théories dans le sens d'un passage par un intermédiaire de Meisenheimer (cf. Figure 24).

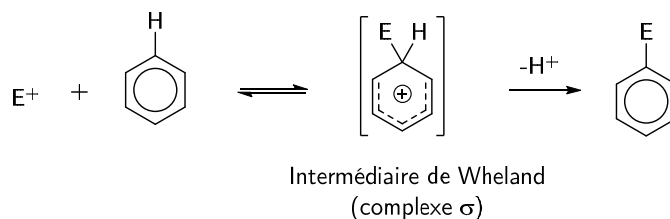


Figure 24 – Mécanisme d'une réaction de substitution électrophile aromatique passant par un complexe σ

Il a ainsi été établi que le mécanisme d'addition-élimination d'un nucléophile sur un noyau aromatique substitué par des groupes électroattracteurs passe par un complexe de Meisenheimer comme intermédiaire. Ces réactions ont été largement exploitées avec le développement de la chimie du fluor 18 à partir des années 1960 pour introduire le radioélément sur des noyaux aromatiques (cf. Figure 25).

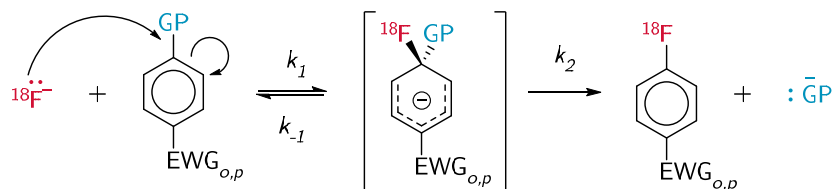


Figure 25 – Schéma général du mécanisme de substitution via un intermédiaire de Meisenheimer d'un noyau aromatique par l'anion $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, avec $k_{-1} \gg k_1, k_2$.

2. S_NAr bimoléculaire appliquée à la radiofluoruration aromatique

a) Réaction d'échange d'halogènes (HalEx)

(1) Radiofluorations HalEx, historique et présentation

Au début des années 1980, peu de possibilités étaient disponibles pour la synthèse de noyaux aromatiques marqués au fluor 18. À cette date, seules les réactions de Balz-Schiemann et de Wallach avaient permis de réaliser des radiofluorations aromatiques à partir de fluorures nucléophiles. Néanmoins, ces méthodes ne permettaient d'obtenir des rendements et des activités molaires que très faibles.

En 1981, une nouvelle méthode de radiofluoruration par échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ à partir d'ions fluorures a été introduite par Cacace *et al.* Les auteurs ont préparé des sels de $\text{Rb}[^{18}\text{F}]\text{F}$ en solution dans le DMSO. Cette source de fluor nucléophile leur a alors permis de réaliser l'échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ en chauffant des composés aromatiques fluorés substitués par des groupes électroattracteurs, *p*-nitro et *p*-cyano, dans cette solution de DMSO (cf. Figure 26). La cinétique mesurée par les auteurs pour cette réaction est cohérente avec un mécanisme de S_NAr bimoléculaire en deux étapes.³⁶

³⁶ Cacace, F.; Speranza, M.; Wolf, A. P.; Macgregor, R. R. *Journal of Fluorine Chemistry* **1982**, 21 (2), 145–158.

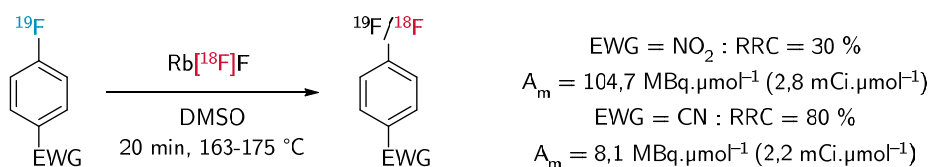


Figure 26 – Réactions d'échange isotopiques ¹⁹F/¹⁸F rapportées par Cacace et al. en 1981

Par la suite, d'autres travaux ont étendu les échanges à d'autres halogènes, permettant d'obtenir des activités molaires plus importantes. Cependant, ces réactions d'échange d'halogènes, ou réactions HalEx, requièrent des noyaux aromatiques portant des groupes électro-attracteurs et des températures de réaction très élevées (cf. Figure 27).

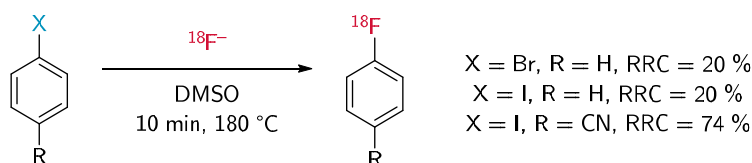


Figure 27 – Exemples de réactions rapportées par Berridge et al. pour des réactions de radiofluorations HalEx³⁷

Ces limitations ont ainsi conduit au développement de stratégies de radiosynthèses multi-étapes, comme pour la synthèse du [¹⁸F]haloperidol à partir du radiomarquage du 4-chlorobenzonitrile³⁸ ou celle de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA, qui est le second radiotracteur à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (cf. Figure 28).³⁹

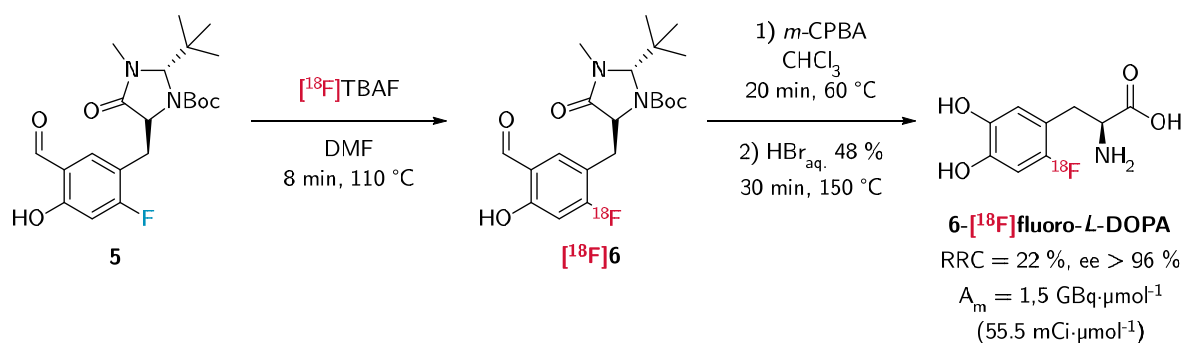


Figure 28 – Radiosynthèse multiétape de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA par échange isotopique

³⁷ Berridge, M. S.; Crouzel, C.; Comar, D. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1985**, *22* (7), 687–694.

³⁸ Farrokhzad, S.; Diksic, M. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1985**, *22* (7), 721–733.

³⁹ Wagner, F. M.; Ermert, J.; Coenen, H. H. *J Nucl Med* **2009**, *50* (10), 1724–1729.

(2) Réactions HalEx assistées par des métaux

La radiofluoration des halogénures d'aryles par réaction HalEx est limitée par la nécessité de radiomarquer des noyaux aromatiques électroniquement très appauvris, substitués par un ou plusieurs groupes électro-attracteurs, ainsi que par ses faibles conversions. Cependant, la stabilité et la grande disponibilité des halogénures d'aryles en font des précurseurs de radiofluoration particulièrement attractifs. Pour cette raison, plusieurs pistes ont été explorées dans la littérature pour augmenter la réactivité des halogénures d'aryles vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique. Ces approches passent essentiellement par l'utilisation de métaux de transition.

En 2020, les groupes de Scott et Sanford ont utilisé le complexes NHC-CuOTf **7** pour réaliser des réactions de radiofluoration par échange d'halogènes dirigée en présence de complexes cuivre-carbènes.⁴⁰ Ces travaux sont inspirés de ceux de Mu *et al.*, qui, en 2013, avaient rapporté une méthode de fluoration dirigée des bromures de 2-pyridyl aryles catalysées au cuivre (cf. Figure 29).⁴¹

⁴⁰ Sharninghausen, L. S.; Brooks, A. F.; Winton, W. P.; Makaravage, K. J.; Scott, P. J. H.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**.

⁴¹ Mu, X.; Zhang, H.; Chen, P.; Liu, G. *Chem. Sci.* **2013**, 5 (1), 275–280.

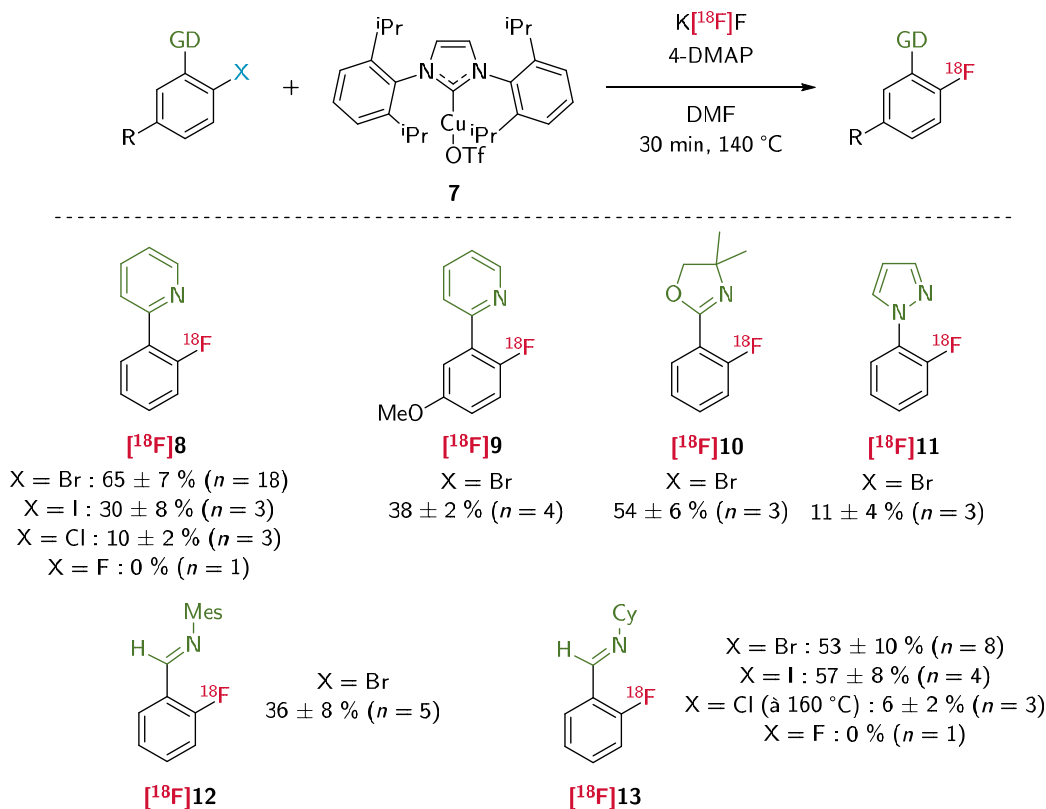


Figure 29 – Exemples de conversions et de substrats rapportés par Sharninghausen *et al.* pour leur méthode de radiofluoruration aromatique nucléophile par réaction HalEx en présence de cuivre

b) Radiofluoruration des composés nitro

À partir de 1983, l'utilisation de la fonction nitro comme groupe partant pour réaliser des radiofluorations aromatiques par S_NAr commence à être étudiée et connaît rapidement un certain succès, devenant une des méthodes de radiomarquage de référence. En effet, le groupe nitro est un excellent nucléofuge grâce à la stabilité de l'ion nitrite. De plus, il permet de stabiliser la charge négative de l'intermédiaire de Meisenheimer par effet mésomère. L'avantage de ces composés est que bon nombre de leurs dérivés sont commerciaux et qu'ils sont stables la plupart du temps.

L'utilisation du nitro comme groupe partant pour la radiofluoruration nucléophile aromatique a été introduite en 1983 par Attina *et al.*⁴² Leurs expériences

⁴² Attiná, M.; Cacace, F.; Wolf, A. P. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1983**, 20 (4), 501–514.

ont montré que les nitro sont des meilleurs groupes partants que les halogènes (cf. Figure 30), y compris que le fluor lui-même.

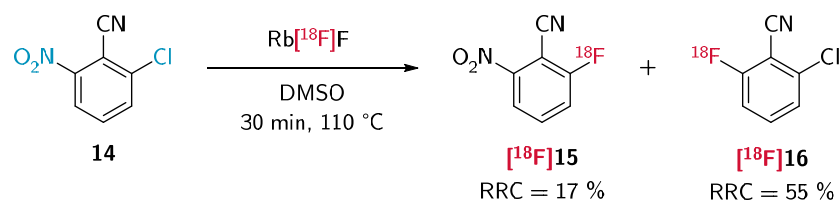


Figure 30 – Comparaison des groupes nitro et chlorures comme groupes partants pour la réaction de radiofluoruration aromatique réalisée par Attina et al.

Les auteurs ont ainsi pu réaliser le radiomarquage de noyaux aromatiques électro-appauvris simples comme le 4-[¹⁸F]fluoronitrobenzène et le 4-[¹⁸F]fluorobenzonitrile.

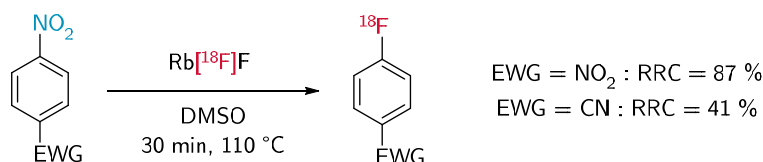


Figure 31 – Exemples de substitution des dérivés nitro par l'anion fluorure rapportés par Attina et al.

La réaction de fluorodénitration est probablement la méthode de radiofluoruration aromatique ayant été la plus utilisée et appliquée à la synthèse de très nombreux radiotraceurs (cf. Figure 32).⁴³

⁴³ Thal, D. R.; Beach, T. G.; Zanette, M.; Heurling, K.; Chakrabarty, A.; Ismail, A.; Smith, A. P. L.; Buckley, C. *Alzheimer's & Dementia* **2015**, *11* (8), 975–985 Quednow, B. B.; Treyer, V.; Hasler, F.; Dörrig, N.; Wyss, M. T.; Burger, C.; Rentsch, K. M.; Westera, G.; Schubiger, P. A.; Buck, A.; Vollenweider, F. X. *NeuroImage* **2012**, *59* (4), 3922–3932 Guillouet, S.; Patin, D.; Tirel, O.; Delamare, J.; Gourand, F.; Deloye, J. B.; Leporrier, M.; Barré, L. *Mol Imaging Biol* **2014**, *16* (1), 28–35 Massaweh, G.; Schirmacher, E.; la Fougere, C.; Kovacevic, M.; Wängler, C.; Jolly, D.; Gravel, P.; Reader, A. J.; Thiel, A.; Schirmacher, R. *Nuclear Medicine and Biology* **2009**, *36* (7), 721–727 Kilbourn, M. R.; Welch, M. J.; Dence, C. S.; Tewson, T. J.; Saji, H.; Maeda, M. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, *35* (7), 591–598 Cole, E. L.; Stewart, M. N.; Littich, R.; Scott, R. H. and P. J. H. <http://www.eurekaselect.com/120141/article> (accessed Apr 1, 2020).

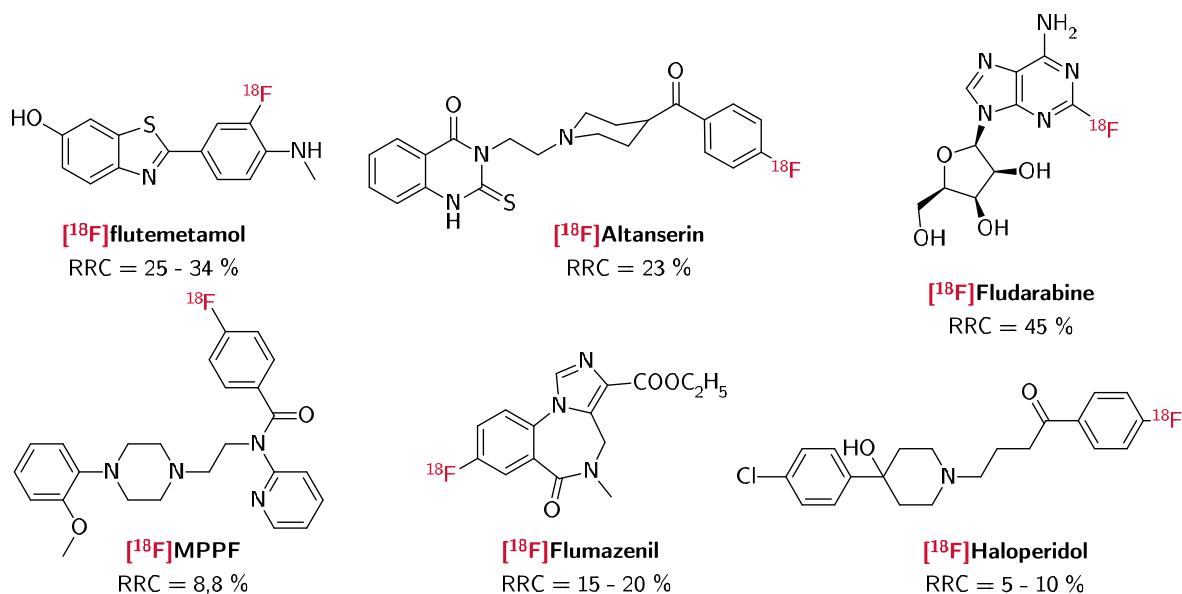


Figure 32 – Exemples de radiotraceurs produits à partir de précurseurs nitro

Cependant, cette méthode n'a pas permis de s'affranchir de la nécessité de fonctionnaliser les aryles à radiomarquer avec des groupes électroattracteurs. Ainsi, une part très importante de radiotraceurs a été synthétisée en plusieurs étapes à partir de radiosynthons comme le [¹⁸F]fluorobenzaldéhyde. Par exemple, la 6-¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA peut être synthétisée à partir d'un précurseur nitro **17** possédant une fonction aldéhyde (cf. Figure 33).⁴⁴

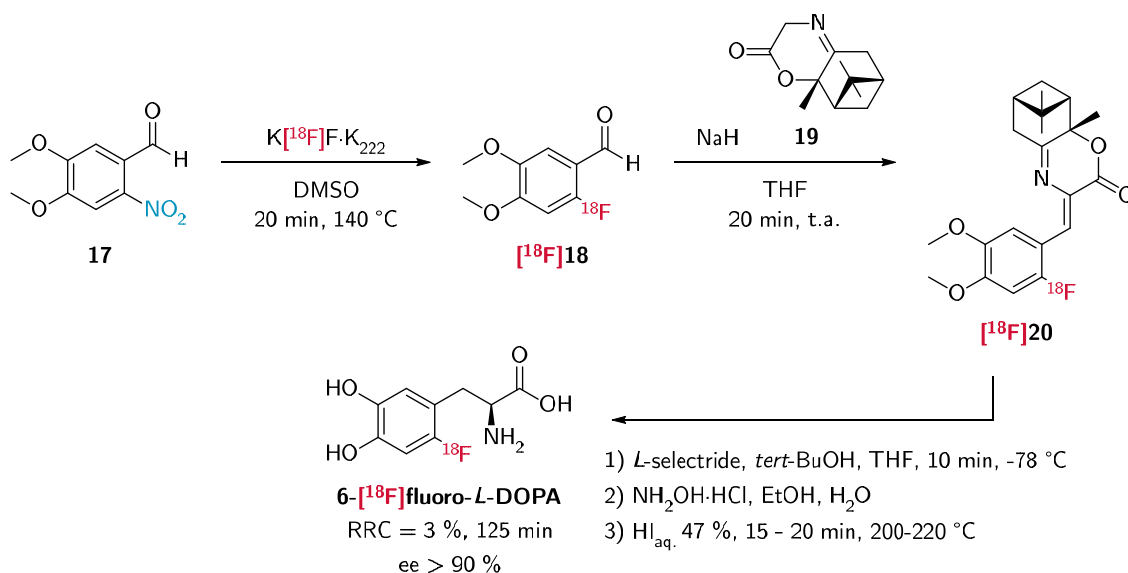


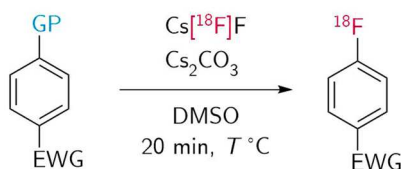
Figure 33 – Exemple de synthèse multiétape de la 6-¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA à partir d'un précurseur nitro

⁴⁴ Pretze, M.; Wängler, C.; Wängler, B. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*.

c) Radiofluoruration des sels d'ammoniums quaternaires

En 1984, Angelini *et al.* introduisent l'utilisation de groupes partants chargés, en particulier les sels de perchlorates d'aryltriméthylammoniums. Ces composés sont décrits par les auteurs comme plus performants que les dérivés nitro décrits l'année précédente. Ils ont en effet montré que le groupe triméthylammonium était substitué préférentiellement devant le groupe nitro et qu'il permettait d'obtenir des conversions plus élevées (cf. Tableau 3). Le groupe triméthylammonium est en effet un très bon groupe partant pour la S_NAr grâce à sa charge positive qui permet la stabilisation de l'intermédiaire de Meisenheimer en plus de celle apportée par le groupe électroattracteur.

Tableau 3 – Étude comparative de radiofluoruration aromatique entre les dérivés nitro et triméthylammonium présentée par Angelini *et al.*



Substrats		Température (°C)	Produit	Conversion (%)
-EWG	-GP			
-CN	-NO ₂	80	4-[¹⁸ F]C ₆ H ₄ CN	7
		140		40
-CN	-N ⁺ (Me) ₃ ClO ₄ ⁻	80	4-[¹⁸ F]C ₆ H ₄ CN	24
		140		61
-NO ₂	-NO ₂	80	4-[¹⁸ F]C ₆ H ₄ NO ₂	50
		140		62
-NO ₂	-N ⁺ (Me) ₃ ClO ₄ ⁻	80	4-[¹⁸ F]C ₆ H ₄ NO ₂	55
		140		78

Plus tard, en 1989, Haka *et al.* ont comparé le groupe nitro avec les perchlorates et les trifluorométhanesulfonates d'aryltriméthylammoniums.⁴⁵ L'anion trifluorométhanesulfonate est un très mauvais nucléophile, limitant la dégradation de l'ammonium. Là encore, les auteurs rapportent des conversions supérieures

⁴⁵ Haka, M. S.; Kilbourn, M. R.; Watkins, G. L.; Toorongian, S. A. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1989**, 27 (7), 823–833.

obtenues avec les triméthylammoniums (cf. Figure 67). De plus, ils ont constaté que les rendements étaient systématiquement supérieurs avec le contre-ion triflate, permettant dans le cas des noyaux activés de diminuer la température de réaction tout en gardant des conversions élevées.

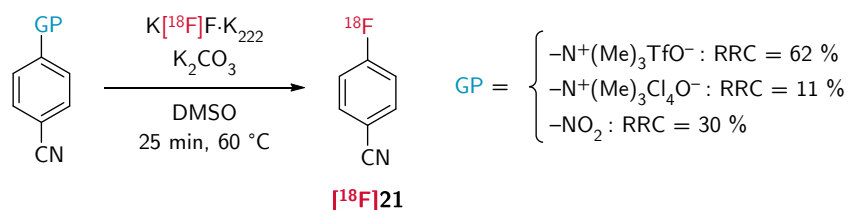


Figure 34 – Exemple rapporté par Haka et al. de radiofluorination de sels de triflates de triméthylammoniums

Cependant, les triméthylammoniums peuvent également subir une dégradation par substitution nucléophile d'un groupe méthyle de l'ammonium formant alors la diméthylaniline correspondante. Le fluorure de méthyle radiomarqué est alors rapidement éliminé car très volatile ($BP_{\text{atm}} = -78,4 \text{ °C}$)⁴⁶ (cf. Figure 35). Cette réaction secondaire peut causer un rejet important de la radioactivité accompagnée d'une baisse des rendements de radiomarquage et de la diméthylaniline pouvant potentiellement être délicate à séparer du produit radiomarqué.

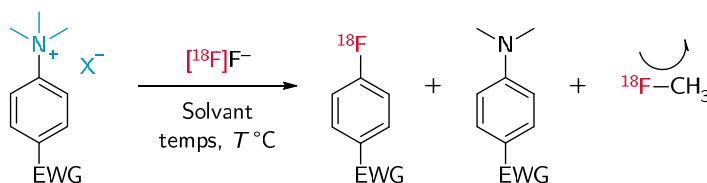


Figure 35 – Réaction secondaire d'élimination lors de la radiofluorination d'un sel d'aryltriméthylammonium

Tout comme pour le groupe nitro, la fonction triméthylammonium est de loin un des groupes partants les plus utilisés pour la radiofluorination d'aromatiques électro appauvris. Les triméthylammoniums sont notamment utilisés pour la synthèse de radiosynthons comme le 4-[¹⁸F]fluorobenzaldehyde ou le 4-[¹⁸F]fluoroben-

⁴⁶[http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/490961.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/490961.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0) (accessed Apr 14, 2020).

zonitrile qui permettent d'obtenir un grand nombre de radiotraceurs par radiosynthèse multiétape. Par exemple, le [^{18}F]SFB⁴⁷ et le [^{18}F]FBEM,⁴⁸ deux groupes prosthétiques pour le radiomarquage des fonctions amines sont obtenus à partir du triflate de 4-(triméthylammonium)benzaldehyde. D'autres radiotraceurs sont obtenus par synthèse multiétapes à partir d'un précurseur triméthylammonium, comme les deux régioisomères *meta* et *para* du [^{18}F]FMBG⁴⁹ ou la 6- ^{18}F fluoro-*L*-DOPA avec des meilleurs rendements que dans le cas des procédures de synthèses basées sur la fluorodénitration (cf. Figure 36).⁵⁰

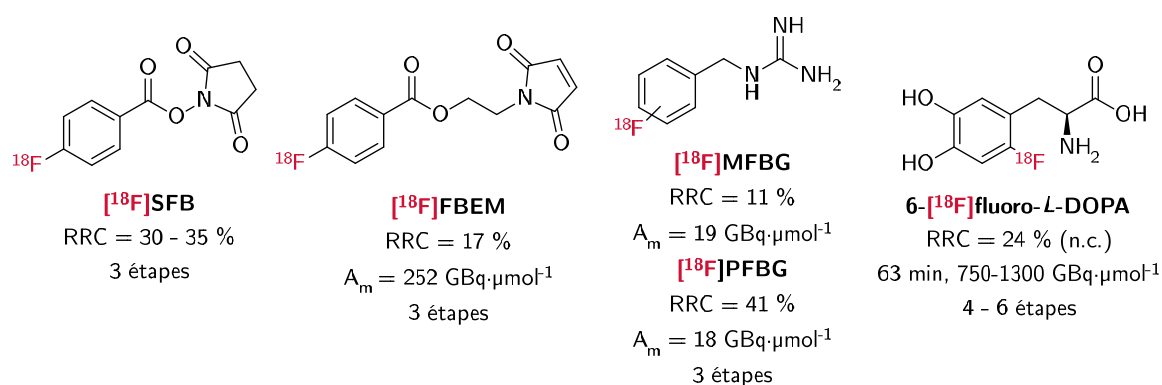


Figure 36 – Exemples de radiotraceurs synthétisés par des méthodes multiétapes à partir d'un précurseur triméthylammonium

Par ailleurs, des études cinétiques ont montré que les sels de diméthylsulfoniums seraient des groupes partants plus efficaces que les ammoniums dans le cadre de substitutions nucléophiles. Cette efficacité suivrait l'ordre $\text{Cl} < \text{NO}_2 \approx \text{F} < \text{Me}_3\text{N}^+ < \text{Me}_2\text{S}^+$.⁵¹ La substitution de cette classe de composés par des sels de fluorures non radioactifs a été décrite en 1985 par Maeda *et al.* avec une importante gamme de substrats, sels de fluor et solvants.⁵² Cependant, la même année, Angelini *et al.* rapportaient n'avoir observé aucune conversion

⁴⁷ Tang, G.; Zeng, W.; Yu, M.; Kabalka, G. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2008**, *51* (1), 68–71.

⁴⁸ Kiesewetter, D. O.; Jacobson, O.; Lang, L.; Chen, X. *Appl Radiat Isot* **2011**, *69* (2), 410–414.

⁴⁹ Hu, B.; Vāvere, A. L.; Neumann, K. D.; Shulkin, B. L.; DiMagno, S. G.; Snyder, S. E. *ACS Chem Neurosci* **2015**, *6* (11), 1870–1879.

⁵⁰ Libert, L. C.; Franci, X.; Plenevaux, A. R.; Ooi, T.; Maruoka, K.; Luxen, A. J.; Lemaire, C. F. *J Nucl Med* **2013**, *54* (7), 1154–1161.

⁵¹ Bolto, B. A.; Miller, J. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9* (1), 74–82 Bartoli, G.; Todesco, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10* (4), 125–132.

⁵² Maeda, M.; Fukumura, T.; Kojima, M. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1985**, *33* (3), 1301–1304.

avec les dérivés diméthylsulfoniums étudiés.⁵³ En 1987, Maeda *et al.* ont néanmoins rapporté la radiofluoration de sels d'aryldiméthylsulfoniums à partir de [¹⁸F]TBAF (cf. Figure 37).

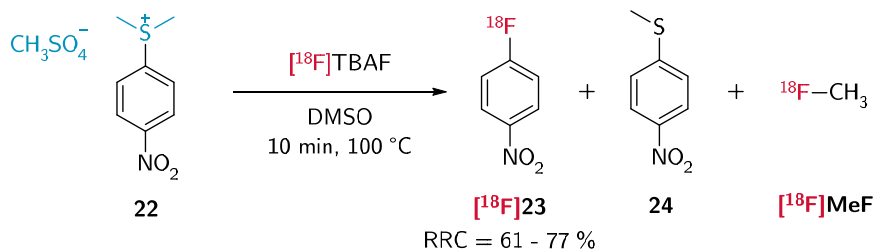


Figure 37 – Réaction de radiofluoration d'un sel d'aryldiméthylsulfonium rapporté par Maeda *et al.*

À notre connaissance, aucun autre exemple n'a été rapporté dans la littérature à ce jour. Ce faible succès peut s'expliquer en partie par le fait que les rendements qui ont été rapportés n'apportent pas de gain de conversion par rapport aux ammoniums déjà décrits ainsi que par l'arrivée de nouvelles méthodes plus performantes plus tard.

d) Radiofluoration des Sydnones

En 2017, Narayanam *et al.* ont observé de manière inattendue que lors de la radiofluoration de la *para*-nitro-*N*-arylsydnones **25**, seul le [¹⁸F]fluoro-4-nitrobenzene [¹⁸F]**23** est formé (cf. Figure 38).⁵⁴ Leur objectif initial était de réaliser la radiosynthèse de la *para*-[¹⁸F]fluoro-*N*-arylsydnones [¹⁸F]**24**. Ainsi, le motif *N*-arylsydnones est un groupe partant pouvant être utilisé dans le cadre de la radiofluoration aromatique.

⁵³ Angelini, G.; Speranza, M.; Wolf, A. P.; Shiue, C.-Y. *Journal of Fluorine Chemistry* **1985**, *27* (2), 177–191.

⁵⁴ Kumar Narayanam, M.; Ma, G.; Champagne, P. A.; Houk, K. N.; Murphy, J. M. *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, *56* (42), 13006–13010.

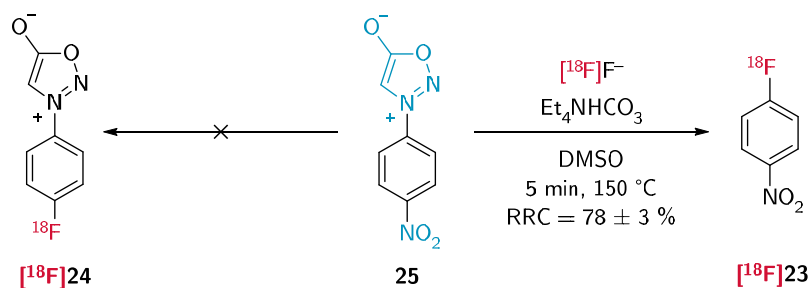


Figure 38 – Radiofluorination de la para-nitro-N-arylsydnone

Les auteurs ont alors réalisé des calculs de DFT afin d'obtenir des éléments pouvant expliquer cette sélectivité. Ces calculs ont montré qu'en plus d'être un groupe partant plus favorable, la sydnone est un groupe moins activant que le nitro à cause d'une *peri* répulsion de l'hydrogène de la sydnone qui empêche les deux cycles d'être coplanaires. La délocalisation électronique ne peut donc pas être pleinement établie. Ainsi, le nitro est un meilleur stabilisateur d'anions que la sydnone, favorisant également l'attaque nucléophile de la position de la sydnone. Cette approche n'a été réutilisée que dans un seul article.⁵⁵

e) Radiofluorination des phénols par umpolung (inversion de polarité)

En 2012, Gao *et al.* ont décrit une nouvelle approche de fluoration aromatique nucléophile de phénols.⁵⁶ Cette méthode avait été au préalable établie par Bienvenu *et al.* à partir de fluor non radioactif en 2002.⁵⁷ La fluoration oxydante par inversion de polarité décrite consiste à oxyder un 4-*tert*butylphénol en milieu acide en présence d'un sel de fluorure (cf. Figure 39). Le phénol, oxydé par du PIDA, va former un intermédiaire oxonium très électrophile, permettant l'addition du fluorure puis l'élimination du groupe *tert*-butyle.

⁵⁵ Narayanam, M. K.; Ma, G.; Champagne, P. A.; Houk, K. N.; Murphy, J. M. *Synlett* **2018**, 29 (09), 1131–1135.

⁵⁶ Gao, Z.; Lim, Y. H.; Tredwell, M.; Li, L.; Verhoog, S.; Hopkinson, M.; Kaluza, W.; Collier, T. L.; Passchier, J.; Huiban, M.; Gouverneur, V. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (27), 6733–6737.

⁵⁷ Bienvenu, A.; Barthelemy, A.; Boichut, S.; Marquet, B.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67 (10), 1467–1478.

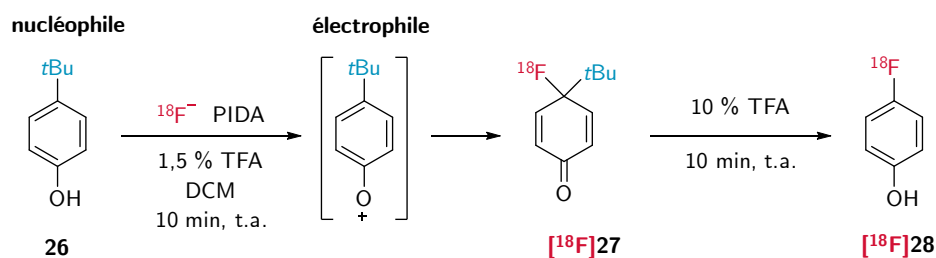


Figure 39 – Substitution nucléophile d'un tert-butyl aromatique par inversion de polarité d'une fonction phénol

Le groupe de Gouverneur a ensuite étendu cette méthode à une plus large gamme de composés,⁵⁸ comme les *N*-arylsulfonamides, décrits en 2015 (cf. Figure 40).⁵⁹

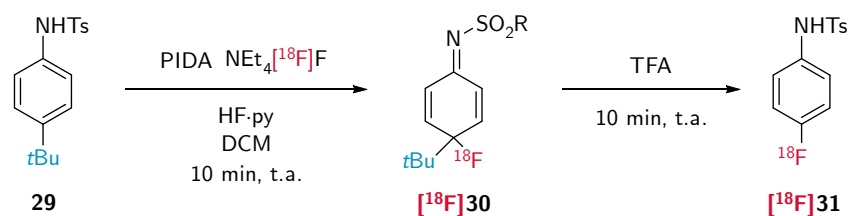


Figure 40 – Substitution nucléophile d'un tert-butyl aromatique par inversion de polarité d'un *N*-arylsulfonamide

Cette méthode n'a pas à notre connaissance bénéficiée de développements supplémentaires.

III. S_NAr monomoléculaire par élimination-addition *via* un cation arylum

1. Historique et mécanisme

En parallèle des réactions de S_NAr bimoléculaires, des réactions de substitution aromatique monomoléculaires ont également été rapportées à partir du XIX^e siècle. En 1875, les chimistes allemand Meyer et Ambühl ont rapporté une des premières substitutions aromatiques par diazotation.⁶⁰ En 1884, le chimiste suisse Sandmeyer découvrit la réaction, qui aujourd'hui porte son nom. Cette réaction

⁵⁸ Gouverneur, V.; Li, L.; Lim, Y.-H.; Huiban, M. WO2012004567 (A2).

⁵⁹ Buckingham, F.; Calderwood, S.; Checa, B.; Keller, T.; Tredwell, M.; Collier, T. L.; Newington, I. M.; Bhalla, R.; Glaser, M.; Gouverneur, V. *Journal of Fluorine Chemistry* **2015**, *180*, 33–39.

⁶⁰ Meyer, V.; Ambühl, G. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1875**, *8* (2), 1073–1078.

permet de réaliser la synthèse d'un halogénure d'aryle par décomposition du dérivé aryldiazonium correspondant en présence de sels de cuivre. Cette réaction permet d'obtenir des dérivés iodé, chloré ou bromé et a plus tard été étendue à de plus larges substrats comme la cyanation, la trifluorométhylation ou l'hydroxylation, mais ne permet pas la synthèse de fluoroaryles.

Ainsi, l'accès aux fluoroaryles *via* des aryldiazoniums n'a été décrite que plus tard. Cette réaction, appelée réaction de Balz-Schiemann, a été décrite par ces deux chimistes allemands, en 1927.⁶¹ Cette réaction impliquant la décomposition de sels de diazoniums en présence de sels de tétrafluoroborates a été mis en œuvre dès 1967. Elle a permis de réaliser une des premières synthèses de fluorures d'aryles marqués au fluor 18 par voie nucléophile.⁶²

Les réactions de substitution des aryldiazoniums ont été étudiées tout au long du XX^e siècle.⁶³ Des études portant sur la cinétique de la réaction⁶⁴ ont montré que les substitutions par dégradation thermique d'un sel d'aryldiazonium semblent être une réaction monomoléculaire suivant une cinétique d'ordre 1 et accompagnée d'un dégagement de diazote. Ainsi, le mécanisme de la réaction semble se dérouler en deux étapes (cf. Figure 41).

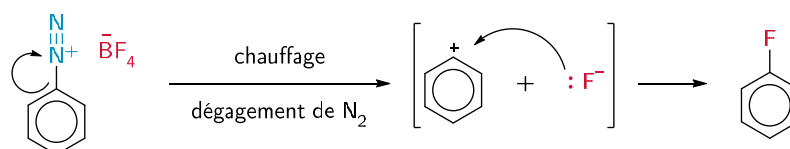


Figure 41 – Mécanisme général de la réaction de Balz-Schiemann

Dans un premier temps, l'aryldiazonium va se décomposer sous l'action d'une source de chaleur ou d'une source de lumière pour former la cation arylium

⁶¹ Balz, G.; Schiemann, G. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, *60* (5), 1186–1190.

⁶² Nozaki, T.; Tanaka, Y. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1967**, *18* (2), 111–119.

⁶³ Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1942**, No. 0, 266–270; DeTar, D. F.; Sagmanli, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (2), 965–969; Hale, W. J.; Britton, E. C. *Ind. Eng. Chem.* **1928**, *20* (2), 114–124.

⁶⁴ Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *Trans. Faraday Soc.* **1941**, *37* (0), 657–685; Moelwyn-Hughes, E. A.; Johnson, P. *Trans. Faraday Soc.* **1940**, *36* (0), 948–956; Crossley, M. L.; Kienle, R. H.; Benbrook, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (6), 1400–1404.

correspondant par libération de diazote. L'anion fluorure s'additionne sur le cation aryle électrophile formant le fluoroaryle correspondant.

Différentes variantes ont été apportées par la suite, comme la réaction de Wallach, nommée d'après le chimiste allemand Wallach, décrite en 1886,⁶⁵ permettant l'utilisation de triazènes comme substitués aux sels de diazoniums. En effet, l'hydrolyse acide d'un aryltriazené permet de générer *in situ* l'aryldiazonium correspondant (cf. Figure 42). Cette méthode permet ainsi de manipuler des composés généralement plus stables et non-ioniques.

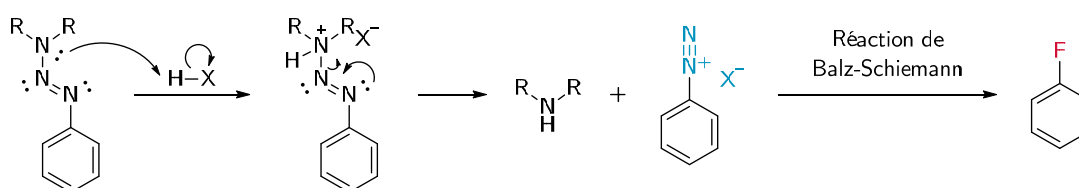


Figure 42 – Mécanisme général de la réaction de Wallach

2. S_NAr monomoléculaire appliquée à la radiofluoruration

Aux débuts de la chimie du fluor 18, la réaction de Balz-Schiemann était la seule méthode décrite pour la radiofluoruration des motifs aromatiques. Dès 1967, Nozaki et Tanaka ont décrit les premières radiosynthèses de [¹⁸F]fluoroaryles à partir de [¹⁸F]fluorures.⁶⁶ Au cours des années 1970, les réactions de diazotations en présence de B[¹⁸F]F₄⁻ ont permis la radiosynthèse de certains des premiers radiotraceurs possédant un motif Ph-¹⁸F. Parmi ceux-ci on peut trouver les isomères *meta* et *para* de la [¹⁸F]fluorophénylalanine (1971),⁶⁷ le [¹⁸F]Haloperidol (1975)⁶⁸ ou la 5-[¹⁸F]fluoro-DOPA (1973)⁶⁹ (cf. Figure 43).

⁶⁵ Wallach, O. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1886**, 235 (3), 233–255.

⁶⁶ Nozaki, T.; Tanaka, Y. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1967**, 18 (2), 111–119.

⁶⁷ Hoyte, R. M. *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* 8.

⁶⁸ Kook, C. S.; Reed, M. F.; Digenis, G. A. *J. Med. Chem.* **1975**, 18 (5), 533–535.

⁶⁹ Firnau, G.; Nahmias, C.; Garnett, S. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1973**, 24 (3), 182–184.

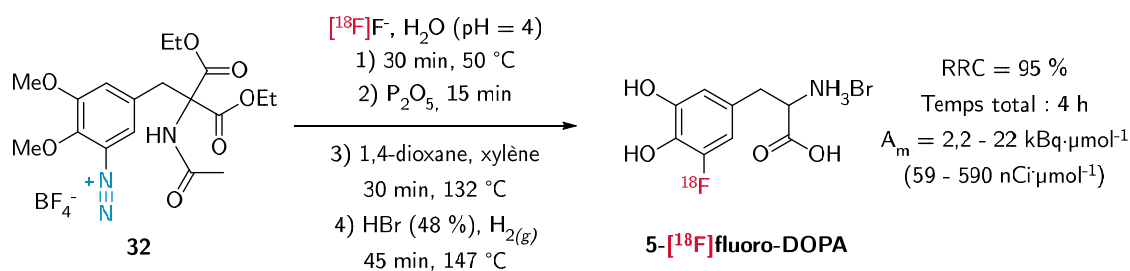


Figure 43 – Synthèse de la 5- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-DOPA racémique par réaction de Balz-Schiemann décrite par Kook et al. en 1975

Cependant les radiofluorations par des réactions de Balz-Schiemann comportent de nombreux inconvénients. En effet, les composés diazotés sont le plus souvent instables, voire explosifs. De plus, l'utilisation de sels de fluorés est un problème majeur dans le cadre du marquage isotopique au fluor 18. Pour les réactions de fluoration aromatique les sels de fluor, BF_4^- , PF_6^- ou SbF_6^- , s'avèrent être les anions compagnons les plus performants et apportent une amélioration notable dans le taux d'incorporation de fluor sur le noyau aromatique. Cependant, ces sels fluorés induisent une dilution isotopique. Les activités molaires ainsi obtenues sont donc très faibles, comme le montre la synthèse de la 5- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-DOPA. Les fluorures peuvent en effet s'échanger avec ceux portés par l'anion, diminuant le taux d'incorporation maximal atteignable du fluor 18 ainsi que les activités molaires des composés radiomarqués obtenus. Des recherches ont donc été menées afin de trouver des anions alternatifs pour éviter cette dilution isotopique, comme celle de Knöchel et Zwerneemann en 1996⁷⁰ qui ont décrit l'utilisation d'anions non-fluorés (cf. Figure 44).

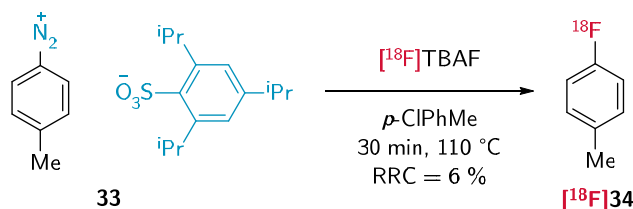


Figure 44 – Exemple de réaction de Balz-Schiemann avec un anion non fluoré proposé par Knöchel et Zwerneemann en 1996

⁷⁰ Knöchel, A.; Zwerneemann, O. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1996**, 38 (4), 325–336.

À partir de la fin des années 1970, l'utilisation d'aryltriazènes comme source de sels de diazoniums devient une alternative en chimie du fluor 18.⁷¹ Cependant, même si la réaction de Wallach peut apporter une alternative aux sels de diazoniums dont la synthèse et purification s'avèrent problématiques, elle ne permet pas d'obtenir de meilleures conversions. L'utilisation de sels de fluorures 18 et d'acides inorganiques permet certes de réaliser des réactions de radiofluorations aromatiques sans ajout de fluor 19 mais au prix de conversions très faibles (cf. Figure 45).⁷²

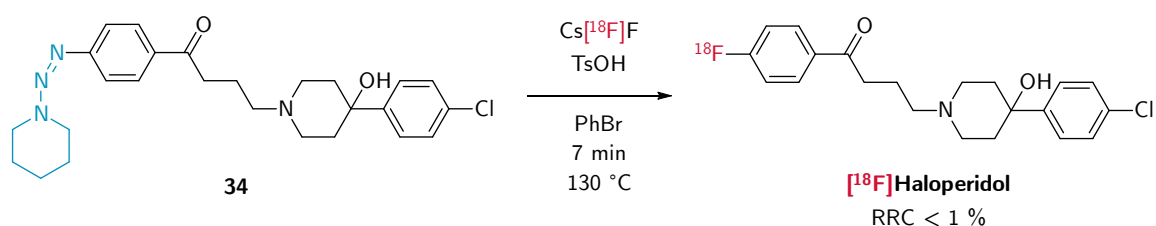


Figure 45 – Synthèse du [¹⁸F]haloperidol par réaction de Wallach dérivée par Kilbourn *et al.*

Probablement en raison de l'apparition de méthodes alternatives, peu de développements ont été réalisés sur les radiomarquages des composés aromatiques par pyrolyses d'aryldiazoniums.

IV. Substitution nucléophile aromatique concertée (cS_NAr)

Peu à peu, des questionnements concernant le mécanisme de S_NAr sont apparus dans la littérature. Un des premiers exemples est rapporté par Handel *et al.* en 1980.⁷³ Dans cet article, les auteurs étudient la réduction des halogénures d'aryles par l'hydrure de potassium en présence de cryptand[2.2.2]. Les cinétiques observées par les auteurs ne correspondent pas à l'ordre de réactivité d'une S_NAr bimoléculaire et les autres mécanismes envisagés comme la S_NAr monomoléculaire ou la formation d'un aryne intermédiaire ont été exclus car les auteurs n'ont pas

⁷¹ Tewson, T. J.; Welch, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 24, 1149–1150; Rosenfeld, M. N.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 20, 914–916.

⁷² Kilbourn, M. R.; Welch, M. J.; Dence, C. S.; Tewson, T. J.; Saji, H.; Maeda, M. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, *35* (7), 591–598.

⁷³ Handel, H.; Pasquini, M. A.; Pierre, J. L. *Tetrahedron* **1980**, *36* (22), 3205–3208.

observé de dégagement d'hydrogène qui aurait eu lieu dans ces cas-là. Un mécanisme particulier est alors proposé, impliquant une substitution nucléophile concertée entre l'hydruure de potassium et les halogénures d'aryles (cf. Figure 46).

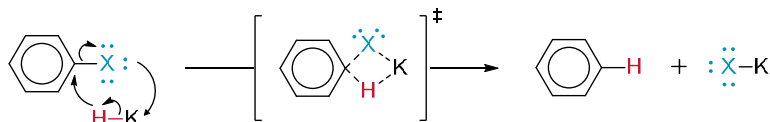


Figure 46 – Mécanisme de substitution aromatique concertée proposé par Handel et al. pour la réduction des halogénures d'aryles par les hydrures métalliques

1. Déoxyfluoruration des phénols

a) Présentation de la réaction de déoxyfluoruration

En 2016, le groupe de Ritter a rapporté une réaction de radiofluoruration aromatique *via* une réaction de déoxyfluoruration de phénols activés en tant que cS_NAr .⁷⁴ Cette méthode permettrait un passage par un état de transition avec une barrière d'activation plus basse que dans le cas d'une S_NAr , permettant une réaction facilitée et la fluoruration potentielle de noyaux moins appauvris que par une S_NAr bimoléculaire classiquement utilisée (cf. Figure 47b).

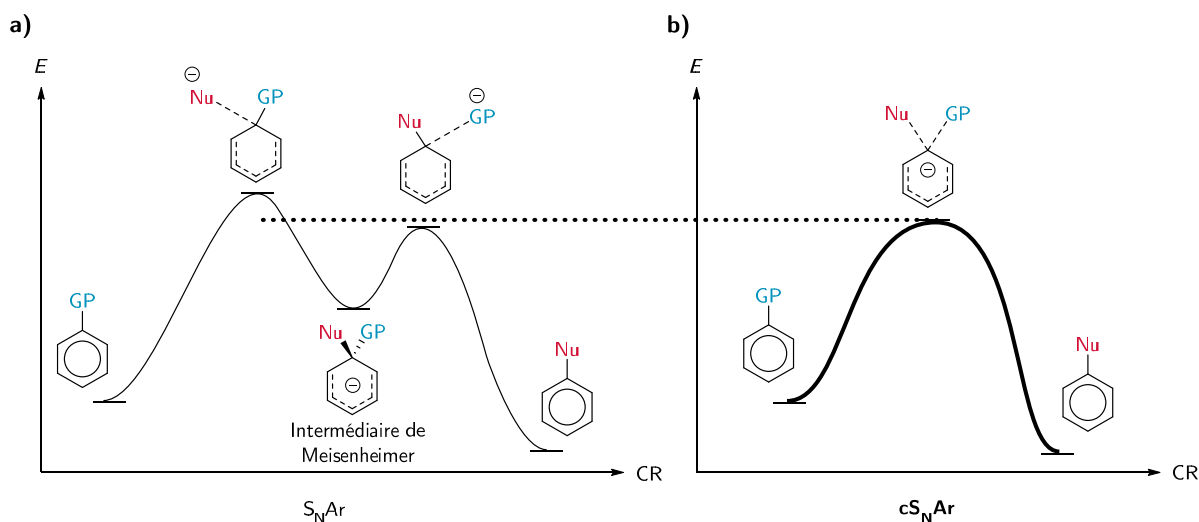


Figure 47 – Comparaisons des états énergétiques entre les mécanismes de S_NAr et cS_NAr proposée par le groupe de Ritter

⁷⁴ Neumann, C. N.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Nature* **2016**, *534* (7607), 369–373.

Les auteurs ont décrit l'activation de phénols sous la forme d'un uronium à partir du chlorure d'imidazolium **36** pour le radiomarquage d'un ensemble de composés (hétéro)aromatiques (cf. Figure 48).

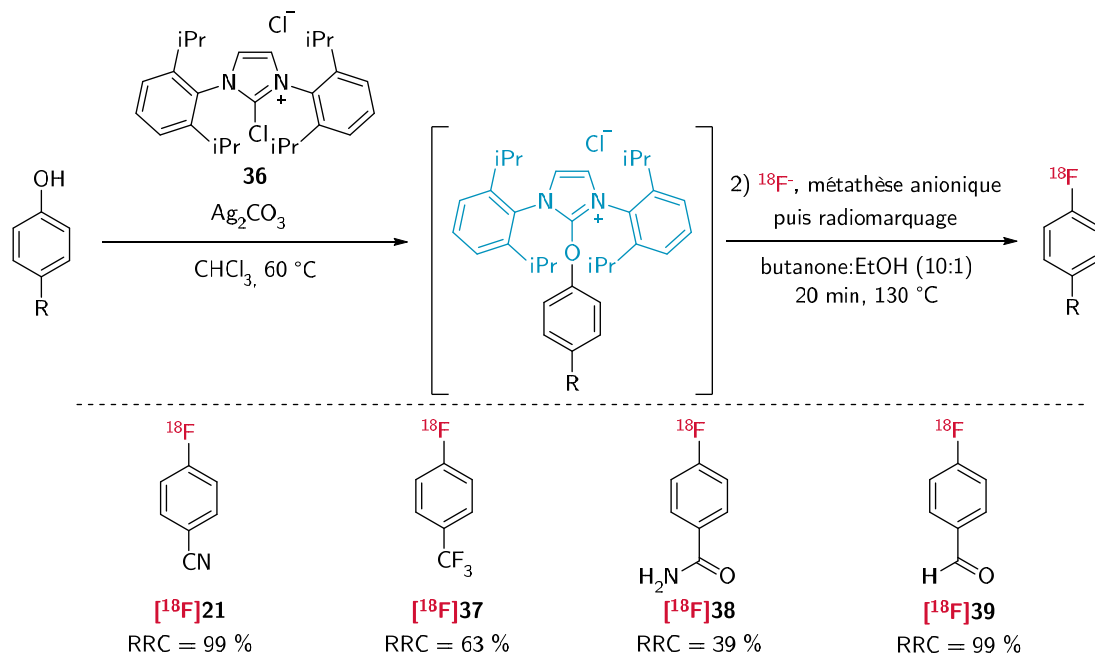


Figure 48 – Réaction de radiodéoxyfluorination des phénols décrite par le groupe de Ritter

Le phénol activé ainsi obtenu peut alors être radiomarqué par une réaction de déoxyfluorination en deux étapes. La première consiste à réaliser l'échange de l'anion chlorure par l'anion [¹⁸F]fluorure. Cette étape est décrite comme nécessaire par les auteurs, le simple chauffage du sel de chlorure en présence de sels de fluor étant décrit pour ne pas aboutir à l'obtention du produit radiomarqué. Pour réaliser cet échange d'anions, la méthode décrite consiste à piéger les fluorures sur une cartouche échangeuse d'anion afin de les éluer avec le phénol activé dans un mélange butanone/EtOH (10:1). La seconde étape est un simple chauffage de la paire d'ions à 130 °C dans le mélange de solvant utilisé pour la métathèse anionique.

Le groupe de Ritter a proposé un mécanisme pour cette réaction où la paire d'ions formerait un adduit tétraédrique avec addition du fluorure sur l'imidazolium. Cet adduit se réarrangerait alors pour aboutir à la déoxyfluorination concertée

du phénol avec libération d'un imidazolone (cf. Figure 49). Cette méthode n'a cependant pas été réutilisée dans la littérature dans ces conditions.

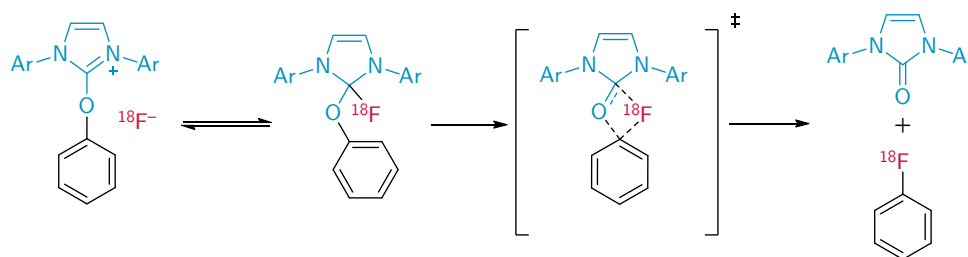


Figure 49 – Mécanisme de déoxyfluoruration concertée proposée par le groupe de Ritter

b) Déoxyfluoruration des phénols via des complexes π de ruthénium

En 2017, le groupe de Ritter a décrit une modification de la déoxyfluoruration des phénols décrite un an plus tôt en introduisant la formation de complexes π de ruthénium.⁷⁵ Les auteurs ont réalisé la synthèse des complexes π de Ru en chauffant les phénols à radiomarquer en présence du complexe $[\text{CpRu}(\text{cod})\text{Cl}]$ **40**. Les complexes phénols-Ru ainsi obtenus ont été radiomarqués après activation de la fonction phénol par le composé **36** comme décrit précédemment pour la méthode sans métaux *via* une métathèse anionique (cf. Figure 50a). Cette méthode leur a permis d'obtenir d'excellentes conversions de radiomarquage sur des noyaux électroniquement riches (cf. Figure 50b).

⁷⁵ Beyzavi, M. H.; Mandal, D.; Strebl, M. G.; Neumann, C. N.; D'Amato, E. M.; Chen, J.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3 (9), 944–948.

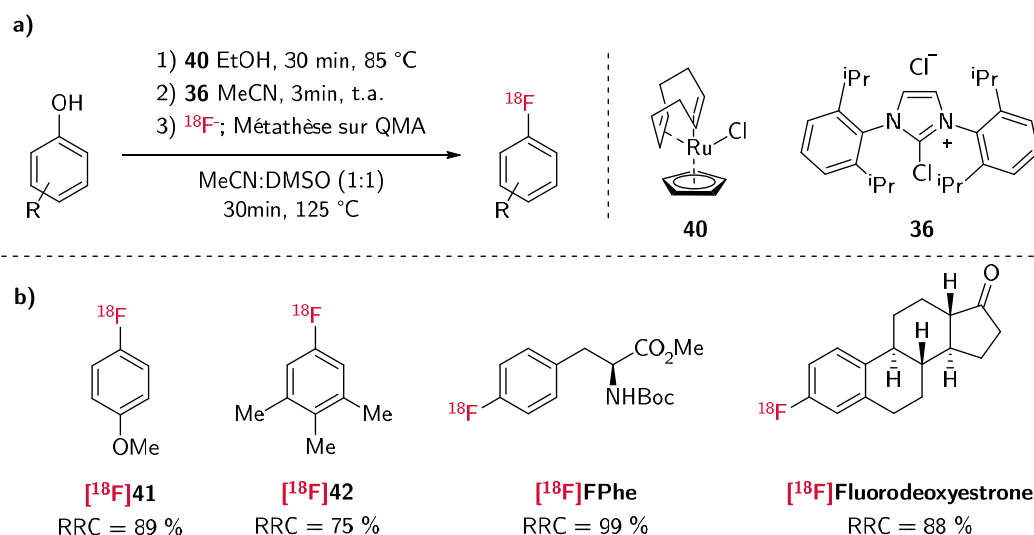


Figure 50 – Exemples de réactions de déoxyfluoruration décrits par les groupes de Hooker et Ritter

Une des limitations de cette méthode est que le complexe $[\text{CpRu}(\text{cod})\text{Cl}]$ n'est pas commercial et sa synthèse doit être réalisée dans des conditions strictement sans oxygène en boîte à gants. En 2018, Rickmeier et Ritter ont publié une application de cette méthode au marquage spécifique de peptides de synthèse grâce à la radiosynthèse d'un résidu 4- ^{18}F fluorophénylalanine.⁷⁶ Les auteurs ont ainsi synthétisé le complexe de ruthénium de la *N*-Fmoc-*L*-tyrosine. Ce complexe d'acide aminé leur a alors permis d'introduire le résidu précurseur de radiofluoruration dans la séquence des peptides synthétisés par synthèse peptidique sur phase solide (SPPS). Cette méthode leur a permis de réaliser la radiofluoruration de peptides de synthèse spécifiquement sur le résidu tyrosine complexé (cf. Figure 51).

⁷⁶ Rickmeier, J.; Ritter, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57 (43), 14207–14211.

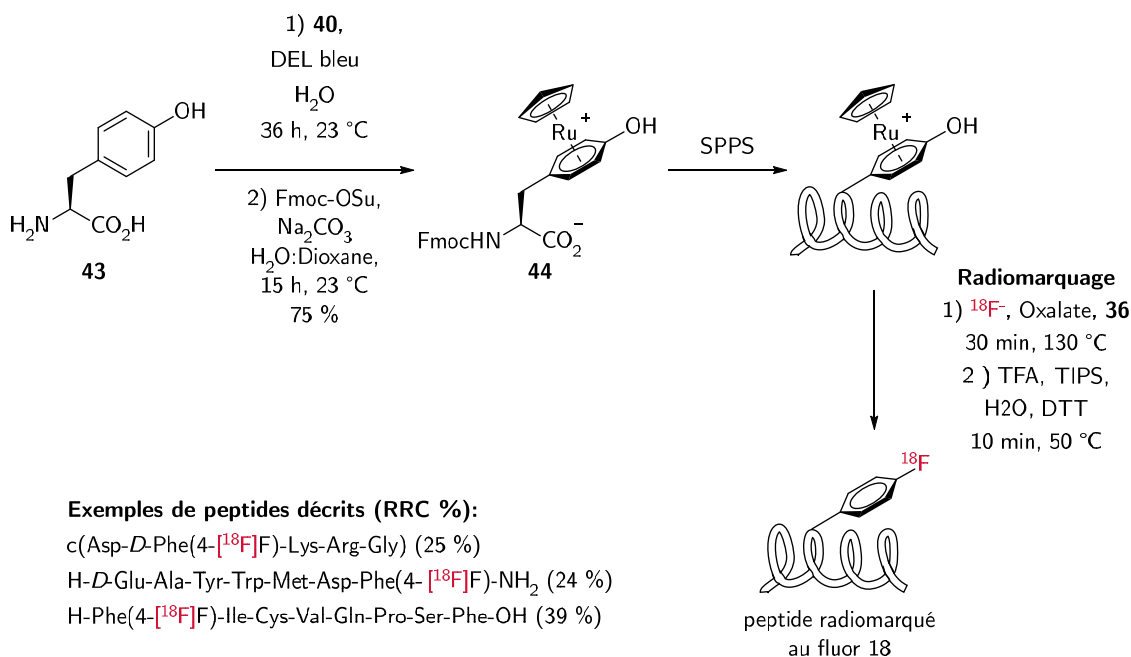


Figure 51 – Radiomarquage de peptides par déoxyfluoruration de complexes de ruthéniums décrits par Ritter et al.

D'après les calculs de DFT effectués par les auteurs, la diminution de la densité électronique engendrée par le complexe π favoriserait le passage par un intermédiaire de Meisenheimer. Le mécanisme ne serait donc plus celui d'une cS_NAr mais d'une S_NAr (cf. Figure 52). De plus, d'après les résultats rapportés par le groupe de Ritter, la décomplexation du [¹⁸F]fluoroarène serait cinétiquement limitante. Dans le cas de la synthèse de radiotraceurs, la quantité résiduelle de ruthénium pourrait s'avérer problématique, en particulier si sa décomplexation est cinétiquement défavorable.

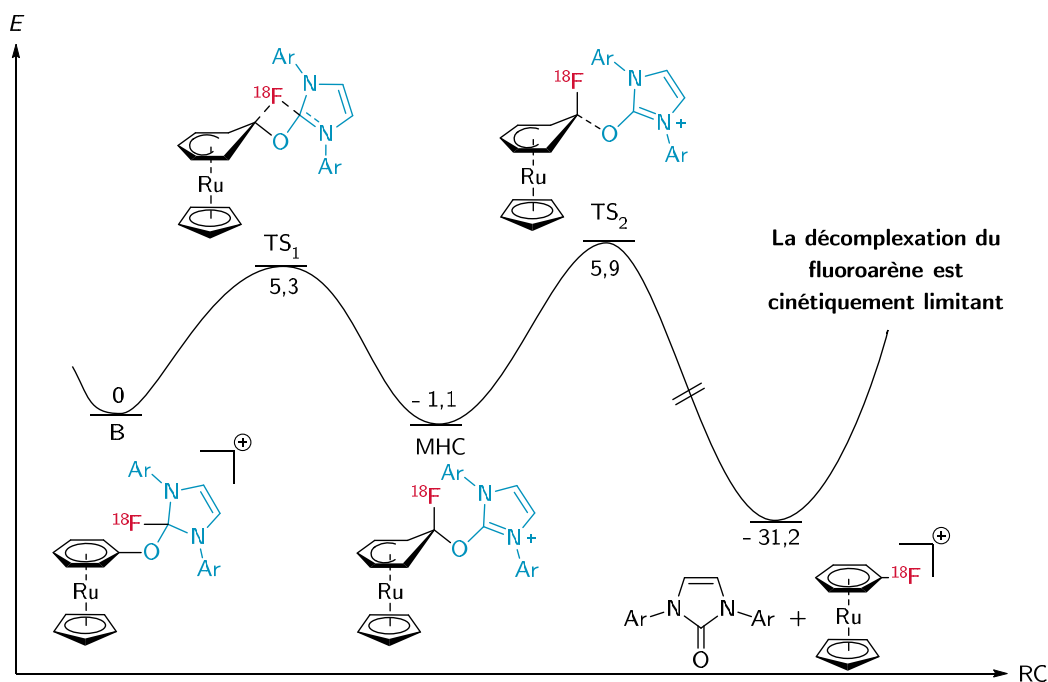


Figure 52 – Mécanisme proposé par les auteurs de la déoxyfluoruration des complexes de ruthénium

2. Fluoruration des composés à l'iode hypervalent

a) Fluoruration des sels de diaryliodoniums

(1) Historique et développement

Les sels de diaryliodoniums sont des composés contenant un atome d'iode hypervalent dans un état d'oxydation +3 substitué par deux noyaux aromatiques. La première réaction de fluoruration de sels de diaryliodoniums a été décrite par Van Der Puy en 1982 à partir de fluorure de potassium.⁷⁷ Une décennie plus tard, l'utilisation de ces composés comme précurseurs de radiomarquage a été introduite⁷⁸ par le groupe de Pike qui a par la suite largement participé à l'étude de ces réactions.⁷⁹ Le fait que le mécanisme de la décomposition des sels de diaryliodonium par addition d'un nucléophile diffère d'une substitution nucléophile aromatique bimoléculaire était déjà connu depuis au moins 1936.⁸⁰

⁷⁷ Der Puy, M. V. *Journal of Fluorine Chemistry* **1982**, *21* (3), 385–392.

⁷⁸ Pike, V. W.; Aigbirhio, F. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, No. 21, 2215–2216.

⁷⁹ Lee, Y.-S.; Chun, J.-H.; Hodošček, M.; Pike, V. W. *Chemistry* **2017**, *23* (18), 4353–4363.

⁸⁰ Lucas, H. J.; Kennedy, E. R.; Wilmot, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58* (1), 157–160.

Dans le cas de la radiofluoration aromatique des diaryliodoniums, la réaction débute par un échange de l'anion de l'iode avec l'anion [^{18}F]fluorure. L'influence du ligand échangé semble avoir une réelle importance en termes de solubilité de l'iodonium, de rapidité d'échange et de nucléophilie de l'anion correspondant. Le groupe de Pike a d'ailleurs exploré cet aspect dès leurs premiers essais en 1995. L'anion triflate, peu nucléophile et très soluble dans les solvants organiques est un anion couramment utilisé. Comme pour le radiomarquage des autres composés ioniques, l'utilisation de sels fluorés tel que BF_4^- semble avoir un effet positif sur le taux de conversion de la réaction mais induit en contrepartie une diminution de l'activité molaire à cause de la dilution isotopique du fluor 18.

Les sels de diaryliodoniums possèdent une structure bipyramidale trigonale dans laquelle un noyau aromatique se retrouve en position équatoriale, le second se retrouvant en position axiale aligné avec le dernier ligand de l'iode, ici le fluorure. Le complexe est en équilibre avec un second état où les deux noyaux aromatiques échangent leurs positions par une pseudo-rotation rapide autour de l'iode (cf. Figure 53). Le fluorure peut alors réaliser l'attaque nucléophile du carbone *ipso* de l'aryle en position équatoriale du complexe iodonium, concertée avec l'élimination de l'iodure d'aryle correspondant au second noyau aromatique.

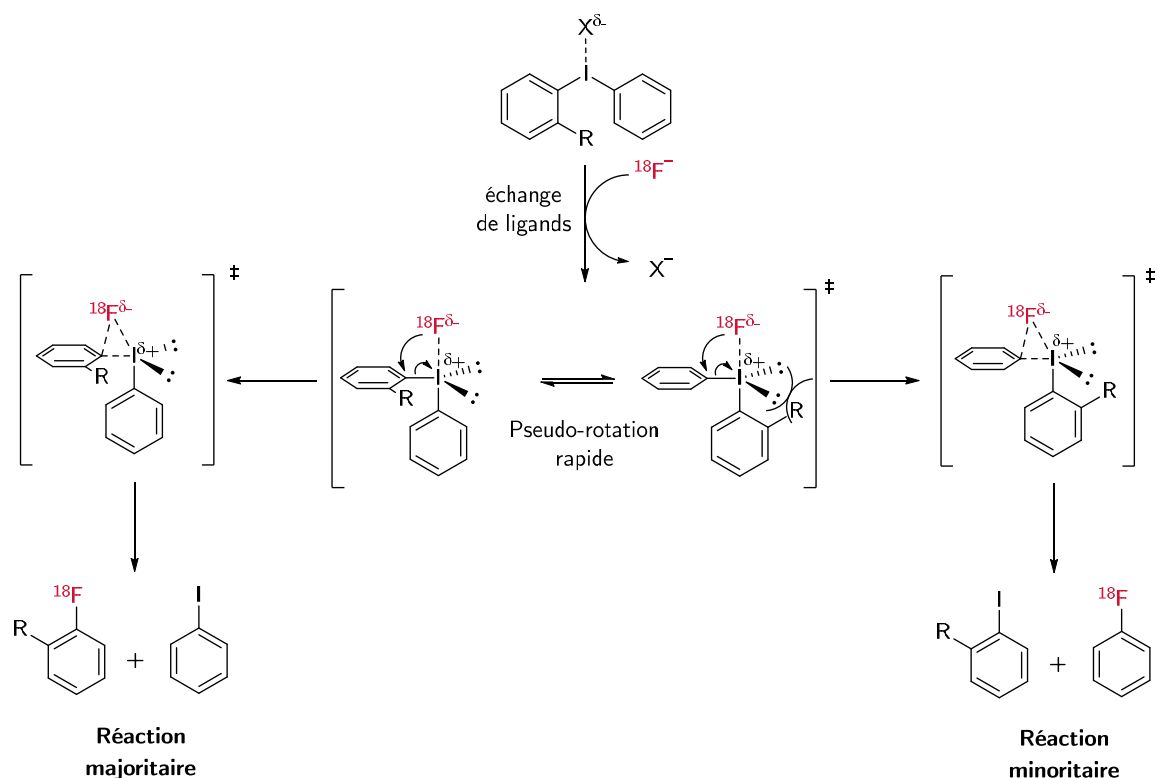


Figure 53 – Mécanisme de radiofluorination d'un sel de dioaryliodonium asymétrique

La radiofluorination n'est pas régiospécifique et peut entraîner la formation d'un produit radioactif secondaire, réduisant les rendements de radiomarquage. Ainsi, soit l'iodonium utilisé sera symétrique, ce qui permet de n'obtenir qu'un seul produit, soit les noyaux aromatiques seront optimisés pour orienter la fluoration vers l'aromatique d'intérêt.

Le premier élément influençant la régiosélectivité de la radiofluorination est que ces composés sont très sensibles à la présence de substituant en *ortho* de l'iode hypervalent. En effet, la présence d'un substituant en position *ortho* d'un aryle va favoriser la radiofluorination de ce dernier. Une hypothèse avancée dans la littérature est que ce substituant en position *ortho* défavorise le positionnement de l'aryle qui le porte en position axiale à cause de la répulsion électrostatique avec les électrons des doublets non liants de l'iode (cf. Figure 53). Les travaux du groupe de Pike⁸¹ ont montré que les substituants en position *ortho* stabilisant

⁸¹ Lee, Y.-S.; Chun, J.-H.; Hodošček, M.; Pike, V. W. *Chemistry* **2017**, *23* (18), 4353–4363 Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3332–3338.

l'état de transition par des interactions électrostatiques avec le fluor entrant. Cet effet est prédominant devant l'encombrement stérique des substituants en *ortho*.

Le second élément permettant de diriger la substitution d'un diaryliodonium asymétrique est de moduler la densité électronique des noyaux aromatiques. Il est possible d'appauvrir en électrons le noyau aromatique du composé d'intérêt, comme pour la plupart des méthodes de radiomarquage décrites. Mais cela limite alors le champ d'application de la méthode. Pour cette raison, les groupes de recherche se sont principalement intéressés à l'inverse à enrichir le second aryle, n'imposant ainsi pas de contraintes à la structure du radiotraceur.

Plusieurs exemples de radiomarquages de diaryliodoniums asymétriques orientés sont décrits dans la littérature.⁸² Ces résultats montrent essentiellement que l'enrichissement de l'aryle doit être optimisé. En effet, Kwon *et al.* ont rapporté une radiofluoration régiosélective grâce à l'utilisation du 1,3,6-triméthoxybenzène comme second aryle électroniquement enrichi, parvenant à fluorer sélectivement un noyau comme le mésitylène. Néanmoins, les travaux de Moon *et al.* sur l'optimisation de la synthèse du [¹⁸F]Flumazenil à partir de sels de diaryliodoniums montrent que selon la réactivité du composé à l'iode hypervalent, un enrichissement trop important du second aryle va, certes, orienter la radiofluoration mais va également réduire la réactivité. C'est pourquoi dans cette étude les auteurs ont choisi d'utiliser un dérivé *p*-tolylidonium qui constituait le compromis le plus optimal entre réactivité et orientation afin d'obtenir la conversion la plus élevée possible. Afin de moduler la sélectivité et la réactivité de la radiofluoration de ces composés, de nombreux noyaux aromatiques plus ou moins électro-riches sont décrits dans ces différents travaux (cf. Figure 54).

Comme alternative à l'utilisation d'un second aryle substitué par des groupes électro-donneurs, Moon *et al.* ont également utilisé des dérivés du thiophène

⁸² Moon, B. S.; Kil, H. S.; Park, J. H.; Kim, J. S.; Park, J.; Chi, D. Y.; Lee, B. C.; Kim, S. E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (24), 8346–8355; Kwon, Y.-D.; Son, J.; Chun, J.-H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3678–3686.

comme substituant aromatique de l'iode. Grâce à la présence du soufre, le thiophène est un cycle aromatique très désactivé vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique en position 2. La radiofluoruration des phenyl(thiophen-2-yl)iodoni-
 umes a été décrite pour la première fois en 2007 par Carroll *et al.*⁸³

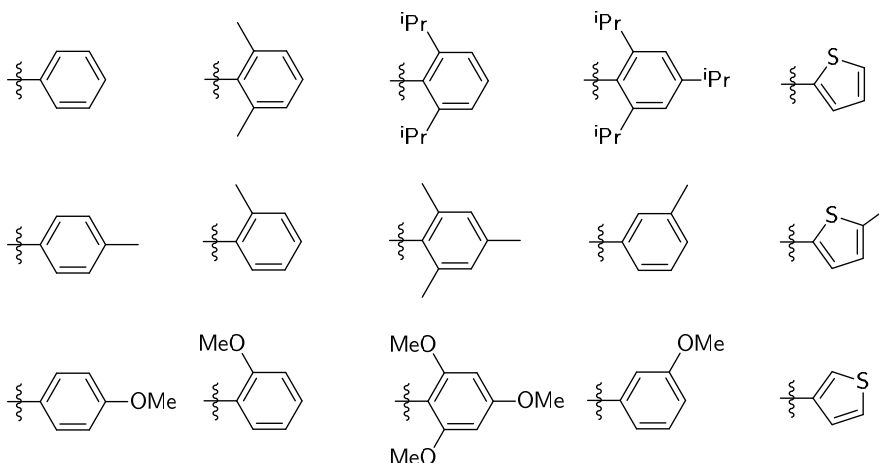


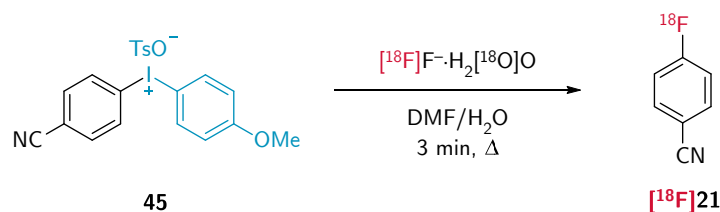
Figure 54 – Aryles électroniquement enrichis pour l'orientation de la radiofluoruration de sels de diaryliodoniums asymétriques présents dans la littérature

Le groupe de Pike a également montré que les sels de diaryliodoniums ont une certaine tolérance en termes de proportion d'eau présente dans le milieu réactionnel, permettant de réaliser des radiofluorations dans des milieux organo-aqueux.⁸⁴ Cependant, l'ajout d'une proportion d'eau requiert également un chauffage plus important pour permettre la réaction de radiofluoruration et reste accompagnée d'une diminution des rendements radiochimiques (cf. Tableau 4). Considérant les températures réactionnelles rapportées par le groupe de Pike, il est également possible que l'eau présente dans le milieu réactionnel s'évapore, permettant la réaction de radiofluoruration.

⁸³ Carroll, M. A.; Jones, C.; Tang, S.-L. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2007**, *50* (5–6), 450–451.

⁸⁴ Chun, J.-H.; Telu, S.; Lu, S.; Pike, V. W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (31), 5094–5099.

Tableau 4 – Influence du pourcentage d'eau sur la radiofluoruration du 4-¹⁸F]fluorobenzonitrile



Proportion d'eau (%vol)	¹⁸ F]21 RRC (%)		
	100 °C	150 °C	200 °C
0		83	
14	35	41	44
28	7	34	39
42	1	15	25

Les sels de diaryliodoniums ont permis de réaliser le radiomarquage de noyaux aromatiques électroniquement riches. Par exemple, un précurseur diaryliodonium a permis la synthèse de la 6-¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA en une seule étape avec un rendement radiochimique de 27 – 38 % (cf. Figure 55).⁸⁵

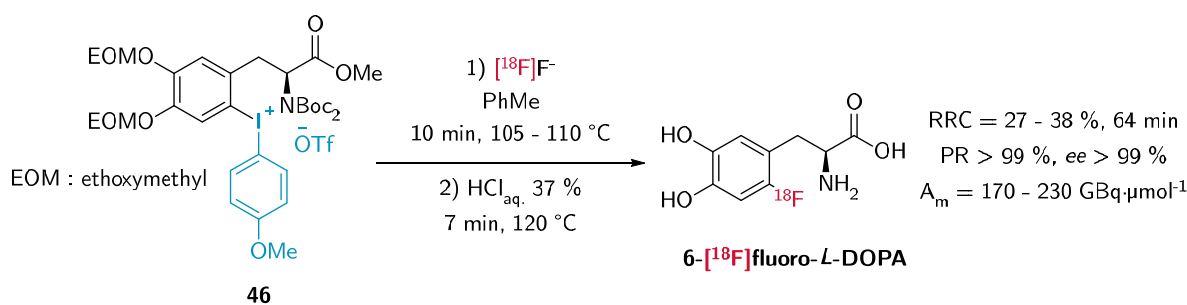


Figure 55 – Exemple de radiosynthèse de la 6-¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA à partir d'un précurseur diaryliodonium

(2) Radiofluoruration catalysée au cuivre des sels de diaryliodoniums

La fluoruration des diaryliodoniums en présence de cuivre a été introduite pour la première fois par le groupe de Sanford en 2013.⁸⁶ Les auteurs ont ainsi montré qu'en quantité catalytique, le rendement de la réaction était fortement amélioré

⁸⁵ Maisonial-Besset, A.; Serre, A.; Ouadi, A.; Schmitt, S.; Canitrot, D.; Léal, F.; Miot-Noirault, E.; Brasse, D.; Marchand, P.; Chezal, J.-M. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2018 (48), 7058–7065.

⁸⁶ Ichiishi, N.; Canty, A. J.; Yates, B. F.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2013**, 15 (19), 5134–5137.

tout en étant accompagné d'une très forte sélectivité pour la fluoruration de l'aryle non substitué en position *ortho* (cf. Figure 56).

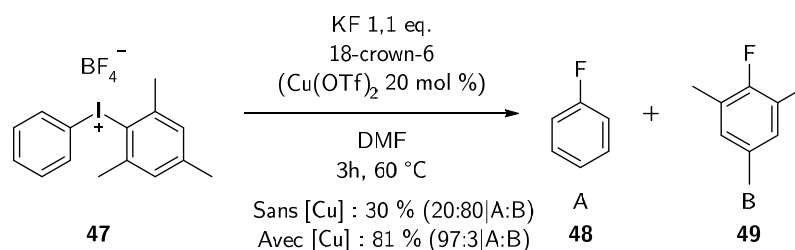


Figure 56 – Fluoruration des diaryliodoniums catalysée au cuivre, rapportée par le groupe de Sanford

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel, inspiré des travaux qu'ils avaient préalablement réalisés sur la réaction des complexes de Pd^{II} avec [Ph₂I]⁺.⁸⁷ Ce mécanisme proposé s'appuie également sur des résultats déjà décrits pour d'autres réactions impliquant des composés à l'iode hypervalent en présence de cuivre⁸⁸ ainsi que sur des calculs de DFT.

Dans un premier temps, le triflate de cuivre(II) pourrait être réduit en triflate de cuivre(I), (cf. Figure 57A). Par la suite, un échange de ligands du cuivre aurait lieu pour former du fluorure de triflate cuivreux (cf. Figure 57B). Le complexe de cuivre ainsi formé s'oxyderait ensuite en complexe de Cu^{III} par addition oxydante sur le sel d'iode(III). Le complexe de Cu^{III} se réorganiserait alors, passant par plusieurs états de transition, conduisant à l'aryle fluoré (cf. Figure 57C). Le cuivre subirait ensuite une élimination réductrice passant par une structure de type complexe π , régénérant son état d'oxydation +1 et permettant la libération du fluorure d'aryle (cf. Figure 57D).

⁸⁷ Canty, A. J.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F. *Organometallics* **2013**, *32* (2), 544–555.

⁸⁸ Chen, B.; Hou, X.-L.; Li, Y.-X.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (20), 7668–7671.

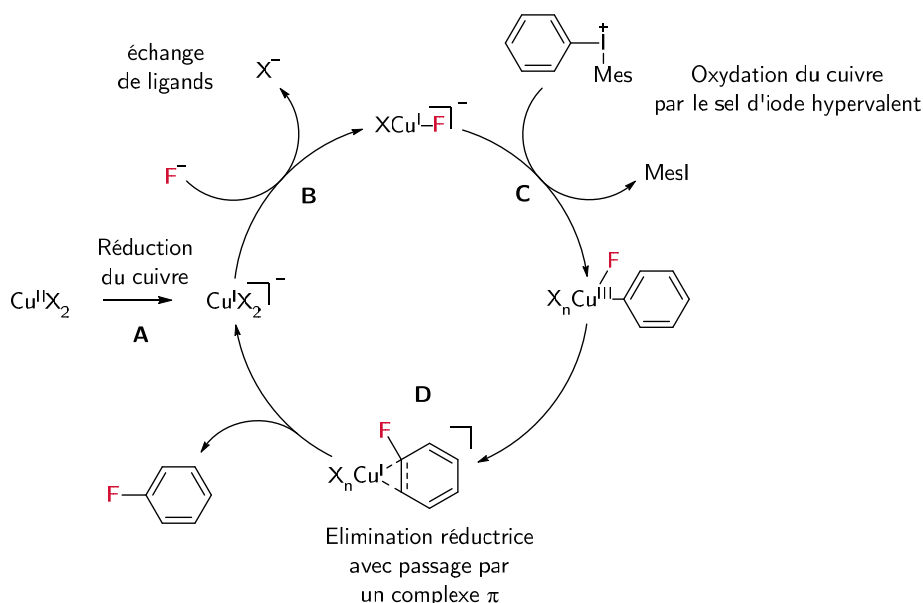


Figure 57 – Cycle catalytique passant par les états d'oxydation Cu^I et Cu^{III} proposé par le groupe de Sanford pour la fluoration catalysée au cuivre du mésityl(phényl)iodonium

L'année suivante, en 2014, les groupes de Sanford et Scott ont appliqué cette méthode de catalyse au cuivre pour le radiomarquage de noyaux aromatiques au fluor 18.⁸⁹ Les auteurs ont alors pu réaliser le radiomarquage de plusieurs noyaux aromatiques riches en électrons, dont celui de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA protégée avec une méthode automatisée (cf. Figure 58).

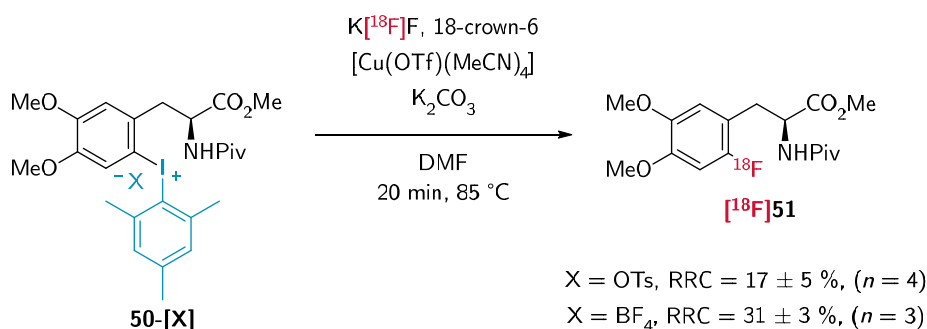


Figure 58 – Synthèse automatisée catalysée au cuivre de la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA protégée à partir d'un diaryliodonium rapportée par les groupes de Sanford et Scott

Les auteurs ont noté que l'usage de l'anion BF_4^- permet d'obtenir de meilleures conversions de radiomarquage, mais au prix d'une diminution de l'activité molaire du produit obtenu. Ainsi, la radiofluoruration dans des conditions automatisées de [4-OMePh-I-Mes] BF_4^- leur a permis d'obtenir une conversion de

⁸⁹ Ichiishi, N.; Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Rodnick, M. E.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3224–3227.

40 ± 10 % RRC avec une activité molaire de 66.6 ± 29.6 GBq·µmol⁻¹ (1,8 ± 0,8 Ci·µmol⁻¹) (*n* = 3) contre une conversion de 10 ± 2 % RRC et une activité molaire de 111 ± 37 GBq·µmol⁻¹ (3 ± 1 Ci·µmol⁻¹) (*n* = 3) dans le cas du précurseur [4-OMePh-I-Mes]OTf.

b) Radiofluoration des ylures d'iode

En plus des sels de diaryliodoniums, d'autres dérivés d'iode hypervalent ont été décrits comme précurseurs de radiofluoration aromatique. Les ylures d'iode ont notamment été utilisés en 2010 dans un brevet déposé par Satyamurthy et Barrio.⁹⁰ Cette méthode a été à nouveau rapportée en 2014 par Cardinale *et al.*⁹¹ qui ont utilisé un dérivé de l'acide de Meldrum pour le radiomarquage au fluor 18 de noyaux aromatiques. La même année, Rotstein *et al.*⁹² ont décrit une méthode similaire basée sur des ylures d'iode spirocycliques (SCIDYs) leur ayant permis d'obtenir de meilleurs taux de conversion pour la radiofluoration d'aryles non activés (cf. Figure 59).

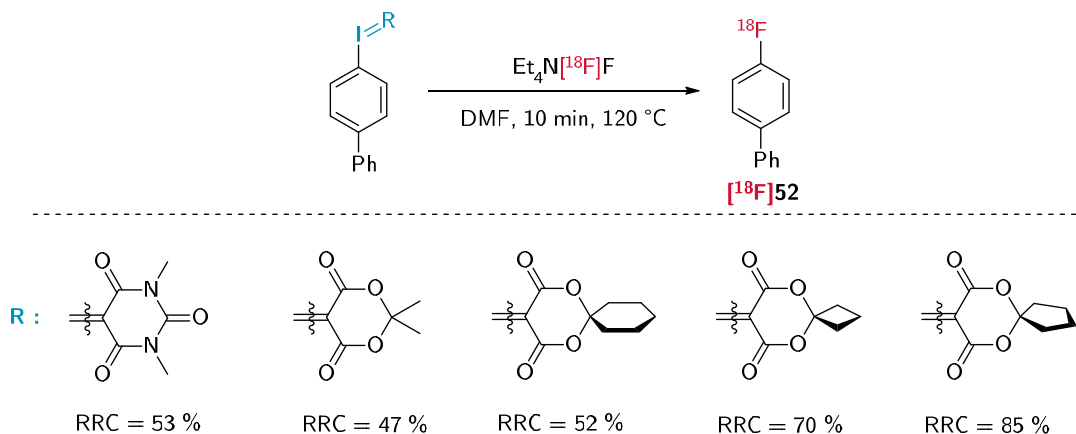


Figure 59 – Exemples d'auxiliaires d'iode hypervalents décrits par Rotstein *et al.* en 2014

À titre de comparaison, la radiofluoration du composé biphényle [¹⁸F]52 a été rapportée avec de meilleures conversions que dans les conditions décrite par

⁹⁰ Satyamurthy, N.; Barrio, J. October 14, 2010.

⁹¹ Cardinale, J.; Ermert, J.; Humpert, S.; Coenen, H. H. *RSC Adv.* **2014**, 4 (33), 17293–17299.

⁹² Rotstein, B. H.; Stephenson, N. A.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Nat Commun* **2014**, 5 (1), 4365.

les groupes de Sanford et Scott en 2014 et celui de Chun en 2019 avec des sels de diaryliodoniums (cf. Figure 60).

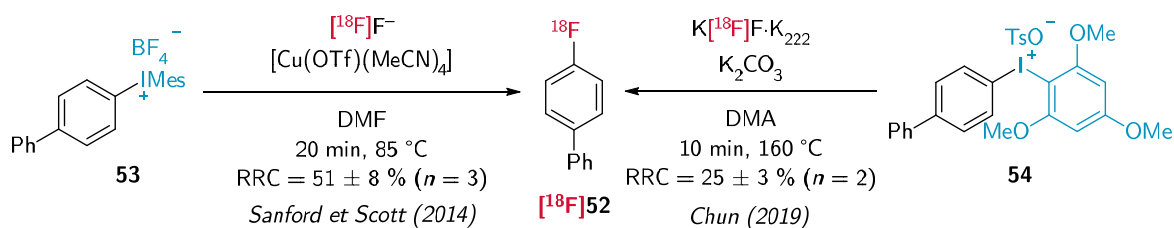


Figure 60 – Exemples comparatifs de conversions décrites pour la synthèse de $[^{18}\text{F}]\mathbf{52}$ via des sels de diaryliodoniums

En 2016, les mêmes auteurs décrivent l'utilisation de composés spirocycliques qu'ils nomment de « seconde génération » de type spiroadamantyl-1,3-4,6-dione (SPIAD) qui leur permet d'obtenir des conversions plus élevées qu'avec les précurseurs SCIDYs (cf. Figure 61).⁹³

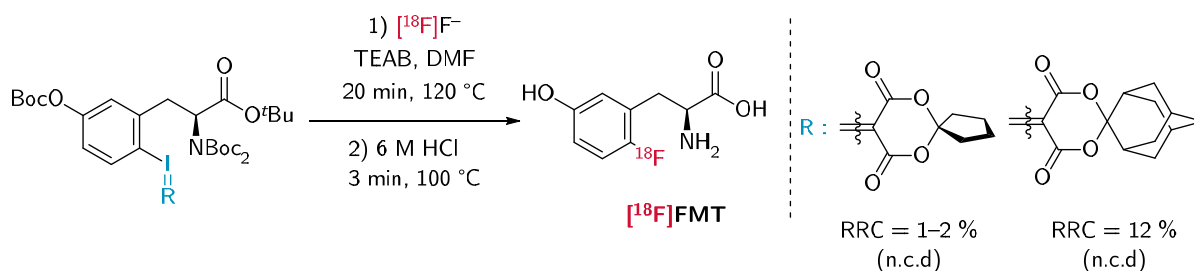


Figure 61 – Exemple décrit par Rotstein et al. comparant la radiofluorination d'un noyau aromatique via des précurseurs SCIDYs et SPIAD

Dans cet article, les auteurs décrivent un mécanisme et des états de transition calculés similaires à ceux rencontrés avec les diaryliodoniums. Cependant les écarts énergétiques calculés entre les deux produits de fluoration sont plus favorables dans le cas des ylures d'iode par rapport aux sels de diaryliodoniums, favorisant la fluoration du composé d'intérêt. Les auteurs décrivent également un effet ortho similaire à celui observé pour la radiofluorination des sels de diaryliodoniums (cf. Figure 62).

⁹³ Rotstein, B. H.; Wang, L.; Liu, R. Y.; Patteson, J.; Kwan, E. E.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (7), 4407–4417.

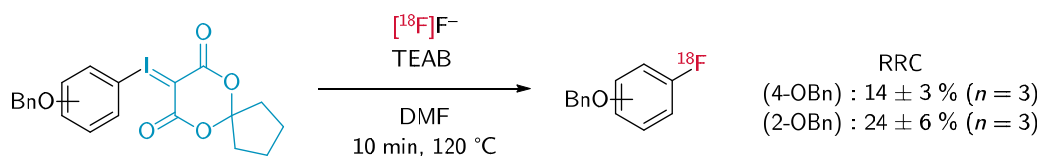


Figure 62 – Effet ortho observé pour la radiofluoration d'ylures d'iode

En 2017, Jakobsson *et al.* ont montré que l'ajout de triphénylphosphine comme catalyseur organique ou une purge du milieu réactionnel avec du diazote permettait d'améliorer les conversions obtenues et de réduire la variabilité des réactions (cf. Figure 63).⁹⁴

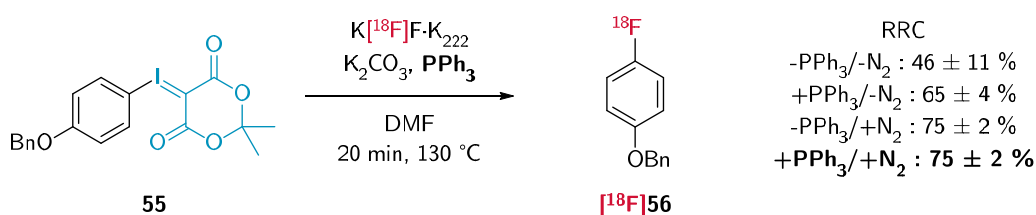


Figure 63 – Exemple rapporté par Jakobsson *et al.* d'amélioration de conversion par ajout de PPh₃ ou par purge du milieu au diazote

3. Radiofluoration de sels de triarylsulfoniums

En 2012, Mu *et al.* ont montré la possibilité d'utiliser des triarylsulfoniums comme précurseurs de radiofluoration nucléophile.⁹⁵ Dans cet article, les auteurs ont réalisé la radiofluoration de plusieurs composés aromatiques à partir de fluorures $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ élués d'une cartouche échangeuse d'anions avec des solutions de triarylsulfoniums (cf. Figure 64). Lors de cette réaction, de manière similaire aux sels de diaryliodoniums, un produit secondaire de radiofluoration se forme car la réaction de radiofluoration n'est pas régiosélective vis-à-vis des trois substituants aromatiques du sulfonium.

⁹⁴ Jakobsson, J. E.; Grønnevik, G.; Riss, P. J. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (96), 12906–12909.

⁹⁵ Mu, L.; Fischer, C. R.; Holland, J. P.; Becaud, J.; Schubiger, P. A.; Schibli, R.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Dinkelborg, L. M.; Lehmann, L. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (5), 889–892.

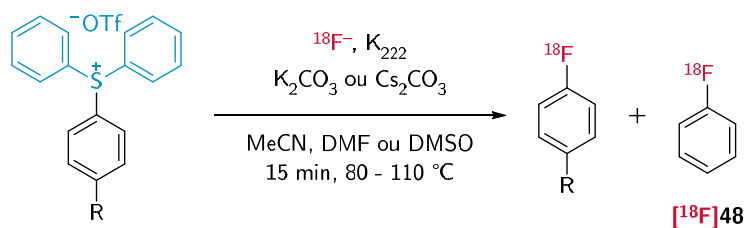


Figure 64 – Réaction de radiofluorination des dérivés de triarylsulfonioms décrite par Mu et al.

En 2014, le groupe de Zlatopolskiy a réalisé la synthèse du 4-[^{18}F]fluoroiodobenzène à partir du triflate de (4-iodophenyl)diphenylsulfonium.⁹⁶ La même année, Way et Wuest publient une méthode automatisée à partir de triarylsulfonioms pour la radiosynthèse du 4-[^{18}F]fluoroiodobenzène avec un rendement de 91 %.⁹⁷ Cette radiosynthèse sera réutilisée en 2015 par le groupe de Saji pour réaliser la synthèse de la [^{18}F]pitavastatin par un couplage de Suzuki du 4-[^{18}F]fluoroiodobenzène.⁹⁸

La première amélioration de cette méthode est parue en 2015 avec deux articles publiés par le groupe d'Årstad. Ces travaux montrent que l'enrichissement électronique de deux des aryles des triarylsulfonioms avec un groupement methoxy permet d'augmenter la régiosélectivité de la fluoration, accompagnée d'une légère augmentation du rendement (cf. Figure 65).⁹⁹

⁹⁶ Richarz, R.; Krapf, P.; Zarrad, F.; Urusova, E. A.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (40), 8094–8099.

⁹⁷ Way, J. D.; Wuest, F. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2014**, *57* (2), 104–109.

⁹⁸ Yagi, Y.; Kimura, H.; Arimitsu, K.; Ono, M.; Maeda, K.; Kusuhara, H.; Kajimoto, T.; Sugiyama, Y.; Saji, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (4), 1113–1121.

⁹⁹ Sander, K.; Gendron, T.; Yiannaki, E.; Cybulska, K.; Kalber, T. L.; Lythgoe, M. F.; Årstad, E. *Sci Rep* **2015**, *5* (1), 1–5 Sander, K.; Galante, E.; Gendron, T.; Yiannaki, E.; Patel, N.; Kalber, T. L.; Bardar, A.; Robson, M.; Johnson, S. P.; Bauer, F.; Mairinger, S.; Stanek, J.; Wanek, T.; Kuntner, C.; Kottke, T.; Weizel, L.; Dickens, D.; Erlandsson, K.; Hutton, B. F.; Lythgoe, M. F.; Stark, H.; Langer, O.; Koeppe, M.; Årstad, E. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (15), 6058–6080.

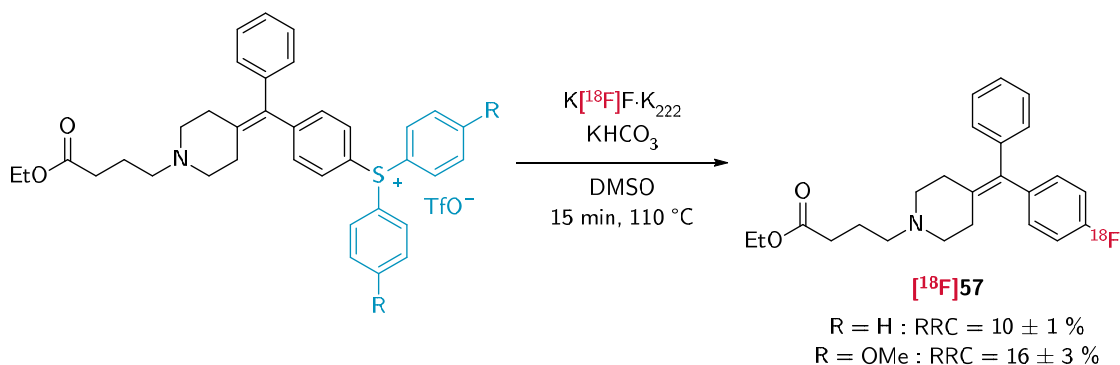
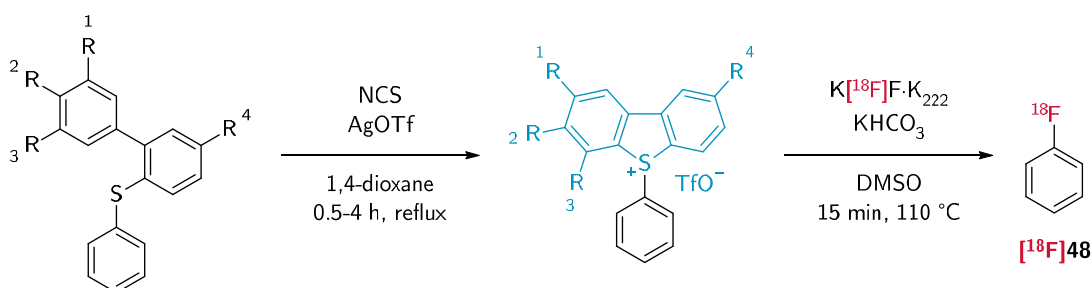


Figure 65 – Exemple comparatif de radiomarquage d'un sel de triarylsulfonium avec et sans substituants sur les deux phényles secondaires proposé par le groupe d'Årstad en 2015

En 2018, le groupe d'Årstad a publié une nouvelle approche dans laquelle les triarylsulfoniums sont remplacés par des aryldibenzothiophéniums formés par une réaction de fermeture de cycle.¹⁰⁰

À nouveau, les auteurs ont également décrit différents substituants pouvant influencer la régiosélectivité de la radiofluoruration (cf. Tableau 5).

Tableau 5 – Cyclisation et radiofluoruration de différents dibenzothiophéniums substitués rapportés par le groupe de Årstad en 2018



Motifs de substitution				Rendement de cyclisation (%)	RRC (%)	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		[¹⁸ F]PhF	Sous-produit
H	H	H	H	8	45 ± 3	6 ± 1
H	CH ₃	H	CH ₃	14	30 ± 5	2 ± 1
<i>t</i> Bu	H	H	CH ₃	56	31 ± 2	4 ± 1
OCH ₃	H	OCH ₃	H	82	34 ± 9	23 ± 3
OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	79	29 ± 3	5 ± 1

Les auteurs ont également rapporté dans leur article des calculs de DFT décrivant des états de transitions très proches de ceux des sels de diaryliodoniums

¹⁰⁰ Gendron, T.; Sander, K.; Cybulska, K.; Benhamou, L.; Sin, P. K. B.; Khan, A.; Wood, M.; Porter, M. J.; Årstad, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (35), 11125–11132.

(cf. Figure 66). Ainsi, le mécanisme passerait par la formation d'une liaison entre l'anion $[^{18}\text{F}]$ fluorure et le cation S^+ . Le fluor se retrouverait alors dans une position orthogonale à l'un des aryles. Cette conformation changerait rapidement via une pseudo-rotation, permettant la fluoration des trois aryles liés au soufre. Le fluor réaliserait ainsi la substitution *ipso* de l'aryle qui lui est orthogonale de manière concertée. Ainsi, la sélectivité dépendrait de la stabilité relative des différentes conformères et de la rapidité de la pseudo-rotation.

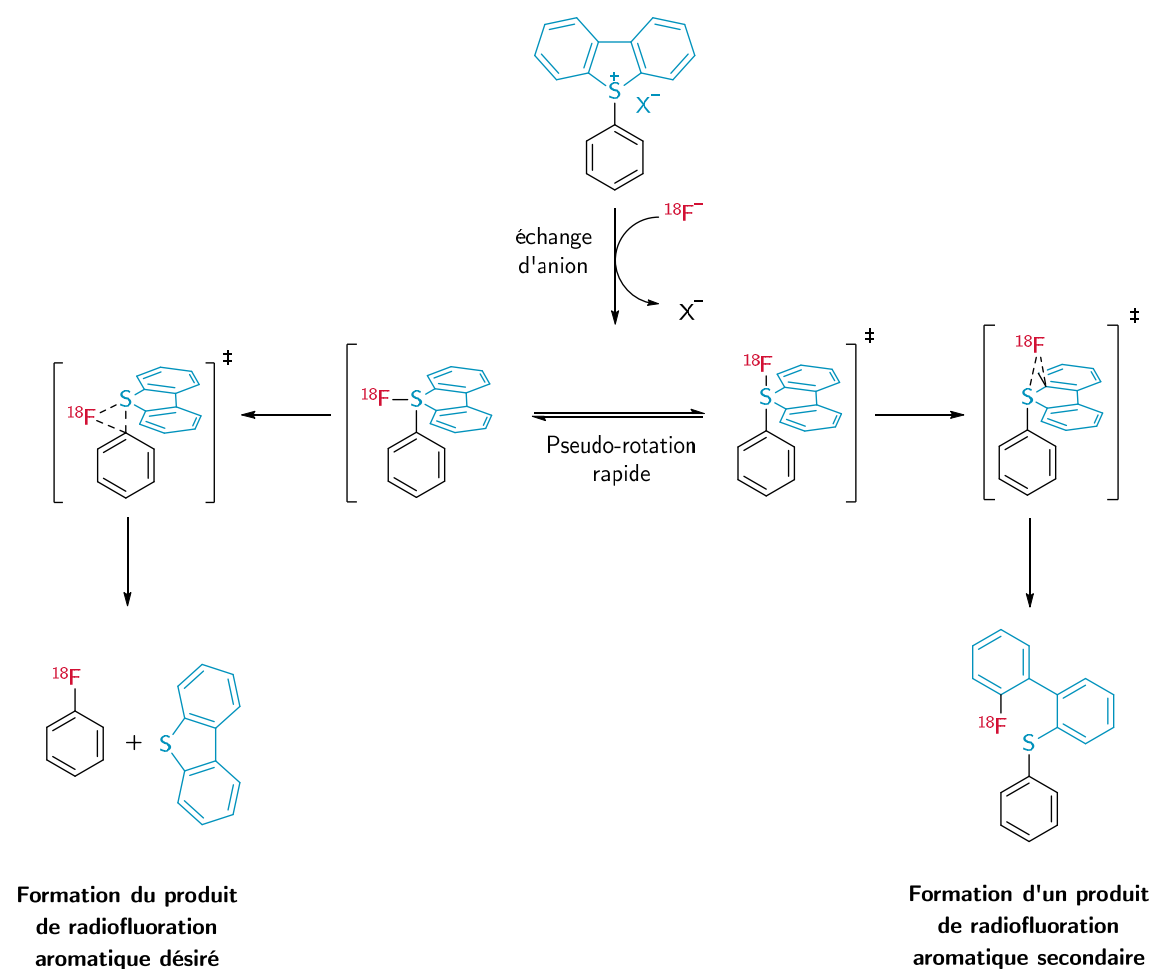


Figure 66 – Mécanisme de radiofluoruration des triarylsulfoniums suggéré par les modélisations effectuées par le groupe de Årstad

Le groupe de Pike a également décrit la radiofluoruration des diarylsulfoxydes en 2013.¹⁰¹ Dans leur article, Chun *et al.* ont décrit la radiofluoruration de diarylsulfoxydes symétriques et asymétriques par chauffage en présence de sels de

¹⁰¹ Chun, J.-H.; Morse, C.; Chin, F.; Pike, V. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2013**, 49.

$K[^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$ et de K_2CO_3 dans le DMF (cf. Figure 67). Ici encore la régiosélectivité de la fluoration peut être modulée par les substituants des noyaux aromatiques.

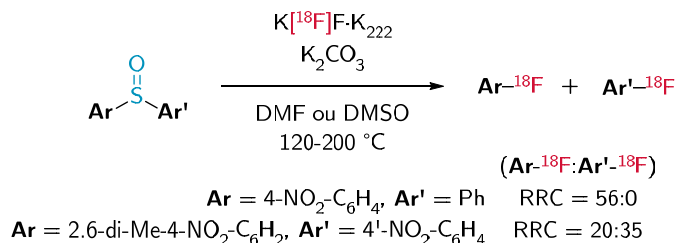


Figure 67 – Exemples de radiofluoration nucléophile de diarylsulfoxydes publiés par le groupe de Pike

Le fait que cette méthode n'ait pas été réutilisée dans la littérature peut s'expliquer par le fait qu'elle n'est décrite que sur des noyaux aromatiques appauvris et nécessite des températures élevées. D'autre part, les conditions de radiomarquage décrites nécessitent un chauffage fort généralement compris entre 150 °C et 200 °C. Ces conditions dures ainsi que la possibilité d'obtenir un second produit radiomarqué dans le cas de diarylsulfoxydes asymétrique peuvent représenter un frein important à l'utilisation de cette méthode.

4. Limites entre la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ et la $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$

Bien que le mécanisme des réactions de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ passant par un intermédiaire de Meisenheimer semble établi, plusieurs réactions de $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ ont été décrites et des questionnements sur la nature de ces réactions sont présents dans la littérature. Des travaux récents tendent à montrer que la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ bimoléculaire et la $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ pourraient être des formes limites des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques et que selon la nature des substrats mis en jeu et la stabilité des intermédiaires qui en résultent, les réactions pourraient suivre l'une ou l'autre voie mécanistique. Cet aspect a été particulièrement étudié par les groupes de Jacobsen¹⁰² et de Murphy¹⁰³ (cf. Figure 68).

¹⁰² Kwan, E. E.; Zeng, Y.; Besser, H. A.; Jacobsen, E. N. *Nature Chem* **2018**, *10* (9), 917–923.

¹⁰³ Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J. H.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S.; Murphy, J. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (46), 16368–16388.

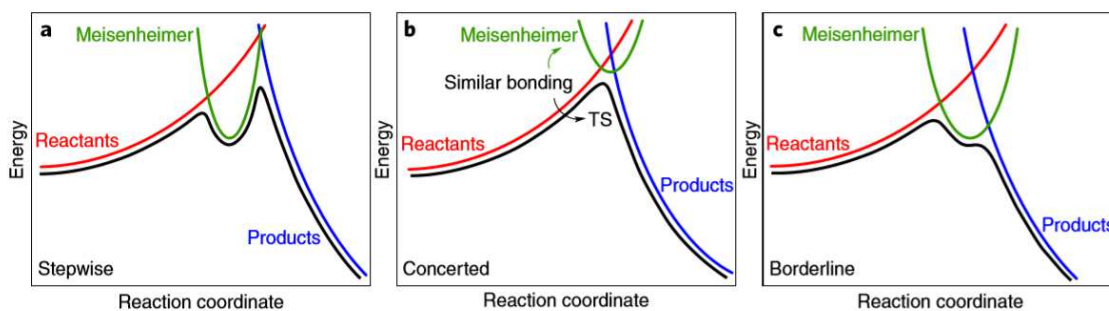


Figure 68 – Différents cas mécanistiques de S_NAr selon la stabilité de leurs états intermédiaires.
Extrait des travaux de Kwan et al.

Ces études remettent en cause la description généralisée des S_NAr avec un passage par un intermédiaire de Meisenheimer. Le groupe de Murphy rapporte également les travaux de Ussing et Singleton publiés en 2005 sur les effets isotopiques et du mécanisme de l'hydrolyse des cations aryldiazoniums.¹⁰⁴ Leurs travaux ouvrent la piste d'un mécanisme concerté dans le cas des substitutions nucléophiles monomoléculaires dans lequel le diazote serait substitué par un nucléophile sans passer par un cation arylium (cf. Figure 69). Ainsi, dans le cas de la réaction de Balz-Schiemann, les sels de BF_4^- auraient un rôle coopératifs important dans le cas d'une substitution concertée.

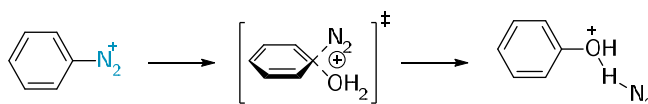


Figure 69 – Mécanisme d'hydrolyse d'un aryldiazonium par un mécanisme concerté proposé par Ussing et Singleton

En résumé, les réactions de substitution aromatiques monomoléculaires, bimoléculaires et concertées seraient des cas limites du mécanisme de la S_NAr , dépendant de la nature des substrats impliqués.

¹⁰⁴ Ussing, B. R.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (9), 2888–2899.

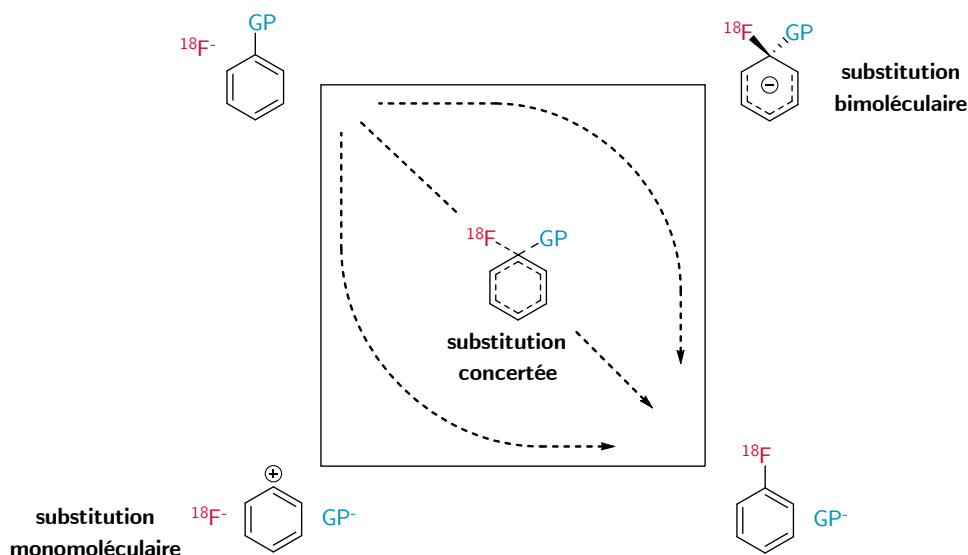


Figure 70 – Représentations des cas limites de substitutions nucléophiles aromatiques selon Rohrbach et al., incluant la description des S_NAr bi- et monomoléculaires ainsi que de la cS_NAr

V. Fluorations nucléophiles aromatiques par des métaux de transition

1. Radiofluoruration de complexes métalliques hypervalents

a) Radiofluoruration de composés de coordination au Pd^{IV}

Comme pour de nombreux autres domaines de la chimie de synthèse, les propriétés particulières des métaux de transitions ont également été mises à profit pour catalyser ou permettre de nouvelles réactions de fluoruration aromatique.

En 2011, les équipes de Hooker et de Ritter ont publié une méthode alternative de radiofluoruration aromatique employant des complexes de Pd^{IV} .¹⁰⁵ Ces complexes à haute valence sont hautement électrophiles. Ainsi, en présence de sels de fluor 18, un complexe Pd^{IV-18F} [^{18}F]**59** se forme rapidement à température ambiante à partir de **58** (cf. Figure 71). Ce produit de coordination [^{18}F]**59** joue le rôle de source de fluor électrophile par *umpolung* du fluor nucléophile. Le composé [^{18}F]**59** peut alors être chauffé en présence d'un complexe $Ar-Pd^{II}$ jouant le rôle de précurseur de radiomarquage. Le composé $Ar-Pd^{II}$ est ainsi fluoré par

¹⁰⁵ Lee, E.; Kamlet, A. S.; Powers, D. C.; Neumann, C. N.; Boursalian, G. B.; Furuya, T.; Choi, D. C.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Science* **2011**, *334* (6056), 639–642.

transmétallation du fluor 18 d'un noyau de palladium à l'autre. Par la suite, son atome de palladium est oxydé en Pd^{IV} par le complexe [¹⁸F]59. Ainsi, un composé palladié Ar-Pd^{IV}-¹⁸F est formé. Celui-ci subit alors une élimination réductrice, générant le fluoroaryle radiomarqué souhaité Ar-¹⁸F. L'élimination réductrice des complexes Ar-Pd^{IV}-F générés à partir du Selectfluor avait été rapportée par le groupe de Ritter l'année précédente.¹⁰⁶ Le produit de coordination [¹⁸F]59 joue alors le rôle d'agent de fluoration électrophile et remplace le Selectfluor utilisé en 2008 par Ritter.

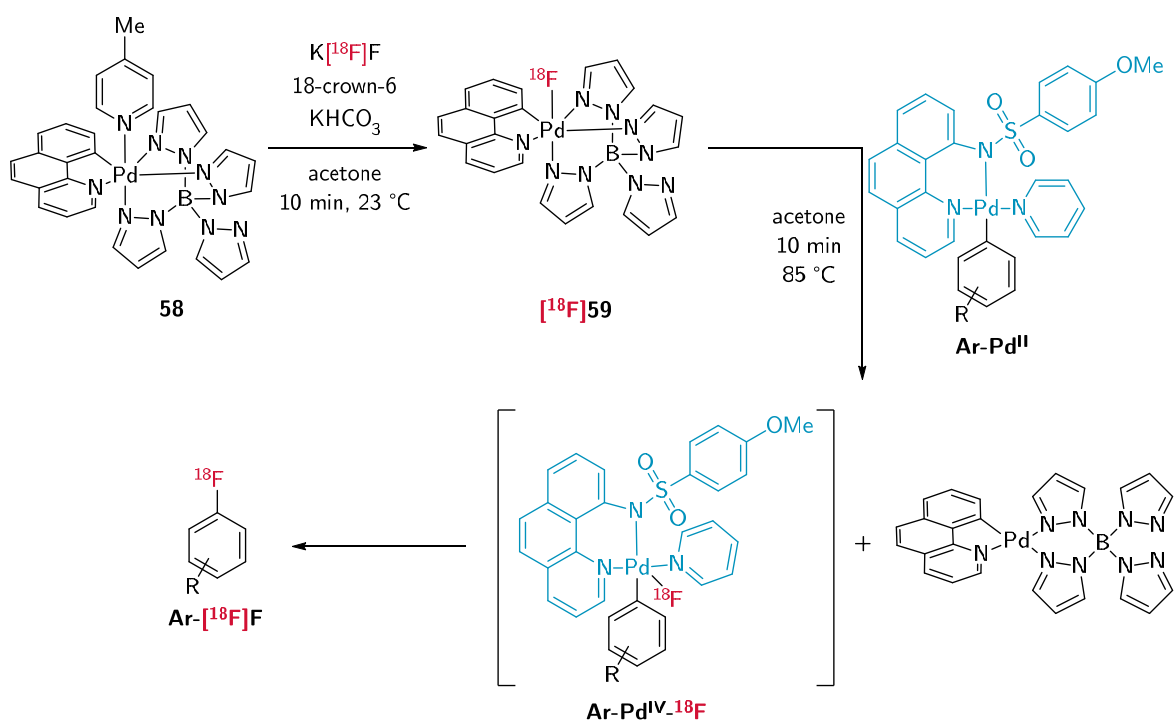


Figure 71 – Méthode de radiofluoruration nucléophile aromatique à partir de complexes de Pd^{IV}

Dans leurs deux articles de 2011 et 2012, les auteurs ont appliqué cette méthode au Pd^{IV} à la radiosynthèse de plusieurs composés et ont également réalisé l'automatisation de ces synthèses (cf. Figure 72).

¹⁰⁶ Furuya, T.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Strom, A. E.; Tang, P.; Goddard, W. A.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (11), 3793–3807.

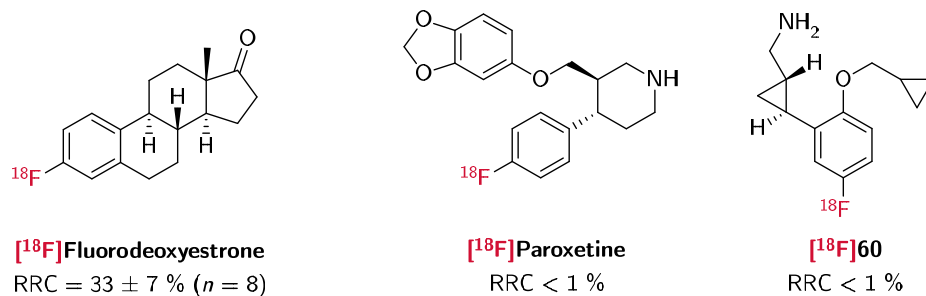


Figure 72 – Exemples rapportés par Lee *et al.* de composés radiofluorés via des complexes de Pd^{IV}

Cette méthode de radiofluoration au Pd^{IV} a apporté d'importantes nouveautés en chimie de coordination en particulier concernant la formation de complexes de Pd^{IV} stables. Cependant, cette méthode n'a pas été réutilisée dans la littérature. Ceci peut s'expliquer par la complexité de synthèse des précurseurs de Pd^{IV} et de sa mise en oeuvre.

b) Radiofluoration de complexes de Ni^{II}

En 2012, un an après avoir publié la méthode de radiofluoration aromatique à partir de fluor nucléophile et de composés au Pd^{IV}, Ritter *et al.* ont développé une méthode alternative employant des complexes de Ni^{II} à la place du palladium. La réaction de radiofluoration a lieu en présence d'un complexe d'iode(III) oxydant **61**. La réaction peut avoir lieu en milieu organo-aqueux en présence d'un éther couronne et d'eau enrichie contenant du fluor 18 (cf. Figure 73).¹⁰⁷ Cette

¹⁰⁷ Lee, E.; Hooker, J. M.; Ritter, T. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ja3084797> (accessed Apr 15, 2020).

réaction de radiofluoration est décrite comme pouvant être réalisée à température ambiante et très rapidement, avec des temps inférieurs à la minute.

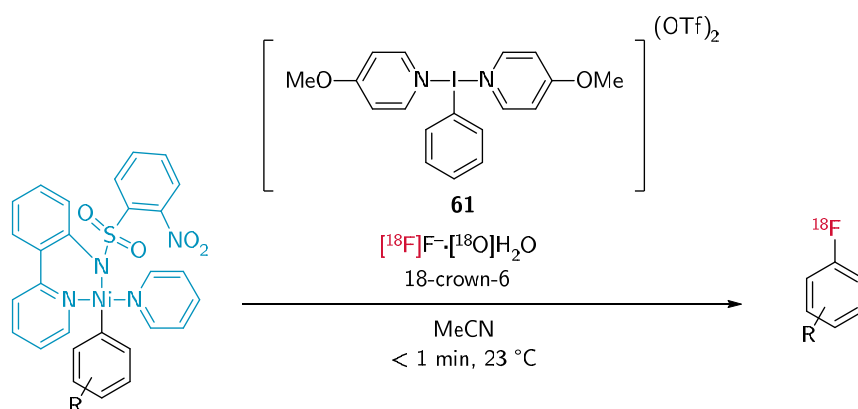


Figure 73 – Réaction de radiofluoration aromatiques des complexes de nickel décrite par Lee et al. en 2012

Les auteurs sont parvenus à radiomarquer plusieurs composés, obtenant généralement des conversions supérieures à celles obtenues avec les complexes de Pd^{IV} (cf. Figure 74).

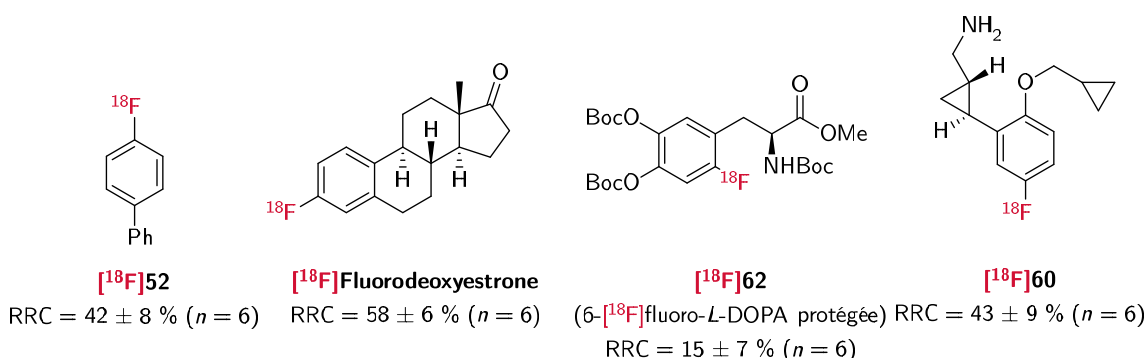


Figure 74 – Exemples de conversion obtenues en 2012 par Lee et al. pour le radiomarquage des complexes de Ni^{II}

Cette méthode présente un certain nombre d'avantages par rapport à leur méthode précédente comme l'absence d'un second complexe métallique, l'utilisation d'un milieu réactionnel organo-aqueux sans formulation nécessaire du fluor 18 en sortie de cyclotron, des temps de réactions très courts et dans des conditions de température très douces.

Néanmoins, plusieurs limitations existent, la principale étant l'utilisation d'un composé à l'iode hypervalent **61** qui ne permet pas de s'affranchir de l'utilisation d'une boîte à gants, tant pour sa synthèse que pour le conditionner pour la

radiosynthèse. Ainsi, tout comme les complexes de Pd^{IV}, la radiofluoration des complexes de Ni^{II} n'a rencontré que peu de succès et n'a été réutilisée que dans une seule autre publication par Zlatopolskiy *et al.* en 2015.¹⁰⁸ Dans cet article, les auteurs décrivent la radiosynthèse par un précurseur nickelé de plusieurs traceurs courants comme la 6-[¹⁸F]fluoro-DOPA (RRC = 7 %, A_m = 175 GBq·μmol⁻¹), le 6-[¹⁸F]FMT (RRC = 7 %) ou le 6-[¹⁸F]fluorodopamine (RRC = 12 %, A_m = 60 GBq·μmol⁻¹).

2. Radiofluoration des triflates d'aryles catalysée par le Pd⁰

Bien que la fluoration des triflates d'aryles et de certains dérivés comme les sulfonates et les nonaflates d'aryles soient décrites par chauffage en présence de sels de fluorures en chimie du fluor 19,¹⁰⁹ presque aucun exemple n'est décrit en chimie du fluor 18. En 2009, une méthode de catalyse a été développée par le groupe de Buchwald à partir de catalyseurs au palladium.¹¹⁰ Cette méthode a été appliquée au fluor 18 en 2012 par Cardinale *et al.* qui décrivent la radiosynthèse du 4-[¹⁸F]fluorotoluène et du 1-[¹⁸F]fluoronaphthalène en présence d'une quantité catalytique de Pd et de phosphines à partir de Cs[¹⁸F]F et de Cs[¹⁹F]F (cf. Figure 75).¹¹¹

¹⁰⁸ Zlatopolskiy, B. D.; Zischler, J.; Urusova, E. A.; Endepols, H.; Kordys, E.; Frauendorf, H.; Mottaghy, F. M.; Neumaier, B. *ChemistryOpen* **2015**, *4* (4), 457–462.

¹⁰⁹ Schimler, S. D.; Froese, R. D. J.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 11178–11190.

¹¹⁰ Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. *Science* **2009**, *325* (5948), 1661–1664.

¹¹¹ Cardinale, J.; Ermert, J.; Kügler, F.; Helfer, A.; Brandt, M. R.; Coenen, H. H. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2012**, *55* (12), 450–453.

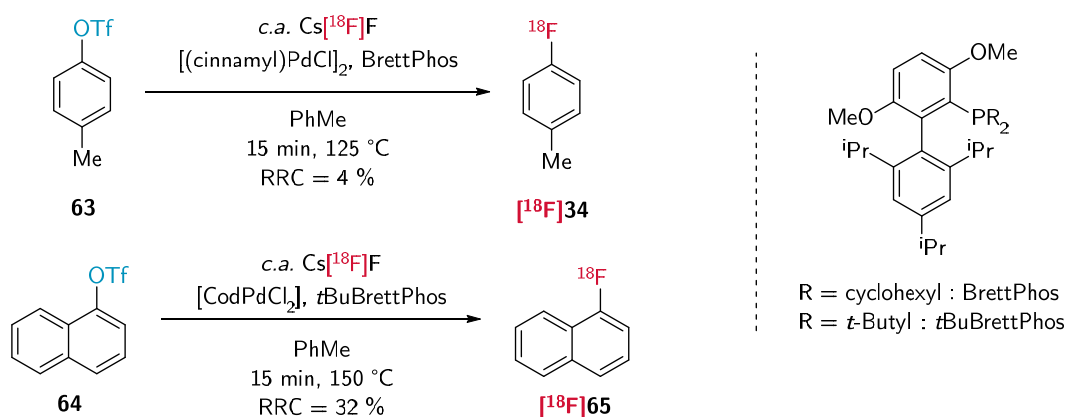


Figure 75 – Réaction de radiofluoruration des triflates d'aryles catalysée au Pd^{II} décrite par Cardinale *et al.* en 2012

Plusieurs limitations sont associées à cette réaction, comme sa faible réactivité et la nécessité d'ajouter du fluorure non-radioactif qui entraînent une impossibilité des activités molaires élevées. Le groupe de Buchwald a également montré que le complexe de palladium intermédiaire généré pouvait subir une *ortho*-déprotonation conduisant à l'obtention de plusieurs régioisomères possibles.¹¹² Cette réaction secondaire peut s'avérer problématique en chimie du fluor 18 si les régioisomères ne sont pas séparables facilement.

3. Radiofluoruration des tosylates d'aryle par catalyse à l'oxyde de titane

En 2015, une nouvelle méthode a été publiée par Sergeev *et al.* pour réaliser la radiofluoruration de précurseurs tosylés en milieu organo-aqueux à l'aide d'une catalyse à l'oxyde de titane (cf. Figure 76).¹¹³ Les auteurs ont ainsi décrit la radiofluoruration de précurseurs tosylés à la fois en position aromatique mais aussi aliphatique.

¹¹² Milner, P. J.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (44), 15757–15766.

¹¹³ Sergeev, M. E.; Morgia, F.; Lazari, M.; Wang, C.; van Dam, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5686–5694.

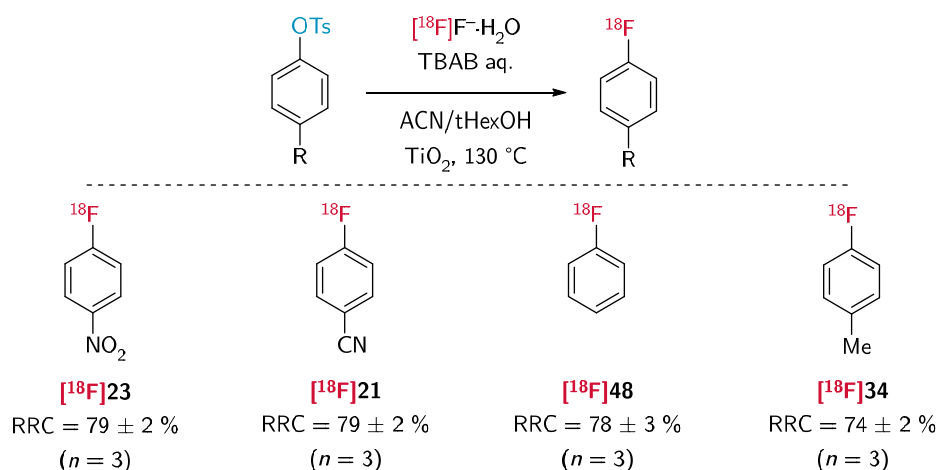


Figure 76 – Schéma général de la réaction de S_NAr par catalyse au titane.

Dans le mécanisme proposé par Sergeev et al. (cf. Figure 77), les nanoparticules d'oxyde de titane jouent le double rôle de catalyseur pour la réaction et d'agent de désolvatation et d'activation des fluorures. Ainsi, les nanoparticules d'oxyde de titane sont incubées avec le précurseur tosylé à l'avance pour que ce dernier s'adsorbe à la surface des particules. Les auteurs ont en effet noté que le temps d'incubation a un effet direct sur la conversion obtenue par la suite. Après incubation, les nanoparticules sont chauffées dans un milieu organo-aqueux en présence de TBAB et d'anions $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ aqueux obtenus directement en sortie de cyclotron dans l'eau enrichie sans aucun traitement préalable. Les fluorures seraient alors désolvatés par le titane à la surface des nanoparticules puis pris en charge par un catalyseur de transfert de phase comme le TBAB qui va alors amener les fluorures à réagir avec le précurseur adsorbé à la surface de l'oxyde de titane pour donner le produit radiofluoré.

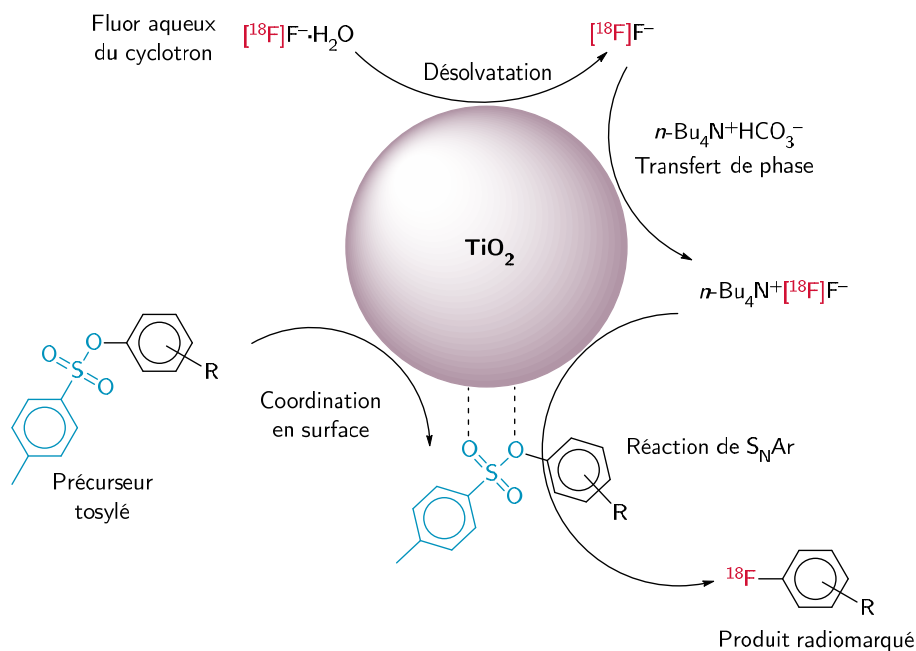


Figure 77 – Mécanisme proposé de la radiofluoruration par catalyse au TiO_2

Les auteurs ont réalisé le marquage de plusieurs modèles simples ainsi que de plusieurs radiotraceur connus dont le $[\text{}^{18}\text{F}]$ fallypride obtenu par une radiofluoruration aliphatique. Les auteurs soulignent que cette méthode s'est essentiellement montrée efficace pour les petites molécules de faible masses moléculaires. L'aspect le plus remarquable de cette méthode est qu'elle permet le radiomarquage d'aryles dans des milieux contenant jusqu'à 25 % d'eau sans baisse de conversion en mettant en jeu des composés facile d'accès.

4. Fluoruration aromatique en présence de cuivre

a) Fluoruration des composés borylés

Plusieurs aspects ont conduit à explorer la fluoruration aromatique des composés organo-borylés en présence de cuivre. Le couplage de Chan-Evans-Lam¹¹⁴ a fortement inspiré le développement de cette approche, en particulier sur la description mécanistique de cette réaction de radiofluoruration. En effet, la réaction de

¹¹⁴ Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2937–2940; Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2933–2936; Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2941–2944; Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (26), 4927–4931; Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (19), 3863–3865.

En 2015, le groupe de Sanford en collaboration avec l'équipe de Scott a élargi le champ d'application à la radiofluoration des composés aromatiques fonctionnalisés par des acides boroniques.¹¹⁹ Les auteurs montrent notamment que du triflate de cuivre et de la pyridine peuvent être directement utilisés sans formation préalable du complexe $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ et réalisent également l'automatisation de cette réaction.

La simplicité de mise en œuvre et les bonnes conversions observées à partir de substrats non-activés ont fait de cette approche une méthode de radiofluoration nucléophile aromatique très attractive. Ainsi, de nombreuses contributions et applications la concernant sont décrites dans la littérature. La contribution la plus importante au développement de cette méthode a été apportée par le groupe de Gouverneur en 2017.¹²⁰ Dans cet article, un grand nombre de paramètres et de substrats ont été explorés.

De nombreuses conditions réactionnelles sont décrites dans la littérature, cependant un certain nombre d'éléments semble faire consensus. Ainsi, les sels utilisés pour conditionner et éluer la cartouche échangeuse d'anions lors de la préparation du fluor semblent avoir une influence sur la stabilité du précurseur borylé. Déjà en 2015, Mossine *et al.* avaient substitué en partie le carbonate de potassium par du triflate de potassium afin de réduire la charge en base. La réaction est le plus souvent réalisée dans un solvant azoté, comme le DMF, le DMA ou le DMI, à une température située autour de 110 °C, en présence de triflate de cuivre(II) et d'un hétérocyclique azoté, généralement de la pyridine (cf. Figure 79).

¹¹⁹ Mossine, A. V.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Miller, J. M.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5780–5783.

¹²⁰ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

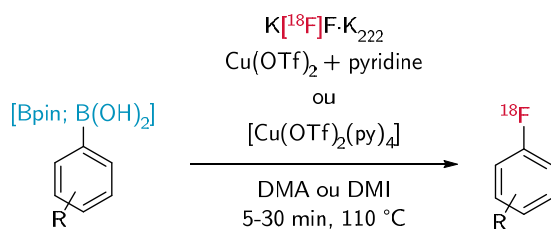


Figure 79 – Exemple de conditions réactionnelles de radiofluoruration des composés borylés en présence de cuivre

Le mécanisme de cette réaction n'est à notre connaissance pas encore complètement démontré. Cependant, dans les premières publications des groupes de Sanford et Gouverneur, des éléments mécanistiques ont été proposés (cf. Figure 80). Les mécanismes proposés sont inspirés de celui de la réaction de Chan-Lam présentant de nombreuses similitudes.¹²¹

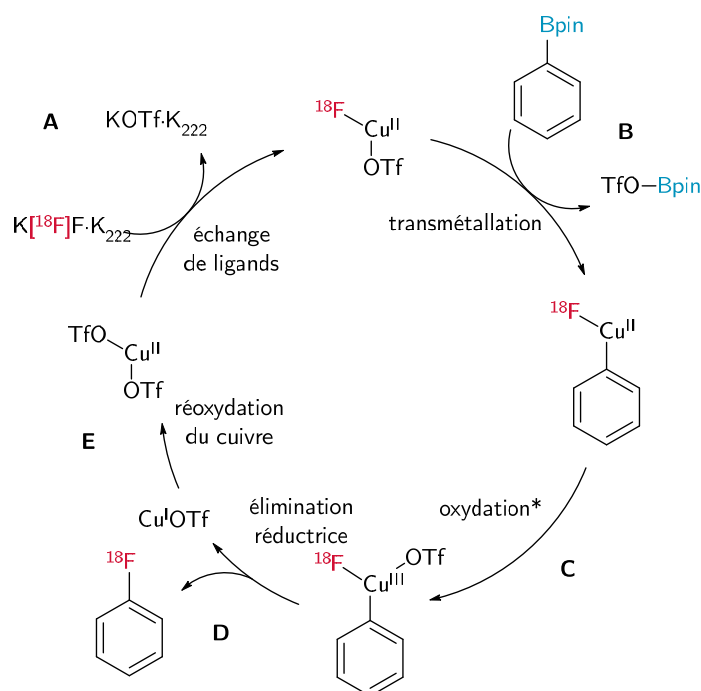


Figure 80 – Mécanisme proposé par Mossine et al. en 2013

- A.** Lors de la première étape, le cuivre pourrait subir un échange de ligands formant ainsi un complexe $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}^{18}\text{F}$.

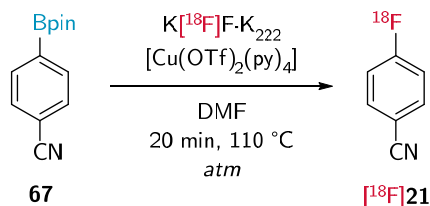
¹²¹ West, M. J.; Fyfe, J. W. B.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (24), 12491–12523.

- B.** Le composé aromatique pourrait par la suite subir une transmétallation, formant ainsi un complexe $\text{Ar-Cu}^{\text{II}}\text{-}^{18}\text{F}$ avec élimination du bore.
- C.** Le passage par un intermédiaire de Cu^{III} a été montré.¹²² Ainsi, le cuivre subirait une oxydation de Cu^{II} en Cu^{III} . Plusieurs hypothèses ont été émises vis-à-vis de l'origine de cette oxydation.
- D.** Le complexe $\text{Ar-Cu}^{\text{III}}\text{-}^{18}\text{F}$ formé pourrait alors subir une élimination réductrice pour former l'aryle radiofluoré et du triflate de cuivre(I).
- E.** Considérant la stabilité de Cu^{I} , sa réoxydation en Cu^{II} est envisageable. Néanmoins, le cuivre étant généralement introduit avec une stœchiométrie comprise entre deux et dix équivalents par rapport au composé borylé, la régénération du complexe de cuivre initial n'est pas un élément limitant.

Concernant l'origine de l'oxydation $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{III}}$, deux pistes principales ont été proposées. La première hypothèse, avancée en 2017 par Taylor *et al.* s'appuie sur des expériences concernant l'atmosphère de la réaction. Les auteurs ont remarqué que la réaction semble défavorisée sous atmosphère inerte et serait facilitée lors de la présence d'une part d'oxygène (cf. Tableau 3).

¹²² Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

Tableau 6 – Effet de l'atmosphère sur la réaction de radiofluoration aromatique en présence de cuivre des dérivés borylés rapporté par Taylor et al.



Atmosphère	Purge du solvant	[¹⁸ F]21 RRC (%)
N ₂	N ₂	6 ± 4 (n = 2)
N ₂	Aucune	11 ± 2 (n = 2)
Air	Aucune	34 ± 15 (n = 122)
O ₂	O ₂	19 ± 4 (n = 2)

Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que le cuivre serait oxydé par le dioxygène présent dans l'atmosphère (cf. Figure 81). La réduction de la conversion observée par Taylor *et al.* dans le cas d'une réaction sous dioxygène pur pourrait s'expliquer soit par une oxydation du précurseur borylé, soit par une augmentation trop importante de la réactivité des complexes de cuivre conduisant à la formation de sous-produits.

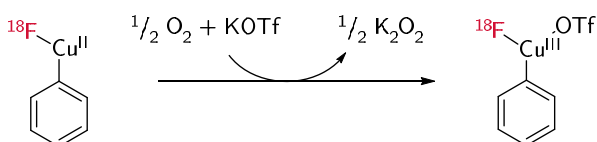


Figure 81 – Réaction d'oxydation de Cu^{II} en Cu^{III} proposée par Taylor et al.

La seconde hypothèse proposée en 2013 par le groupe de Sanford est que le cuivre pourrait se dismuter formant ainsi du Cu^I et du Cu^{III} (cf. Figure 82).

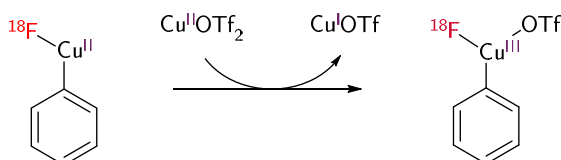


Figure 82 – Réaction de dismutation du cuivre proposée par Ye et al. en 2013

Cette méthode a montré une grande efficacité lors des radiofluorations de nombreux composés modèles (hétéro)aromatiques mais également des radiotraceurs d'importance et des radiosynthons courants en radiosynthèses multiétapes (cf. Figure 83).

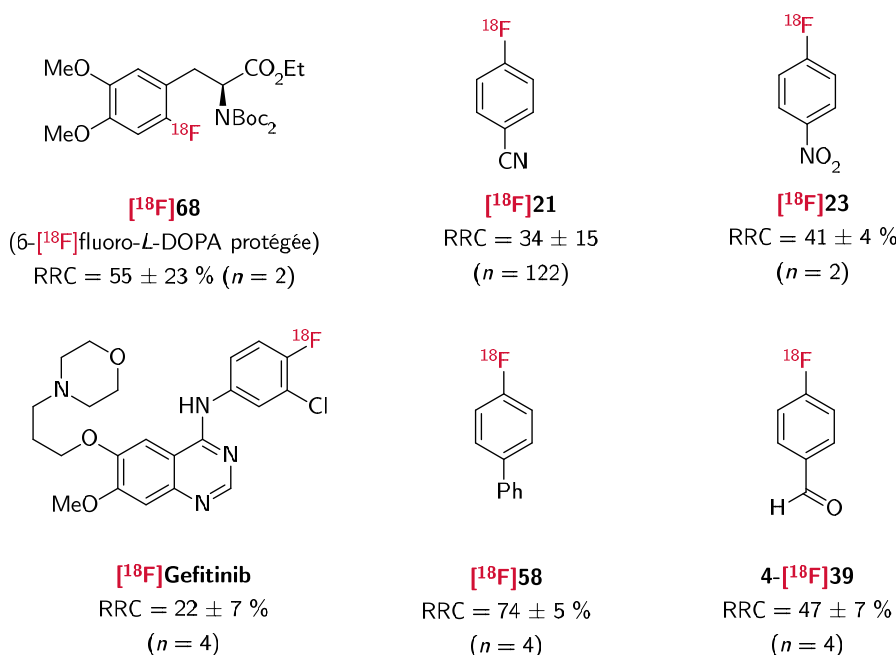


Figure 83 – Exemple de composés radiomarqués par le groupe de Gouverneur

Cependant, la présence de fonctions alcool ou de groupements azotés non protégés comme des amines primaires peut se révéler problématique. Notamment, l'effet des amines libres a été particulièrement illustré par Taylor *et al.* en 2017. L'hypothèse a été émise que la présence de fonctions capables de se comporter comme de bons ligands du cuivre ou du bore peut interférer avec la réaction de radiofluoration (cf. Figure 84).

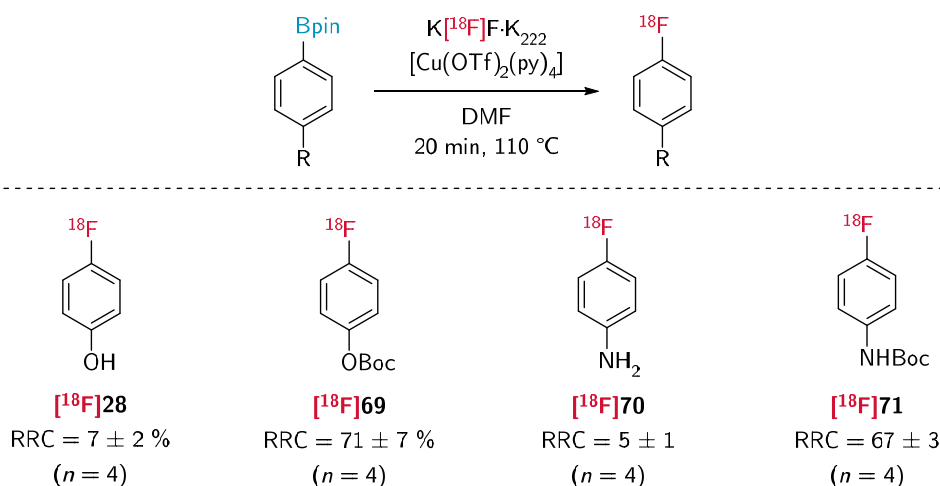
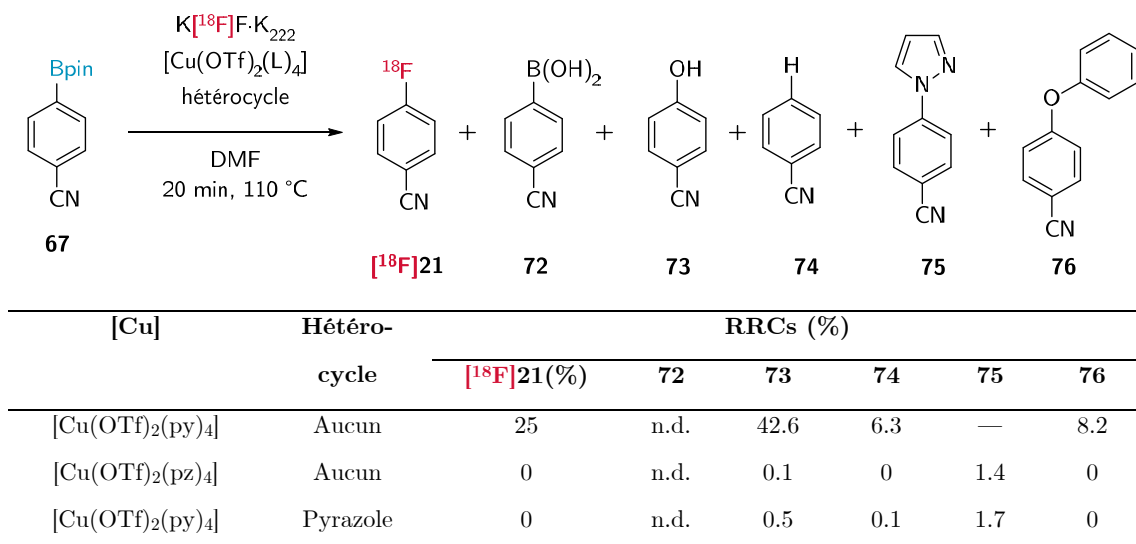


Figure 84 – Influence d'un groupe protecteur BOC sur les rendements radiochimiques des réactions de radiofluoration assistée au cuivre des ester boroniques

La formation de sous-produits par couplage de Chan-Evans-Lam en présence d'amines ou anilines et par protodéborylation ou oxydation du précurseur peut se

produire en présence de protons acides, oxygène ou eau. La formation de ces différents produits secondaires varie selon les conditions et les substrats mis en jeu (cf. Tableau 7).¹²³

Tableau 7– Exemples de produits secondaires rapportés par Taylor et al. en 2017



Plusieurs procédures alternatives ont été proposées dans la littérature. Les principaux articles concernent plus particulièrement l'étude de l'effet de la quantité de cuivre, de pyridine et du ratio des deux.¹²⁴ D'autres auteurs se sont intéressés à l'impact des conditions de formulation du fluor, modulant la nature et la quantité des sels et ligands présents. Par exemple une base organique peut être utilisée pour éluer les $[^{18}F]$ fluorures de la cartouche échangeuse d'anion¹²⁵ ou des alcools peuvent être ajoutés à la solution de fluorures.¹²⁶

¹²³ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

¹²⁴ Blevins, D. W.; Kabalka, G. W.; Osborne, D. R.; Akula, M. R. *Natural Science* **2018**, *10* (3), 125–133.

¹²⁵ Antuganov, D.; Zykov, M.; Timofeeva, K.; Antuganova, Y.; Orlovskaya, V.; Krasikova, R. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (26), 7909–7912.

¹²⁶ Zischler, J.; Kolks, N.; Modemann, D.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (14), 3251–3256.

Cette méthode de radiofluorination aromatique assistée au cuivre a permis la synthèse de plusieurs traceurs. Par exemples, Sanford et Scott ont proposé en 2019 une synthèse monotope de la 6- ^{18}F fluoro-*L*-DOPA (cf. Figure 85).¹²⁷

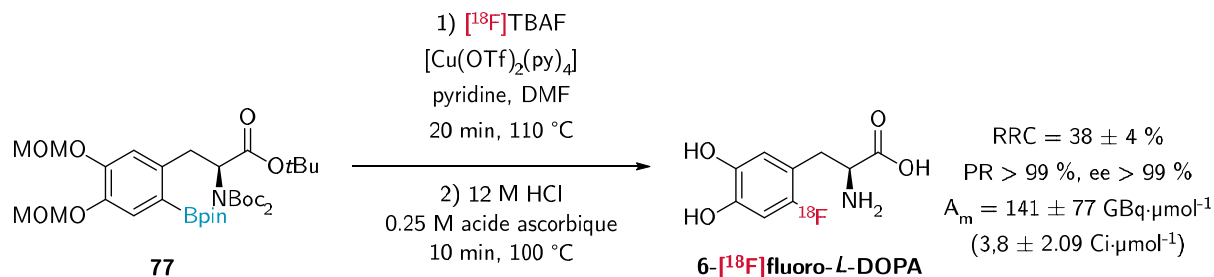


Figure 85 – Radiosynthèse monotope de la 6- ^{18}F fluoro-*L*-DOPA publiée par Sanford et Scott en 2019

b) Fluorination des composés stannylés

Les dérivés de l'étain sont connus comme précurseurs de radiofluorination par déstannylation électrophile.¹²⁸ L'utilisation des composés stannylés comme précurseurs de fluoration aromatique nucléophile a également été décrite en 2016 par deux groupes indépendamment l'un de l'autre. Cette réaction a alors été décrite avec du fluor non-radioactif¹²⁹ et du fluor 18.¹³⁰

¹²⁷ Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (38), 8701–8705. Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Erhard, T.; Bruetting, C.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Nat Protoc* **2020**, *15* (5), 1742–1759.

¹²⁸ Dolle, F.; Demphel, S.; Hinnen, F.; Fournier, D.; Vaufrey, F.; Crouzel, C. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1998**, *41* (2), 105–114.

¹²⁹ Gamache, R. F.; Waldmann, C.; Murphy, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4522–4525.

¹³⁰ Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (38), 8701–8705. Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Erhard, T.; Bruetting, C.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Nature Protocols* **2020**, *15* (5), 1742–1759. Makaravage, K. J.; Brooks, A. F.; Mossine, A. V.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5440–5443.

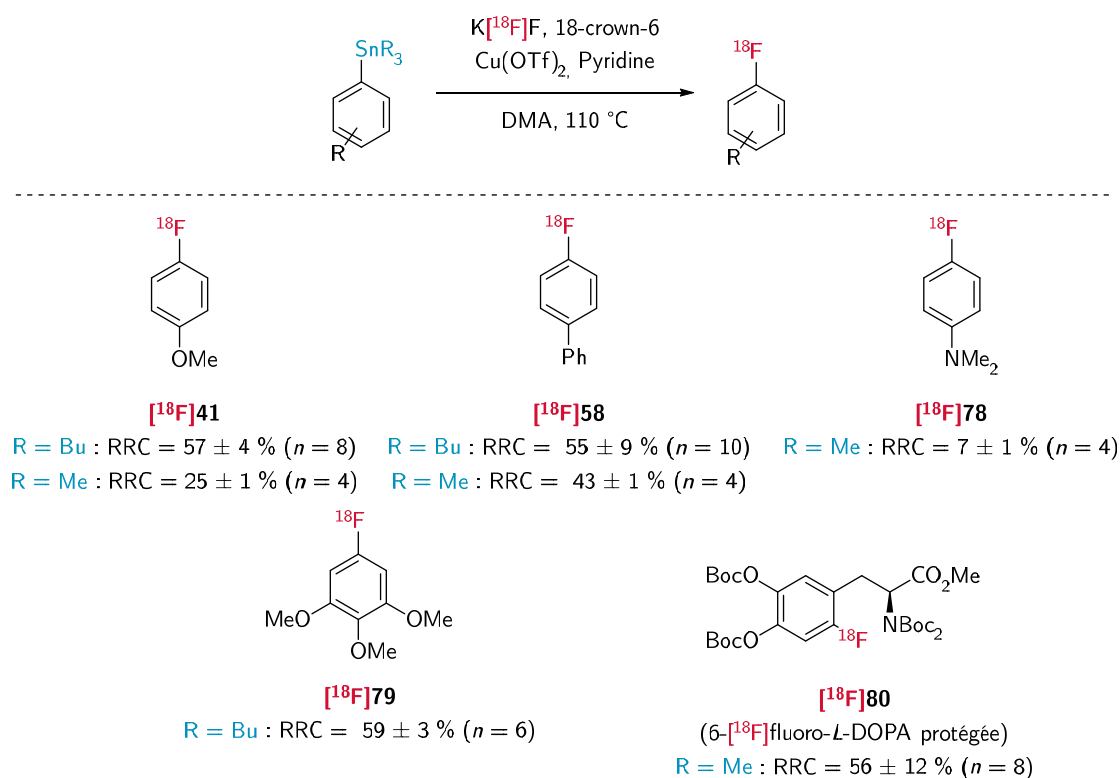
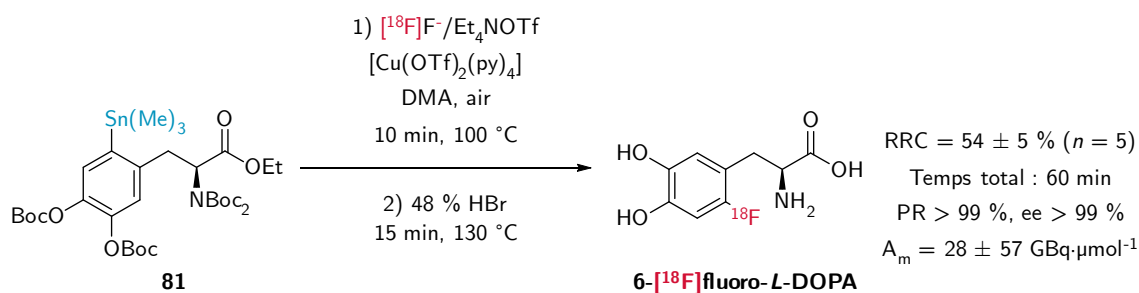


Figure 86 – Réaction de radiofluoration nucléophile des aromatiques stannylés en présence de cuivre

Les conditions de réaction sont fortement inspirées de celles décrites pour la radiofluorination aromatique des aryles borylés quelques années auparavant. Ainsi, le précurseur stannylé est chauffé dans un solvant de type amide, comme le DMA, en présence d'une source de fluor 18 nucléophile, de triflate de cuivre et de pyridine. Cette réaction a été rapportée avec deux types de composés stannylés, les dérivés tributylétain et les dérivés triméthylétain. Cependant, aucune tendance rationalisable permettant d'orienter le choix du précurseur ne ressort réellement des exemples publiés.

La radiofluorination aromatique assistée au cuivre a également permis la radiosynthèse de plusieurs radiotraceurs courants possédant des noyaux riches en électrons, comme la 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA mais aussi 6-[¹⁸F]FMT, 6-[¹⁸F]FTyr et 6-[¹⁸F]OMFD (cf. Figure 87).¹³¹

¹³¹ Zarrad, F.; Zlatopolskiy, B. D.; Krapf, P.; Zischler, J.; Neumaier, B. *Molecules* **2017**, *22* (12), 2231.



Autre radiotraceurs synthétisés:

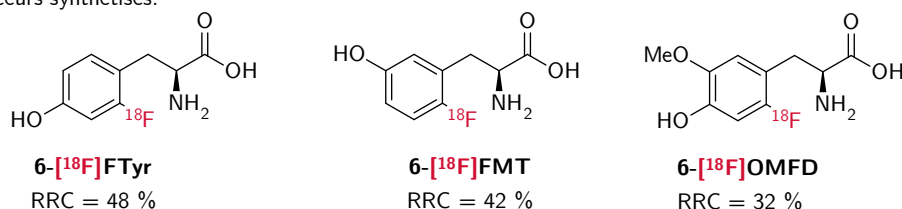


Figure 87 - Exemples de radiotraceurs synthétisés par fluoruration assistée au cuivre à partir de précurseurs stannylés

VI. Résumé des méthodes de radiofluoruration aromatique disponibles

Les motifs $[^{18}\text{F}]$ fluoroaryles sont particulièrement intéressants dans le processus de conception de nouveaux traceurs TEP. Cependant, la radiofluoruration nucléophile aromatique est une réaction difficile par nature, en particulier dans le cas de noyaux enrichis. En effet, une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ consiste à substituer un motif chimique qui possède une densité électronique élevée avec un nucléophile riche en électrons. Cet obstacle permet d'expliquer pourquoi les premières radiofluorations aromatiques ont été réalisées par voie électrophiles.

Malgré cette problématique, un certain nombre de radiotraceurs ont été synthétisés depuis les années 1960 grâce au développement de différentes méthodes de radiosynthèse. En particulier, depuis une dizaine d'années, un grand nombre de nouvelles méthodes de radiofluorations ont été rapportées dans la littérature (cf. Figure 88).

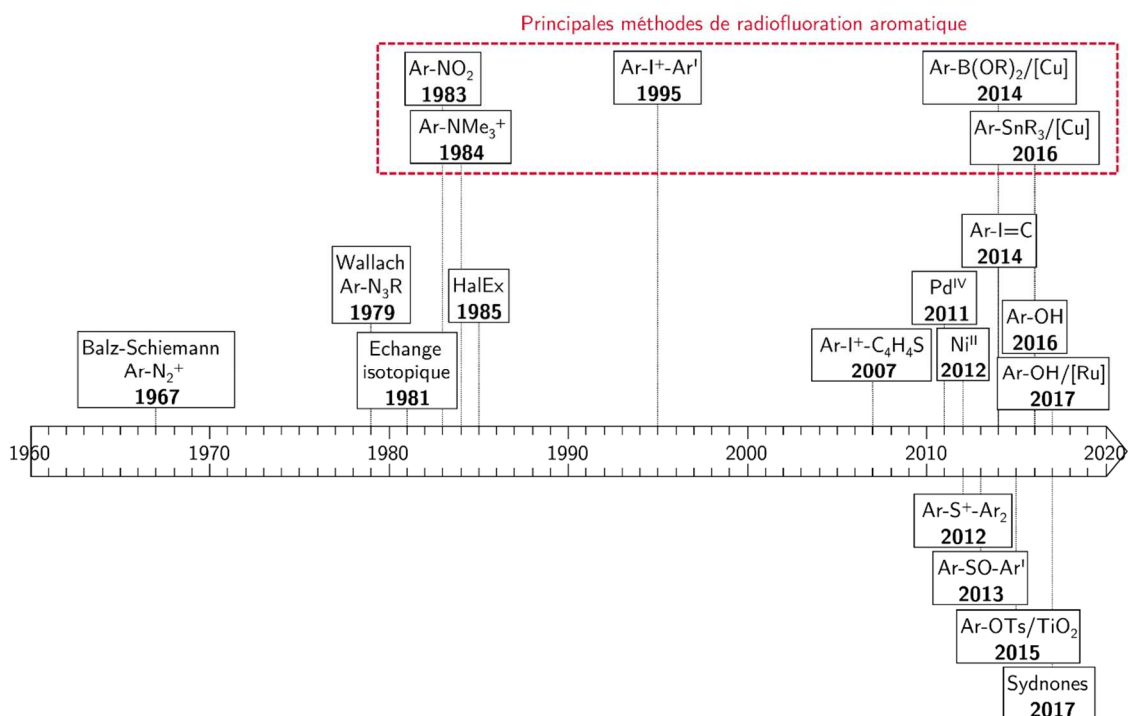


Figure 88 – Chronologie de l'apparition des méthodes de radiofluoruration nucléophiles aromatiques

Même si aujourd'hui plus d'une vingtaine de méthodes ont été décrites, toutes n'ont pas connu un succès, souvent à cause de mise en pratique ardues. Actuellement, le spectre de la fluoruration aromatique est essentiellement dominé par trois réactions. La première est la substitution d'une fonction nitro ou triméthylammonium sur un noyau aromatique possédant un groupe électroattracteur. Cette méthode introduite dès les années 1980 est de loin la plus répandue. La deuxième est la radiofluoruration de sels de diaryliodoniums utilisée à partir de la fin des années 1990. Enfin, depuis les années 2010, la radiofluoruration aromatique assistée au cuivre de précurseurs borylés et stannylés connaît un grand succès et a permis la synthèse de nouveaux composés.

La 6-[¹⁸F]fluoro-*L*-DOPA est un traceur très utilisé mais dont la radiosynthèse est particulièrement difficile à cause d'un fort enrichissement électronique. Compte tenu de son importance en imagerie TEP en tant que deuxième radiotraceur avoir reçu une AMM, les modifications de sa synthèse sont un bon indicateur

permettant d'observer l'évolution des méthodes de radiofluoruration disponibles (cf. Figure 89).¹³²

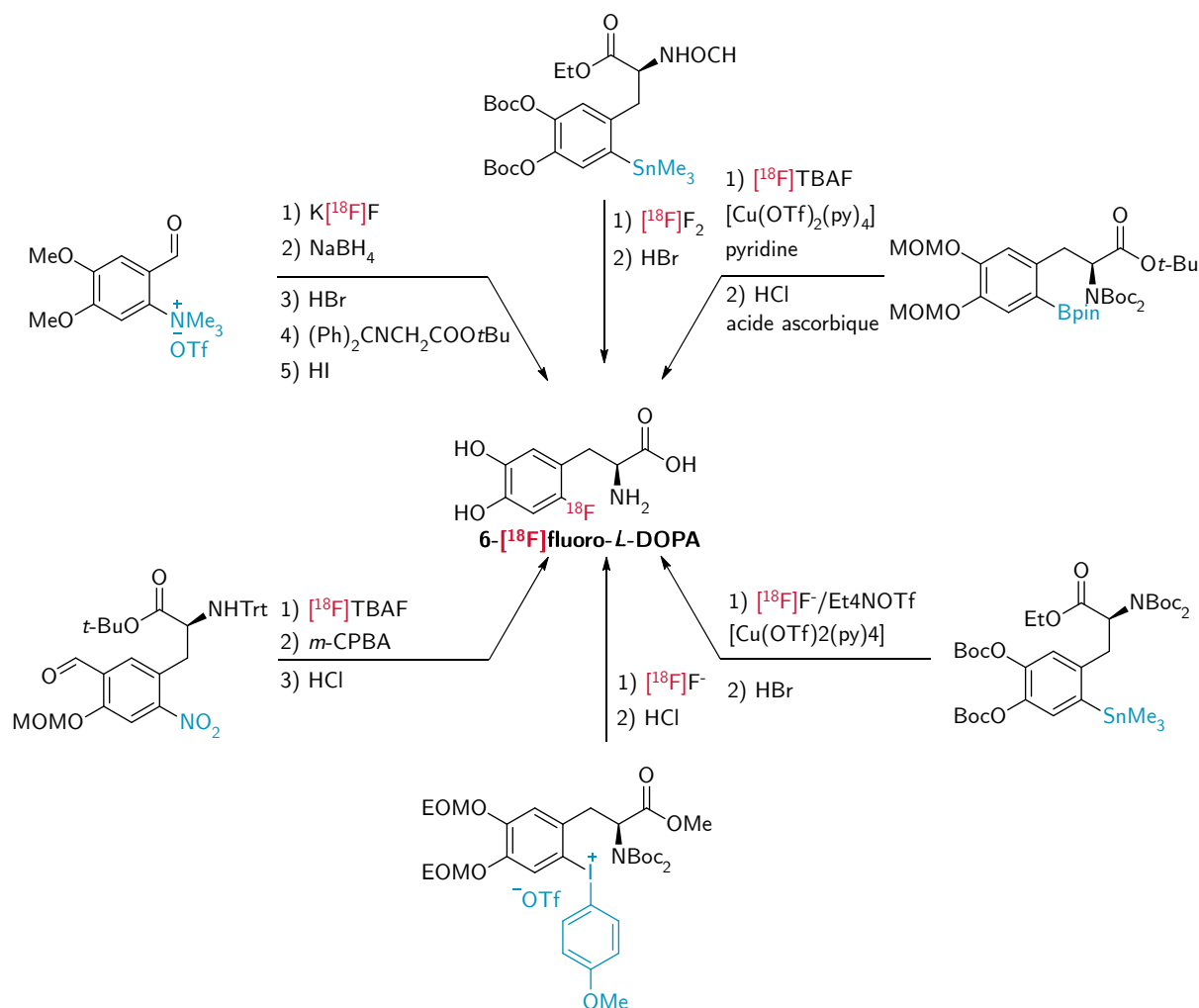


Figure 89 – Exemple de la synthèse de la 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA rapportée par les différentes méthodes de radiofluorations aromatiques rapportées dans la littérature

Ainsi, la radiofluoruration nucléophile aromatique n'est plus aussi limitée que par le passé. Ces progrès ont permis d'ouvrir les possibilités de conception de nouveaux radiotraceurs. Cependant, la synthèse d'un nouveau traceur reste un objectif complexe car les méthodes décrites possèdent toutes leurs limitations propres. Le choix de la réaction de radiofluoruration est parfois difficile à déterminer, nécessitant parfois l'exploration de plusieurs voies de radiomarquage. Aussi,

¹³² Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (38), 8701–8705.

l'amélioration des méthodes actuelles et le développement de nouvelles approches permettraient d'augmenter encore les possibilités de conception de radiotraceurs.

Chapitre III Marquage au fluor 18 par formation d'une liaison avec un hétéroatome et liaison bore-fluor

La formation de liaisons C-F nécessite des conditions de marquage dures (solvant organique, température) qui ne sont pas compatibles avec tout type de molécules, notamment les biomolécules. De nombreux éléments sont capables de former des liaisons avec le fluor et le fluor-18 en particulier. Ce chapitre résume donc ces alternatives et sera illustré avec quelques exemples dans les domaines de l'imagerie bimodale TEP/Optique ou du marquage de biomolécules en milieu organo-aqueux.

I. Marquage au fluor 18 par formation de liaison avec un hétéroatome

En dehors du carbone, les principaux éléments décrits pour former des composés stables avec le fluor 18 sont, l'aluminium, le silicium, le gallium, le phosphore et le bore. Cette liste est non-exhaustive et ne comporte que les éléments les plus décrits. Quelques autres cas peuvent être rencontrés dans la littérature, comme l'usage d'indium ou de fer pour lier le fluor 18.¹³³

1. Marquage par formation de liaisons Si-¹⁸F

La première description d'une liaison Si-¹⁸F pour la radiosynthèse de nouveaux traceurs pour l'imagerie TEP date de 1976, réalisée par Poole et Winfield.¹³⁴ La formation d'une liaison silicium-fluor est favorisée par une énergie de liaison très élevée. Celle-ci est estimée à 565 kJ·mol⁻¹ contre 485 kJ·mol⁻¹ pour une liaison

¹³³ Bhalla, R.; Darby, C.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Reid, G.; Sanderson, G.; Zhang, W. *Chem. Sci.* **2013**, *5* (1), 381–391; Blower, P. J.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Monzittu, F. M.; Mules, T. O.; Reid, G.; Subhan, M. N. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (20), 6767–6776.

¹³⁴ Winfield, J. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 4.

C-F.¹³⁵ Néanmoins, il a été démontré que les organofluorosilanes sont sensibles à l'hydrolyse en milieux aqueux, en particulier à cause de la très forte polarisation de la liaison Si-F. Par la suite, quelques autres travaux sur le sujet ont été publiés comme ceux de Gatley *et al.* concernant la synthèse et la caractérisation du [¹⁸F]fluorotriméthylsilane.¹³⁶

Les principaux développements ont été réalisés à partir de 2005. En particulier le groupe de Perrin a rapporté le radiomarquage au fluor 18 d'analogues de la biotine par le biais de liaisons Si-¹⁸F par formation d'un alkylfluorosilicate en milieu aqueux. Le groupe de Schirmacher a par la suite étudié la stabilisation la liaison Si-¹⁸F. Ils ont ainsi montré que la substitution de l'atome de silicium par des groupements *tert*-butyles permet de limiter l'hydrolyse de la liaison Si-¹⁸F en milieu aqueux (cf. Figure 90).¹³⁷

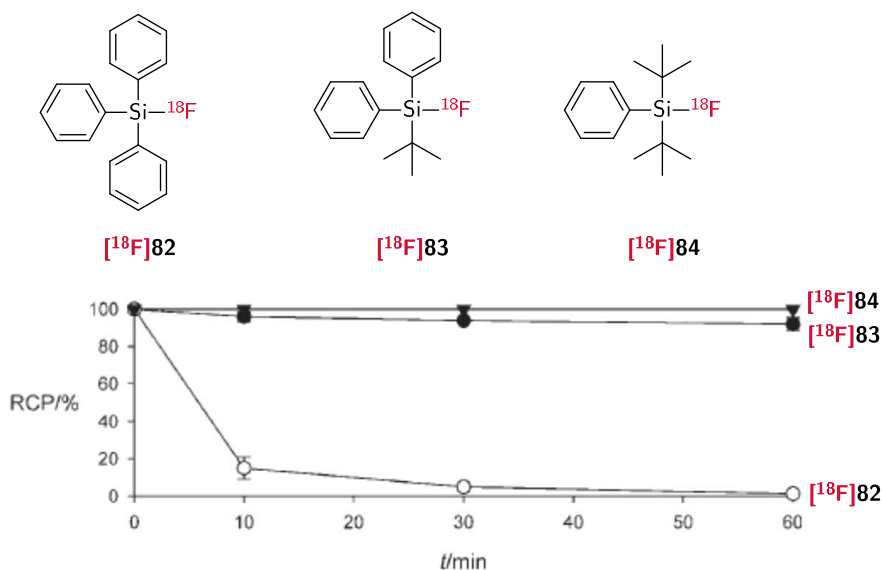


Figure 90 – Evolution de la pureté radiochimique (RCP) de composés Si-¹⁸F dans le sérum humain à 37,4 °C, pH = 7,4 - 7,6 publiée par le groupe de Schirmacher en 2006

¹³⁵ Bernard-Gauthier, V.; Wängler, C.; Schirmacher, E.; Kostikov, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Schirmacher, R. *BioMed Research International* **2014**, *2014*, 1–20.

¹³⁶ Rosenthal, M. S.; Bosch, A. L.; Nickles, R. J.; Gatley, S. J. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1985**, *36* (4), 318–319.

¹³⁷ Schirmacher, R.; Bradtmöller, G.; Schirmacher, E.; Thews, O.; Tillmanns, J.; Siessmeier, T.; Buchholz, H. G.; Bartenstein, P.; Wängler, B.; Niemeyer, C. M.; Jurkschat, K. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (36), 6047–6050.

Plusieurs exemples de radiofluorations ont été publiés, impliquant des échanges isotopiques (cf. Figure 91a),¹³⁸ la substitution d'une liaison Si-O (cf. Figure 91b)¹³⁹ ou d'une liaison Si-H (cf. Figure 91c).¹⁴⁰ Parmi les applications de ces méthodes de marquage, certaines ont été réalisées en milieux organo-aqueux à environ 100 °C, d'autres à température ambiante dans un solvant organique après séchage par évaporation azéotropique du fluor 18. Ces conditions tendent à être plus douces que certaines conditions de radiofluoration pour la formation d'une liaison C-F. Cependant, aucune radiofluoration de groupements silylés dans des conditions entièrement compatibles avec des biomolécules fragiles en termes de température et de solvant n'a à notre connaissance été décrite.

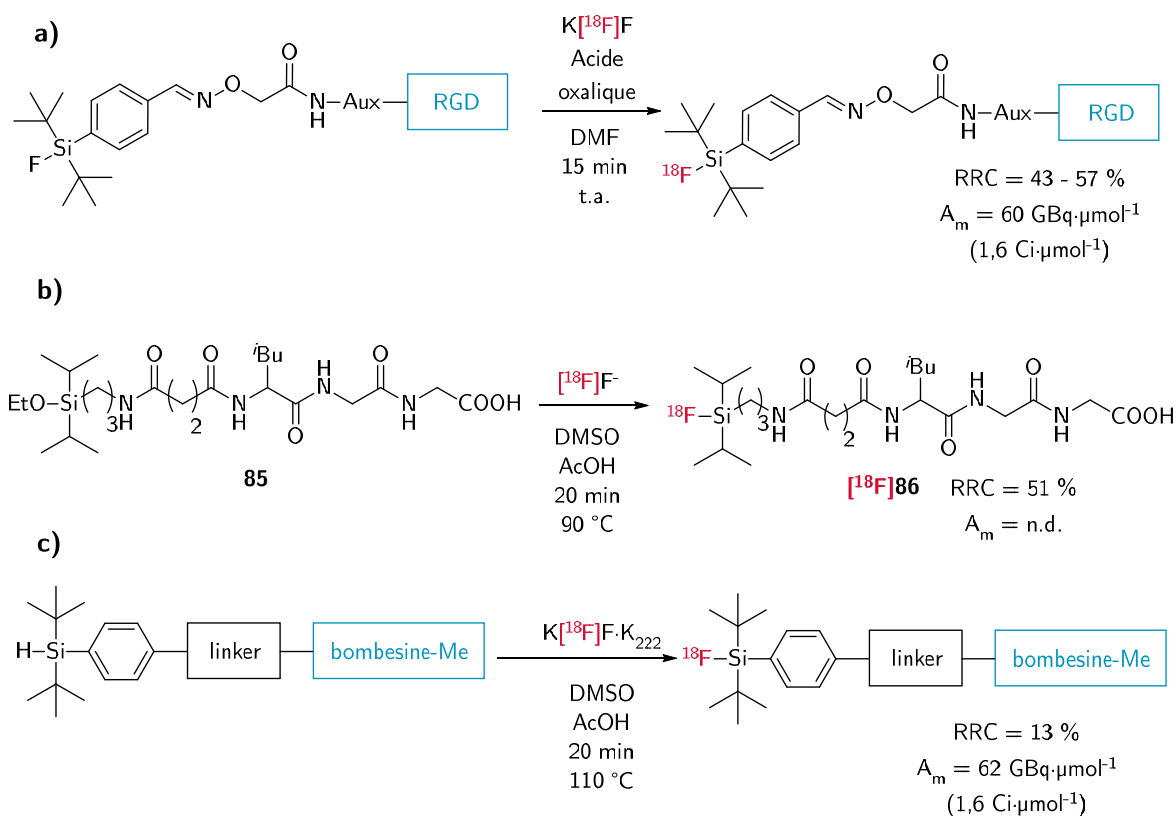


Figure 91 – Exemples de radiomarquage par fluoration de fonctions silylée décrits dans la littérature

¹³⁸ Lindner, S.; Michler, C.; Leidner, S.; Rensch, C.; Wängler, C.; Schirmacher, R.; Bartenstein, P.; Wängler, B. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25* (4), 738–749.

¹³⁹ Balentova, E.; Collet, C.; Lamandé-Langle, S.; Chrétien, F.; Thonon, D.; Aerts, J.; Lemaire, C.; Luxen, A.; Chapleur, Y. *Journal of Fluorine Chemistry* **2011**, *132* (4), 250–257.

¹⁴⁰ Höhne, A.; Mu, L.; Honer, M.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Borkowski, S.; Berndorff, D.; Klar, U.; Voigtmann, U.; Cyr, J. E.; Friebe, M.; Dinkelborg, L.; Srinivasan, A. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19* (9), 1871–1879.

2. Marquage par formation de liaisons P-¹⁸F

La première utilisation d'un composé fluoro-phosphoré radiomarqué au fluor 18 a été rapportée en 1969 par Ericsson qui a enrichi des sels de Na₂PO₃F par échange isotopique avec une source de Na[¹⁸F]F.¹⁴¹ En 2005, Studenov *et al.* ont réalisé le radiomarquage au fluor 18 du [¹⁸F]diméfox.¹⁴² Ce pesticide est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, aujourd'hui prohibé par l'OMS. Les auteurs ont ainsi réalisé la substitution nucléophile de l'atome de chlore porté par le phosphore à l'état d'oxydation +5 par un anion [¹⁸F]fluorure avec un rendement radiochimique de 96 % (cf. Figure 92).

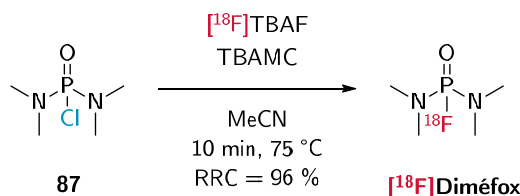


Figure 92 – Radiofluorination du diméfox décrite par Studenov *et al.* en 2005

En 2017, Vabre *et al.* ont réalisé le radiomarquage au fluor 18 par échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F de l'adduit NHC-PF₅ **88** avec un rendement radiochimique allant jusqu'à 6,6 ± 0,4 % avec une activité molaire de 1,25 ± 0,06 GBq·μmol⁻¹ (33,9 ± 1,5 % mCi·μmol⁻¹) (cf. Figure 93).¹⁴³

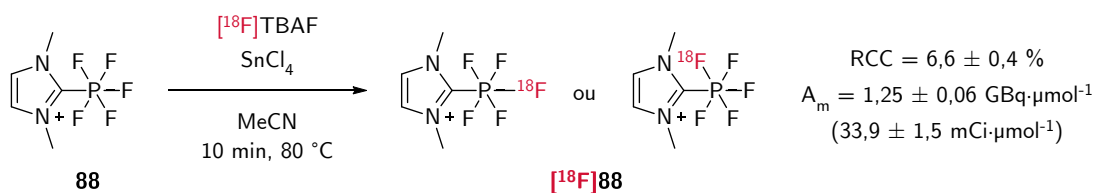


Figure 93 – Radiofluorination d'un adduit NHC-PF₅ rapportée par Vabre *et al.* en 2017

Plus récemment, en 2019, Hong *et al.* ont rapporté une méthode de radiofluorination via l'échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F du fluor porté par un phosphinate

¹⁴¹ Ericsson, Y. *Calc. Tis Res.* **1969**, 3 (1), 340–347.

¹⁴² Studenov, A. R.; Adam, M. J.; Wilson, J. S.; Ruth, T. J. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2005**, 48 (7), 497–500.

¹⁴³ Vabre, B.; Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wang, H.; Li, Z.; Gabbaï, F. P. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (62), 8657–8659.

(cf. Figure 94).¹⁴⁴ Cette méthode a ainsi permis à Hong *et al.* de réaliser le radio-marquage au fluor 18 du c(RGDyk), un peptide ciblant les intégrines $\alpha_v\beta_3$ exprimées par des cellules tumorales U87MG et de l'albumine du sérum humain (HAS), connu pour être thermosensible. Pour réaliser ces radiomarquages, les auteurs ont au préalable synthétisé un dérivé de di-*tert*-butylfluorophosphoryl fonctionnalisé avec un ester activé afin de conjuguer le motif fluoré aux biomolécules. Les auteurs ont alors utilisé ces deux précurseurs pour réaliser des échanges isotopiques et obtenu le ^{18}F -DBPOF-c(RGDyk) avec un rendement radiochimique compris entre 15 % et 25 % et la ^{18}F -DBPOF-HAS avec un rendement radiochimique de 5 %. Les activités molaires des radiotraceurs obtenus restent cependant faibles.

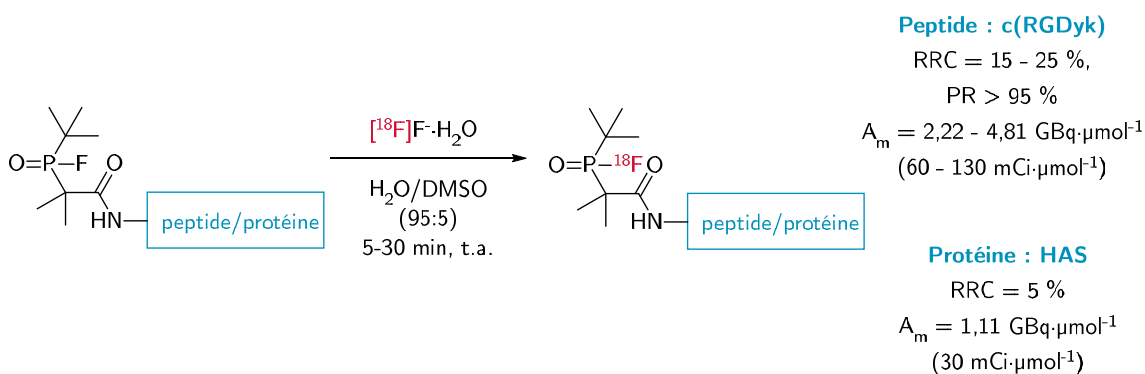


Figure 94 – Radiofluorination de biomolécules par échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ en milieu aqueux sur une fluorophosphine couplée, publiée par Hong *et al.* en 2019

L'activité molaire des radiotraceurs obtenus est très faible en comparaison avec d'autres méthodes de radiofluorination, le marquage étant réalisé par échange isotopique. Néanmoins, la radiofluorination en une seule étape de protéines sensibles tel que l'HAS reste remarquable. De plus, les résultats rapportés montrent également que le fluorophosphate sélectionné par les auteurs est stable pendant au moins 2 h dans des conditions physiologiques.

3. Marquage par formation de liaisons M- ^{18}F

Des techniques de marquage au fluor 18 ont également été mises au point à partir de métaux. Le principe général de cette approche est de former un composé

¹⁴⁴ Hong, H.; Zhang, L.; Xie, F.; Zhuang, R.; Jiang, D.; Liu, H.; Li, J.; Yang, H.; Zhang, X.; Nie, L.; Li, Z. *Nature Communications* **2019**, *10* (1), 989.

de coordination à partir d'un chélateur et d'un métal fluorophile. Le motif chélatant peut être soit déjà conjugué à son vecteur, généralement une biomolécule, soit constituer un groupe prosthétique. Ces motifs de complexation sont généralement issus ou inspirés de ceux qui ont été développés pour les radiométaux, comme les motifs DOTA, DTPA ou NOTA (cf. Figure 95).^{145,146}

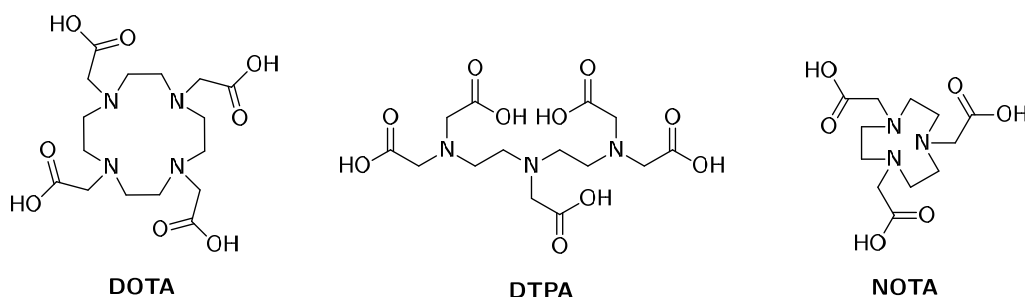


Figure 95 – Motifs de chélation couramment utilisés pour la fixation de radiométaux

Le métal coordonné permet ainsi de lier des anions [^{18}F]fluorures. Cette approche permet d'exploiter en chimie du fluor 18 les techniques et les composés mis au point dans le cadre des radiomarquages métalliques. À l'instar de la fluoration des composés silylés, les composés de coordination radiofluorés peuvent être synthétisés de plusieurs manières selon les contraintes liées aux radiotraceurs. Le fluor peut être lié au métal soit par déplacement d'un coordinaat, soit par échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$. La radiofluoruration du métal peut également être réalisée avant ou après la formation du composé de coordination. Les métaux les plus présents dans la littérature pour cette application sont l'aluminium et le gallium.

Le radiomarquage au fluor 18 de complexes d'aluminium est le plus décrit et a été en premier lieu développé par le groupe de Goldenberg (cf. Figure 96).¹⁴⁷ Les auteurs ont rapporté à la fois la capture d'un sel de $\text{Al}[^{18}\text{F}]\text{F}_3$, ainsi que la radiofluoruration directe d'un complexe d'aluminium préformé.

¹⁴⁵ McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. *J Nucl Med* **2009**, *50* (6), 991–998.

¹⁴⁶ McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M. *EJNMMI Res* **2013**, *3* (1), 36.

¹⁴⁷ D'Souza, C. A.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Todaro, L. J.; Goldenberg, D. M. High-Yield- ing Aqueous ^{18}F -Labeling of Peptides via Al^{18}F Chelation. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22* (9), 1793–1803. <https://doi.org/10.1021/bc200175c>.

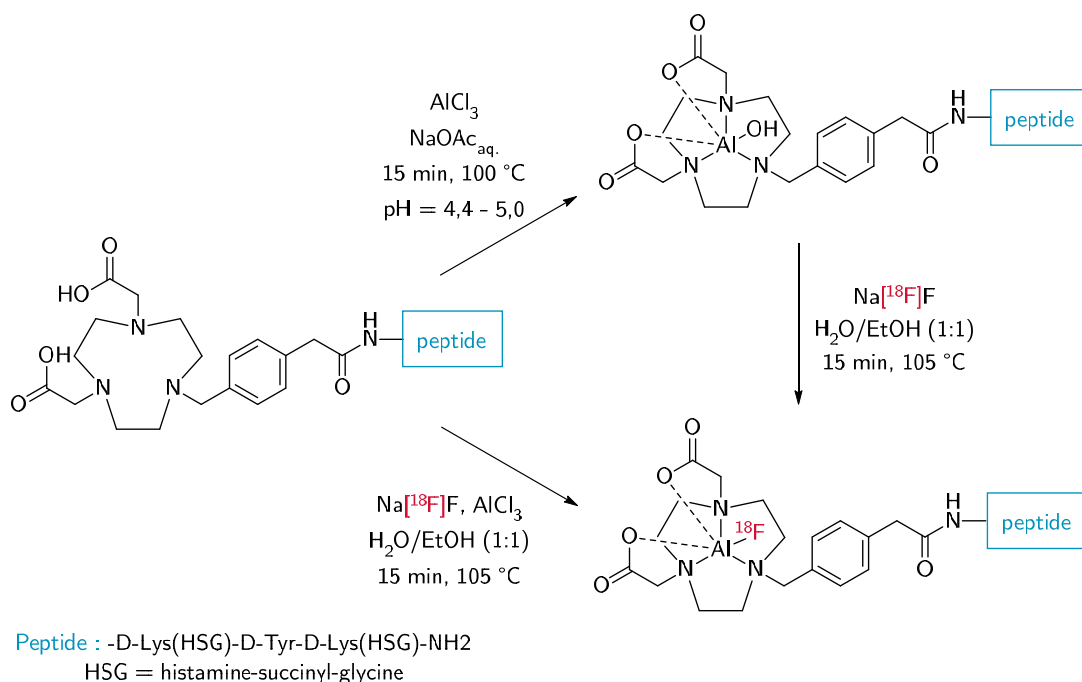


Figure 96 – Stratégies de radiomarquage de peptides par des complexes $\text{Al-}^{18}\text{F}$ décrits par l'équipe de Goldenberg

À partir de 2013, des radiofluorations de composés de coordination au gallium ont été réalisées selon les mêmes approches que pour les complexes d'aluminium (cf. Figure 97).¹⁴⁸

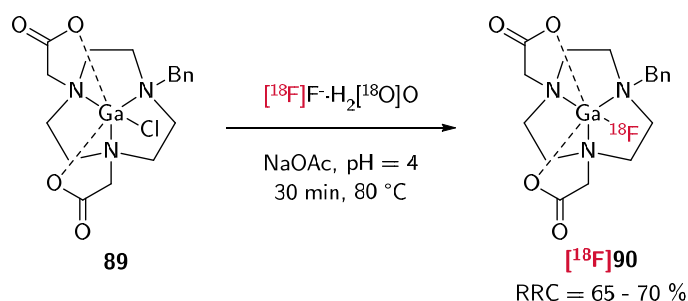


Figure 97 – Radiofluoruration d'un complexe de Gallium par échange $\text{Cl}/^{18}\text{F}$ ¹⁴⁹

De même que pour la radiofluoruration des composés silylés, le marquage au fluor 18 de composés de coordination métalliques permet la synthèse de radiotraçeurs à température ambiante et en milieu organique, ou en solution aqueuse à

¹⁴⁸ Bhalla, R.; Darby, C.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Reid, G.; Sanderson, G.; Zhang, W. *Chem. Sci.* **2013**, 5 (1), 381–391.

¹⁴⁹ Bhalla, R.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Sanderson, G.; Reid, G. *Chemistry – A European Journal* **2015**, 21 (12), 4688–4694.

haute température. Cependant, à notre connaissance, aucun exemple de radiofluoruration de métaux dans des conditions pleinement compatibles avec des molécules très fragiles n'a été rapporté à ce jour.

II. Cas de la liaison Bore-fluor

1. Modulation de la fluorophilie du bore

Le bore, en tant que très bon acide de Lewis, a permis le développement de récepteurs d'anions, en particulier d'anions fluorures, très performants. Grâce à sa lacune électronique, un borane est généralement capable d'accepter un anion pour former un borate chargé négativement. La géométrie trigonale plane du borane laisse alors place à une organisation tétraédrique autour du borate (cf. Figure 98a). À cause de leur labilité en milieu protique, les liaisons B-O des acides et les esters boroniques peuvent être remplacées successivement par des fluorures pour aller jusqu'à la formation de trifluoroborates de formule $R\text{-BF}_3^-$ (cf. Figure 98b).

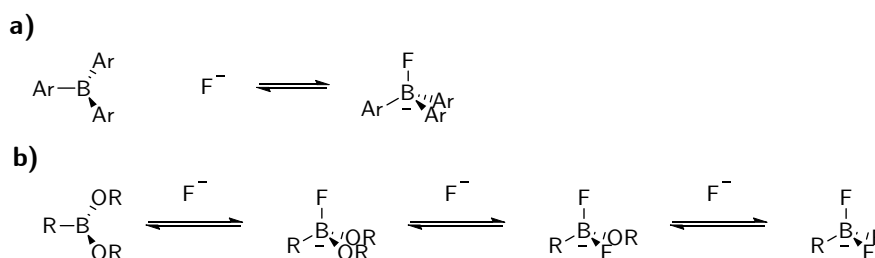


Figure 98 – Formation de liaisons bore-fluor à partir a) de triarylboranes et b) d'acide ou d'ester boroniques

Afin de stabiliser l'adduit bore-fluor et ainsi augmenter l'affinité pour les anions fluorures, plusieurs approches sont décrites dans la littérature. Le groupe de Gabbai a particulièrement travaillé à la mise au point de composés borylés comme senseurs pour les anions fluorures. Ces différents senseurs sont caractérisés par leur constante d'affinité avec le fluor. Celle-ci est facilement mesurable car la lacune électronique présente sur le bore ainsi que sa structure plane permettent une forte délocalisation des systèmes π accordant des propriétés de fluorescence au triarylboranes. Lors de la capture d'un anion, la structure tétraédrique du borate résultant ne permet plus cette délocalisation électronique, modifiant significativement les propriétés optiques du composé, les bandes d'absorptions étant

largement modifiées lors de la formation des adduits. Dans le cas des composés présentant une fluorescence, cet effet est considérablement affaibli, voire complètement supprimé. La formation de ce type de complexes peut donc généralement être observée et quantifiée par spectroscopie de fluorescence ou par spectroscopie UV-Visible.

Comparer l'affinité du fluor pour le bore entre les différentes sondes décrites est parfois difficile car les conditions expérimentales, en particulier les systèmes de solvants utilisés, ne sont pas toujours les mêmes d'une étude à l'autre. Les milieux utilisés tendent à contenir de plus grandes proportions d'eau et de solvants protiques à mesure que l'affinité de composés développés augmentent. Ainsi, l'affinité bore-fluor peut être modulée selon plusieurs approches :

- **Par modulation de la densité électronique de l'anion fluorure** ;¹⁵⁰
 - *Par ajout de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs,*

La présence de groupes électrodonneurs sur les aryles liés au bore entraîne une diminution de la constante d'association K des senseurs borylés avec le fluor. À l'inverse, l'ajout de substituants électroattracteurs tend à augmenter cette valeur (cf. Figure 99a, **91 vs 92 vs 93 vs 94**).

- *Par extension du système conjugué ;*

L'extension du système conjugué substituant le bore permet une plus grande délocalisation de la charge négative, stabilisant l'adduit formé (cf. Figure 99b, **95 vs 96**).

- **Par augmentation de la denticité du composé borylé ;**

¹⁵⁰ Wade, C. R.; Broomsgrove, A. E. J.; Aldridge, S.; Gabbai, F. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (7), 3958–3984.

- Par ajout d'un donneur de liaison hydrogène à proximité du bore,

La formation d'une liaison hydrogène supplémentaire avec le fluor permet de stabiliser l'adduit résultant en diminuant la densité électronique du fluor (cf. Figure 99c **93vs97**).¹⁵¹

- Par ajout d'une fonction cationique,

La présence d'une charge positive permet d'améliorer sensiblement la captation d'un anion et la stabilisation du complexe grâce à l'attraction électrostatique résultante (cf Figure 99e **102vs103** et Figure 99g **105vs106**).¹⁵²

- Par ajout d'acides de Lewis supplémentaires ;

L'ajout d'acides de Lewis supplémentaires permet d'augmenter l'affinité pour l'anion fluorure. Les bidentates peuvent être mononucléaires en portant deux atomes de bore (cf Figure 99e)¹⁵³ ou hétéronucléaires si le second acide de Lewis différent (cf Figure 99f).¹⁵⁴

- **Par formation d'une poche hydrophobe autour de l'anion.**

Constituer une poche hydrophobe autour de l'atome de bore permet une meilleure désolvatation du fluorure lié (cf. Figure 99h **107vs108**).¹⁵⁵

Afin d'amplifier au maximum la fluorophilie des molécules borylées, plusieurs éléments peuvent être cumulés, comme la présence de deux acides de Lewis assistés par un groupe cationique (cf. Figure 99g et Figure 99e).

¹⁵¹ Hudnall, T. W.; Melaïmi, M.; Gabbai, F. P. *Org. Lett.* **2006**, 8 (13), 2747–2749.

¹⁵² Zhao, H.; Gabbai, F. P. *Organometallics* **2012**, 31 (6), 2327–2335; Lee, M. H.; Gabbai, F. P. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (20), 8132–8138.

¹⁵³ Hoefelmeyer, J. D.; Solé, S.; Gabbai, F. P. *Dalton Trans.* **2004**, No. 8, 1254–1258; Solé, S.; Gabbai, F. P. *Chem. Commun.* **2004**, No. 11, 1284–1285.

¹⁵⁴ Melaïmi, M.; Gabbai, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (27), 9680–9681.

¹⁵⁵ Zhao, H.; Kim, Y.; Park, G.; Gabbai, F. P. *Tetrahedron* **2019**, 75 (9), 1123–1129.

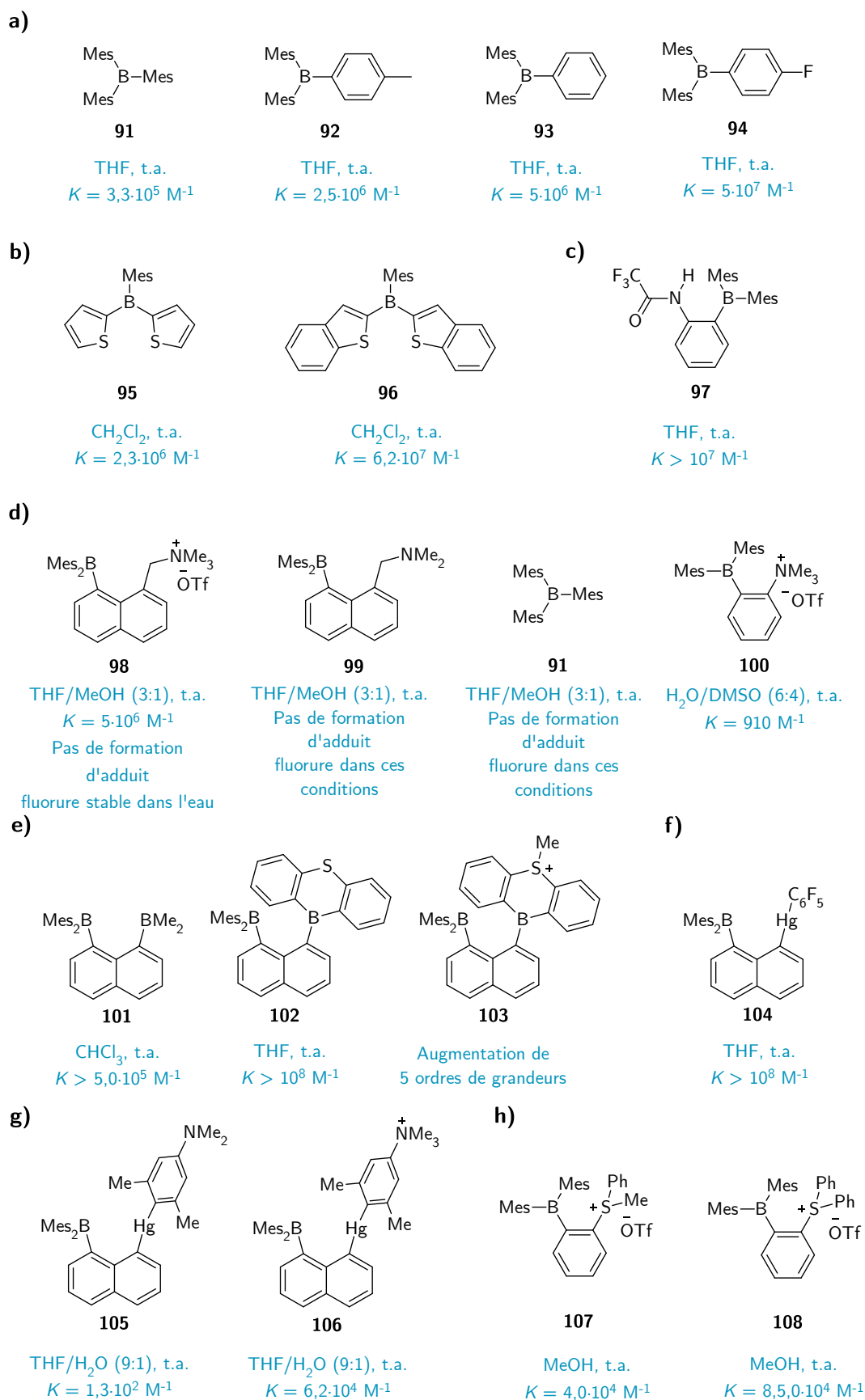


Figure 99 – Influences des principaux paramètres structurels sur l'affinité bore-fluor décrit dans la littérature

Les approches consistant à employer des systèmes bidentates, voir polydentates permettent de renforcer l'emprise sur l'anion capturé. De plus, ces systèmes moléculaires permettent également de créer des composés plus ou moins sélectifs d'un anion en particulier. Par exemple, en modulant la distance entre les deux acides de Lewis ou leur encombrement, l'affinité peut être limitée à des ions suffisamment petits pour approcher le bore.

L'ajout d'une fonction cationique est un élément particulièrement efficace et utilisé pour stabiliser l'adduit fluoré. De plus, cette approche s'applique également à la stabilisation des adduits formés à partir de triarylbورانes, mais également des aryltrifluoroborates. Ainsi, en 2010, le groupe de Gabbaï a montré qu'un aryltrifluoroborate pouvait être stabilisé vis-à-vis de l'hydrolyse en substituant une des positions *ortho* du boronate par un groupe phosphonium (**109**), ammonium (**110**) ou sulfonium (**111**) (cf. Figure 100).¹⁵⁶

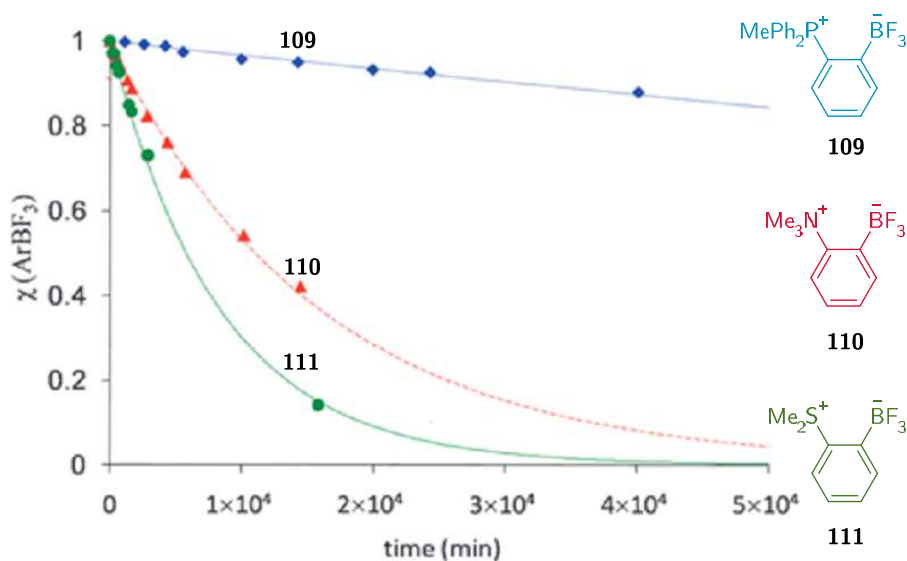


Figure 100 – Influence de différents groupes cationiques sur la cinétique de l'hydrolyse de dérivés de trifluoroborates d'aryles rapportée par le groupe de Gabbaï

En 2007, Hudnall et Gabbaï avaient également observé que la position du groupe cationique pouvait avoir une influence particulière.¹⁵⁷ En effet, la sélectivité et l'affinité pour les différents anions dépendent de plusieurs facteurs, dont

¹⁵⁶ Wade, C. R.; Zhao, H.; Gabbaï, F. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (34), 6380–6381.

¹⁵⁷ Hudnall, T. W.; Gabbaï, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (39), 11978–11986.

leurs énergies respectives de solvation dans le système de solvant choisi ainsi que des effets stériques et électroniques. Ainsi, les auteurs ont montré que les composés **100** et **112** sont tous deux capables de lier à la fois les ions cyanures et fluorures en milieu organique. Cependant, en solution organo-aqueuse constituée d'eau et de DMSO, la différence d'énergie d'hydratation entre les deux anions ainsi que leur différence de volume fait apparaître une sélectivité très prononcée. Ainsi, l'isomère *para* **112** montre en présence d'eau une très forte affinité pour les anions cyanures mais pas pour les fluorures (cf. Figure 101a). L'isomère *ortho* **100** quant à lui montre un comportement opposé avec une très grande spécificité pour l'anion fluorure (cf. Figure 101b).

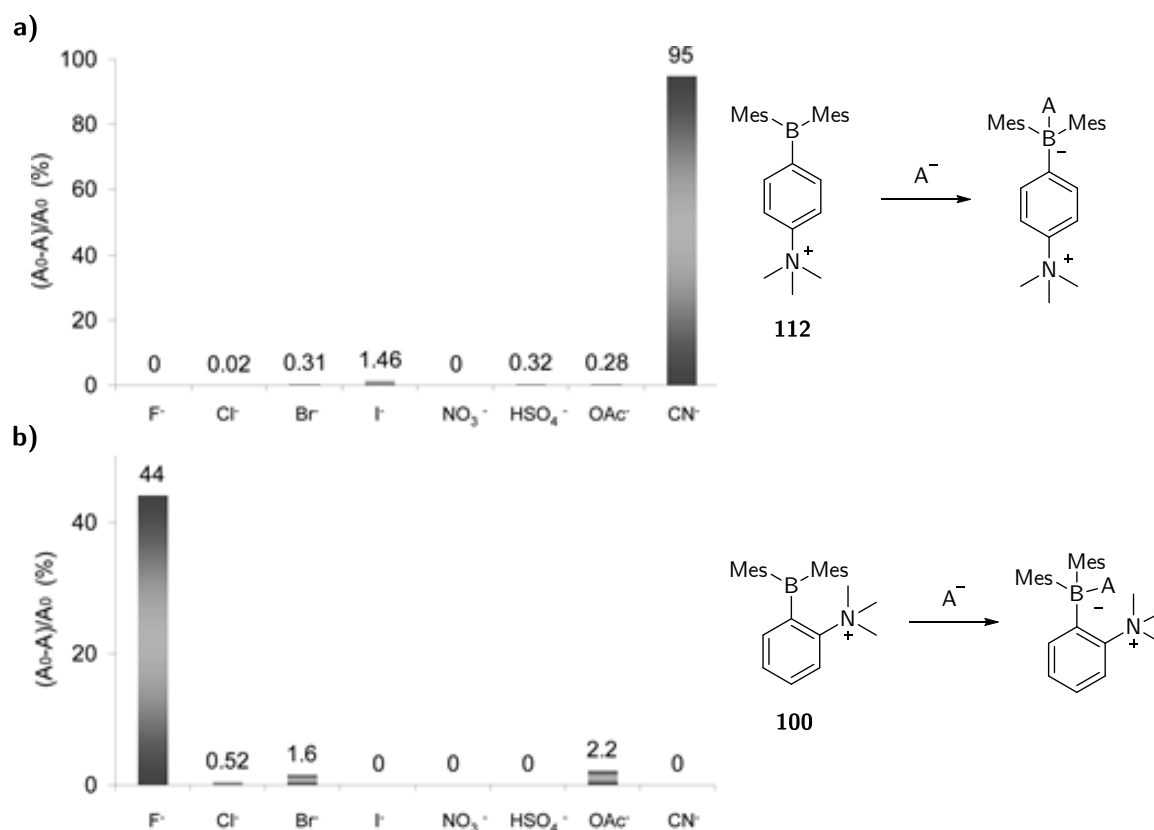


Figure 101 – Sélectivité de captation d'anions en milieux aqueux des isomères *ortho*- et *para*-dimésitylboraneyl-*N,N,N*-triméthylbenzèneammonium **100** et **112**. Extrait des travaux de Hudnall et al.

La présence d'un cation à proximité du bore induit une très forte influence sur la stabilité du complexe formé avec un anion pouvant parfois être exploité pour des applications spécifiques. Ainsi, Zhao et Gabbaï ont par exemple décrit

le composé bidentate triarylboranesulfonium **113**, permettant la capture puis la libération d'anions fluorures aqueux grâce à la suppression de la charge positive.¹⁵⁸

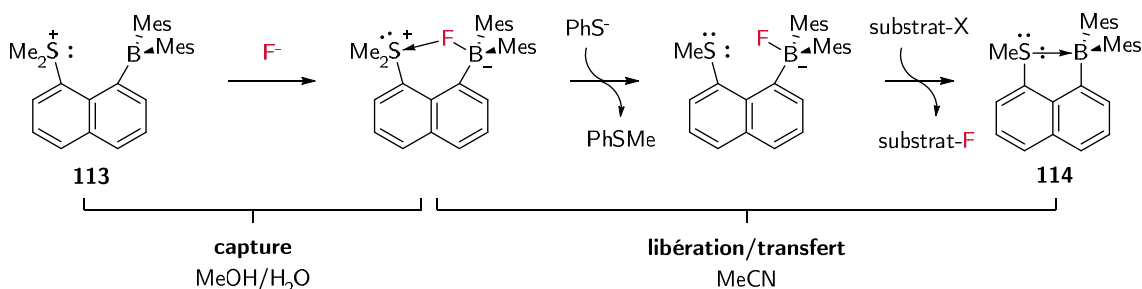
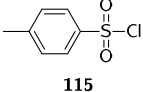
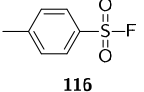
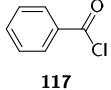
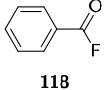
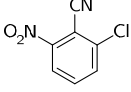
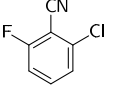
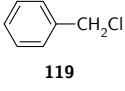
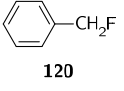


Figure 102 – Méthode de capture-libération-transfert des ions fluorures développée pour le groupe de Gabbaï d'après Zhao et al.

Les fluorures libérés ont été utilisés pour réaliser différentes réactions de fluoration (cf. Tableau 8).

Tableau 8 – Résultats de fluorations obtenus par Zhao et al.

Substrats	Conditions	Produits	Rendements (%) ^a
 115	113-F⁻ (1,4 éq.) CD ₃ CN, 5 min, 25 °C	 116	>95
 117	113-F⁻ (1,4 éq.) CD ₃ CN, 5 min, 25 °C	 118	>95
 14	113-F⁻ (1,2 éq.) CD ₃ CN, 2 h, 25 °C	 16	>95
 119	113-F⁻ (2 éq.) CD ₃ CN, 1 h, 70 °C	 120	80
1-C ₈ H ₁₇ Br 121	113-F⁻ (2 éq.) CD ₃ CN, 1 h, 70 °C	1-C ₈ H ₁₇ F 122	45

^aDéterminé par ¹H RMN.

Ainsi, les dérivés du bore permettent de réaliser des systèmes moléculaires capables de capturer des anions comme les fluorures avec une stabilité, une affinité et une spécificité modulables selon les applications souhaitées (cf. Figure 103). Par exemple, le groupe de Gabbaï a récemment pu exploiter la forte affinité pour les

¹⁵⁸ Zhao, H.; Gabbaï, F. P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1444–1446.

anions fluorures des phosphoniums boranes afin de réaliser des transferts de fluorures à travers des membranes phospholipidiques.¹⁵⁹

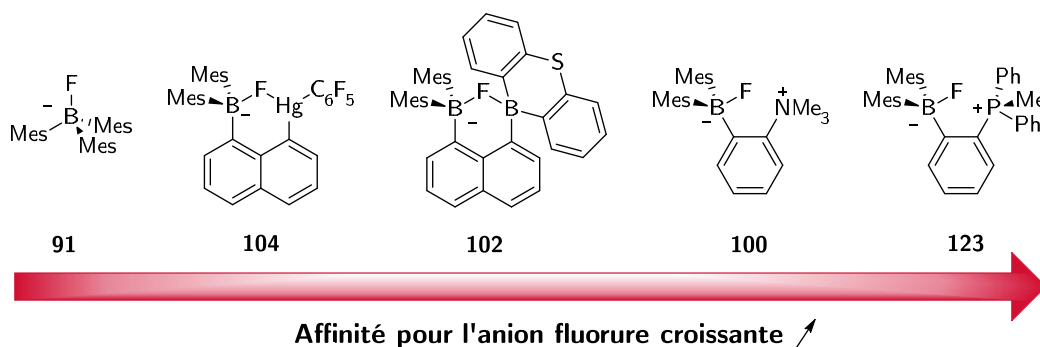


Figure 103 – Modulation de l'affinité bore-fluor en fonction du motif moléculaire, d'après Hundall et al.¹⁶⁰

2. Marquage par formation d'une liaison B-¹⁸F

Dans le cadre de la chimie du fluor 18, les interactions bore-fluor ont été exploitées dans plusieurs applications. Parmi les usages principaux, des trifluoroborates d'aryles ou aliphatiques ont été utilisés comme groupes prosthétiques. Cette approche permet de réaliser la radiofluoruration de molécules bioactives dans des milieux aqueux à température ambiante, ce qui convient particulièrement à la fragilité de certaines protéines. Le premier radiomarquage au fluor 18 d'une biomolécule fonctionnalisée par un trifluoroborate a été rapporté en 2005 par le groupe de Perrin.¹⁶¹ Dans cet article, les auteurs décrivent le radiomarquage d'un analogue de la biotine fonctionnalisé par un ester pinacolique de l'acide phénylboronique (**124**). Le trifluoroborate [¹⁸F]**125** est formé à partir de l'ester boronique en solution aqueuse en présence de KHF₂ et d'anions [¹⁸F]fluorures à température ambiante (cf. Figure 104).

¹⁵⁹ Park, G.; Gabbai, F. P. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, 59 (13), 5298–5302.

¹⁶⁰ Hudnall, T. W.; Chiu, C.-W.; Gabbai, F. P. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (2), 388–397.

¹⁶¹ Ting, R.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (38), 13094–13095.

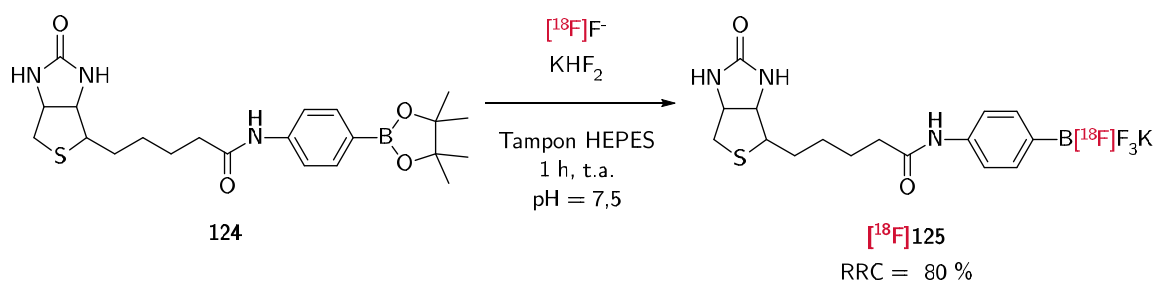


Figure 104 – Radiofluorination d'un analogue trifluoroborate de la biotine rapportée par le groupe de Perrin en 2005

La formation de trifluoroborates marqués isotopiquement au fluor 18 peut se faire par deux approches. La première consiste à utiliser un précurseur portant un acide ou un ester boronique afin de former le trifluoroborate radioactif en présence $^{18}\text{F}]\text{KHF}_2$ comme l'ont rapporté Ting *et al.* en 2005. Cette méthode possède comme inconvénient principal que la quantité de $^{18}\text{F}]\text{KHF}_2$ qu'il est possible de préparer à partir de l'eau enrichie d'un cyclotron est généralement trop faible pour permettre la formation des trifluoroborates. Dans la plupart des cas décrits, les auteurs utilisant cette méthode ajoutent une proportion de fluor non radioactif, entraînant *de facto* une dilution isotopique, donc une diminution de l'activité molaire, mais permettant d'obtenir de meilleures conversions. La seconde méthode généralement utilisée consiste à incuber un sel de trifluoroborate dans un milieu contenant des anions $^{18}\text{F}]\text{fluorures}$. La labilité de la liaison B-F permet alors aux fluorures de s'échanger et ainsi d'obtenir le composé radiomarqué. De la même manière la présence de fluor 19 ajouté dans le milieu réactionnel entraîne une limitation de l'activité molaire.

Les trifluoroborates en milieu aqueux sont sujets à l'hydrolyse, correspondant à la réaction inverse de la formation d'un trifluoroborate à partir de l'acide boronique correspondant. Pour la conception d'un radiotracer la stabilisation de l'adduit bore- $^{18}\text{F}]\text{fluor}$ est essentielle pour limiter le relargage du fluor 18 dans l'organisme, ce qui provoquerait une accumulation du fluor non spécifique, en particulier au niveau des os, riches en calcium. Dans la littérature, la stabilisation des trifluoroborates radiofluorés est généralement réalisée en ajoutant à la structure du radiotracer un groupe cationique à proximité du groupe borylé, comme

décrit pour du fluor non-radioactif. Cette méthode a été employée pour des trifluoroborates aromatiques et aliphatiques. Parmi les zwitterions décrits dans la littérature, les alkyles de diméthylammoniométhyltrifluoroborates présentés par Perrin en 2014 sont parmi les plus utilisés pour le radiomarquage de biomolécules. En particulier, les composés **126** à **128** utilisent ces ammoniométhyltrifluoroborates (AMBF₃) comme groupes prosthétiques pouvant être couplés par chimie click à un vecteur (cf. Figure 105).¹⁶²

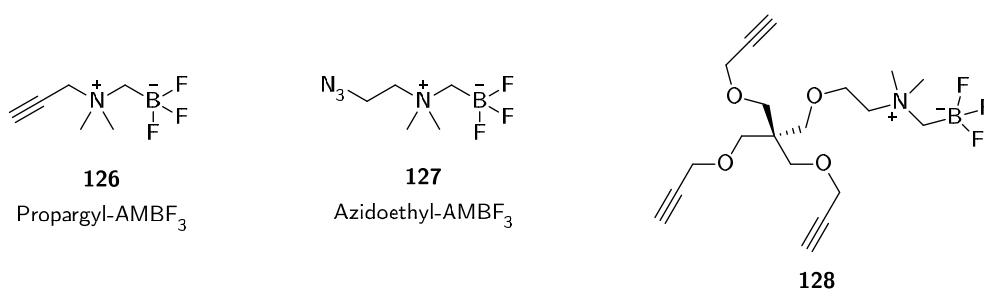


Figure 105 – Radiosynthons publiés par le groupe de Perrin en 2014

Ces groupes prosthétiques fonctionnalisés par des groupes alcynes et azotures ont abouti à la synthèse de multiples sondes radioactives marquées au fluor 18 par échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F sur les fonctions trifluoroborates. Ainsi, le [¹⁸F]AMBF₃-TATE, un analogue trifluoroborate d'un cyclopeptide permettant de cibler les récepteurs de la somatostatine, a été synthétisé par le groupe de Perrin (cf. Figure 106).¹⁶³ Une sonde bimodale TEP-optique fonctionnalisée par chimie click par un motif rhodamine pour ses propriétés optiques et des cycloRGD pour la vectorisation de la sonde sur les intégrines αvβ₃ a également été décrite par le groupe de Perrin¹⁶⁴ Cette radiosynthèse est décrite par Liu *et al.* comme permettant d'obtenir le traceur en une seule étape de radiosynthèse avec un rendement radiochimique de 33 % et une activité molaire de autour de 111 GBq·μmol⁻¹ (3 Ci·μmol⁻¹) en moins de 20 min. Cette valeur d'activité molaire

¹⁶² Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Radtke, M. A.; Lau, J.; Pan, J.; Dias, G. M.; Yapp, D.; Lin, K.-S.; Bénéard, F.; Perrin, D. M. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (44), 11876–11880.

¹⁶³ Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Bénéard, F.; Pan, J.; Lin, K.-S.; Perrin, D. M. *J Nucl Med* **2014**, *55* (9), 1499–1505.

¹⁶⁴ Liu, Z.; Radtke, M. A.; Wong, M. Q.; Lin, K.-S.; Yapp, D. T.; Perrin, D. M. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25* (11), 1951–1962.

est particulièrement élevée pour une réaction d'échange isotopique, en particulier sur une fonction chimique comportant trois fluors échangeables.

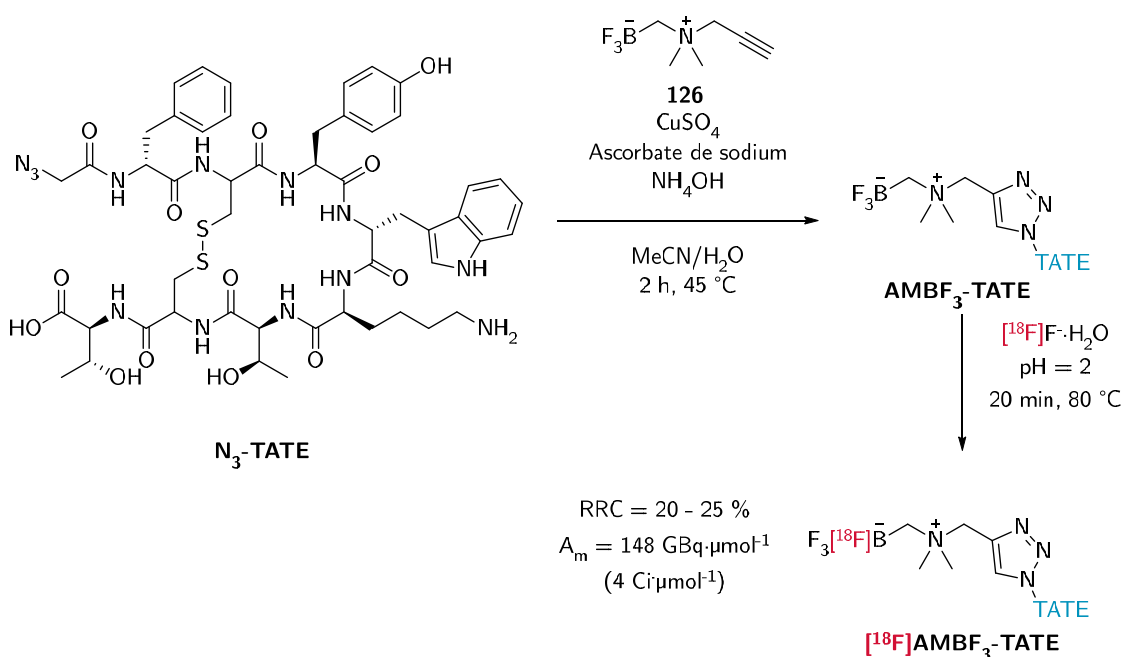


Figure 106 – Radiosynthèse du [¹⁸F]AMBF₃-TATE

D'autres groupes prosthétiques zwitterioniques de trifluoroborates ont été décrits. Par exemple, le groupe de Gabbaï a appliqué à la chimie du fluor 18 ses travaux sur la stabilisation des aryltrifluoroborates par ajout d'un groupe phosphonium. Ainsi, Chansaenpak *et al.* ont synthétisé un analogue de l'indométacine, un anti-inflammatoire non-stéroïdien se liant sélectivement à l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2), conjugué par couplage peptidique à un aryltrifluoroborate zwitterionique.¹⁶⁵ Les auteurs ont alors réalisé le radiomarquage de la sonde par échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F avec un rendement radiochimique de 95 % mais avec une faible activité molaire de 1,97 GBq·μmol⁻¹ (53,3 mCi·μmol⁻¹) (cf Figure 107).

¹⁶⁵ Chansaenpak, K.; Wang, M.; Liu, S.; Wu, Z.; Yuan, H.; Conti, P. S.; Li, Z.; Gabbaï, F. P. *RSC Adv.* **2016**, 6 (28), 23126–23133.

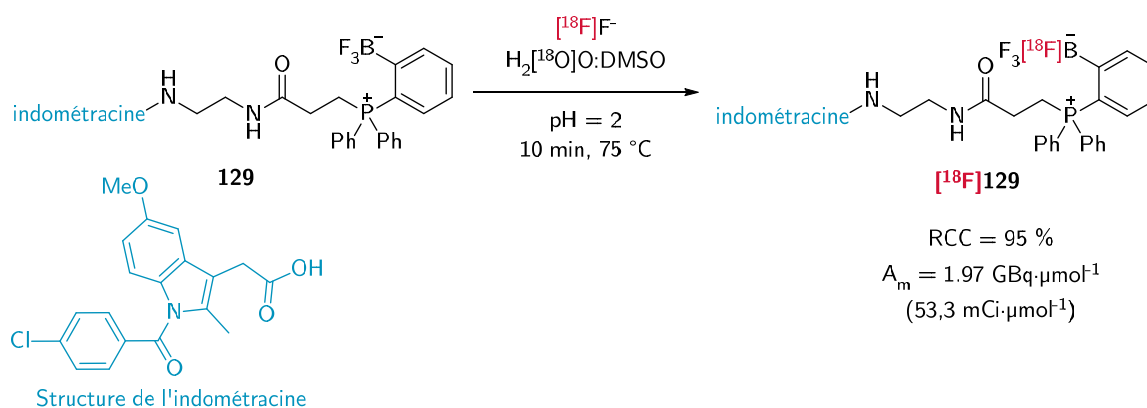


Figure 107 – Radiosynthèse d'un analogue radiofluoré via un groupe prosthétique aryltrifluoroborate-phosphonium de l'indométacine décrite par le groupe de Gabbaï

En 2015, le groupe de Gabbaï a également rapporté la radiosynthèse de carbènes *N*-hétérocycliques permettant de stabiliser un sel de trifluoroborate sous la forme NHC-B^[18F]F₃. La synthèse et la stabilité remarquable des NHC-boranes et NHC-boronates avaient déjà été rapportées plus tôt dans le cadre d'applications différentes par d'autres auteurs comme Yamaguchi *et al.* en 2004,¹⁶⁶ ou Nerkar *et al.* en 2015.¹⁶⁷ Le groupe de Gabbaï a cependant été le premier à notre connaissance à exploiter la propriété des NHC-boronates dans le cadre de la chimie du fluor 18. Chansaenpak *et al.* ont réalisé l'échange isotopique ¹⁹F/¹⁸F sur ce type de composés en présence de chlorure d'étain(IV) dans l'acétonitrile.¹⁶⁸ Les auteurs ont notamment synthétisé un NHC-B^[18F]F₃-maléimide permettant la conjugaison avec un substrat d'intérêt après radiomarquage. Ce NHC-B^[18F]F₃-maléimide a été obtenu par le groupe de Gabbaï avec un rendement chimique de 54 % et une activité molaire de 1,90 GBq $\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ (51,3 mCi $\cdot\mu\text{mol}^{-1}$). Ce groupement prosthétique leur a permis en 2017 de rapporter le radiomarquage de plusieurs molécules bioactives comme la glutamate-urée-lysine, le cycloRGD et un analogue de la neurotensine par addition thiol-Michael puis échange isotopique sur le motif

¹⁶⁶ Yamaguchi, Y.; Kashiwabara, T.; Ogata, K.; Miura, Y.; Nakamura, Y.; Kobayashi, K.; Ito, T. *Chem. Commun.* **2004**, No. 19, 2160.

¹⁶⁷ Nerkar, S.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2015**, 17 (14), 3394–3397.

¹⁶⁸ Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wu, Z.; Zaman, R.; Li, Z.; Gabbaï, F. P. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (62), 12439–12442.

NHC-BF₃ (cf. Figure 108).¹⁶⁹ Cependant, les composés NHC-BF₃ présentent une stabilité plus faible que les analogues NHC-PF₆ présentés précédemment.

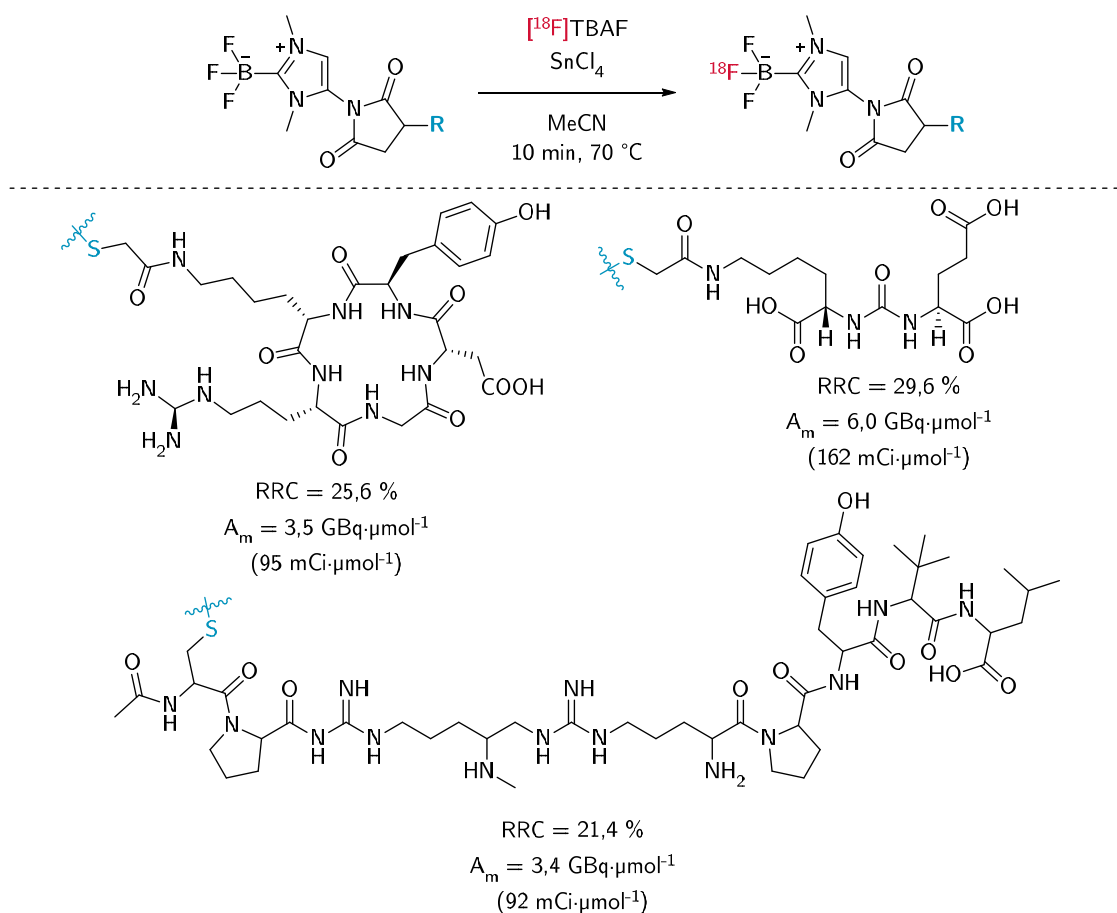


Figure 108 – Radiotraceurs basés sur un motif NHC-BF₃ synthétisés par le groupe de Gabbaï en 2017

Le deuxième usage le plus décrit de l'affinité du fluor pour le bore en chimie du fluor 18 est la radiosynthèse de bore-dipyrrrométhène, ou BODIPY, radiofluorés. Les propriétés optiques de ces molécules fluorescentes et la présence d'au moins une liaison bore-fluor en ont fait un objet d'étude de choix pour le développement de sondes multimodales TEP-optique. À notre connaissance, la première évocation du radiomarquage au fluor 18 de BODIPY *via* la liaison bore-fluor remonte à 2010 dans un article publié par le groupe de Gabbaï portant sur la radiofluoruration du bore d'un BODIPY par substitution d'un anion hydroxyde.¹⁷⁰ La

¹⁶⁹ Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wang, H.; Giglio, B. C.; Gabbaï, F. P.; Wu, Z.; Li, Z. *RSC Adv.* **2017**, 7 (29), 17748–17751.

¹⁷⁰ Hudnall, T. W.; Lin, T.-P.; Gabbaï, F. P. *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, 131 (11), 1182–1186.

première radiosynthèse d'un [^{18}F]BODIPY grâce à son centre boronate pour une utilisation en imagerie multimodale TEP-optique a été rapportée en 2011 par les groupes de Gabbaï et Conti (cf. Figure 109).¹⁷¹

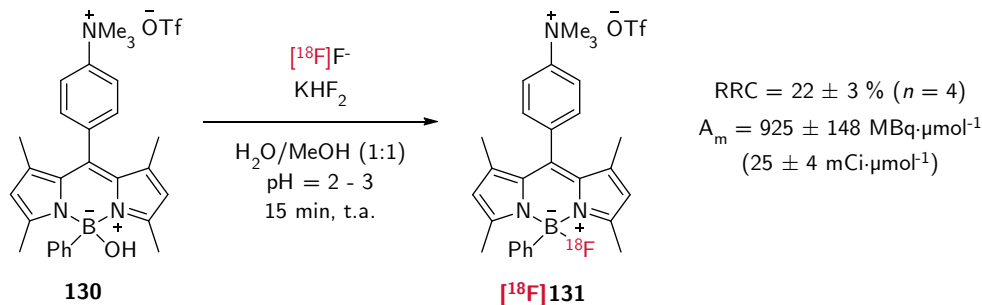


Figure 109 – Sonde bimodale TEP-optique synthétisée par radiofluoruration d'un noyau BODIPY rapportée par Li et al. en 2011

Dans cette étude, le [^{18}F]BODIPY [^{18}F]131 n'était pas conjugué à un vecteur de ciblage mais a été utilisé afin de vérifier la stabilité de l'adduit bore-fluor 18 *in vivo*. Les auteurs ont ainsi montré la faisabilité du radiomarquage d'un dérivé de BODIPY en milieu organo-aqueux et son utilisation en tant que sonde bimodale montrant la pertinence de cette approche pour l'imagerie TEP-optique (cf. Figure 110 et Figure 111). En particulier, les auteurs n'ont pas observé d'accumulation de [^{18}F]fluorures dans les os, ce qui indique une bonne stabilité de la liaison B- ^{18}F .

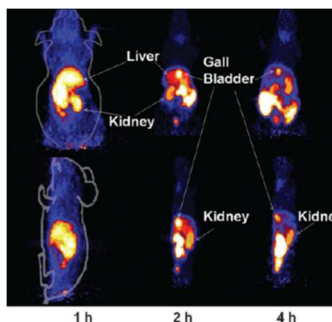


Figure 110 – Images microTEP d'une souris nude obtenues *in vivo* à 1 h, 2 h et 4 h après injection. Extrait des travaux de Li et al.

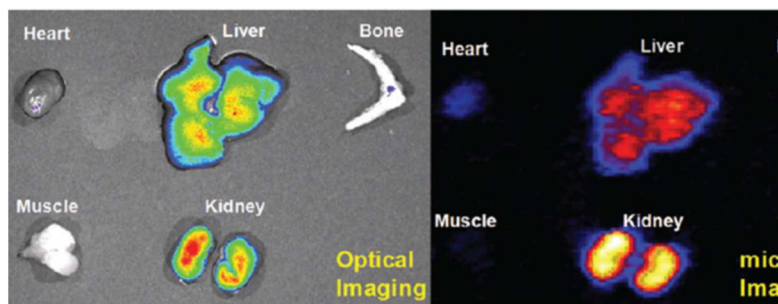


Figure 111 – Images par fluorescence (gauche) et par microTEP (droite) des organes d'une souris nude obtenues *ex vivo* après sacrifice de l'animal à 4 h après injection. Extrait des travaux de Li et al.

¹⁷¹ Li, Z.; Lin, T.-P.; Liu, S.; Huang, C.-W.; Hudnall, T. W.; Gabbaï, F. P.; Conti, P. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (33), 9324–9326.

De la même manière que pour la radiosynthèse de traceurs basés sur les groupes trifluoroborates, l'obtention de BODIPY radiofluorés passe généralement soit par la fluoration par un échange de ligand du bore à partir d'un analogue non fluoré, soit par un échange isotopique à partir d'un BODIPY fluoré déjà formé en amont du radiomarquage.

La première voie est celle qui a été utilisée en 2010 et 2011 par les groupes de Gabbaï et Conti pour leurs travaux présentés précédemment. La plupart des analogues de BODIPY utilisés à des fins de radiofluoration sont substitués sur l'atome de bore par une liaison B-C non-labile. Ainsi, un seul ligand du bore peut être échangé, évitant l'obtention d'un mélange de produits radiomarqués. Par ailleurs, des ligands comme les anions triflates, hydroxyles ou la 4-DMAP forment des liaisons faibles peuvent être rendu labiles en fonction du pH du milieu réactionnel, permettant une fluoration facilitée (cf. Figure 112).

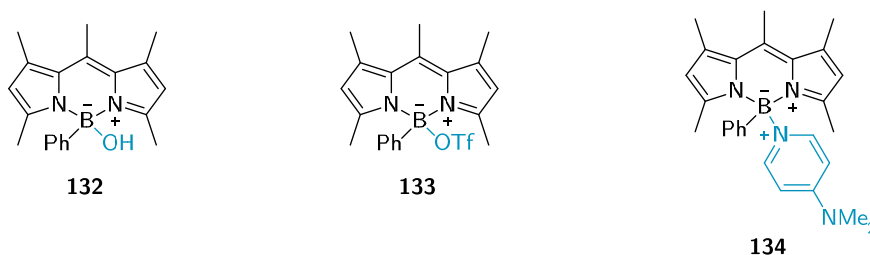


Figure 112 – Précurseurs de [^{18}F]BODIPY décrits par Liu *et al.*

Dans le cas du marquage par échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$, les dérivés difluoroborates sont plus couramment utilisés. Un des premiers échanges $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ pour la synthèse de BODIPY radioactif a été rapporté par Liu *et al.* en 2014.¹⁷² Les auteurs ont réalisé la synthèse de sondes bimodales TEP-optique comportant des motifs peptidiques basés sur le RGD. L'échange isotopique décrit à lieu dans l'acétonitrile à température ambiante en présence de chlorure d'étain comme promoteur pour l'échange anionique avec des incorporations de fluor 18 atteignant jusqu'à 80 %. Par la suite, d'autres sondes bimodales ont été synthétisées par

¹⁷² Liu, S.; Li, D.; Zhang, Z.; Prakash, G. K. S.; Conti, P. S.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (55), 7371–7373.

cette méthode.^{173,174} Cette approche permet l'obtention de BODIPY radioactifs dans des conditions relativement douces avec de bonnes conversions. Cependant, l'emploi d'un échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ induit nécessairement des activités molaires plus faibles que dans le cas d'un échange de ligand rapporté précédemment.

Une autre application de la formation d'une liaison B- ^{18}F a également été rapportée par Perrio *et al.* en 2016.¹⁷⁵ Les auteurs exploitent un composé phosphoniumtriarylborane développé par le groupe de Gabbaï et décrit comme capable de lier les ions fluorures et cyanure mais possédant une meilleure affinité pour ces derniers. Grâce à ce composé borylé, les auteurs ont pu réaliser la radiosynthèse du [^{18}F]fluoronitrobenzène et de la [^{18}F]setoperone en s'affranchissant du séchage d'un sel de fluor 18 par évaporation azéotropique. La stratégie employée, représentée Figure 113, consiste à déposer une quantité de phosphoniumtriarylborane sur une cartouche contenant une résine de type phase inverse. L'eau enrichie chargée en fluor 18 peut alors être éluée à travers la cartouche. Lors de cette étape, les fluorures radioactifs sont capturés par le composé borylé, permettant l'élimination de l'eau enrichie et la désolvatation du fluor 18. Les ions cyanures possèdent une bien meilleure affinité pour le composé borylé que les ions fluorures. Ainsi, l'éluotion de la phase stationnaire par à une solution de TBACN dans l'acétonitrile permet de former l'adduit B-CN, libérant ainsi le fluor 18 sous la forme de [^{18}F]TBAF. De cette manière, le fluor 18 est récupéré dans un solvant organique, débarrassé de son eau et disponible pour une réaction de fluoration.

¹⁷³ Chansaenpak, K.; Wang, H.; Wang, M.; Giglio, B.; Ma, X.; Yuan, H.; Hu, S.; Wu, Z.; Li, Z. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (34), 12122–12129.

¹⁷⁴ Kim, H.; Kim, K.; Son, S.-H.; Choi, J. Y.; Lee, K.-H.; Kim, B.-T.; Byun, Y.; Choe, Y. S. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10* (3), 1445–1451.

¹⁷⁵ Perrio, C.; Schmitt, S.; Pla, D.; Gabbaï, F. P.; Chansaenpak, K.; Mestre-Voegtle, B.; Gras, E. *Chem. Commun.* **2016**, *53* (2), 340–343.

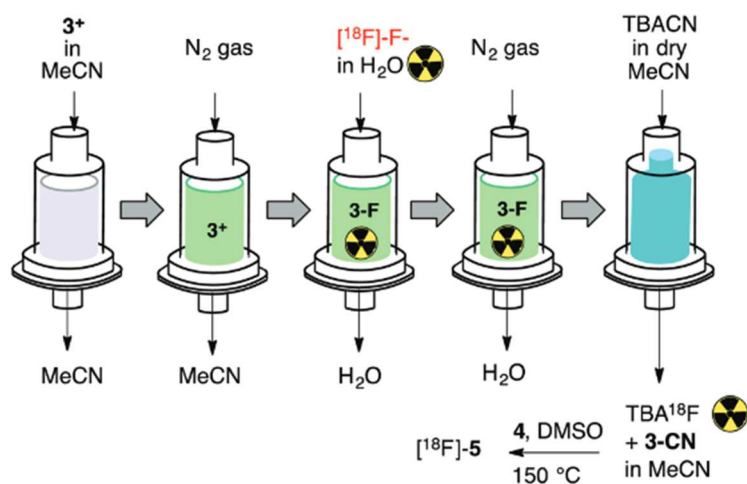


Figure 113 – Stratégie de – trap and release – publiée par Perrio *et al.* extrait de la publication

Cette méthode de formulation du fluor 18 a permis aux auteurs de réaliser la radiofluoruration par S_NAr de groupes nitro du 4-[^{18}F]fluoronitrobenzène (cf. Figure 114).

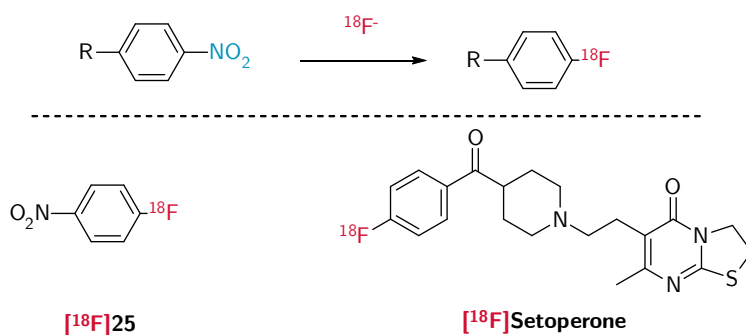


Figure 114 – Structures du 4-[^{18}F]fluoronitrobenzène et de la [^{18}F]sétoperone

Ce composé radiomarqué a été obtenu par Perrio *et al.* avec des taux de conversion généralement un peu en dessous mais néanmoins proches de ceux obtenus par la méthode conventionnelle de séchage du fluor par évaporation azeotropique (cf. Tableau 9). D'après les résultats décrits, l'ajout d'un équivalent de cyanure de tétrabutylammonium (TBACN) réduit largement les conversions obtenues. Cette différence de conversion pourrait être expliquée par la présence de traces d'eau ou d'anions cyanures dans le milieu réactionnel. Afin d'évaluer les performances de leur méthodologie, les auteurs ont également réalisé la radiosynthèse d'un radiotraceur pour des récepteurs 5-HT₂, la [^{18}F]sétoperone (cf. Figure 114), synthétisé avec un rendement radiochimique de 25 %. En comparaison, la

synthèse de ce radiotracteur est rapportée dans la littérature avec des rendements situés autour de 50 %.¹⁷⁶

Tableau 9– Conversions rapportées par Perrio et al. pour la radiosynthèse du 4-[¹⁸F]fluoronitrobenzène

Expériences	Temps (min)	Capture-élution	¹⁸ F]25 RRC (%)	
			Séchage azéotropique conventionnel	
			Sans TBACN	Avec TBACN
1	5	47-51	82-89	23-27
2	10	48-52	68-71	20-25
3	20	24-30	24-29	5-9
4	30	14-18	12-17	0-3

En conclusion, même si la chimie du fluor 18 est largement dominée par la synthèse de radiotraceurs par formation d'une liaison carbone-fluor 18, des alternatives basées sur la formation d'une liaison entre le fluor 18 et un hétéroatome ont été étudiées. Des radiotraceurs ont été conçus en formant une liaison entre le fluor 18 et un métal du bloc p tel que l'aluminium et le gallium, ou avec un métalloïde tel que le silicium ou le bore.

La formation de liaisons M-¹⁸F a été particulièrement décrite dans la littérature pour le radiomarquage de molécules fragiles comme des peptides ou des protéines. En effet, ces liaisons sont plus facilement formées que les liaisons C-¹⁸F et peuvent permettre de se placer dans des conditions réactionnelles plus douces. En conséquence, plusieurs groupes prosthétiques ont été développés à partir de ce type de liaisons.

Le bore en particulier possède une très forte affinité pour le fluor, permettant la formation de complexes bore-fluor dans l'eau à de très faibles concentrations. Cette approche a permis le radiomarquage de plusieurs peptides par des groupes prosthétiques tels que le [¹⁸F]AMBF₃ ainsi que de sondes bimodales TEP optiques basés sur des [¹⁸F]BODIPY.

¹⁷⁶ Crouzel, C.; Venet, M.; Irie, T.; Sanz, G.; Boullais, C. *J Label Compd Radiopharm* **1988**, 25 (4), 403–414.

Néanmoins, l'affinité du bore pour les ions fluorures peut être modulée en fonction de ses substituants. Ainsi, des composés borylés peuvent être préparés avec une affinité pour des anions spécifiques. Le groupe de Gabbai a ainsi rapporté un ammonium borane capable de lier spécifiquement les fluorures en solution aqueuse. Considérant que le fluor 18 est aujourd'hui majoritairement produit sous la forme de [^{18}F]fluorures, ce type de composés est particulièrement prometteur pour la conception de méthodes de radiomarquage directement à partir des [^{18}F]fluorures produits.

Résultats

Et

Discussion

Chapitre IV Études méthodologiques de l'usage du bore pour la chimie du fluor 18

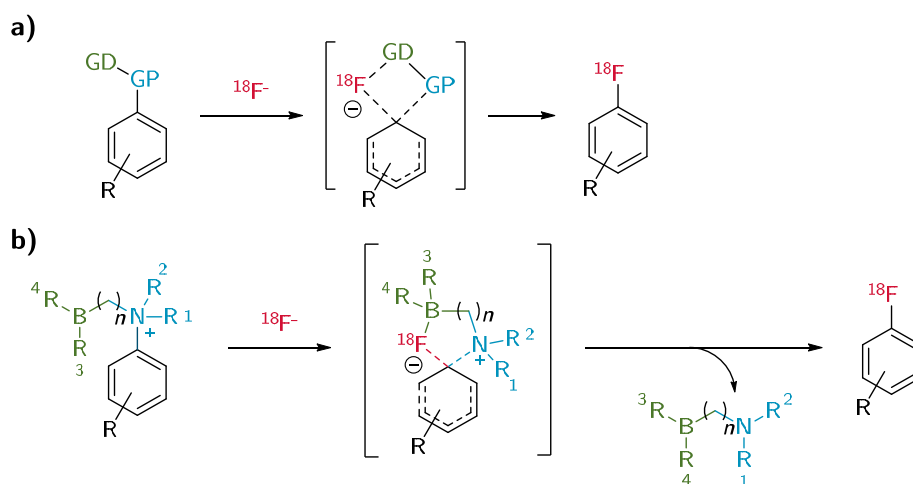
Le développement de nouveaux traceurs pour l'imagerie TEP est un enjeu majeur pour la mise au point de méthodes diagnostiques (cf. Chapitre I). Néanmoins, la conception de nouveaux traceurs, en particulier basés sur le fluor 18, peut se trouver limitée par les méthodes de radiomarquage disponibles. Plus particulièrement, la radiofluoration de motifs aromatiques reste un réel défi en radiochimie (cf. Chapitre II). Depuis une quinzaine d'années, de nombreux composés possédant une affinité spécifique pour les ions fluorures ont été décrits. En particulier, les interactions bore-fluor ont suscité un intérêt certain, tant dans le cadre de la chimie du fluor 19 ou du fluor 18 (cf. Chapitre III). L'objectif des travaux présentés dans ce chapitre est d'explorer différentes approches s'appuyant sur l'affinité bore-fluor dans le but de proposer de nouvelles méthodes à l'usage de la chimie du fluor 18.

I. Développement d'un modèle de substitution nucléophile aromatique concertée

1. Contexte de l'étude

Depuis quelques années, le modèle de la substitution nucléophile aromatique selon un mécanisme en deux étapes passant par un intermédiaire de Meisenheimer est de plus en plus nuancé au profit de mécanismes concertés en une seule étape, comme le mécanisme de la déoxyfluoration aromatique décrite par le groupe de Ritter en 2016 (cf. Chapitre II). Considérant les travaux récents sur les substitutions nucléophiles aromatiques concertées (cS_NAr), le passage par des états de transitions énergétiquement plus favorables pourrait être une approche permettant de faciliter les réactions de radiofluoration aromatique. De même, la présence d'un motif fluorophile pourrait permettre une capture favorisée des anions

[^{18}F]fluorures et leur présentation sur la position à substituer. Si ce motif fluorophile, ou groupe directeur (GD) est supporté par le groupe partant (GP) lors de la substitution, il sera alors également éliminé au cours de la réaction, n'imposant *a priori* pas de contraintes structurales pour le produit de réaction. Ainsi, la stratégie envisagée ici consiste à développer des modèles de composés aromatiques afin de réaliser des fluorations par substitution nucléophile aromatique concertée. Ces composés modèles seront fonctionnalisés par un groupe partant, permettant la substitution, supportant en tandem un groupe directeur présentant une affinité pour le fluor. Dans le cadre de ce projet, le choix du groupe partant s'est porté sur les ammoniums (cf. Figure 115b). D'une part, ces derniers constituent un des groupes partants les plus utilisés dans la littérature pour la radiofluoration nucléophile de composés aromatiques. D'autre part, un ammonium présente trois substituants en plus de l'aryle à radiofluorer permettant alors d'envisager de multiples possibilités de fonctionnalisation du groupe partant. Le choix du groupe directeur s'est quant à lui porté vers l'usage du bore, permettant potentiellement d'obtenir une bonne affinité pour les anions fluorures qui pourrait être modulée selon ses substituants (cf. Figure 115b). La proximité d'une fonction borylée et d'un ammonium comme groupe partant permet d'obtenir un motif bore-cation, décrits par le groupe de Gabbaï pour leur forte affinité pour les anions fluorures (cf. Chapitre III).



2. Stratégie de l'étude

Pour pouvoir concevoir des motifs ammonium borylés, l'étude préalable de l'influence de la structure de l'ammonium est nécessaire. Le groupe triméthylammonium est un des groupes partant les plus employés pour la radiofluoration aromatique (cf. Chapitre II). Mais paradoxalement, si le groupement triméthylammonium est couramment employé, presque aucun autre dérivé d'ammonium n'a été rapporté dans la littérature pour la radiofluoration aromatique. Peu d'informations sont donc disponibles pour anticiper l'influence de la modification d'un ou plusieurs substituants de l'ammonium sur la réaction de S_NAr . Or, la modification d'au moins un substituant est nécessaire pour l'introduction du bore sur le groupe partant. Pour cette raison, la première étape de cette étude a été de synthétiser différents dérivés d'ammoniums et d'évaluer leur capacité à permettre une réaction de fluoration aromatique. Ces résultats ont alors été utilisés pour orienter la synthèse d'ammonium borylés pouvant potentiellement conduire à une fluoration aromatique. L'hypothèse émise ici est qu'un ammonium borylé a peu de chance de se comporter comme un groupe partant, si son analogue non borylé n'en est pas un.

Dans le cadre de ces travaux, deux types de substitutions de l'ammonium, aliphatique et aromatique, seront étudiés. La synthèse de différents ammoniums sera explorée, suivie de leur évaluation comme substrats de S_NAr pour la fluoration aromatique au fluor 19 puis au fluor 18. Cette même stratégie sera suivie dans une deuxième partie consacrée au développement d'ammonium borylés basés sur la structure du meilleur ammonium obtenu (cf. Figure 116). Les fonctions triméthylammonium et nitro étant les groupes partants les plus utilisés pour la radiofluoration aromatique, des composés modèles portant ces groupes seront synthétisés afin de servir de groupes partants de références.

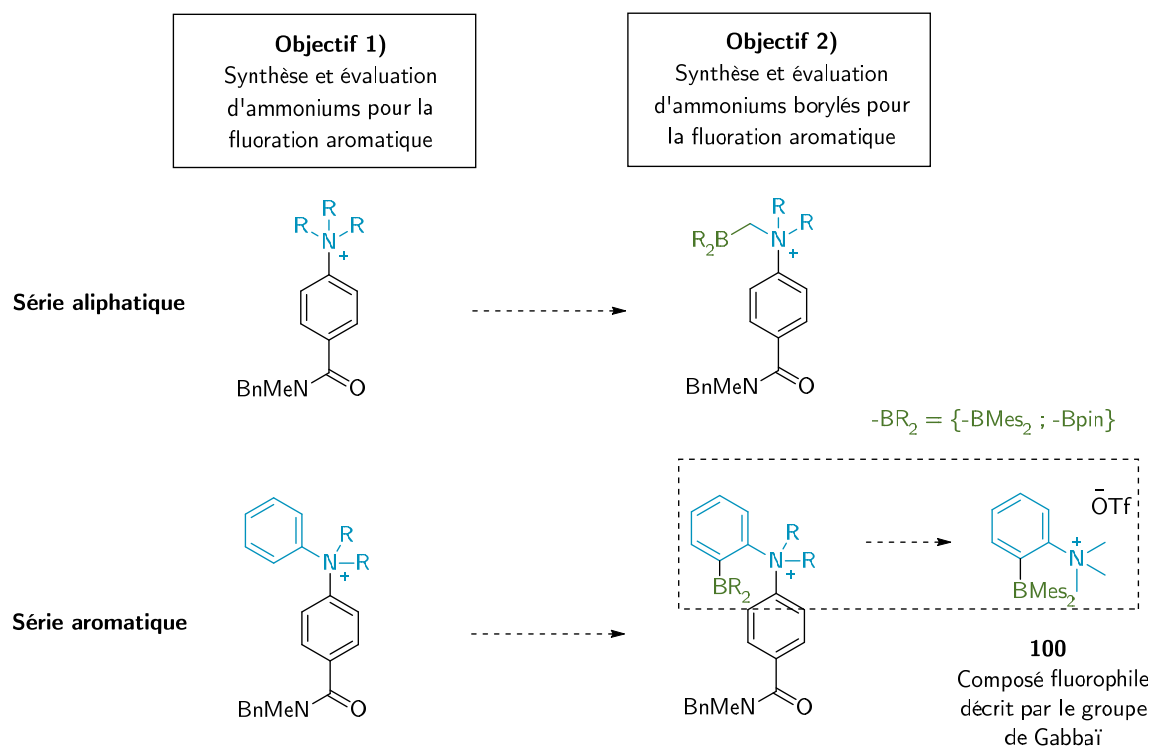


Figure 116 – Structure générale des ammoniums modèles associées aux ammonium borylés potentiellement associés

3. Synthèse et évaluation de motifs ammoniums pour la fluoration aromatique

a) Synthèse d'ammoniums pour la fluoration aromatique

La première étape de notre étude a été de réaliser la synthèse d'une référence non radioactive correspondante au produit de fluoration **139** (cf. Figure 117). Le choix de la fonction benzylamide en *para* de la position de l'atome de fluor a été motivée par deux éléments. D'une part, l'ajout d'un groupement électroattracteur en *para* ou en *ortho* de la position de l'atome de fluor sera nécessaire pour réaliser des réactions de S_NAr. D'autre part, le groupement amide benzylique présente une très bonne ionisation en électrobulbation, ce qui permettra de réaliser un suivi LC-MS du milieu réactionnel.

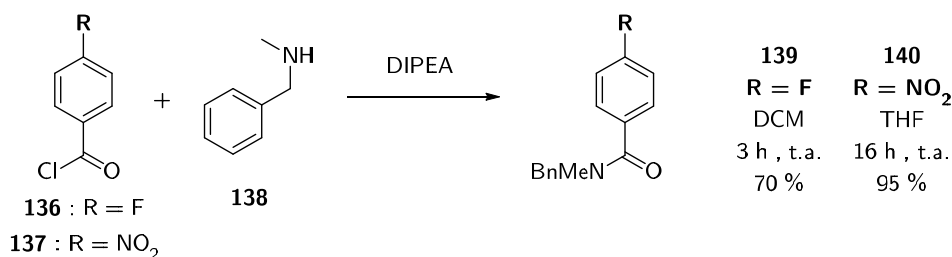


Figure 117 – Synthèse du fluoroaryle **139** et du dérivé nitro **140**

Le fluoroaryle **139** correspondant a été synthétisé à partir du chlorure de 4-fluorobenzoyl **136** et de *N*-méthylbenzylamine **138** avec un rendement de 70 %. Le produit **139** obtenu a été utilisé comme référence pour l'identification du produit de fluoration, en particulier pour les expériences de radiofluoration afin d'identifier le produit radiomarqué par co-injection des composés ¹⁸F et ¹⁹F en radio-HPLC. Selon une procédure similaire, le composé nitro **140** considéré comme groupe partant de référence a été obtenu à partir du chlorure d'acyle **137** avec un rendement de 95 % (cf. Figure 117).

Par la suite le premier ammonium synthétisé est le triméthylammonium. Pour cela, l'acide 4-(Boc-amino)benzoïque (Boc-4-Abz-OH) a été couplé à la *N*-benzylméthylamine après activation de l'acide carboxylique sous la forme d'un *N*-acyl benzotriazole en présence d'EDCI et de HOBt pour former l'amide **141**. Après sa déprotection en milieu acide permettant d'obtenir l'aniline **142**, cette dernière a été diméthylée par une réaction d'amination réductrice en présence d'un excès de paraformaldéhyde en *N,N*-diméthylaniline **143** correspondante (cf. Figure 118).

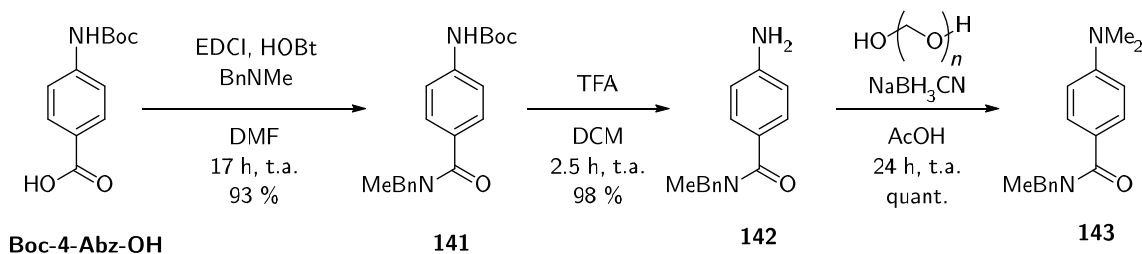


Figure 118 – Synthèse en trois étapes de la *N,N*-diméthylaniline **143**

La *N,N*-diméthylamine **143** a ainsi été obtenue à partir de Boc-4-Abz-OH *via* une synthèse en trois étapes avec un rendement global de 70 %.

Des premières tentatives de quaternarisation de l'amine tertiaire **143** ont été réalisées en employant le trifluorométhanesulfonate de méthyle. Néanmoins, des analyses LC-MS/MS ont montré qu'un mélange de deux produits **144** et **145** est obtenu dans ces conditions (cf. Figure 119). En effet, le triflate de méthyle est suffisamment réactif pour réaliser la méthylation de la fonction amide du composé **143**. Le produit de double méthylation n'a pas été observé. La séparation des deux sels formés pouvant s'avérer problématique, l'ammonium **144** a été formé par réaction de Menšutkin dans l'iodométhane. Une fois le sel d'iode de l'ammonium **144** obtenu, le sel de triflate a été formé par métathèse anionique en présence de triflate d'argent dans l'acétonitrile. Cet échange a pour but de disposer d'un précurseur avec un contre ion peu nucléophile afin de limiter de possibles réactions secondaires lors de la fluoration du noyau aromatique.

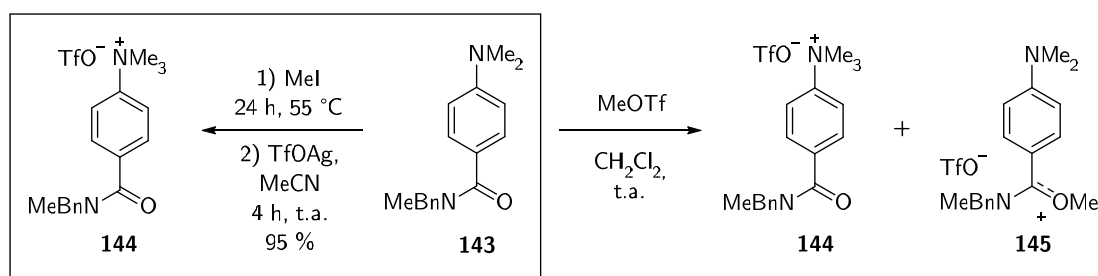


Figure 119 – Quaternarisation de l'amine tertiaire **143** en triméthylammonium **144**

En résumé, l'ammonium **144** a été obtenu à partir du Boc-4-Abz-OH *via* une synthèse en quatre étapes avec un rendement global de 67 %.

Après l'obtention d'un premier composé modèle dans la série aliphatique, la synthèse d'un deuxième ammonium dans la série aromatique a été explorée. En effet, si des exemples de S_NAr de diaryliodoniums et de triarylsulfoniums sont décrits dans la littérature, aucun exemple de diarylammoniums permettant d'affirmer la possibilité d'utiliser ce motif comme groupe partant n'a été rapporté à notre connaissance.

Ainsi, la synthèse du composé **146** a été envisagée par quaternarisation de la diarylamine **147** grâce à un agent alkylant. La diarylamine **147** pouvant être synthétisée à partir de l'amine **142** décrite précédemment (cf. Figure 120).

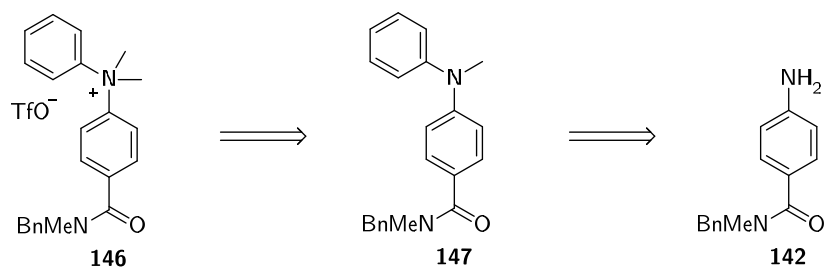


Figure 120 - Rétrosynthèse du diarylammonium **146** à partir de l'aniline **142**

Un couplage de Buchwald-Hartwig à partir de l'amine **142** et du bromobenzène a permis d'obtenir la diarylamine **149** qui a ensuite été alkylée par l'iodométhane en présence de NaH.

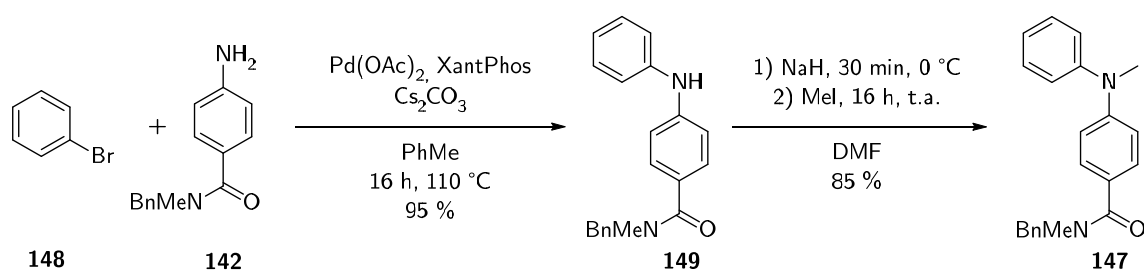
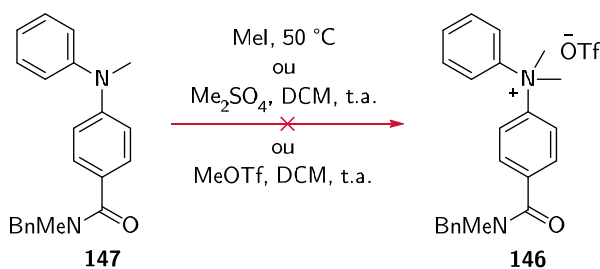


Figure 121 - Synthèse de la diarylméthylamine **147**

Par la suite, la quaternarisation de l'amine **147** par un agent méthylant a été étudiée (cf. Tableau 10). Les premiers essais de méthylation à partir de MeI n'ont pas permis la formation de l'ammonium. Par la suite, d'autres agents méthylants plus réactifs ont été testés. Cependant les analyses LC-MS n'ont alors permis de ne détecter que la formation du produit de méthylation de la fonction amide comme cela avait été observé lors de la synthèse du triméthylammonium **144**.

Tableau 10 – Tests réalisés pour la quaternarisation de l'amine **147** par différents agent méthylants



Agent méthylant	Temperature	Fonction méthylée observée ^a
MeI	50 C	Aucune
Me ₂ SO ₄	t.a.	Amide
MeOTf	t.a.	Amide

^aIdentifiée par LC-MS/MS.

L'amine tertiaire **147** semble être moins réactive vis-à-vis de la réaction d'alkylation que la fonction amide. Ceci peut s'expliquer par un encombrement stérique conséquent et par une importante délocalisation du doublet de l'amine sur le système aromatique. Ainsi, l'ammonium **146** n'a pas pu être obtenu malgré différents essais de quaternarisation.

Afin d'obtenir un ammonium dans la série aromatique, une approche impliquant une modification de la structure de l'ammonium cible a été envisagée. Cette approche consiste à réaliser l'alkylation de l'amine tertiaire en ammonium par une réaction intramoléculaire afin d'assurer la régiosélectivité de la réaction de quaternarisation. Cette stratégie implique l'introduction d'une chaîne bi fonctionnelle sur la diarylamine **149** (cf. Figure 122). La fonction alcool de cette chaîne pourra alors être transformée en groupe partant par formation d'un triflate d'alkyle, dans le but de promouvoir la formation de l'ammonium cyclique correspondant.

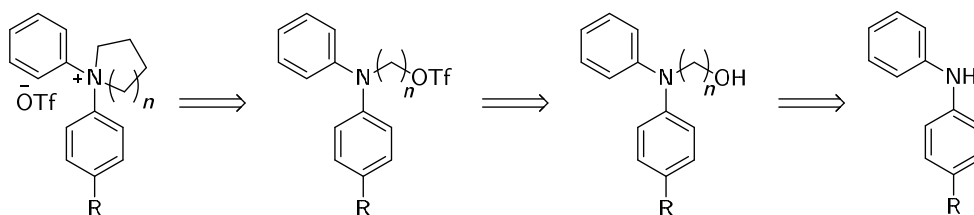


Figure 122 – Stratégie de formation d'un motif diaryliodonium par cyclisation intramoléculaire

Les ammoniums cycliques n'ont, à notre connaissance, jamais été utilisés comme groupe partant pour réaliser des fluorations par S_NAr sur un aryle. Cependant, plusieurs exemples de radiofluoration de noyaux pyridine ont été décrits à partir d'ammoniums formés à partir de méthylpyrrolidine ou de quinuclidine¹⁷⁷ ou encore de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.¹⁷⁸

Afin de mettre en œuvre l'approche de cyclisation intramoléculaire décrite précédemment, une chaîne aliphatique a été préparée à partir du butane-1,4-diol **150** (cf. Figure 123). Une des fonctions alcool a été substituée par le bromure de benzyle en présence de NaH dans le DMF à température ambiante puis la seconde fonction alcool a été substituée par un atome d'iode par une réaction d'Appel, permettant d'obtenir le composé **152**.

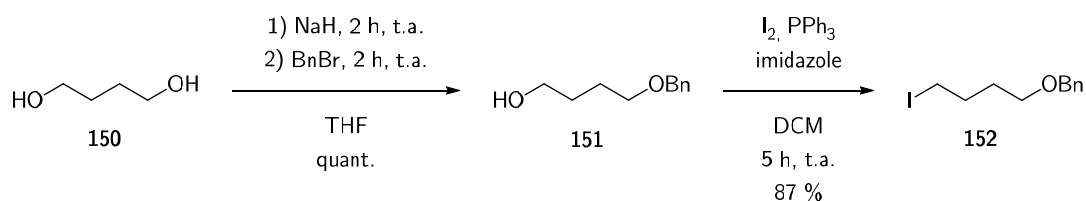


Figure 123 – Synthèse de la chaîne aliphatique bi fonctionnelle à quatre carbones **152**

Cette chaîne **152** a ensuite été utilisée pour substituer l'arylamine **149** en présence de NaH dans le DMF en 3 h à température ambiante (cf. Figure 124). L'amine tertiaire **153** obtenue a alors été mise en présence d'hydrogène et de Pd/C dans l'acétate d'éthyle à température ambiante, conduisant au composé **154**.

¹⁷⁷ Xiong, H.; Hoye, A. T.; Fan, K.-H.; Li, X.; Clemens, J.; Horchler, C. L.; Lim, N. C.; Attardo, G. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3726–3729.

¹⁷⁸ Richard, M.; Specklin, S.; Roche, M.; Hinnen, F.; Kuhnast, B. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (16), 2507–2510.

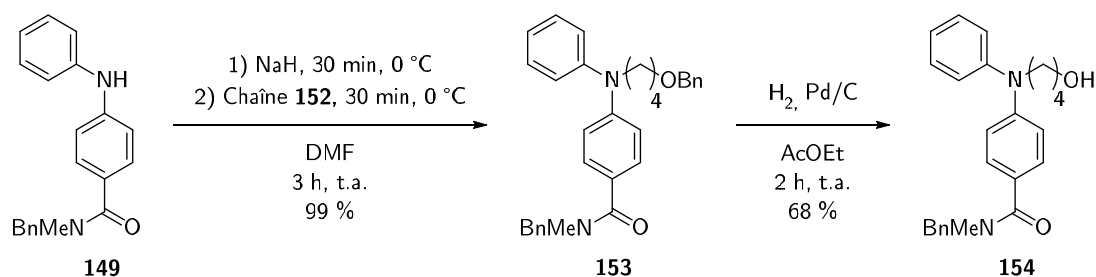


Figure 124 – Synthèse en deux étapes de l'amine tertiaire **154** à partir de la diarylamine **149**

Ainsi, le composé **154** a été obtenu avec un rendement de 67 % en deux étapes de synthèse. Ce rendement un peu bas est dû à l'hydrogènyse partielle du benzylamide lors de la seconde étape de synthèse.

L'amine tertiaire **154** ayant été obtenue, la synthèse de l'ammonium a été poursuivie par l'étude de la cyclisation intramoléculaire. Pour cela, de l'anhydride triflique a été ajouté au composé **154** dans le dichlorométhane à 0 °C en présence d'un excès de 2,6-lutidine dans le but de former le triflate d'alkyle **155** (cf. Figure 125a). Ce dernier n'a cependant pas été observé, au profit de l'ammonium cyclique qui est obtenu majoritairement, validant la stratégie suivie pour la synthèse d'un diarylammonium cyclique. Ce dernier est accompagné de traces du produit d'addition de la 2,6-lutidine **157**. Cette réaction a été optimisée en utilisant la base **158** plus encombrée et en abaissant la température à -80 °C, permettant la synthèse de **156** obtenu quantitativement (cf. Figure 125b).

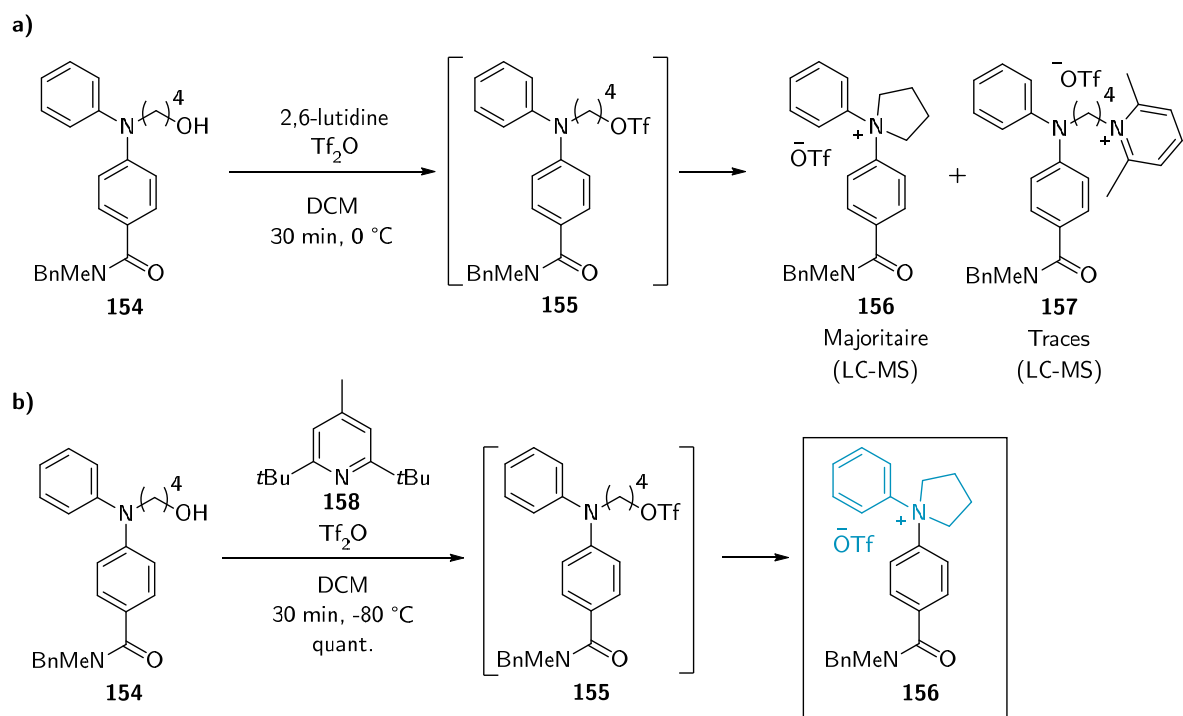


Figure 125 - Réaction de cyclisation de l'amine **154** en l'ammonium **156**

L'ammonium **156** a ainsi été obtenu en trois étapes à partir de la diarylamine **149** avec un rendement global de 67 %, permettant de disposer d'un composé modèle dans la série aromatique.

Cependant, ni les ammoniums substitués par deux aryles, ni les ammoniums cycliques ne sont décrits dans la littérature en tant que groupes partants pour la fluoration par $\text{ S}_\text{N}\text{ Ar}$. Aussi, afin d'étudier indépendamment l'influence du cycle et du substituant aromatique, les synthèses de deux composés modèles de méthylpyrrolidinium et de méthylpipéridinium ont été envisagées selon la même stratégie de cyclisation intramoléculaire décrite précédemment.

Cependant, comme des difficultés avaient été rencontrées lors de l'hydrogénolyse du groupe benzyle utilisé pour la protection d'une fonction alcool, ce dernier a été remplacé par un groupement silylé. Ainsi, deux nouvelles chaînes bi-fonctionnelles **163** et **164** à quatre et cinq carbones ont été synthétisées (cf. Figure 126).

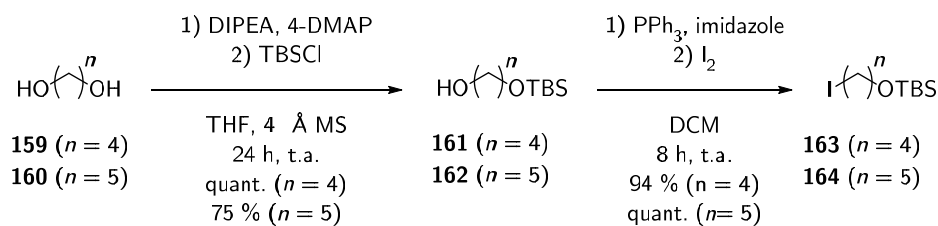


Figure 126 – Synthèse des chaînes aliphatiques bi fonctionnelles silylées **163** et **164** à quatre et cinq carbones

Dans un premier temps, le 1,4-butanediol **159** et le 1,5-pentanediol **160** ont été monosilylés par le TBSCl en présence de DIPEA et de 4-DMAP dans le THF à température ambiante. Les deux produits **161** et **162** obtenus ont ensuite été impliqués dans une réaction d'Appel dans les mêmes conditions que précédemment.

Les deux ammoniums aliphatiques cycliques ont ensuite été préparés à partir des chaînes iodées **163** et **164** en appliquant la même stratégie que pour le diarylammonium **156** (cf. Figure 127).

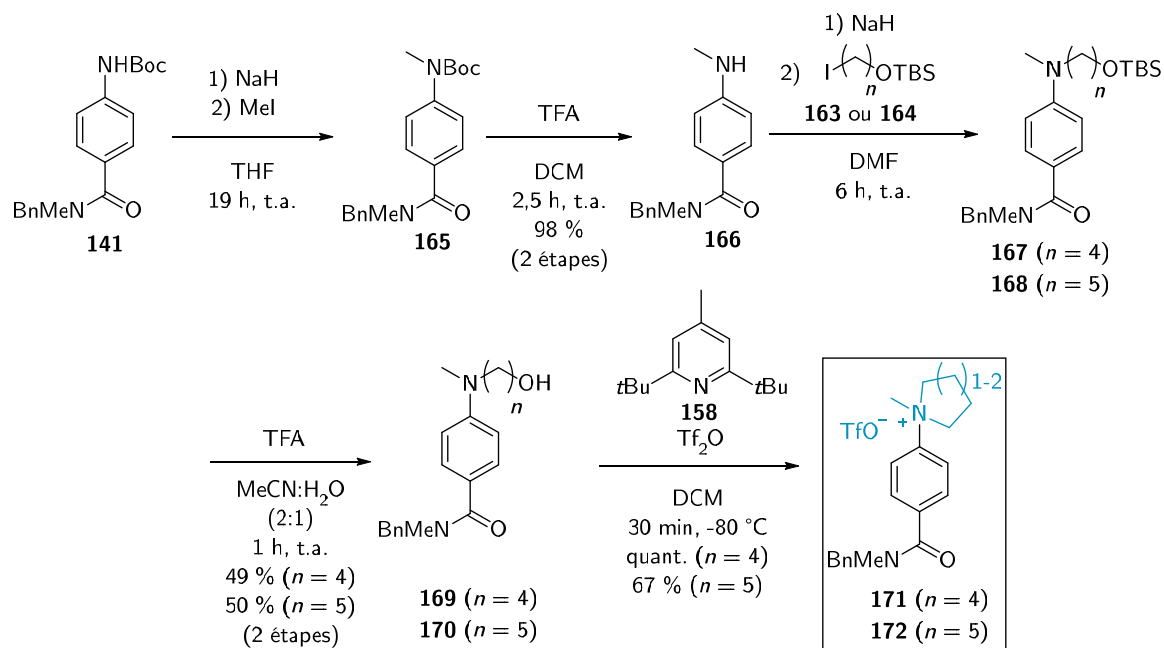


Figure 127 – Synthèse du méthylpyrrolidinium **171** et du méthylpiperidinium **172** par cyclisation intramoléculaire

Dans un premier temps, l'amine protégée **141** a été méthylée par l'iodométhane en présence de NaH dans le THF à température ambiante puis déprotégée par le TFA dans le dichlorométhane, permettant d'obtenir sélectivement l'amine

monométhylée **166**. Cette amine a ensuite pu être fonctionnalisée par les chaînes **163** et **164** par substitution nucléophile en présence de NaH, puis les fonctions silylées ont été déprotégées par le TFA. La réaction de cyclisation a été réalisée dans les conditions établies précédemment afin d'obtenir les deux ammoniums aliphatiques cycliques **171** et **172**.

Finalement, quatre composés modèles ont été synthétisés afin d'évaluer l'influence de la structure de l'ammonium sur sa capacité à jouer le rôle de groupe partant dans une réaction de S_NAr (cf. Figure 128).

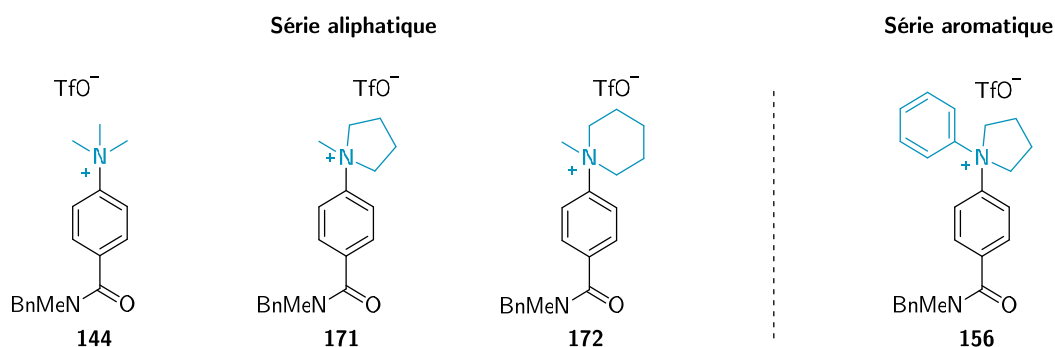


Figure 128 – Modèles d'ammoniums synthésés

b) Étude de la fluoration des ammoniums synthésés

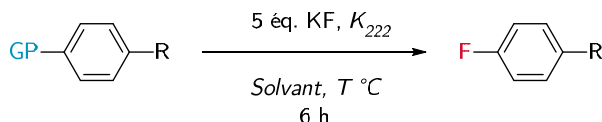
(1) Fluorations des ammoniums synthésés à partir de fluor **19**

Les composés synthésés ont été évalués comme précurseurs de fluoration aromatique par chauffage en présence de KF et de K₂₂₂ dans un solvant polaire pendant 6 h (cf.°Tableau 11). Les réactions ont été analysées par ¹H RMN et par LC-MS.

Le premier composé à avoir été testé est le triméthylammonium **144**, qui constitue le groupe partant de référence. Cet ammonium a été chauffé en présence de fluor à 80 °C dans le DMF et dans le DMSO (cf. Tableau 11, entrées **1**, **2**). Ces conditions ont permis d'obtenir des rendements de fluoration respectifs de 25 % et 10 %. Le reste de l'ammonium **144** s'est entièrement dégradé en diméthylamine **143** par perte d'un groupe méthyle.

Dans un deuxième temps, le composé nitro **140** a été testé dans le DMSO (cf. Tableau 11, entrée **3**). Le rendement de fluoration mesuré pour ce composé est de 7 % et aucun sous-produit de dégradation n'a été observé. La fonction nitro semble moins réactive que la fonction triméthylammonium (cf. Tableau 11, entrée **2 vs 3**), ce qui est cohérent avec la littérature (cf. Chapitre II).

Tableau 11 – Résumé des réactions de fluoration des ammoniums synthétisés



Entrée	Ammonium	Solvant	T (°C)	K ₂₂₂ (éq.)	Conversions (%)	Sous-produit de dégradation du précurseur (%)
1		DMF- <i>d</i> ₇	80	5	25 ^a	75 ^a
2		DMSO- <i>d</i> ₆	80	5	10 ^a	90 ^a
3		DMSO- <i>d</i> ₆	80	5	7 ^a	0 ^a
4		DMSO- <i>d</i> ₆	80	5	2 ^a	96 ^a
5		DMF- <i>d</i> ₇	80	5	3 ^a	85 ^a
6		DMF- <i>d</i> ₇	80	1	2 ^a	94 ^a
7		DMF- <i>d</i> ₇	130	5	5 ^a	90 ^a
8		DMF- <i>d</i> ₇	80	5	traces (< 1) ^b	> 99 ^b
9		DMF- <i>d</i> ₇	t.a.	5	0 ^b	100 ^{b,c}
10		DMF- <i>d</i> ₇	50	5	0 ^b	100 ^{b,c}
11		DMF- <i>d</i> ₇	80	5	0 ^b	100 ^{b,c}

^aDéterminé par ¹H RMN en présence de 1,3,4-triméthoxybenzène comme standard.

^bDéterminé par LC-MS

^cAprès 1 h de réaction

L'ammonium cyclique aliphatique **171** a été testé dans plusieurs conditions (cf. Tableau 11, entrées **4-7**). Tout d'abord, la réaction a été testée selon la même procédure que pour le triméthylammonium **144** (cf. Tableau 11, entrées **4, 5**). De cette manière, l'aryle fluoré **139** est obtenu avec des rendements de respectivement de 2 % et 3 %. Dans les deux cas, le substrat est entièrement dégradé par dé-alkylation de l'amine en grande partie par ouverture du cycle mais aussi en

partie par déméthylation. L'augmentation de la température de réaction a permis d'obtenir un rendement de 5 % (cf. Tableau 11, entrée **7**).

Un test de fluoration à 80 °C dans le DMF avec le piperidinium **172** a ensuite été réalisé (cf. Tableau 11, entrée **8**). Dans ce cas, seules des traces du produit de S_NAr ont été détectées en LC-MS, la perte d'un groupement alkyl de l'ammonium étant prépondérante. Le cycle à six centres est donc moins sujet à l'ouverture de cycle que le motif pyrrolidine mais ne semble cependant pas constituer un bon groupe partant.

Finalement, le diarylammonium **156** a été testé dans des conditions de fluoration dans le DMF à différentes températures (cf. Tableau 11, entrées **9-11**). Cependant, aucune trace du produit de fluoration aromatique **139** n'a pu être observée. À nouveau, l'ouverture du cycle est très largement majoritaire et a été complète en 1 h à température ambiante (cf. Tableau 11, entrée **9**). Ainsi, ce motif ne constitue pas non plus un groupe partant dans le cadre de la fluoration par S_NAr.

Au cours de ces tests de fluoration réalisés sur les ammoniums cycliques, différents types de sous-produits ont été identifiés par LC-MS (cf. Tableau 12).

Tableau 12 – Répartitions des sous-produits observés lors des réactions de fluoration des ammoniums cycliques

Entrée	Ammonium	T (°C)	Proportion des sous-produits observés (%) ^a		
1		80	84	4	12
2		130	78	5	17
3		80	0	0	100
4		t.a.	84	16	0
5		50	87	13	0
6		80	88	12	0

^aDéterminé par LC-MS

Dans le cas du pyrrolidinium **171** (Tableau 12, entrées **1-2**) les analyses LC-MS ont montré que le précurseur se dégrade entièrement par dé-alkylation de l'ammonium. La dégradation du composé **171** a lieu à environ 90 % par ouverture du cycle et à environ 10 % par perte du groupe méthyle. L'ouverture du cycle semble ainsi largement favorisée devant la substitution du méthyle. Ce ratio ne semble pas non plus particulièrement influencé par la température de la réaction (Tableau 12, entrée **1vs2**). En comparaison, le piperidinium **172** possédant un cycle à six centres ne s'est dégradé que par perte du groupe méthyle (Tableau 12, entrée **3**). La proportion des produits d'ouverture de cycle et de déméthylation des ammoniums aliphatiques **171** et **172** sont ainsi similaires à celles qui ont été rapportées par l'anion hydroxyde dans la littérature.¹⁷⁹ Dans le cas du diarylammonium **156** (Tableau 12, entrées **4-6**), les seuls produits de dégradation observés sont issus de l'ouverture du cycle, le fluoroalkyle **173** étant obtenu à plus de 80 %. Dans la plupart des cas où une ouverture de cycle est observée, le dérivé fluoroalkyle est également accompagné de l'alcool correspondant dans une faible proportion, témoin de la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel (Tableau 12, entrée **1-2, 4-6**).

Des suivis cinétiques ont également été réalisés afin de comparer les vitesses de formation des composés fluoroalkyles **173** et **174** à partir des ammoniums **156** et **171** (cf. Figure 129).

¹⁷⁹ *Tetrahedron* **1993**, *49* (46), 10733–10738.

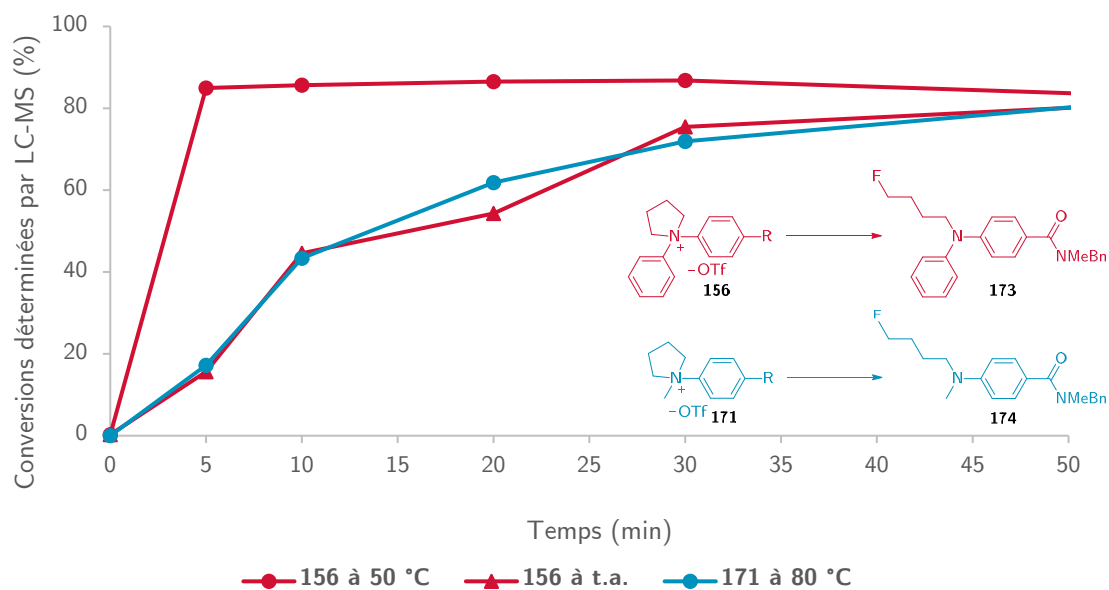


Figure 129 – Évolution des réactions d'ouverture de cyclique des ammoniums **156** et **171** par l'anion fluorure

Les résultats obtenus montrent que dans tous les cas testés, l'ouverture du cycle est totale à 60 min. Cependant, une nette différence a été observée en termes de vitesse de réaction. En effet, l'ouverture du cycle est bien plus rapide dans le cas du composé diaryl **156** avec une conversion totale en moins de 5 min dès 50 °C. Il est intéressant de noter qu'à température ambiante, la formation du produit fluoroalkyle **173** suit presque le même profil cinétique que celui du méthylpyrrolidinium **171** chauffé à 80 °C formant le fluoroalkyle **174**. Ainsi, la présence d'un second substituant aromatique sur l'amine semble augmenter fortement la réactivité de l'ammonium.

(2) Fluorations des ammoniums synthétisés à partir de fluor 18

Après les expériences de fluoration au fluor 19 effectuées sur les ammoniums synthétisés, d'autres tests ont été réalisés avec des sources de fluor 18. En effet, des différences de comportement peuvent parfois être observées dans le cas de réactions de radiofluoruration. Ces écarts de comportement peuvent-être dus à plusieurs facteurs comme la très faible quantité de fluor 18 en comparaison de celle de fluor 19, ou le mode de préparation de la source de fluor.

Tout d'abord, les $[^{18}\text{F}]$ fluorures en solution dans l'eau enrichie provenant du cyclotron ont été piégés sur une résine échangeuse d'anions (QMA), préalablement conditionnée avec l'anion carbonate. Cette étape permet d'éliminer l'eau enrichie et d'éventuelles impuretés provenant de la cible du cyclotron. Les fluorures sont alors élués avec une solution de carbonate de potassium et de K_{222} dans une solution d'eau et d'acétonitrile. Cette solution peut alors être évaporée, profitant de l'assistance azéotropique de l'acétonitrile pour éliminer la petite proportion d'eau utile à l'éluion des anions. Un sel de $[^{18}\text{F}]$ fluorures sec est alors obtenu et peut être solubilisé dans un solvant organique anhydre. Cette approche, largement employée dans la littérature, permet de formuler différentes solutions de fluor 18 selon le solvant et l'agent de transfert de phase souhaité.

Tout d'abord, des tests de radiofluoration ont été réalisés avec le diarylpyrrolidinium **156**. Ainsi, le diarylammonium a été chauffé dans le DMSO à différentes températures en présence de $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$ et de K_2CO_3 (cf. Figure 130).

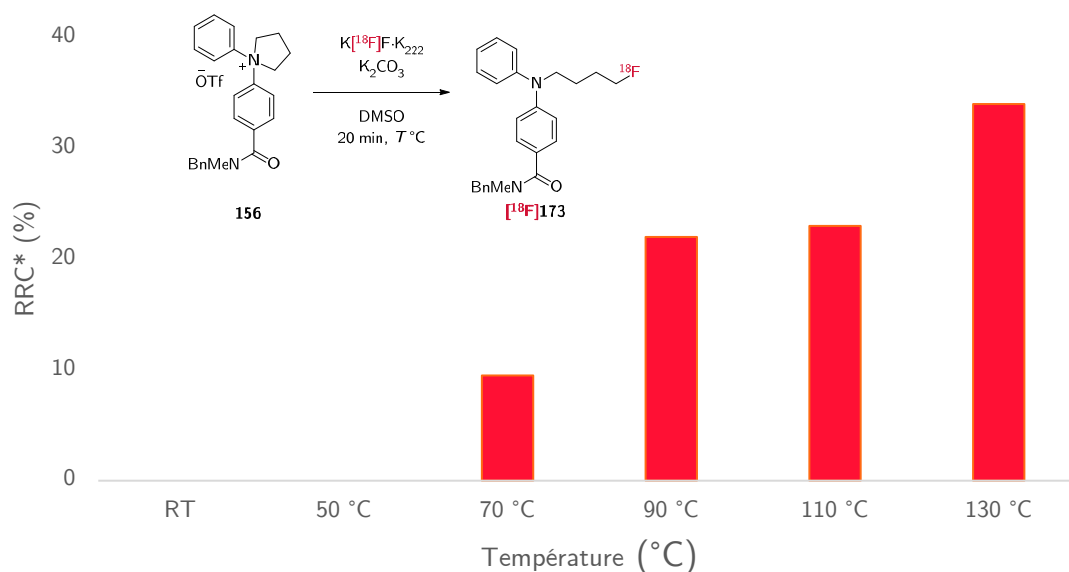
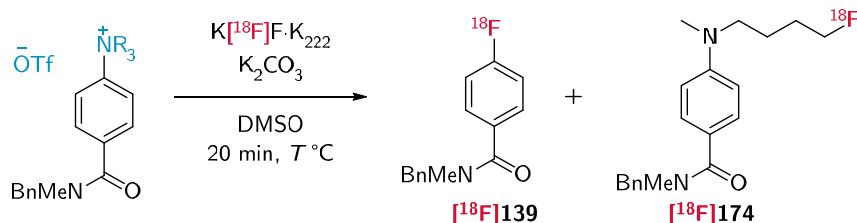






Figure 130 – Radiofluoration du composé **156** en fonction de la température (RRC mesuré par radio-CCM)

Les analyses réalisées au bout de 20 min ont montré que le produit $[^{18}\text{F}]\mathbf{173}$ se formait à partir de 70 °C, contrairement aux résultats obtenus avec du fluor 19 où la formation du produit était obtenue à température ambiante.

Par la suite, le méthylpyrrolidinium **171**, a également été testé dans des conditions de radiofluoration classiques (cf. Tableau 13).

Tableau 13 – Radiofluoration du pyrrolidinium **171** et du triméthylammonium **144**



Entrée	Ammonium	T °C	RRC* ^[18F] 139 (%) ^a	RRC* ^[18F] 174 (%) ^a
1	 171	130	< 1	47
2	 171	150	2,5	57
3	 144	130	9	0
4	 144	150	20	0

^aDéterminé par radio-CCM, *non isolé

Les résultats de radiofluoration obtenus ont également présenté la même tendance que ceux obtenus avec le fluor 19. Ainsi, la réaction d'ouverture du cycle à cinq centres est largement favorisée devant la réaction de S_NAr avec un taux de radiofluoroaryl ^[18F]139 observé proche de 2 % par rapport au produit fluoroalkyle ^[18F]174, ce qui représente environ 50 % de la radioactivité du milieu réactionnel (Tableau 13, entrées **1-2**). De la même manière que pour la radiofluoration du composé **144**, les conversions, ainsi que les températures nécessaires se sont avérées moins favorables que lors des réactions impliquant du fluor 19. En comparaison, la radiofluoration du triméthylammonium **144** dans les mêmes conditions a permis d'obtenir des rendements radiochimiques de 9 % et 20 % (Tableau 13, entrée **1 vs 3, 2 vs 4**).

Ces expériences montrent que le meilleur groupe partant parmi les ammoniums synthétisés est le triméthylammonium classiquement utilisé en radiochimie. Aucune autre structure étudiée n'a permis d'obtenir des conversions s'approchant de celles du composé contrôle. Les dérivés d'ammoniums cycliques **156** et **172** permettent essentiellement d'obtenir des motifs ^[18F]fluoroalkyles.

4. Synthèse et évaluation d'ammoniums borylés pour la fluoration aromatique

a) Synthèse de composés ammonium-bore pour la fluoration aromatique

L'examen du champ d'application de la S_NAr à partir d'ammoniums fonctionnalisés montre ainsi que des motifs proches d'un triméthylammonium semblent les plus indiqués pour l'étude de fluoration aromatique d'ammoniums borylés. La synthèse d'un premier substrat **176** issu de l'alkylation de la diméthylaniline **143** par le 2-(iodométhyl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **175** a donc été étudiée, en présence de triflate d'argent pour échanger directement l'ion iodure par le triflate.

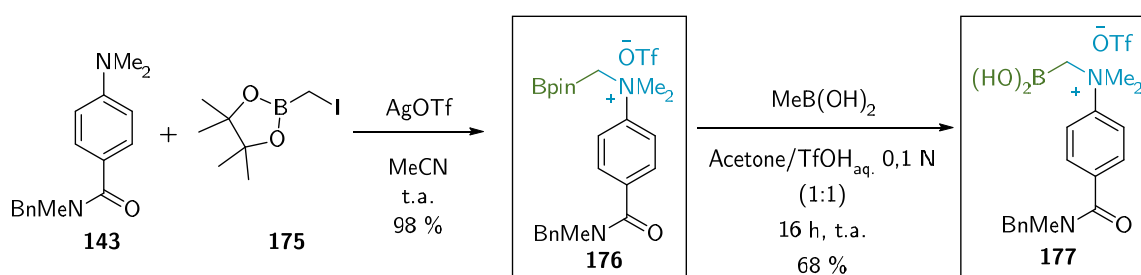


Figure 131 – Synthèse des ammoniums borylés **176** et **177**

L'ammonium borylé **176** a ainsi été obtenu en une étape à partir de la diméthylamine **143** correspondante avec un rendement de 98 %. Le dérivé acide boronique **177** a ensuite été obtenu en réalisant la transestérification du pinacol avec de l'acide méthylboronique, volatile sous sa forme pinacol, dans des conditions adaptées de celles décrites par le groupe de Klein.¹⁸⁰

Etant donné l'impact des substituants du bore sur l'affinité avec le fluor (cf. Chapitre III), la synthèse de l'ammonium de dimésitylborane **178** a également été envisagée (cf. Figure 132). La stratégie de synthèse suivie est dérivée de celle

¹⁸⁰ Hinkes, S. P. A.; Klein, C. D. P. *Org. Lett.* **2019**, *21* (9), 3048–3052.

de l'ammonium borylé **176** et consiste synthétiser un halogénométhylborane afin de réaliser l'alkylation de la diméthylamine **143**.

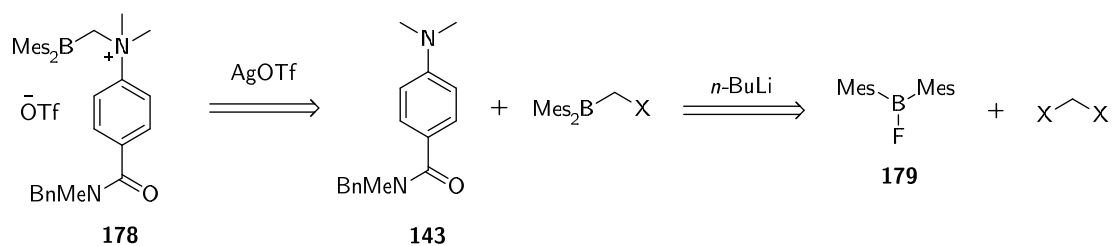


Figure 132 – Stratégies envisagées pour la synthèse de l'ammonium borane **178**

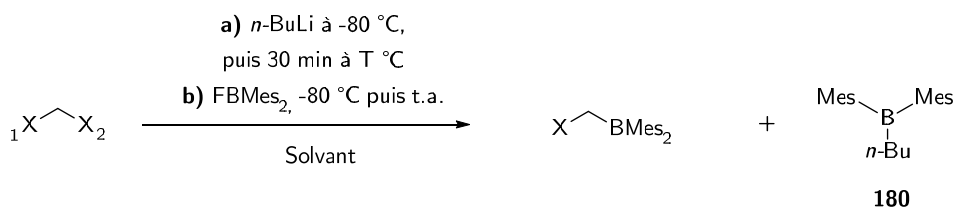
Pour former le dérivé **178**, l'approche envisagée consiste à réaliser un échange halogène-métal à partir d'un dihalométhane puis de réaliser l'addition de l'halogénomethylithien résultant à du dimésitylfluoroborane **179**. Cette méthode est celle généralement décrite dans la littérature pour la synthèse d'halogénométhylpinacolboranes comme le composé **175** à partir de $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$.¹⁸¹ Le dimésitylfluoroborane est quant à lui impliqué dans la synthèse de composés borylés par à partir d'organolithiens.¹⁸²





Chapitre I Ainsi, plusieurs tests ont été réalisés afin de former un halogénométhyleborane à partir de quatre dihalogénométhanes différents (cf. Tableau 14). Après addition de *n*-BuLi à -80 °C, la température du milieu réactionnel a été systématiquement modulée pour permettre l'échange halogène-métal avant addition de dimésitylfluoroborane **179**. Des essais ont également été réalisés où le *n*-BuLi est directement additionné au mélange du dihalogénométhane et de **179**. (cf. Tableau 14, entrées **3**, **7**, **12**).

¹⁸¹ Wang, Y.-L.; Liu, S.; Yu, Z.-J.; Lei, Y.; Huang, M.-Y.; Yan, Y.-H.; Ma, Q.; Zheng, Y.; Deng, H.; Sun, Y.; Wu, C.; Yu, Y.; Chen, Q.; Wang, Z.; Wu, Y.; Li, G.-B. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (15), 7160–7184.

¹⁸² Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (39), 11978–11986.

Tableau 14 – Essais de synthèse d'un halogénométhyleborane



Entrée	Dihalogénométhane $\text{}^1\text{X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-X}_2$	Solvant	Températures (°C)	Halogénométhyle- borane ^c $\text{}^1\text{X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-BMe}_2$
1 ^a			0	X ₁ = I n.d.
2 ^a	 181	Et ₂ O	-78	X ₁ = I n.d.
3 ^b			-78	X ₁ = I n.d.
4 ^a			0	X ₁ = Br n.d.
5 ^a			-20	X ₁ = Br n.d.
6 ^a	 182	Et ₂ O	-78	X ₁ = Br n.d.
7 ^b			-78	X ₁ = Br n.d.
8 ^a		THF	-78	X ₁ = Br n.d.
9 ^a	 183	Et ₂ O	-78	X ₁ = Cl n.d.
10 ^a			0	X ₁ = Cl n.d.
11 ^a	 184	Et ₂ O	-78	X ₁ = Cl n.d.
12 ^b			-78	X ₁ = Cl n.d.

^aAddition de *n*BuLi sur le dihalogénométhane puis ajout de FBMe₂.

^bAddition de *n*BuLi sur une solution de dihalogénométhane et de FBMe₂.

^cNon détecté par LC-MS et ¹H NMR.

Néanmoins, la formation d'un halogénométhyleborane n'a jamais pu être observée. Le seul produit ayant été isolé et identifié par ¹H NMR est le composé **180** issu de l'addition de la chaîne *n*-butyl du *n*-BuLi sur l'atome de bore. Ces résultats semblent montrer que l'halogénomethylolithien n'est pas stable dans une gamme de température permettant son addition sur **179**. Ainsi, aucun halogénométhylborane n'a pu être obtenu et la synthèse de l'ammonium borane **178** n'a pas pu être explorée.

b) *Étude de la fluoration des ammoniums borylés synthétisés*

(1) **Fluoration des ammoniums borylés synthétisés à partir de fluor 19**

La première étape de cette étude a été de réaliser la synthèse d'un étalon interne **186** structurellement proche du fluoroaryle **138** et qui sera utilisé pour la quantification par spectrométrie de masse des espèces formées lors des suivis LC-MS.

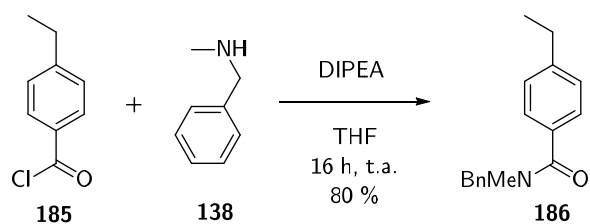
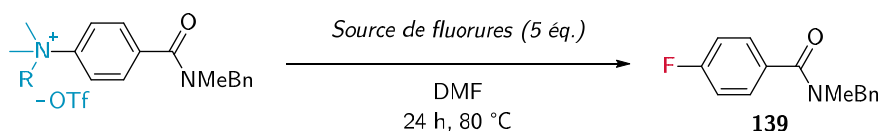


Figure 133 – Synthèse du composé étalon **186**

Le composé **186** a été synthétisé en une seule étape à partir du chlorure d'acyle **185** avec un rendement de 80 %. Une fois ce composé étalon obtenu, les ammoniums borylés synthétisés ont été testés comme substrats en fluoration aromatique. Ainsi, les deux ammoniums borylés **176** et **177** et le triméthylammonium **144** de référence ont été chauffés à 80 °C dans le DMF en présence de différentes sources de fluor usuellement rencontrées en chimie du fluor 18 (cf. Tableau 15).

Tableau 15 – Réaction de fluoration des ammoniums borylés et du triméthylammonium de référence **144**



Entrée	Ammonium	Source de F ⁻	Conversion (%) ^a
1		KF	< 1
2	144	CsF	< 1
3		KF·K ₂₂₂	10
4		TBAF	8

5		KF	< 1
6	176	CsF	1
7		KF·K ₂₂₂	11
8		TBAF	7

9	177	KF·K ₂₂₂	0

^aDéterminé par LC-MS quantitative en présence du standard **186**.

Un des premiers éléments qui a été observé est que les réactions de fluoration aromatique n'ont lieu qu'en présence de TBAF ou de KF·K₂₂₂ (Tableau 15, entrées **1-8**). La très faible réactivité en présence de CsF est surprenante puisque c'est une source de fluorures rencontrée en chimie du fluor **18**.

Les réactions de fluoration des composés synthétisés n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative de réactivité entre le triméthylammonium **144** (Tableau 15, entrées **1-4**) et l'ammonium borylé **176** (Tableau 15, entrées **5-8**), les conversions observées sont presque identiques entre ces deux substrats. L'acide boronique **177** n'a quant à lui pas permis d'obtenir le produit fluoré **139** (Tableau 15 entrée **9**). À la fin de la réaction, seule la diméthylamine **143** était détectée dans le milieu. Le composé **177** s'est avéré très instable et s'est très vite dégradé sans qu'il eût été possible d'identifier le produit formé. Il est possible qu'en présence d'un excès de fluorures, l'acide boronique forme rapidement le trifluoroborate correspondant. Ce dernier, probablement instable

à 80 °C se serait alors dégradé pour former la diméthylamine **143**, qui était le seul produit observé par LC-MS en fin de réaction.

Des analyses ont également été réalisées pour étudier la cinétique de la réaction du fluoration (cf. Figure 134).

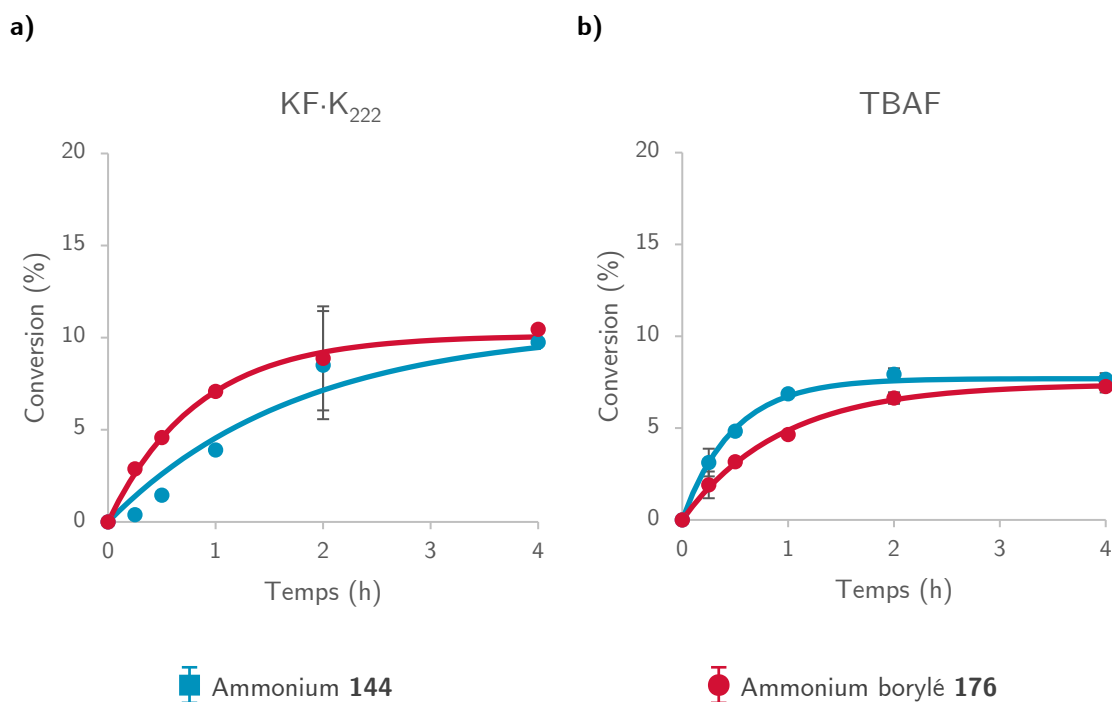


Figure 134 – Suivis cinétiques par LC-MS quantitative présence du standard **186**, des réactions de fluoration des composés modèles **144** et **176** à partir de différentes sources de fluorures

Ces mesures de cinétique montrent que dans les conditions réactionnelles la conversion continue d'évoluer jusqu'à 4 h. Cependant, elles n'ont pas permis de déterminer de tendance entre l'ammonium borylé **176** et le triméthylammonium **144**. Par exemple, en présence de KF·K₂₂₂ à 15 min, qui est un temps de réaction courant en chimie du fluor 18, l'avancement de la réaction de l'ammonium borylé **176** était trois fois plus élevé. Cependant, alors que l'ammonium borylé a réagi plus rapidement en présence de KF·K₂₂₂, c'est le triméthylammonium **144** qui présente une vitesse de réaction plus élevée en présence de TBAF.

Cette série d'expériences montre une réactivité très similaire entre les ammoniums borylés développés et le triméthylammonium de référence. Dans le but de pouvoir discriminer ces deux groupements et de déterminer l'impact des am-

moniums borylés sur la réaction de fluoration aromatique, une autre série de substrats a été imaginée. Celle-ci est basée sur un noyau aromatique moins appauvri en électrons afin de déterminer si une différence de réactivité émerge à partir d'un substrat plus difficile à fluorer (cf. Figure 135).

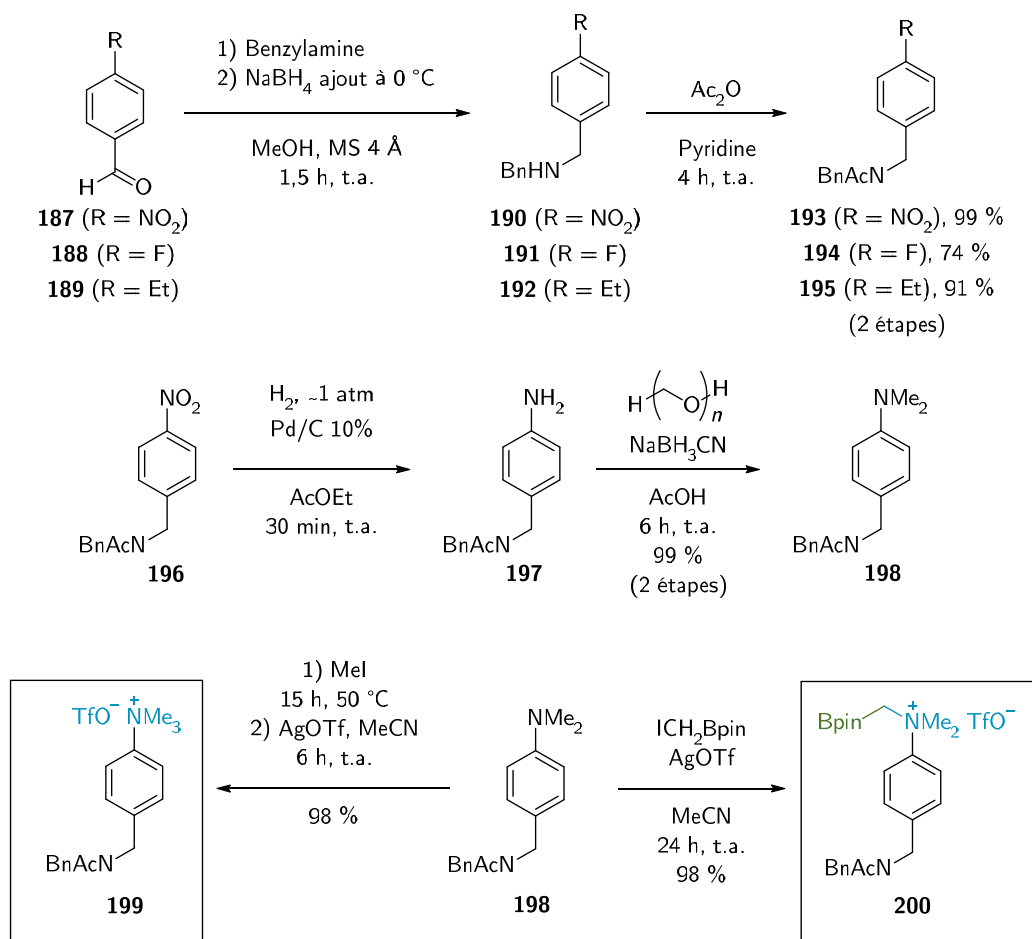


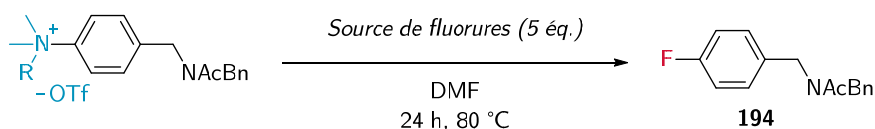
Figure 135 – Synthèse de l'ammonium **199** et de l'ammonium borylé **200** à partir du 4-nitrobenzaldehyde **187**

La synthèse de substrats proches des composés **144** et **176** mais sans carbone substituant le noyau aromatique a ainsi été entreprise. Dans un premier temps, des réactions d'aminations réductrices avec la benzylamine ont été réalisées avec le 4-nitrobenzaldehyde **187** et ses analogues **188** et **189**. Par la suite les trois produits obtenus ont été acétylés par l'anhydride acétique. Ces deux premières étapes de synthèse ont permis l'obtention de trois composés **193**, **194** et **195**. Le fluoroaryle **194** permet de disposer du composé fluoré de référence et l'éthylaryle **195** jouera le rôle de composé étalon pour les analyses LC-MS. Le nitro **193**

a par la suite été réduit par l'hydrogène en présence de Pd/C afin d'obtenir l'amine **197** avec un rendement global de 99 %. Cette amine **197** a ensuite été successivement diméthylée par amination réductrice puis quaternarisée par alkylation selon la même stratégie que pour la synthèse des composés **199** et **200**.

Ainsi, le triméthylammonium **199** et l'ammonium borylé **200** ont été obtenus en cinq étapes à partir du 4-nitrobenzaldéhyde, tous les deux avec un rendement global de 96 %. Ces composés ont été testés dans les mêmes conditions de fluoration que précédemment à 80 °C dans le DMF en présence des quatre sources d'anions fluorures (cf. Tableau 16).

Tableau 16 – Réaction de fluoration des composés **199** et **200**



Entrée	Ammonium	Source de F ⁻	Conversions (%) ^a
1		KF	0
2	199	CsF	0
3		KF·K ₂₂₂	0
4		TBAF	0

5	200	KF	Traces (< 1)
6		CsF	Traces (< 1)
7		KF·K ₂₂₂	Traces (< 1)
8		TBAF	Traces (< 1)

^aDéterminé par LC-MS quantitative en présence de standard **195**.

Dans le cas de ces composés électroneutres, les analyses LC-MS n'ont pas permis de détecter la formation du composé fluoré **194** à partir du triméthylammonium **199** (Tableau 16, entrées **1-4**). Cependant, dans le cas de l'ammonium borylé **200**, des traces de produits fluorés ont pu être détectées (Tableau 16, entrées **5-8**).

Ainsi, ces expériences de fluoration ont permis de montrer que les ammoniums borylés pourraient avoir un léger effet sur la réaction de fluoration. Cependant, l'écart observé avec les triméthylammoniums reste très faible et le groupe

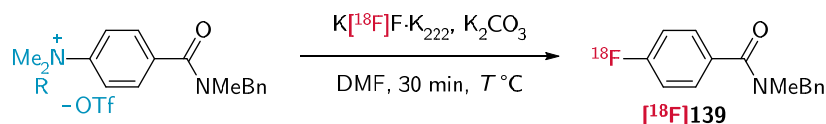
ammonium borylé ne permet probablement pas de réaliser la synthèse de noyaux aromatiques plus riches en électrons.

(2) Marquage des ammoniums borylés synthétisés au fluor 18

(a) Premiers résultats de radiofluoration

Afin de déterminer si les composés modèles étudiés possèdent le même comportement en chimie du fluor 18, des tests de radiofluoration ont été réalisés. Les composés **144** et **176** ont alors été chauffés à 80 °C, 130 °C et 150 °C pendant 30 min dans le DMF en présence de fluor 18 sous la forme du complexe $K[^{18}F]F \cdot K_{222}$ en présence de K_2CO_3 (cf. Tableau 17).

Tableau 17 – Radiofluoration des composés **144** et **176**



Entrée	Ammonium	T °C	RRC*(%) ^a
1		80	0
2		130	9
3		150	20

4		80	0
5		130	0
6		150	< 1

^aDéterminé par radio-CCM, * non isolé

Ainsi, le triméthylammonium **144** a permis la radiosynthèse du composé $[^{18}F]139$ à 130 °C et 150 °C avec des rendements radiochimiques respectifs de 9 % et 20 % (Tableau 17, entrée **1-3**). Contrairement aux résultats qui avaient été obtenus avec du fluor non radioactif, l'ammonium borylé **176** n'a pas permis d'obtenir le composé $[^{18}F]139$ radiomarqué. Ce résultat est très surprenant car les deux ammoniums testés avaient donné des résultats similaires avec le fluor 19.

Outre la quantité de fluorures disponibles, une différence notable entre les tests réalisés avec le fluor 19 et ceux réalisés en fluor 18 réside dans la préparation

du fluor. La fluoration des substrats **144** et **176** au fluor 19 présentée précédemment a été réalisée en présence de KF et de K₂₂₂. Or, dans le cas du fluor 18 le processus de préparation des [¹⁸F]fluorures par échange d'anions implique la présence de K₂CO₃ dans le milieu réactionnel. La sensibilité à cette base de l'ammonium borylé pourrait expliquer cette différence de réactivité. Pour vérifier cette hypothèse, la fluoration de l'ammonium borylé **176** a été à nouveau réalisée dans les mêmes conditions que lors de l'étude de sa fluoration par le fluor 19 mais en ajoutant 0,25 mg de K₂CO₃ au milieu réactionnel.

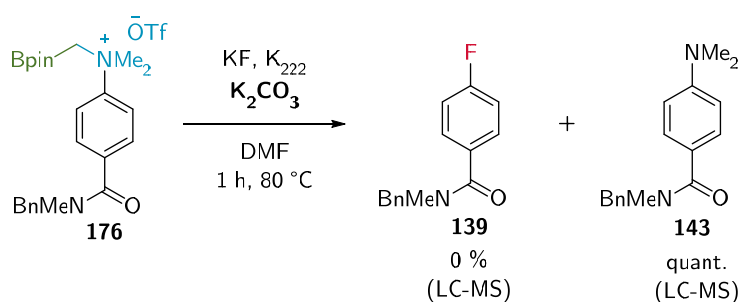


Figure 136 - Fluoration de l'ammonium borylé **176** en présence de K₂CO₃

Lors de cette réaction, aucun produit de fluoration n'a été observé. L'amine **143** a été formée quantitativement par dégradation de l'ammonium borylé **176**. En l'absence de K₂CO₃ le rendement de la réaction de fluoration était de 7 % à 1 h de réaction et a atteint 10 % en fin de réaction. Le carbonate semble donc avoir un impact négatif sur la fluoration aromatique de l'ammonium borylé **176**.

Cette information vient ainsi étayer l'hypothèse selon laquelle la présence du carbonate de potassium aurait un effet délétère sur le composé modèle **176**. Cependant, les méthodes généralement décrites pour la préparation de KF·K₂₂₂ et de TBAF nécessitent la plupart du temps l'utilisation de K₂CO₃ ou de TBAHCO₃ pour réaliser le conditionnement et l'élution des cartouches échangeuses d'anions.

(b) *Optimisation de l'élution de cartouche pour un milieu réactionnel*

sans carbonates

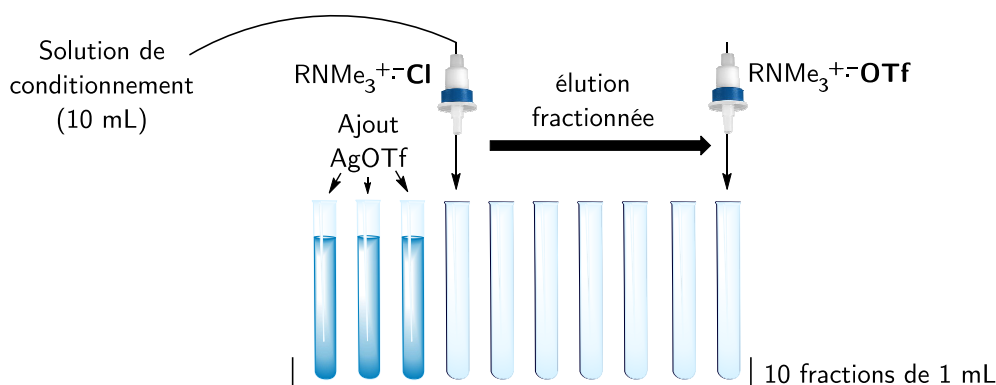
Une méthode alternative de formulation du fluor 18 a donc dû être envisagée afin d'éviter la présence de carbonates dans le milieu réactionnel. De tels procédés sont décrits dans la littérature. En particulier, dans le cas de la radiofluoruration assistée au cuivre des ester boroniques, certains groupes comme celui de Sanford et celui de Gouverneur décrivent le conditionnement des cartouches échangeuses d'anions à partir de solutions de KOTf.^{183,184} Cette méthode leur permet de limiter la présence de carbonates dans le milieu réactionnel, pouvant avoir un impact négatif sur la stabilité des ester boroniques. Cependant, le protocole de conditionnement en présence de KOTf décrit par le groupe de Sanford avait précédemment été reproduit au laboratoire dans le cadre d'autres études, notamment lors de radiofluoruration assistée au cuivre de composés aromatiques. Or, lors de ces expériences de radiomarquage, une quantité très importante de produit de chloration aromatique avait été observée. Les cartouches échangeuses d'anions étant vendues conditionnées par des ions chlorures, l'hypothèse a été émise que le protocole du groupe de Sanford ne permet pas le conditionnement total de la cartouche échangeuse d'anions utilisée avec l'ion triflate.

Pour cette raison, des tests qualitatifs de conditionnements de QMA ont été réalisés avec du triflate d'argent. En effet, le sel d'argent forme très rapidement un précipité en présence d'ion halogénures ou de carbonates permettant de détecter la présence de ces anions. Les tests réalisés ont consisté à éluer des QMA avec différentes solutions de conditionnement. Les éluats ont été collectés en fractions de 1 mL. Du triflate d'argent a alors été ajouté dans chacune de ces fractions afin de détecter la présence éventuelle d'anions.

¹⁸³ Mossine, A. V.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Miller, J. M.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5780–5783.

¹⁸⁴ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

Tableau 18 – Tests au triflate d'argent réalisés pour étudier le conditionnement de cartouches échangeuses d'anions



a) Solution de conditionnement : $\text{KOTf}_{\text{aq.}}$ 480 mM ($90 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), pH = 6										
Fractions (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Test AgOTf	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
b) Solution de conditionnement : $\text{TfOH}_{\text{aq.}}$ 10 mM, pH = 2										
Fractions (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tests AgOTf	++	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-
c) Solution de conditionnement : $\text{TfOH}_{\text{aq.}}$ 50 mM, pH = 1										
Fraction (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tests AgOTf	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Lors de la réalisation de ce test, le déplacement seulement partiel des chlorures présent initialement sur la cartouche a été observé (cf. Tableau 18a). Ainsi, dans les conditions décrites dans la littérature, une part d'ions chlorures est toujours présente dans la cartouche et se retrouve donc dans le milieu réactionnel, pouvant causer des réactions secondaires comme la chloration aromatique. Ainsi des tests ont été réalisés afin de mettre au point une méthode permettant de déplacer totalement des ions chlorures.

L'hypothèse a été émise qu'une diminution du pH de la solution d'éluion pourrait permettre de faciliter la mobilité des anions chlorures. Pour cette raison, des tests de conditionnement de cartouches échangeuses d'anions ont été réalisés avec des solutions aqueuses d'acide triflique à différentes concentrations. Lorsqu'une solution d'acide triflique à 10 mM est utilisée (pH = 2), les ions chlorures ont pu être entièrement déplacés après éluion de la cartouche avec 5 mL de cette solution (cf. Tableau 18b). En utilisant une solution plus concentrée à

50 mM, les ions chlorures ont été déplacés quantitativement dans la première fraction d'éluion (cf. Tableau 18c). Le pH semble donc effectivement avoir une influence sur le déplacement des anions.

Les cartouches conditionnées suivant cette dernière méthode ont ensuite été évaluées pour le piègeage de fluor 18. Cette procédure a permis la capture de > 99 % de l'activité déposée sur une cartouche puis l'éluion de 98 % des [¹⁸F]fluorures avec une solution de KOTf (5 mg) dans 0.5 mL d'eau. Ensuite, une solution de K₂₂₂ (12 mg) dans 1 mL d'acétonitrile a été ajoutée dans le réacteur avant évaporation. Cette méthode permet donc d'obtenir le complexe K[¹⁸F]F·K₂₂₂ en totale absence de base avec la seule présence d'ion triflate très peu nucléophile.

Une nouvelle tentative de radiofluoration du substrat **176** a été réalisée à partir du complexe K[¹⁸F]F·K₂₂₂ préparé suivant cette méthode de conditionnement des cartouches échangeuse d'anion, en absence de carbonate de potassium.

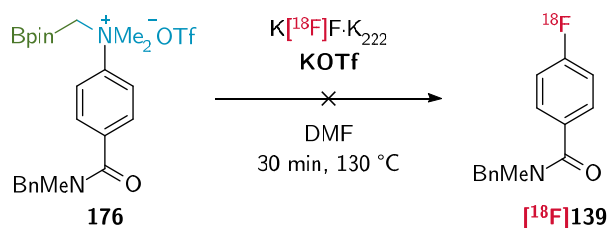
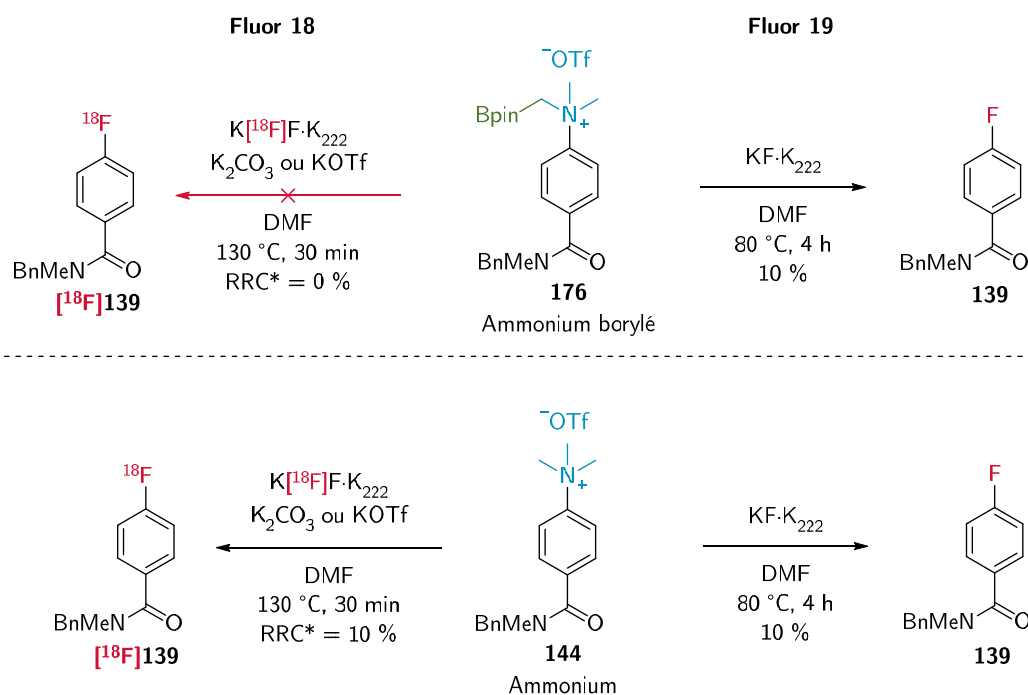


Figure 137 –Radiofluoration de l'ammonium borylé **176** en présence de triflate de potassium

Cependant, l'utilisation d'une source de [¹⁸F]fluorures exempte de base n'a pas non plus permis d'observer l'obtention du composé [¹⁸F]**139** mais seulement la dégradation de l'ammonium borylé en diéthylamine **143** correspondante. La présence de sels de carbonate ne semble donc pas suffisante pour expliquer la différence de réactivité de l'ammonium borylé **176** entre les réactions réalisées avec du fluor 19 et celles avec du fluor 18. Finalement, le modèle d'ammonium borylé synthétisé n'a ainsi pas permis de mettre en évidence la possibilité de réaliser une substitution nucléophile concertée (cf. Figure 138).



*Figure 138 – Bilan comparatif des fluorations des deux composés ammonium **144** et ammonium borylé **176** à partir de fluor 18 et de fluor 19*

Considérant les résultats de fluoration obtenus précédemment, une hypothèse a été émise concernant la réactivité de ce motif qui pourrait expliquer la différence de réactivité entre les fluorations au fluor 19 et fluor 18. Lorsqu'une très faible quantité de fluorures est impliquée, comme lors d'une réaction de radiofluoruration, il est possible que l'ammonium borane capture une majeure partie des fluorures présents dans le milieu. Le fluorure serait alors séquestré par le précurseur borylé où par un produit secondaire issu de la dégradation du précurseur, inhibant alors la réaction. Ce phénomène ne serait ainsi pas rencontré lors des fluorations non radioactives où un large excès de fluor a été utilisé, expliquant ainsi les résultats similaires observés pour la fluoration au fluor 19 des ammoniums **144** et **176**.

II. Développement d'une stratégie de capture des [¹⁸F]fluorures par des ammoniums borylés

Depuis l'essor de la production de fluor 18 à partir d'eau enrichie en oxygène 18 par la réaction $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (cf. Chapitre I), l'activation des anions [¹⁸F]fluorures produits est une problématique centrale des radiomarquages au

fluor 18. Dans la majorité des cas décrits dans la littérature (cf. Chapitre II), le fluor 18 est essentiellement rendu plus réactif en le préparant sous une forme déshydratée en présence d'un agent de transfert de phase tel qu'un éther couronne, un cryptand ou en présence d'un ammonium quaternaire permettant de solubiliser l'anion fluorure en milieu organique. En revanche, ce type de procédure nécessite du temps pendant lequel le fluor 18 continue de décroître. De plus, l'évaporation complète de la solution de fluorures tend à favoriser l'adsorption du fluor 18 sur les parois du réacteur pouvant entraîner la perte d'une partie de l'activité.

Pour ces raisons, des approches alternatives ont été proposées dans la littérature. Notamment, Perrio *et al.* ont rapporté une méthode mettant à profit l'affinité bore-fluor, réalisant une réaction de fluoration aromatique en s'affranchissant de l'usage d'une évaporation azéotropique (cf. Chapitre III). Néanmoins, cette méthode nécessite pour l'éluat du fluor 18 l'usage d'une solution de TBACN dont la concentration dans l'éluat est difficilement contrôlable. Or, l'anion cyanure peut potentiellement se comporter comme un nucléophile, interférant avec la réaction de radiofluoration.

L'objectif des travaux présentés ici est d'évaluer des approches alternatives permettant de s'affranchir de l'usage de l'évaporation azéotropique en exploitant l'affinité bore-fluor sans introduire de nucléophile interférant.

1. Extraction liquide-liquide des [¹⁸F]fluorures par des ammoniums borylés

La première approche étudiée ici est inspirée de la méthode publiée par le groupe de Gabbaï impliquant des sulfoniums boranes afin de réaliser le transfert d'anions fluorures non radioactifs vers une phase organique où ils sont libérés par déméthylation du motif sulfonium pour être impliqués dans une réaction de S_NAr (cf. Chapitre III).¹⁸⁵ Dans le cadre des présents travaux, les agents de capture du fluor étudiés sont des ammoniums boranes. Pour que cette approche de transfert

¹⁸⁵ Zhao, H.; Gabbaï, F. P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1444–1446.

de phase soit possible dans le cas de la radiofluoration, l'ammonium borane doit présenter une affinité suffisante pour le fluor pour permettre sa déshydratation et son extraction vers une phase organique. Néanmoins, l'agent de transfert de phase (ATP) doit permettre de remobiliser le $[^{18}\text{F}]$ fluorure transféré dans une réaction de fluoration.

Trois ammoniums borylés ont été synthétisés et évalués comme agents de transfert de phase (cf. Figure 139). Parmi les trois composés sélectionnés, le premier est le l'ammonium borane **100** décrit par le groupe de Gabbaï comme capable de former un adduit avec les fluorures aqueux. Les deux autres agents de transfert de phase considérés sont l'ammonium borylé **176** décrit précédemment et l'ammonium borylé **201**. Ce dernier a été choisi comme analogue borylé du tétraméthylammonium qui est cation largement utilisé pour la préparation de sels de $[^{18}\text{F}]$ fluorures pour les réactions de radiofluoration.

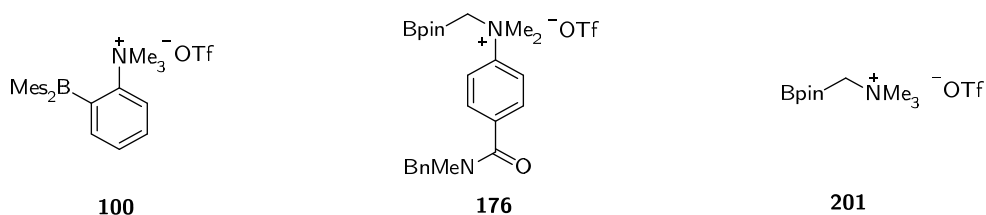


Figure 139 – Modèles d'ammoniums borylés synthétisés

La synthèse du composé **100** a été réalisée selon la procédure décrite par le groupe de Gabbaï à partir de la 2-bromo-*N,N*-dimethylaniline **202** (cf. Figure 140a). La première étape de cette synthèse consiste à former l'organolithien par échange halogène-métal entre le brome et le *n*-BuLi puis à introduire le bore par transmetallation puis ajout de fluorure de dimesitylborane. La formation du composé intermédiaire **203** peut être observée par apparition d'une forte fluorescence verte accompagnée d'une coloration jaune intense. L'ammonium **100** est finalement formé par méthylation de la fonction diméthylamine par le triflate de méthyle. Le composé **201** a quant à lui été obtenu en une seule étape par alkylation de la triméthylamine **204** par **175** en présence de triflate d'argent (cf. Figure

140b). La simplicité de la synthèse du composé **201** en fait un candidat particulièrement intéressant comme agent de transfert de phase.

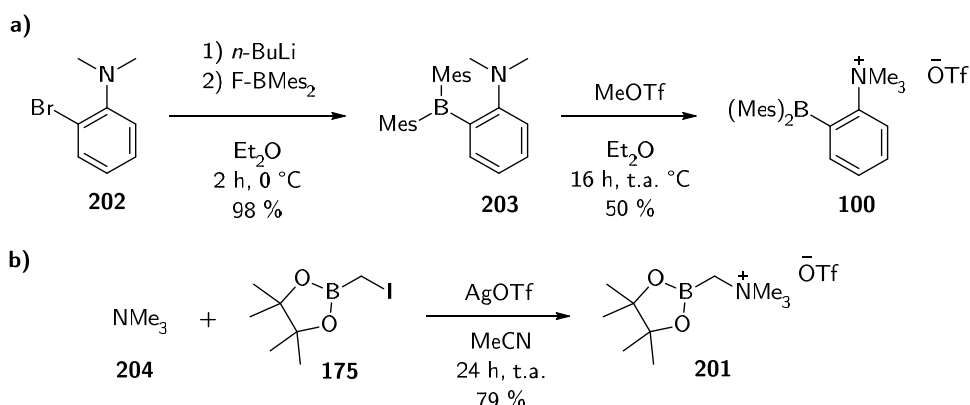


Figure 140 – Synthèse des composés borylés **100** et **201**

Les propriétés d'agent de transfert de phase ont tout d'abord été évaluées avec le composé **100** décrit par le groupe de Gabbai pour son affinité notable pour les ions fluorures. Pour cela, un mélange d'eau contenant des [^{18}F]fluorures, le composé **100** et un solvant organique a été agité vigoureusement, puis après décantation un échantillon du surnageant a été prélevé afin de vérifier la présence d'activité transférée en phase organique (cf. Figure 141).

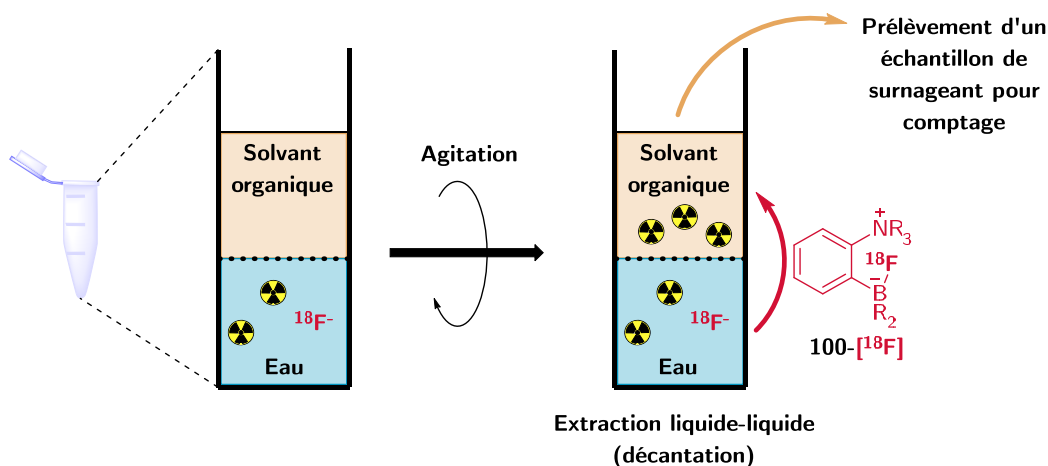


Figure 141 – Extraction liquide-liquide des anions [^{18}F]fluorures

Ces opérations ont permis d'extraire une proportion de l'activité qui s'est avérée faible, ne dépassant pas les 5 % de l'activité totale. Malgré cela, cette valeur est significative puisqu'en l'absence du composé **100** le prélèvement de la

phase organique du contrôle négatif ne contenait pas de radioactivité. Cette expérience ayant validé la possibilité de réaliser l'extraction liquide-liquide des $[^{18}\text{F}]$ fluorures, des tests d'extraction ont été réalisés avec différents solvants afin d'évaluer l'influence de ce paramètre sur le taux d'extraction (cf. Figure 142).

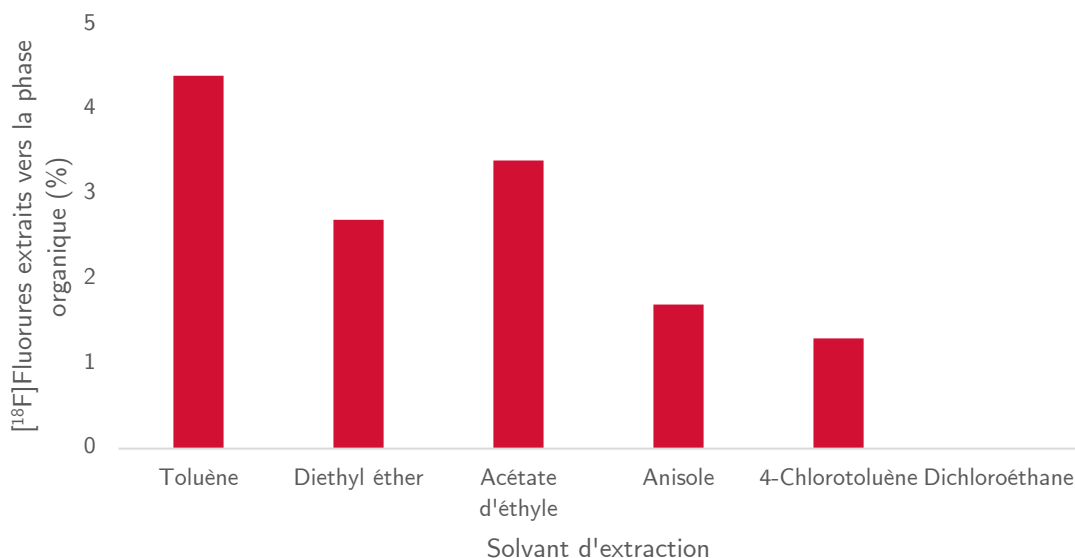


Figure 142 – Taux d'extraction liquide-liquide des $[^{18}\text{F}]$ fluorures par le composé **100** en fonction du solvant organique d'extraction

Les rendements d'extraction sont variables et compris entre 0 % et 5 %. De plus, l'ajout d'une proportion de DMSO a permis de mettre en évidence une augmentation du taux de fluorures extraits. Ainsi, le facteur limitant de l'extraction liquide-liquide semble être la faible solubilité de l'adduit **100- $[^{18}\text{F}]$** dans les milieux organiques.

Plusieurs composés ont ensuite été comparés comme agents de transfert suivant ce même protocole dans l'acétate d'éthyle. En plus des trois composés préparés, deux dérivés contrôles ont été testés : le triméthylammonium **144**, pour contrôler la nécessité de l'atome de bore, ainsi que l'ester boronique **205** afin de vérifier si la présence d'une fonction borylée était suffisante pour réaliser l'extraction des $[^{18}\text{F}]$ fluorures (cf. Figure 143). Afin de vérifier si le transfert de phase est bien spécifique des anions fluorures, les extractions ont également été réalisées à partir de solutions aqueuses de fluor 18 saturées avec du chlorure de sodium.

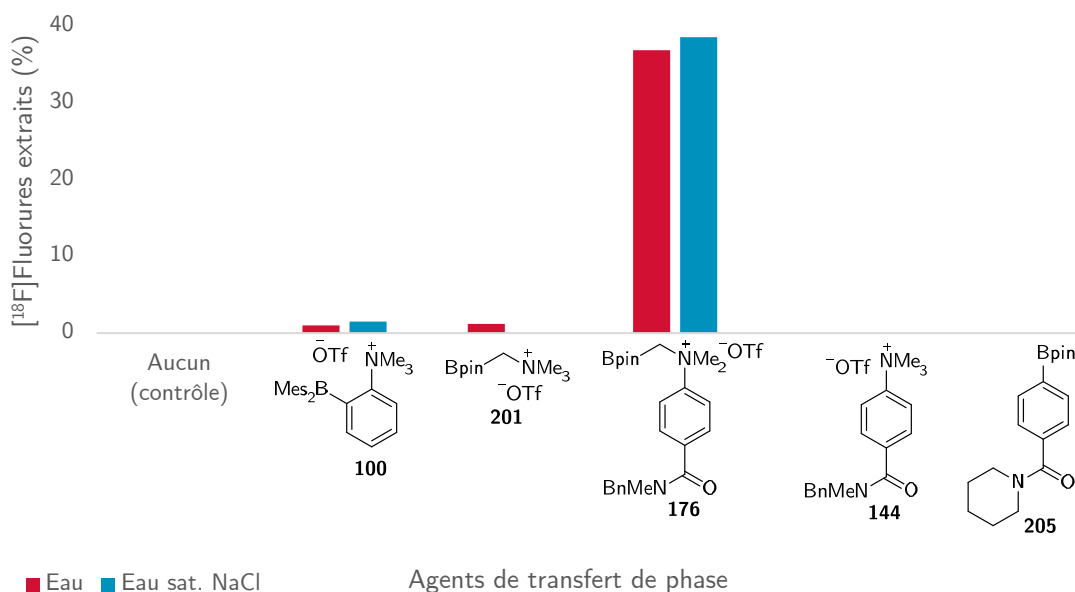


Figure 143 – Rendements d'extraction des $[^{18}\text{F}]$ fluorures selon l'agent de transfert utilisé depuis une solution aqueuse et depuis une solution aqueuse saturée par NaCl

Conformément aux observations rapportées dans la littérature (cf. Chapitre III), la présence conjointe de l'ammonium et du bore est nécessaire pour la capture des fluorures aqueux. Étonnamment, l'ammonium borylé **176** a montré une capacité à transférer l'activité très largement supérieure à celle de l'ammonium borane **100** décrit par le groupe de Gabbaï avec presque 37 % de l'activité transférée par le composé **176** (cf. Figure 143). Cette dernière observation permet de confirmer la forte affinité du composé **176** pour les anions fluorures. Considérant la faible solubilité observée des deux composés **100** et **201** dans les solvants organiques comme l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane, la différence du taux de transfert de l'activité pourrait être due à une différence de solubilité de l'adduit bore-fluor formé ou de l'agent de transfert de phase.

Dans le cas des extractions des $[^{18}\text{F}]$ fluorures de solutions saturées en ions chlorure, aucune différence significative des taux de transfert n'a été mesurée. Le processus d'extraction semble donc bien spécifique des fluorures. La spécificité de l'affinité pour les anions fluorures de structures correspondantes à l'ammonium borylé **176** n'avait alors pas été montrée. Cette caractéristique est particulièrement intéressante car l'agent de transfert de phase peut alors jouer le rôle de

transporteur spécifique, limitant les réactions parasites liées à la présence d'éventuelles impuretés.

Le composé **176** a montré une bonne spécificité pour les ions fluorures et a permis les meilleurs taux de transferts. Cependant, même si cette approche semble prometteuse, moins de la moitié des $[^{18}\text{F}]$ fluorures sont transférés en phase organique. Afin de vérifier si ce taux pouvait être amélioré, des extractions ont été réalisées avec une quantité variable d'agent de transfert de phase (cf. Figure 144).

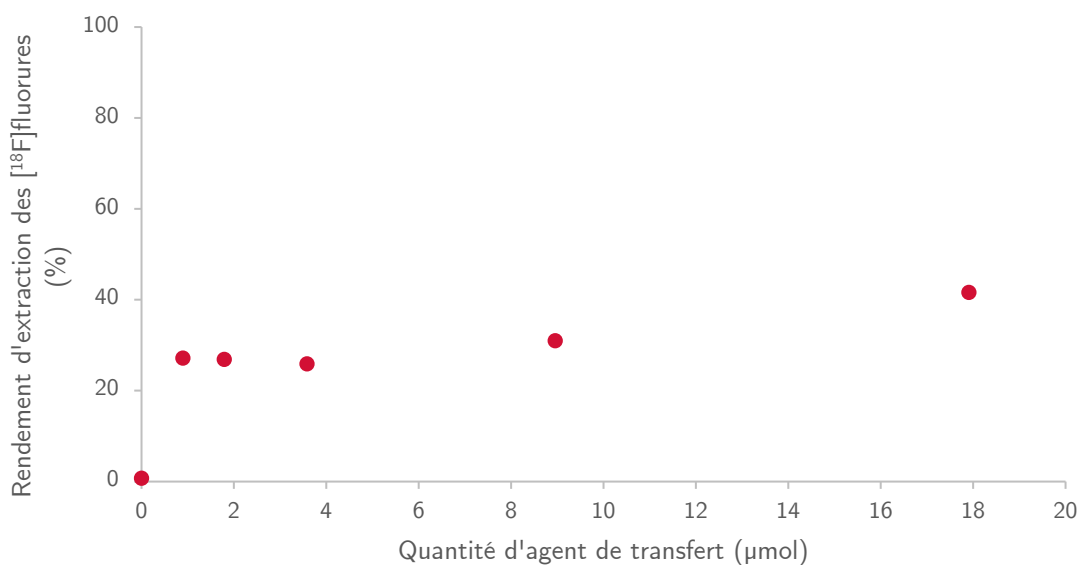


Figure 144 - Influence de la quantité de composé **176** sur le rendement de l'extraction des $[^{18}\text{F}]$ fluorures

D'après les résultats obtenus, une quantité plus importante de composé permet d'obtenir un taux de fluor 18 en phase organique plus important. Néanmoins, cette augmentation n'est pas linéaire et n'a pas permis d'extraire plus de 42 % de $[^{18}\text{F}]$ fluorures. Cette limitation n'a pas été pleinement expliquée. En effet, si seule la solubilité de l'adduit dans le solvant organique choisi en était la cause, l'augmentation de la quantité de composé n'aurait pas permis une augmentation du taux de transfert. De plus, lorsqu'une aliquote de la phase organique contenant l'adduit fluoré est mis en présence d'eau non radioactive, aucun retour de radioactivité n'a été observé vers la phase aqueuse. Le processus ne semble donc pas suivre un phénomène équilibré et réversible. Or, pour que cette méthode puisse être applicable, les $[^{18}\text{F}]$ fluorures doivent pouvoir être remobilisés. La formation

d'un adduit bore-fluor et sa stabilité ont été confirmées à nouveau par radio-CCM. Un échantillon de la phase organique a été déposé sur une plaque chromatographique d'alumine neutre qui a été éluée dans l'acétate d'éthyle (cf. Figure 145a).

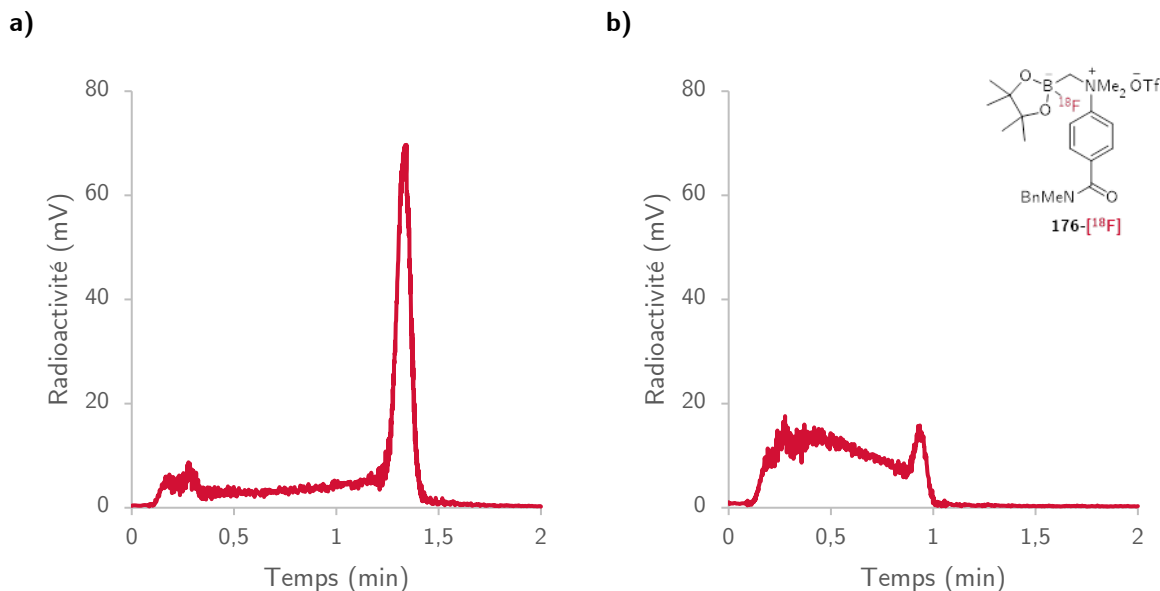


Figure 145 – Chromatogrammes de radio-CCM d'une phase organique d'extraction de $[^{18}\text{F}]$ fluorures éluées dans l'acétate d'éthyle **a)** sur plaque d'alumine neutre **b)** sur plaque de silice

Cette expérience a permis de mettre en évidence l'existence d'un composé radiofluoré capable de migrer sur l'alumine, contrairement aux fluorures libres. La même expérience a été réalisée avec une plaque chromatographique de silice, possédant un pouvoir rétenteur plus important (cf. Figure 145b). Ce second test montre qu'un composé radioactif, migre sur la phase stationnaire mais avec un relargage progressif du fluor 18. Dans l'hypothèse où le produit radioactif observé est l'adduit **176- $[^{18}\text{F}]$** , cette observation dénote une stabilité limitée pouvant permettre une potentielle remobilisation du fluor 18 afin de l'engager dans une réaction de radiofluoration.

Pour vérifier cette possibilité de réaliser des réactions de radiofluoration par transfert de phase, deux composés modèles principaux ont été sélectionnés (cf. Figure 146). Le premier est la triméthylpyridinium **206**. Ce composé a été identifié comme un modèle de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ d'une fonction triméthylammonium, décrit et synthétisé au sein du laboratoire par Richard *et al.* comme étant très réactif vis-

à-vis de la radiofluorination aromatique.¹⁸⁶ Le second composé modèle sélectionné est l'estér boronique **205**. Ce composé est un précurseur de radiofluorination aromatique décrit avec de très bonnes conversions dans le cadre de marquage en présence de cuivre.¹⁸⁷

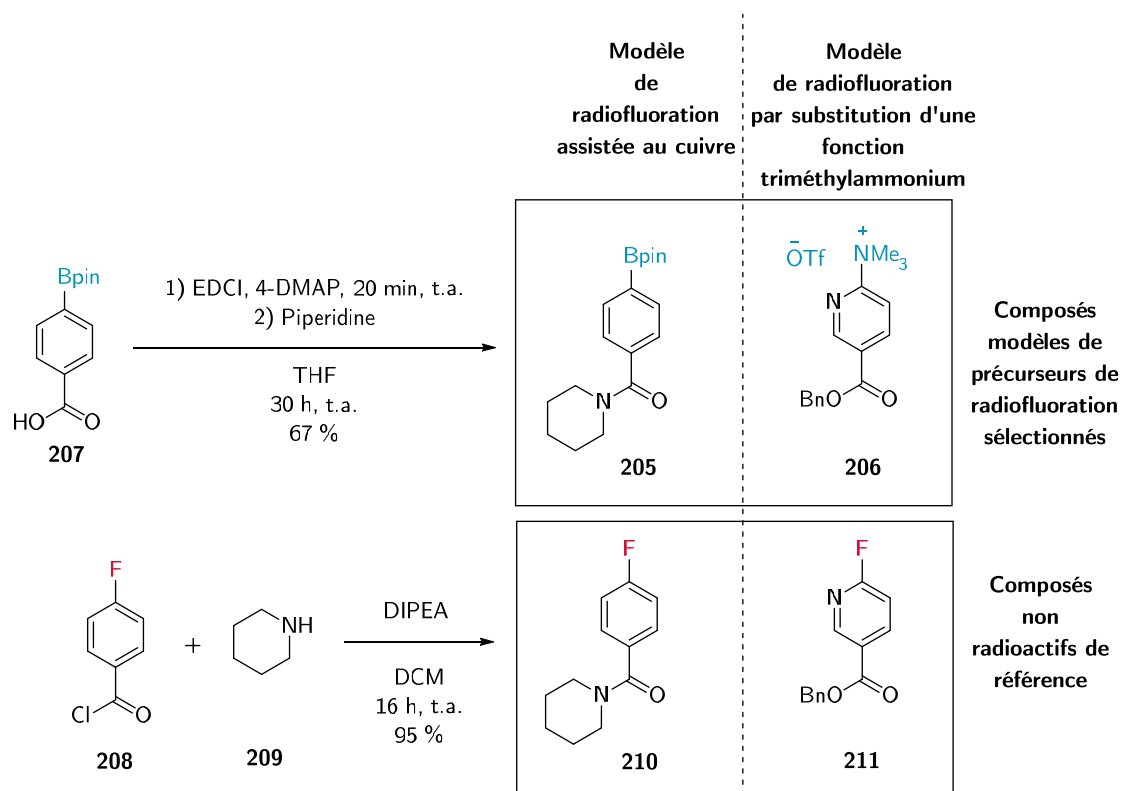


Figure 146 – Composés modèles de radiofluorination par substitution nucléophile aromatique en présence de cuivre des esters boroniques (**205**) et de fluorodénitration aromatique (**206**)

Les deux composés sélectionnés **205** et **206** ont été impliqués dans une réaction de marquage avec des ions [¹⁸F]fluorures issus d'une extraction telle que précédemment décrite (cf. Figure 147).

¹⁸⁶ Richard, M.; Specklin, S.; Roche, M.; Hinnen, F.; Kuhnast, B. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (16), 2507–2510.

¹⁸⁷ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (24), 8267–8276.

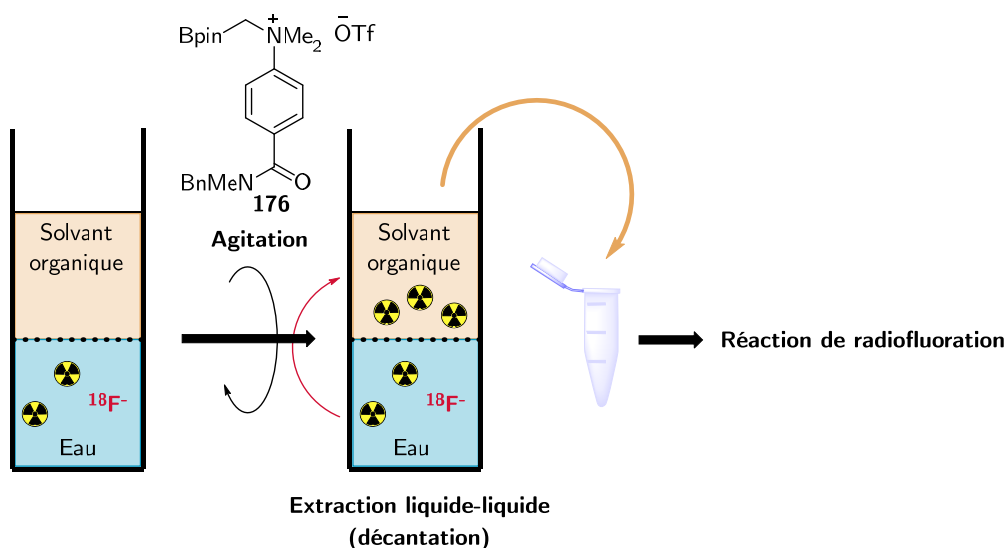


Figure 147 – Réaction de radiofluoruration à partir d'une source de ^{18}F fluorures préparée par extraction liquide-liquide

Dans un premier temps, du fluor 18 extrait dans l'acétate d'éthyle par le composé **176** a été ajouté à une solution de pyridinammonium **206** dans le DMSO. Le milieu réactionnel résultant a été chauffé à 110 °C pendant 30 min (cf. Figure 148).

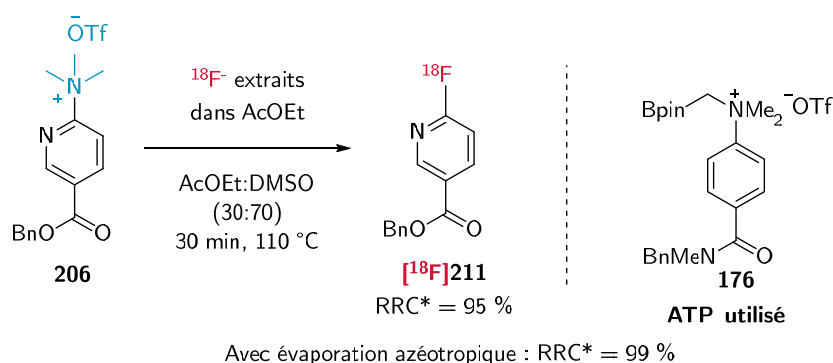


Figure 148 – Radiofluoruration de la pyridine **206** à partir d'une source de fluor 18 issue d'une extraction liquide-liquide

Ces conditions de radiofluoruration ont permis d'observer la formation de la ^{18}F fluoropyridine [^{18}F]**211** avec un rendement radiochimique non isolé de 95 %. Ce résultat est proche du rendement de 99 % obtenu dans le DMSO à 110 °C à partir de ^{18}F fluorures préparés par évaporation azéotrope. Dans un second temps, du fluor 18 extrait dans l'acétate d'éthyle par le composé **176** a été ajouté à une solution de l'ester boronique **205** et de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ en solution dans le DMI. Le milieu réactionnel résultant a été chauffé à 150 °C pendant 15 min.

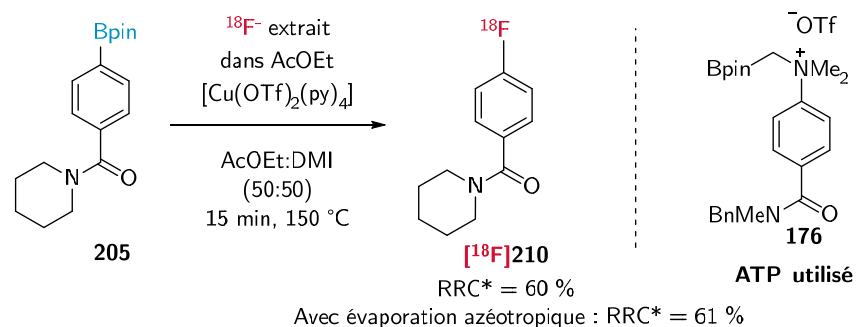


Figure 149 – Radiofluorination du composé **205** par assistance au cuivre à partir d'une source de fluor 18 issue d'une extraction liquide-liquide

De la même manière, le composé **205** a été radiomarqué en présence de cuivre avec un rendement radiochimique non isolé de 60 %. À nouveau, le rendement obtenu est similaire au RRC* = 61 % obtenu à partir de fluor 18 préparé par évaporation azéotrope.

Dans les deux cas, les conversions observées sont très proches de celles obtenues à partir de sources de fluor issues d'une évaporation azéotrope indiquant que cette approche pourrait s'avérer être applicable à la synthèse de radiotraceurs. Le composé **176** permet donc de réaliser des réactions de radiofluorination de différentes natures par transfert de phase du fluor 18 contenu dans l'eau provenant directement de la cible d'un cyclotron sans formulation préalable des [^{18}F]fluorures. Cependant, cette méthode n'est pas compatible en l'état avec les automates de synthèse car l'automatisation de la séparation des phases est complexe à mettre en œuvre et n'est pas implémenté en routine. La suite de ces travaux est consacrée à la mise en place d'un processus de synthèse par capture des [^{18}F]fluorures qui soit automatisable.

La première approche mise en œuvre a été de chercher à réaliser la réaction de radiofluorination assistée au cuivre dans un milieu hétérogène biphasique vigoureusement agité. Les premiers essais se sont avérés infructueux. Toutefois, un examen visuel des milieux réactionnels a clairement montré qu'une très large majorité du complexe de cuivre est restée en phase aqueuse car seule celle-ci présentait une coloration bleu caractéristique de Cu^{II} . Notant que l'acétylacétonate de

cuivre(II) se répartit favorablement dans les phases organiques, une petite quantité d'acétylacetone a permis de réaliser le transfert du cuivre vers la phase organique.

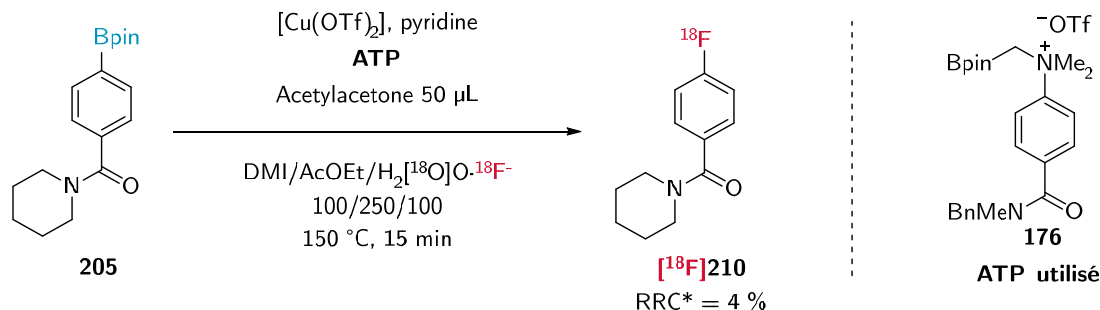


Figure 150 – Réaction de radiofluorination aromatique assistée au cuivre de l'ester boronique **205** en milieu hétérogène

Ces conditions ont cependant conduit à une conversion radiochimique de seulement 4 % à partir de fluor 18 aqueux, trop faible pour permettre la production de radiotraceurs (cf. Figure 150).

Une seconde approche a consisté à utiliser des surfactants dans le but de former des micelles pour que la réaction puisse avoir lieu dans un système monophasique homogène. Le surfactant sélectionné est le TPGS-750-M.¹⁸⁸ Ce composé est biosourcé et mis au point par le groupe de Lipschutz. Les auteurs ont décrit le TPGS-750-M comme permettant de réaliser des réactions de couplage par catalyse métallique en milieux aqueux,¹⁸⁹ mais aussi des réactions de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.¹⁹⁰ D'après les auteurs, l'usage de ce surfactant permet également de réaliser des réactions dans des conditions plus douces, en particulier en termes de température grâce à un effet de catalyse micellaire, les réactions ayant lieu dans un volume plus restreint au sein ou à la surface des micelles formées.

¹⁸⁸ Cortes-Clerget, M.; Akporji, N.; Zhou, J.; Gao, F.; Guo, P.; Parmentier, M.; Gallou, F.; Berthon, J.-Y.; Lipschutz, B. H. *Nat Commun* **2019**, *10* (1), 2169.

¹⁸⁹ Lipschutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4379–4391.

¹⁹⁰ Isley, N. A.; Linstadt, R. T. H.; Kelly, S. M.; Gallou, F.; Lipschutz, B. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4734–4737.

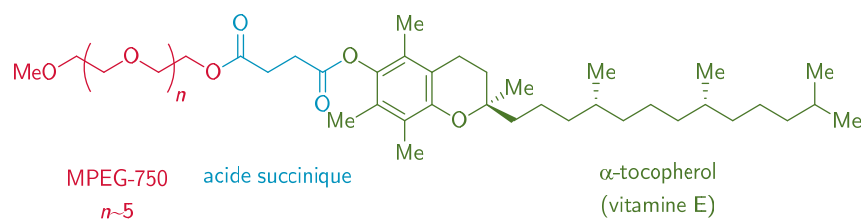
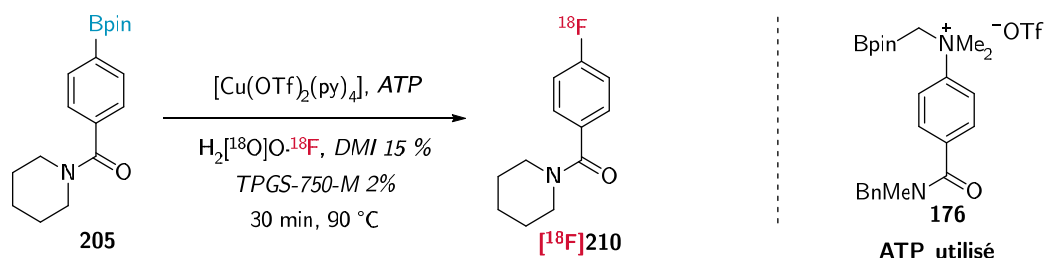


Figure 151 – Structure du TPGS-750-M

Plusieurs tests de radiofluoruration du composé **205** à partir de fluor 18 aqueux par catalyse micellaire ont été réalisés avec le TPGS-750-M et l'ATP **176** avec du DMI comme co-solvant (cf. Tableau 19).

Tableau 19 – Radiofluoruration aromatique assistée au cuivre de l'ester boronique **205** par catalyse micellaire



Entrée	TPGS-750-M	ATP	DMI	RRC* (%) ^a
1	+	-	-	0
2	+	-	+	5
3	+	+	-	0
4	+	+	+	0

^aNon isolé, déterminé par radio-CCM

De manière surprenante, dans le seul cas où une conversion radiochimique a pu être observée, aucun ATP n'était présent dans le milieu réactionnel (cf. Tableau 19, entrée 2). Cependant le rendement radiochimique obtenu est très faible. Ces conditions ne peuvent pas être appliquées en l'état à la production d'un radiotraceur.

2. Extraction en phase solide des $[^{18}\text{F}]$ fluorures par des ammoniums borylés

Au-delà des améliorations envisageables pour ces deux approches de radiofluoruration à partir de $[^{18}\text{F}]$ fluorures aqueux sans aucun traitement préalable, une

troisième approche a été envisagée, inspirée des travaux de Perrio *et al.* (cf. Chapitre III). Considérant que les travaux présentés précédemment dans ce chapitre ont montré que les anions fluorures de l'adduit **176**-[¹⁸F] peuvent être impliqués dans des réactions de radiofluoration, un ammonium borane peut alors être déposé sur la phase stationnaire d'une cartouche SPE afin de constituer une phase spécifique des fluorures. Cela revient à remplacer l'extraction liquide-liquide développée par une extraction liquide-solide en remplaçant la phase d'acétate d'éthyle par une phase solide. Le fluor 18 peut alors y être fixé en faisant passer l'eau enrichie contenant du fluor 18 à travers la cartouche. À la différence de la méthode rapportée par Perrio *et al.*, la méthode envisagée consiste à éluer l'adduit ammonium-borane/fluor 18 grâce à un solvant polaire tel qu'un alcool, du DMSO, de l'acétonitrile ou du DMF sans avoir recours au sel de TBACN comme source d'anions compétiteurs (cf. Figure 152).

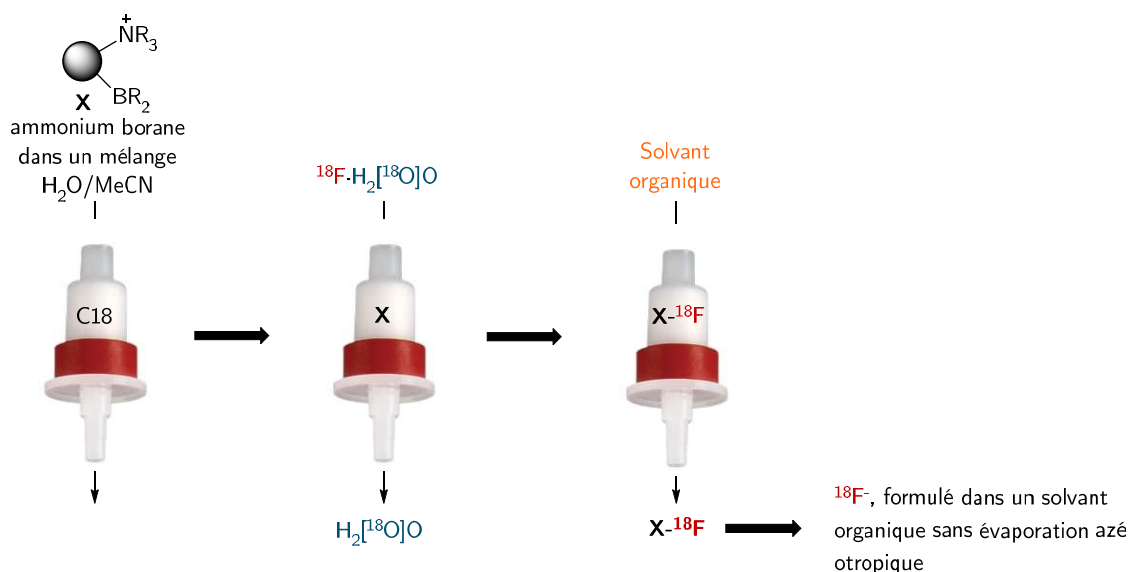


Figure 152 – Principe du conditionnement des [¹⁸F]fluorures via une procédure de capture-élution utilisant un ammonium boré X générique

Dans un premier temps, les trois composés ammonium-bore **100**, **176** et **201** (cf. Figure 139) étudiés précédemment ont été évalués comme agents de capture de fluorures (cf. Figure 153). Ces composés ont été déposés sur des cartouches d'extraction liquide-solide (SPE) contenant de la silice greffée C18, contenant 360 mg de phase stationnaire. Pour charger la phase stationnaire, 2 mL

d'un mélange H₂O/MeCN (99:1) contenant 5 mg d'ammoniums borylés a été éluée à travers les cartouches. Ces dernières, une fois conditionnées avec les ammoniums borylés, ont permis de fixer, selon le composé, entre 74 % et 98 % des [¹⁸F]fluorures de solutions contenant environ 37 MBq (1 mCi) dans 2 mL d'eau. Les cartouches utilisées ont été rincées avec 2 mL d'eau afin de retirer les éventuels fluorures non-spécifiquement capturés. Le composé **201** a présenté le moins bon taux de capture des fluorures en comparaisons des agents **100** et **176** fixant presque quantitativement l'activité. Une cartouche n'ayant pas été chargée par un ammonium-borane ne retient que 6 % de la radioactivité, probablement en grande partie à cause de gouttelettes restant piégée dans les frittés et les connecteurs Luers. L'activité a alors été éluée en faisant passer des portions successives de DMSO d'un volume de 1 mL. Pour les trois composés étudiés, le passage de 1 mL de DMSO a permis d'éluier de 21 % à 24 % de la radioactivité capturée. Lorsque les cartouches ont été éluée de nouveau avec 1 mL de DMSO, celle conditionnée avec le composé **100** décrit par le groupe de Gabbaï a permis de récupérer une plus grande quantité d'activité avec un taux d'éluion cumulé de 50 %. Deux autres éluions successives ont permis de récupérer au total 80 % de l'activité de départ pour un volume total de DMSO de 4 mL (cf. Figure 153).

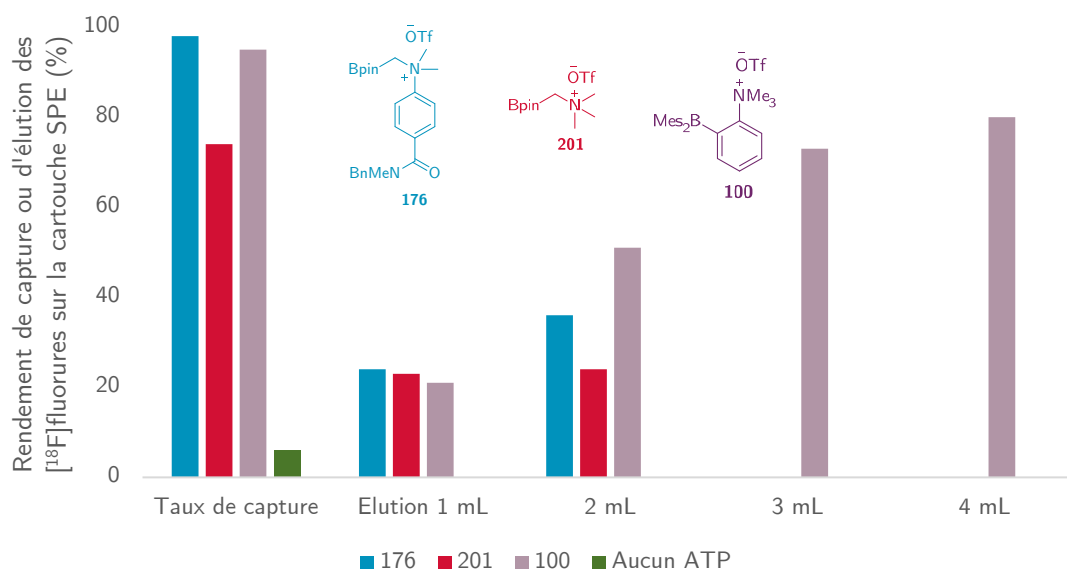


Figure 153 – Taux de capture sur C18 des [¹⁸F]fluorures par les composés **100**, **176** et **201** et rendement de l'éluion de l'activité en fonction du volume de DMSO utilisé pour l'éluion

Cette approche a donc permis de capturer des anions $[^{18}\text{F}]$ fluorures en solution aqueuse sur une phase stationnaire de silice greffée avec des chaînes de C18 puis d'éluer une partie de cette activité dans un solvant organique sans employer de sels comme le TBACN. Néanmoins l'élution de l'adduit **100**- $[^{18}\text{F}]$ peut encore être améliorée afin de récupérer une plus grande proportion de l'activité initiale et de réduire le volume final de la solution de radiofluoration. Dans cette optique, plusieurs paramètres pouvant influencer les taux de fixation et d'élution de l'activité ont été étudiés. Parmi les paramètres envisageables, l'influence de la quantité d'agent de capture, de la quantité de phase stationnaire, de la nature de cette dernière et la force éluante du solvant utilisé ont été explorés.

Des expériences de capture et d'élution de fluorure ont été réalisées avec respectivement 0 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg de composé **100** déposé sur des cartouches contenant 360 mg de phase stationnaire de type de C18. Les résultats obtenus ont permis de montrer que l'affinité pour les anions $[^{18}\text{F}]$ fluorures du composé **100** est suffisante pour permettre une capture quantitative de l'activité avec moins de 5 mg d'agent de transfert de phase déposé sur la phase stationnaire (cf. Figure 154).

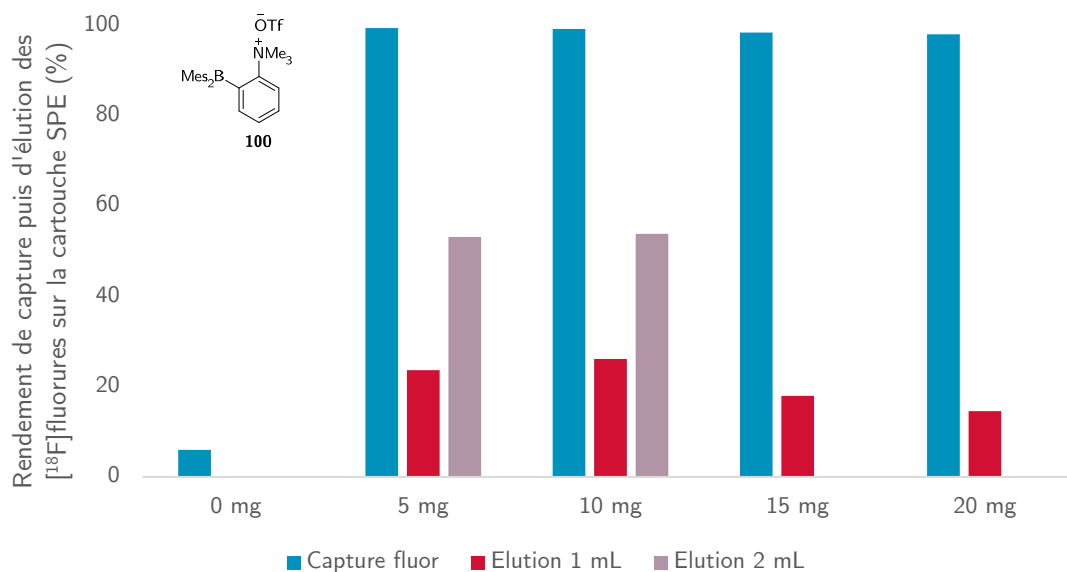


Figure 154 – Rendement d'élution des $[^{18}\text{F}]$ fluorures en fonction de la quantité d'ammonium borane **100** déposé sur la phase stationnaire

La capture de l'activité est quantitative. Néanmoins, son élution est problématique puisque seulement environ 20 % de l'activité est éluee dans 1 mL de DMSO. Dans le but d'améliorer le taux de récupération du fluor 18, des essais ont été réalisés en remplissant des cartouches avec des quantités de phase stationnaire plus faibles, à savoir 50 mg et 100 mg de phase de type C18. Les résultats obtenus tendent à montrer qu'une quantité plus faible de phase stationnaire permet avec 1 mL de DMSO d'éluer une plus grande quantité d'activité avec près de 84 % d'activité récupérée pour une cartouche de 100 mg (cf. Figure 155). Cependant, pour une raison non identifiée une quantité de phase stationnaire plus faible constituée de 50 mg de silice greffée n'a permis de récupérer que 40 % de l'activité après élution.

Une quantité de silice greffée plus faible permet donc une élution facilitée de l'activité. Afin de limiter les problèmes de reproductibilité, en particulier liés au conditionnement de la phase stationnaire, des cartouches commerciales pré-remplies avec 130 mg de silice greffée de type C18 ont été sélectionnées pour la suite de la mise au point de cette méthode.

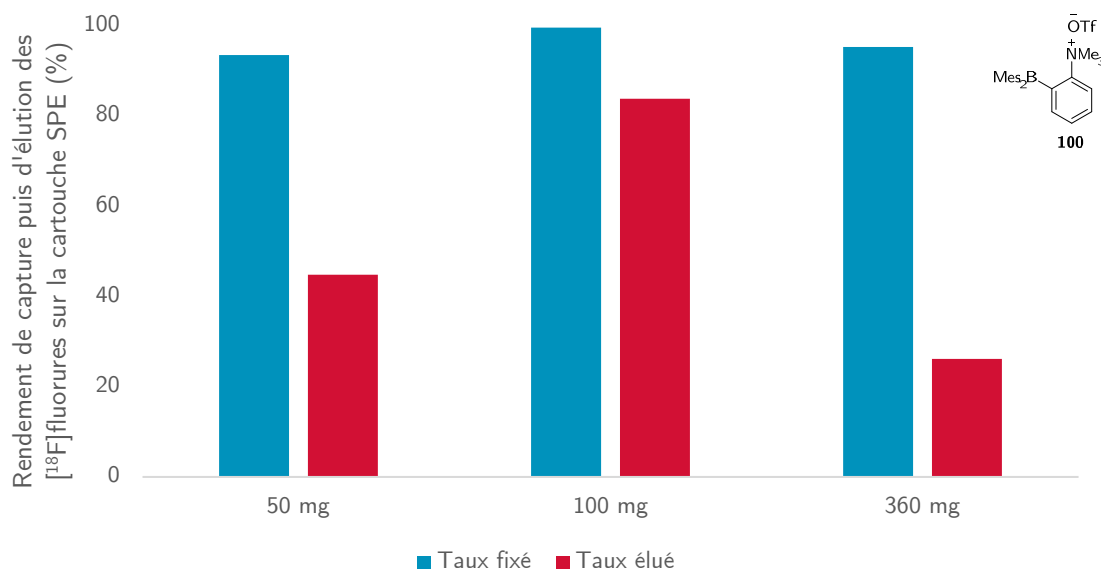


Figure 155 – Influence de la quantité de phase stationnaire sur la capture et l'élution des $[^{18}\text{F}]$ fluorures par le composé **100** sur C18

Pour déterminer quels solvants peuvent être utilisés pour éluer les [^{18}F]fluorures capturés, des mesures de rendements d'élutions ont été réalisées avec une gamme de solvants en utilisant 1 mL puis 2 mL de solvant (cf. Figure 156). Les résultats obtenus montrent qu'en utilisant 2 mL de solvant, cette méthode permet de capturer puis d'éluer au moins 80 % du fluor 18 reçu du cyclotron avec une relative liberté sur le choix du solvant utilisé pour la réaction.

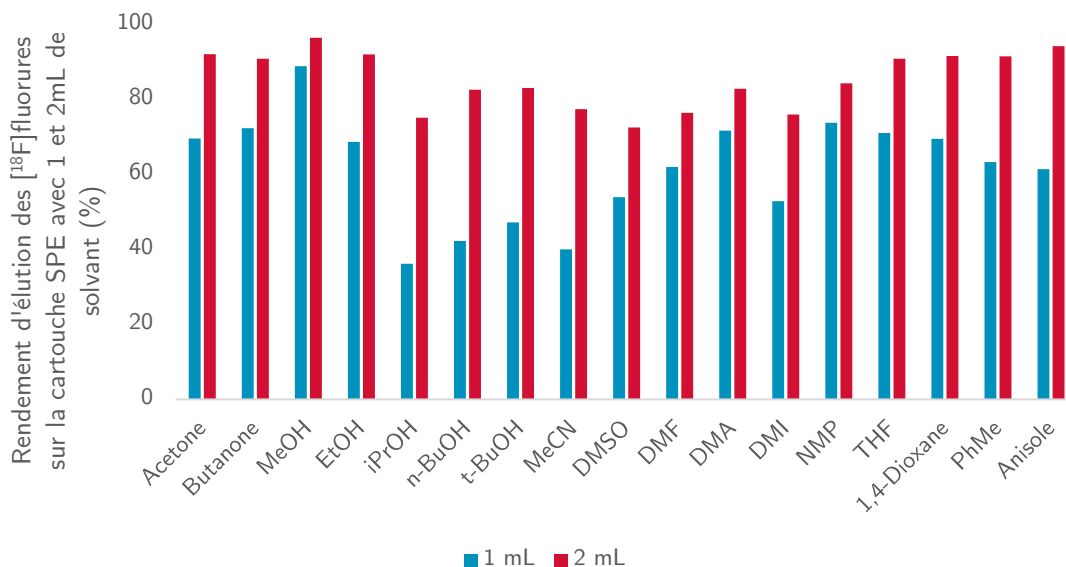


Figure 156 – Rendement d'élution des [^{18}F]fluorures capturés par **100** sur la cartouche SPE avec 1 mL et 2 mL en fonction du solvant

Les résultats obtenus étant encourageants, la suite de ces travaux en cours à ce jour, consistera à mettre au point une procédure en automate de synthèse pour appliquer cette stratégie sur une plus grande quantité d'activité pour la radiosynthèse de radiotraceurs TEP.

L'approche envisagée consiste à remplacer la cartouche échangeuse d'anions par une cartouche de C18 préalablement conditionnée avec un ATP (cf. Figure 157). Ainsi, lors du passage de l'eau provenant du cyclotron, les [^{18}F]fluorures seront piégés par l'ammonium borylé. L'adduit débarrassé de son eau pourra alors être élué vers le réacteur par le solvant choisi pour la réaction contenant le pré-curseur de radiomarquage. Une cartouche de desséchant, comme le Na_2SO_4 pourra

être intercalée en amont du réacteur afin de piéger les éventuelles traces d'eau résiduelles.

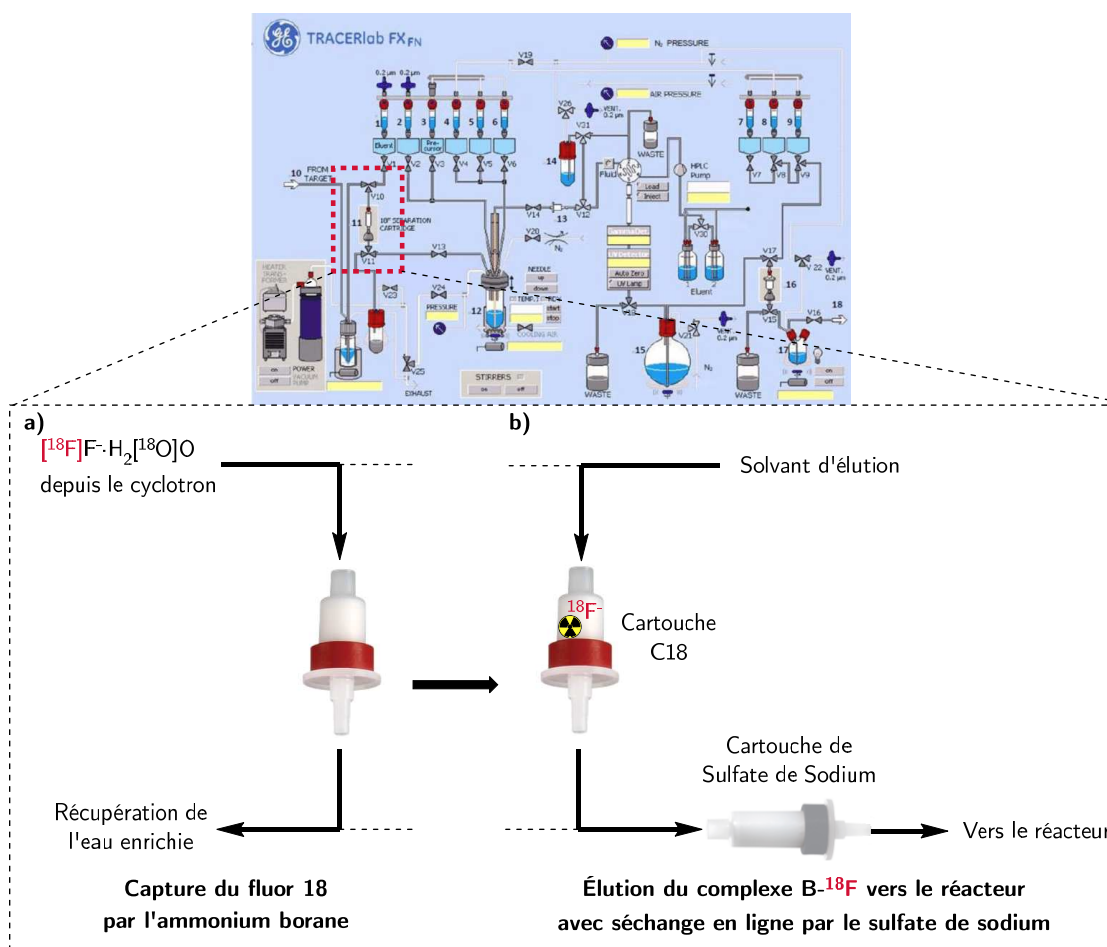


Figure 157 – Méthode de préparation en automate des $[^{18}\text{F}]\text{fluorures}$ par capture-éluion envisagée

Un premier test préliminaire a permis d'obtenir un piégeage de toute l'activité reçue du cyclotron puis la récupération de 53 % des $[^{18}\text{F}]\text{fluorures}$ dans le réacteur en utilisant 1 mL de DMSO. Ces valeurs correspondent donc exactement à celles obtenues lors des tests réalisés manuellement sur des petites quantités d'activité. Ces résultats sont encourageant puisqu'ils montrent que la méthode développée n'est pas impactée par la quantité d'activité. La suite de cette méthode consistera à réaliser des tests de production de radiotraceurs afin d'évaluer l'efficacité de ce procédé.

comme dans le cas des radiofluorations, le bore capture le fluor sans permettre son engagement dans une réaction de S_NAr .

Au-delà de l'étude de la fluoration aromatique nucléophile concertée des ammonium borylés, l'affinité de ces composés a pu être exploitée pour mettre au point des méthodes de capture des $[^{18}F]$ fluorures aqueux afin de les transférer dans une phase organique (cf. Figure 159). Ce transfert a pu être effectué soit par extraction liquide-liquide, soit par extraction en phase solide.

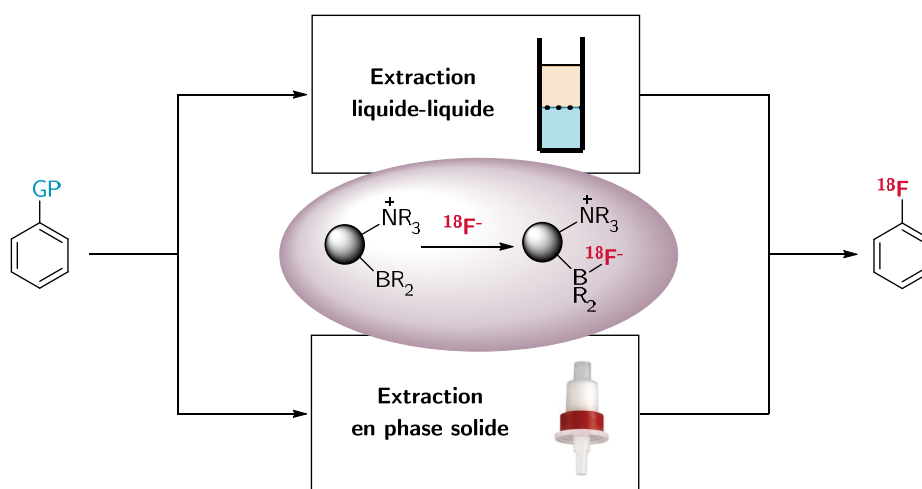


Figure 159 – Stratégies développées de capture des $[^{18}F]$ fluorures aqueux pour la réalisation de réactions de radiofluorination

L'approche par transfert de phase liquide-liquide a permis réaliser des réactions de radiofluorination aromatique en s'affranchissant de l'étape de préparation des $[^{18}F]$ fluorures par évaporation azeotropique en obtenant des rendements radiochimiques proches de ceux obtenus par la procédure utilisée classiquement.

Les premières tentatives, basées sur l'utilisation de milieux réactionnels biphasiques ou d'une catalyse micellaire, ont eu pour but de rendre l'extraction liquide-liquide compatible avec l'automatisation des synthèses. Cependant, ces procédures n'ont permis d'obtenir que des rendements radiochimiques très faibles sur des composés modèles simples, ce qui ne permet pas d'envisager la production de radiotraceurs par ces méthodes. Néanmoins, une technique de capture-élution des $[^{18}F]$ fluorures a été mise au point sur phase solide. Cette méthode permet ainsi

de récupérer jusqu'à 90 % de l'activité reçue du cyclotron dans un solvant organique de manière complètement intégrable à des automates de synthèse courants.

Par la suite des tests de production de radiotraceurs par cette méthode devrons être réalisés afin de valider cette approche qui semble encourageante. Cette procédure pourrait permettre de s'affranchir de l'étape d'évaporation azéotropique engendrant un gain de temps non négligeable pour la production de radiotraceurs.

Chapitre V Développement d'un nouveau radio-traceur pour l'imagerie TEP

I. Introduction

1. Contexte général

Selon l'OMS, le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, causant près d'un décès sur six, devant les maladies cardiovasculaires. L'organisme considère que le cancer est le premier élément bloquant l'augmentation de l'espérance de vie au XXI^e siècle. Dans son *Cancer Country Profile 2020*, l'OMS compte pour la France un nombre total de cancers qui s'élève à 455 618, dont 182 372 décès en 2018, pour une population totale recensée de 65 129 731 habitants en 2019.

Le développement de nouveaux outils d'imagerie et de diagnostic est un élément stratégique pour améliorer le traitement des cancers. En effet, des patients atteints d'un même type de cancer sur le plan de l'organe touché et présentant des caractéristiques histologiques proches peuvent néanmoins avoir des maladies très différentes. Si l'origine de leurs cancers est différente, leurs réponses aux traitements et les pronostics d'évolution de leurs maladies peuvent être extrêmement variables. Le développement de nouveaux radiotraceurs TEP spécifiques de cancers biologiquement différents permettrait la stratification des patients et une amélioration notable de leur prise en charge. Par exemple, un mélanome est une forme de cancer très agressive mais qui peut être facilement opéré. En revanche, dans le cas d'un mélanome métastasé, le taux de survie à cinq ans est réduit à 25 %.¹⁹¹

¹⁹¹ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590> (accessed Sep 22, 2020).

2. Voie de signalisation MAPK/ERK et les protéines kinase

Parmi les voies de signalisation cellulaire se trouve la voie MAPK/ERK, signifiant *Mitogen-Activated Protein Kinases* et *Extracellular signal-Regulated Kinase* aussi nommée Ras-Raf-MEK-ERK et impliquant de nombreuses kinases. Ces protéines sont des enzymes catalysant des réactions phosphorylation.

Les facteurs de croissance externes (EGF, *Epidermal Growth Factors*) viennent activer des récepteurs spécifiques à la surface des cellules (EGFR, *EGF Receptors*). L'activation de ces récepteurs entraîne leur dimérisation permettant la phosphorylation de leurs résidus tyrosines. La protéine GRB2 (*Growth factor Receptor-Bound protein 2*) vient alors se fixer sur les tyrosines phosphorylées, activant la protéine SOS qui va activer à son tour la GTPase RAS en la faisant passer d'une forme GDP à une forme GTP. Sous cette forme activée, RAS peut alors interagir avec B-RAF en la phosphorylant. La protéine B-RAF ainsi activée va alors phosphoryler à son tour la protéine MEK qui va réaliser la même opération sur la protéine MAPK (ERK). Ces cascades de phosphorylation aboutissent à l'activation de facteurs de transcription qui vont aller induire l'initiation du cycle cellulaire en phase G1 débutant la multiplication cellulaire (cf. Figure 160).¹⁹²

¹⁹² Lièvre, A.; Laurent-Puig, P. *Cancérologie*. 2010, II (1).

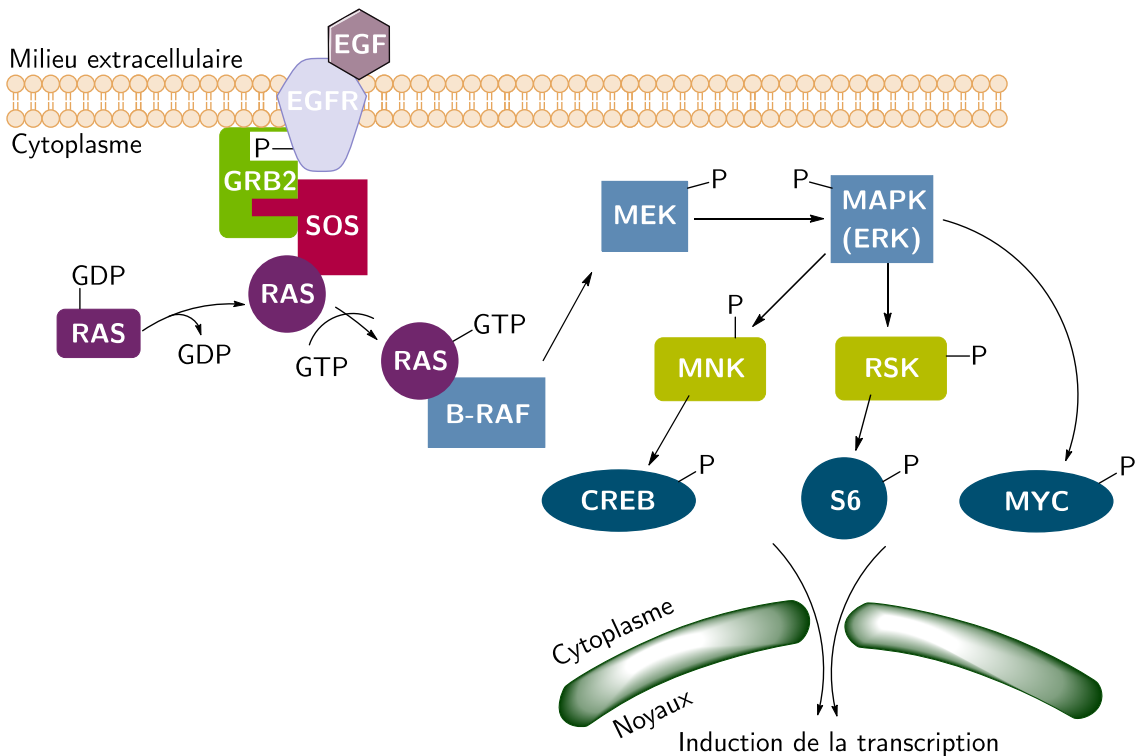


Figure 160– Représentation simplifiée de la voie Ras-Raf-MEK-MAPK

L'activation de ERK est très critique pour le développement et notamment leur hyperactivation joue un rôle majeur dans le développement de cancer et dans leur progression. La voie Ras-Raf-MAPK(MEK)-ERK est la cascade de signalisation la plus importante parmi toutes les voies de transduction du signal MAPK, et joue un rôle crucial dans la survie et le développement des cellules tumorales. Les mutations activatrices de cette voie sont le facteur oncogène le plus abondant dans tous les types de cancer.

3. Rôle des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Plus de 33 ITK sont utilisés pour le traitement d'un grand nombre de pathologies.¹⁹³ Dans le cas des traitements anticancéreux, plusieurs inhibiteurs ont été mis sur le marché pour le traitement de cancers mutés BRAF^{V600E}. Cette mutation, constatée dans de nombreux cas de cancers, entraîne une dérégulation de la voie de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK et une prolifération cellulaire. Par exemple, une mutation du gène BRAF a été observée dans près de 50 % des

¹⁹³ <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:3284/n:Inhibiteurs%2Bdes%2Bprot%25C3%25A9ine-tyrosine%2Bkinases/> (accessed Sep 21, 2020).

mélanomes dont 75 % des cas est un mutant BRAF^{V600E}, soit 37 % du total des mélanomes.¹⁹⁴ En plus des mutations de BRAF, les gènes RAS, codant pour le groupe de protéines RAS sont également très souvent observés mutés dans les cancers causés par une dérégulation de cette voie de signalisation. Par exemple, le gène KRAS est muté dans plus de 97 % des cancers du pancréas et dans 45 % des cancers colorectaux.¹⁹⁵

L'inhibition spécifique des enzymes Raf et MEK mutantes, souvent de manière conjointe, permet de bloquer la cascade de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK (cf. Figure 161), limitant l'induction de la transcription de gènes impliqués dans la multiplication cellulaire. La diminution de l'expression de ces gènes permet ainsi de réduire la prolifération des cellules cancéreuses. Les inhibitions de Raf et de MEK sont également très intéressantes dans les cas des mutations de RAS. En effet, les protéines Ras étant situées en amont de la voie de signalisation, les inhibiteurs de Raf et MEK peuvent également s'avérer actifs dans le cas du traitement des mutants KRAS. C'est en particulier une des stratégies pouvant être employée en cas de résistances aux traitements anti-EGFR comme le Cétuximab, utilisés contre ce type de cancers.¹⁹⁶

¹⁹⁴ Greaves, W. O.; Verma, S.; Patel, K. P.; Davies, M. A.; Barkoh, B. A.; Galbincea, J. M.; Yao, H.; Lazar, A. J.; Aldape, K. D.; Medeiros, L. J.; Luthra, R. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* **2013**, *15* (2), 220–226.

¹⁹⁵ Cox, A. D.; Fesik, S. W.; Kimmelman, A. C.; Luo, J.; Der, C. J. *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13* (11), 828–851.

¹⁹⁶ Misale, S.; Yaeger, R.; Hobor, S.; Scala, E.; Janakiraman, M.; Liska, D.; Valtorta, E.; Schiavo, R.; Buscarino, M.; Siravegna, G.; Bencardino, K.; Cercek, A.; Chen, C.-T.; Veronese, S.; Zanon, C.; Sartore-Bianchi, A.; Gambacorta, M.; Gallicchio, M.; Vakiani, E.; Boscaro, V.; Medico, E.; Weiser, M.; Siena, S.; Di Nicolantonio, F.; Solit, D.; Bardelli, A. *Nature* **2012**, *486* (7404), 532–536.

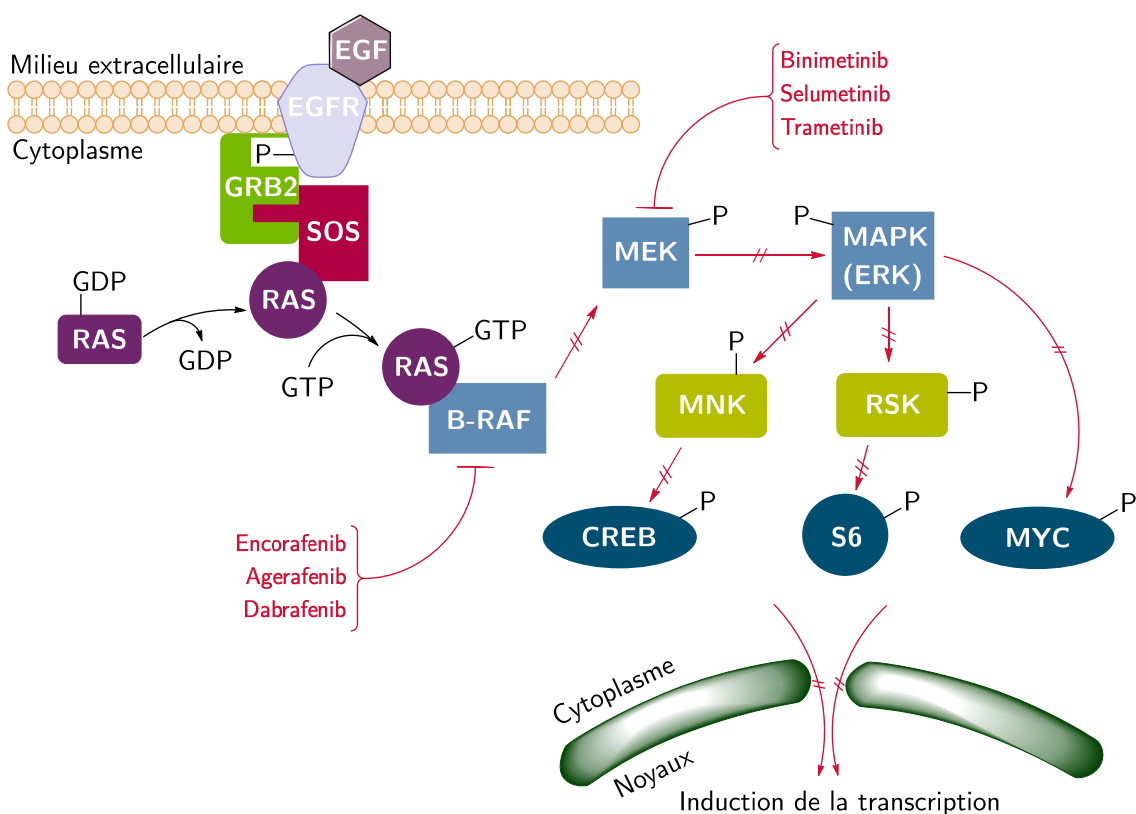


Figure 161 – Action des inhibiteurs de B-RAF et de MEK1/2 sur la voie Ras-Raf-MEK-MAPK

Plusieurs inhibiteurs spécifiques à ce mutant radiomarqués ont récemment été décrits dans la littérature afin de permettre l'imagerie spécifique des mutants BRAF^{V600E} et KRAS en TEP.

Quatre composés, tous inhibiteurs de B-RAF, ont été radiomarqués au carbone 11, [¹¹C]agerafenib,^{197,198} l'inhibiteur [¹¹C]212,¹⁹⁹ le [¹¹C]verumafenib²⁰⁰ et le [¹¹C]encorafenib (cf. Figure 162).²⁰¹ Les isotopologues non radioactifs de ces deux derniers ont été approuvés et commercialisés pour le traitement de mélanomes mutants. L'étude *in vivo* du [¹¹C]encorafenib n'a pas encore été rapportée. Cependant, les trois autres radiotraceurs marqués au carbone 11 ne permettent pas de

¹⁹⁷ Shimoda, Y.; Yui, J.; Fujinaga, M.; Xie, L.; Kumata, K.; Ogawa, M.; Yamasaki, T.; Hatori, A.; Kawamura, K.; Zhang, M.-R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24* (15), 3574–3577.

¹⁹⁸ Jiang, C.; Xie, L.; Zhang, Y.; Fujinaga, M.; Mori, W.; Kurihara, Y.; Yamasaki, T.; Wang, F.; Zhang, M.-R. *Molecular Imaging* **2018**.

¹⁹⁹ Wang, M.; Gao, M.; Miller, K. D.; Zheng, Q.-H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (4), 1017–1021.

²⁰⁰ Slobbe, P.; Windhorst, A. D.; Adamzek, K.; Bolijn, M.; Schuit, R. C.; Heideman, D. A. M.; Dongen, G. A. M. S. van; Poot, A. J. *Oncotarget* **2017**, *8* (24), 38337–38350.

²⁰¹ Dornan, M. H.; Petrenyov, D.; Simard, J.-M.; Boudjemeline, M.; Mititelu, R.; DaSilva, J. N.; Belanger, A. P. *ACS Omega* **2020**, *5* (33), 20960–20966.

réaliser l'imagerie d'une tumeur BRAF^{V600E} mutante car leur accumulation dans la tumeur est trop faible.

Un cinquième composé, le tramétinib a également été radiomarqué à l'iode 124 en 2020.²⁰² Le [¹²⁴I]tramétinib est l'isotopologue émetteur de positons d'un inhibiteur de MEK, également prescrit pour le traitement des mélanomes mutants. Ce radiotracteur a permis de réaliser l'imagerie TEP chez le petit animal de tumeurs B-RAF mutantes mais nécessite 24 h de distribution pour s'accumuler significativement dans la tumeur. De plus, l'iode 124 n'est pas un émetteur de positon optimal pour l'imagerie TEP (cf. Chapitre I).

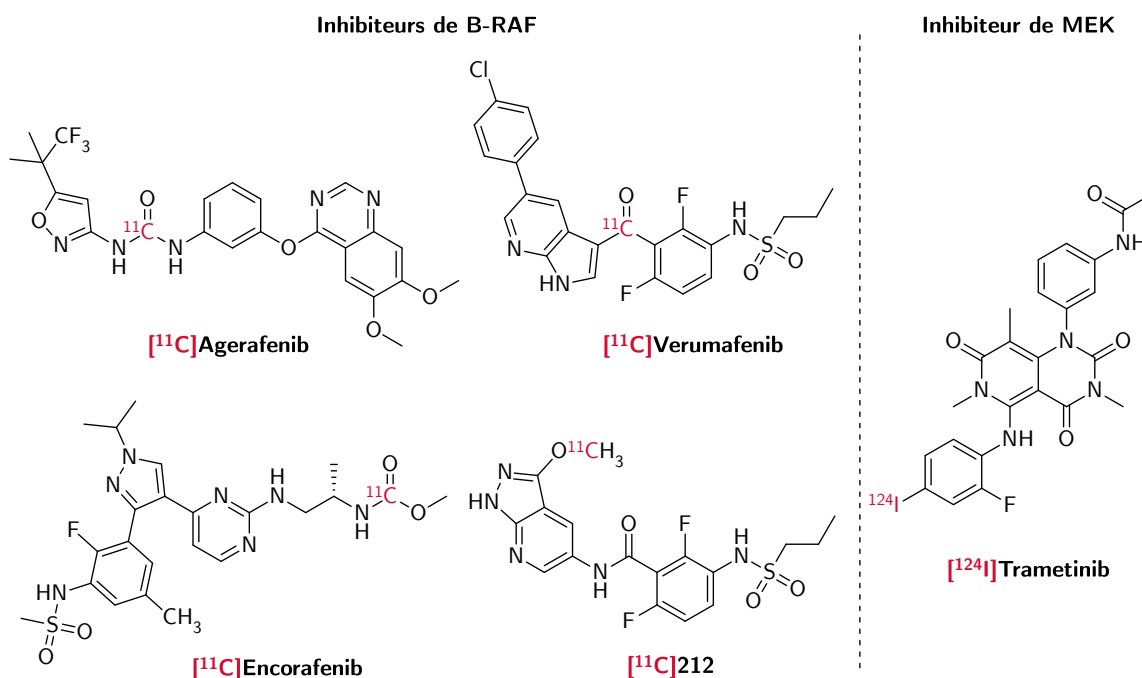


Figure 162 – Inhibiteurs de B-RAF et MEK radiomarqués décrits dans la littérature pour l'imagerie des mutants BRAF^{V600E}

Ainsi, la plupart des radiotraceurs rapportés ne permettent pas d'imager les tumeurs BRAF^{V600E} mutantes, en particulier à cause d'une cinétique d'accumulation dans la tumeur trop lente. De plus, aucun traceur de n'a à ce jour été marqué au fluor 18, qui est un émetteur de positons de choix pour l'imagerie

²⁰² Pratt, E. C.; Isaac, E.; Stater, E.; Yang, G.; Ouerfelli, O.; Pillarsetty, N. V. K.; Grimm, J. *J Nucl Med* **2020**, jnumed.120.241901.

TEP (cf. Chapitre I). Considérant que la biodistribution d'un médicament est dépendante de la structure du composé, le radiomarquage de nouveaux inhibiteurs pourrait éventuellement permettre d'obtenir un radiotracer s'accumulant plus rapidement dans les tumeurs. La présence d'un atome de fluor sur la structure de la plupart des inhibiteurs de B-RAF et de MEK décrits permet d'envisager le marquage au fluor 18 de nombreux composés.

4. Présentation du binimetinib

Le binimetinib est une molécule anticancéreuse (cf. Figure 163), aussi connue sous les noms de Mektovi[®] (commercial), MEK-162 ou ARRY-162 développée par Array Biopharma, filiale de Pfizer spécialisée dans l'oncologie. Le binimetinib est un inhibiteur sélectif de MEK1/2, une des kinases impliquées dans la voie de signalisation MAPK/ERK décrite précédemment.

Le binimetinib a été approuvé par la FDA en juin 2018 pour le traitement des patients atteints d'un mélanome positif à une mutation de BRAF^{V600E} ou BRAF^{V600K} métastasé ou inopérable.²⁰³ Le binimetinib est prescrit en combinaison avec l'encorafenib (cf. Figure 163) (Braftovi[®]), un inhibiteur ATP-compétitif de la kinase RAF dont le radiomarquage au carbone 11 a été rapporté mais qui n'a pas encore été évalué *in vivo*.

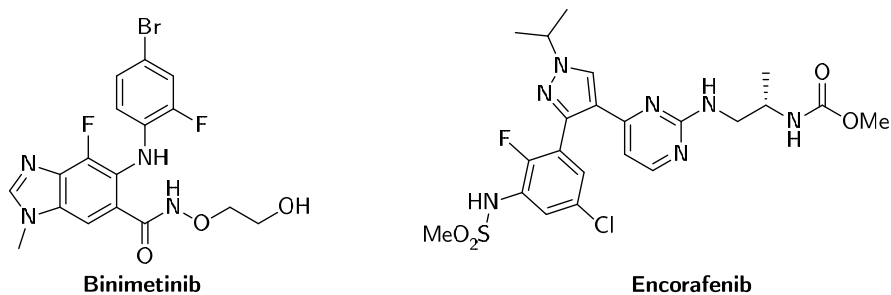


Figure 163 – Structures du binimetinib et de l'encorafenib prescrits en bithérapie pour le mélanome BRAF^{V600E} mutant

Le binimetinib est un inhibiteur de type IV non compétitif de l'ATP et réversible de l'activité kinase de MEK1 et MEK2. Son IC₅₀ est comprise entre 12

²⁰³ Research, C. for D. E. and. FDA 2018.

et 45 nM²⁰⁴. Les inhibiteurs de type IV viennent interagir avec les protéines kinases dans une région différente du site d'activation ou du site de fixation de l'ATP (cf. Figure 164)²⁰⁵.

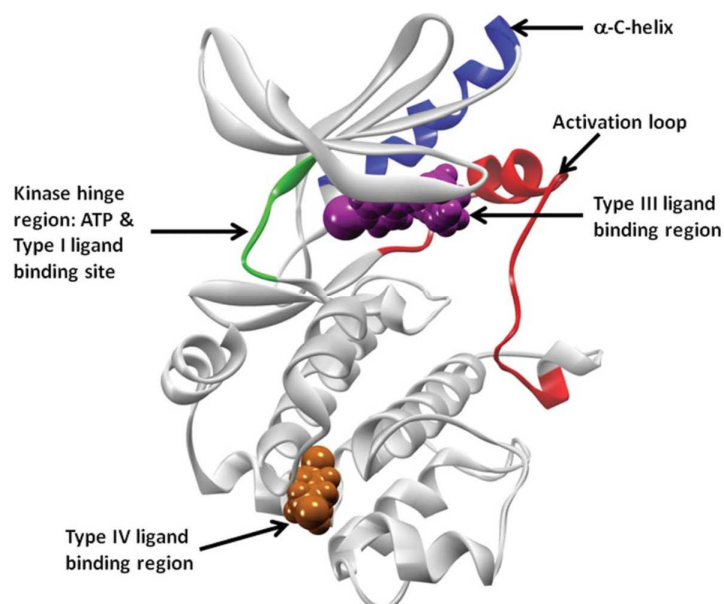


Figure 164 – Représentation schématique des régions d'interactions de type III et IV des inhibiteurs de protéine kinase. Issue de *Med.Chem.Commun.*, 2013,4,41–51

La première synthèse du binimetinib a été décrite dans un brevet déposé par Wallace et coll., pour Array Biopharma en 2003.²⁰⁶ Ce brevet décrit la synthèse d'une série de (1*H*-benzoimidazol-5-yl)-(4-substitué-phenyl)-amine alkylés (cf. Figure 165) pour le traitement de cancers.

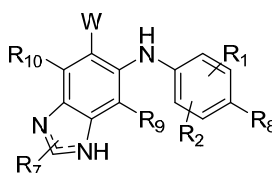


Figure 165 – Structure générale décrite par Wallace et coll. pour les inhibiteurs de MEK

²⁰⁴ EMA/CHMP/554701/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed Mar 31, 2020).

²⁰⁵ Gavrin, L. K.; Saiah, E. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 4 (1), 41–51.

²⁰⁶ Wallace, E., M.; Lyssikatos, J., P.; Hurley, B., T.; Marlow, A., L. WO 03/077914 A1, June 25, 2003.

Cette première synthèse permet d'obtenir le binimetinib en 10 étapes à partir de l'acide 2,3,4-trifluorobenzoïque avec un rendement global de 10 % (cf. Figure 166). Dans un premier temps, la nitration électrophile aromatique de l'acide 2,3,4-trifluorobenzoïque permet d'obtenir le composé **213** avec un rendement de 92 %. Le fluor en *ortho* du groupe nitro précédemment introduit est substitué par l'ammoniaque dans une réaction de S_NAr afin d'obtenir l'aniline correspondante. Le produit obtenu est par la suite estérifié en présence de méthanol, puis le fluor en *ortho* de la fonction ester est substitué par la 2-fluoroaniline **214** par S_NAr permettant d'obtenir le composé **215** avec un rendement de 59 % sur trois étapes. La réduction en présence d'acide formique permet alors la synthèse du composé **216** avec formation du motif benzimidazole avec un rendement de 74 %. Trois étapes successives de bromation électrophile, méthylation et saponification permettent d'obtenir l'acide carboxylique **217** avec un rendement de 28 %. En fin de synthèse, l'ester hydroxamique a été introduit avec un rendement de 90 % par couplage peptidique avec l'hydroxylamine **218**. Cette réaction est suivie d'une déprotection de l'alcool protégé sous la forme d'un éther de vinyle en milieu acide pour finalement obtenir le binimetinib.

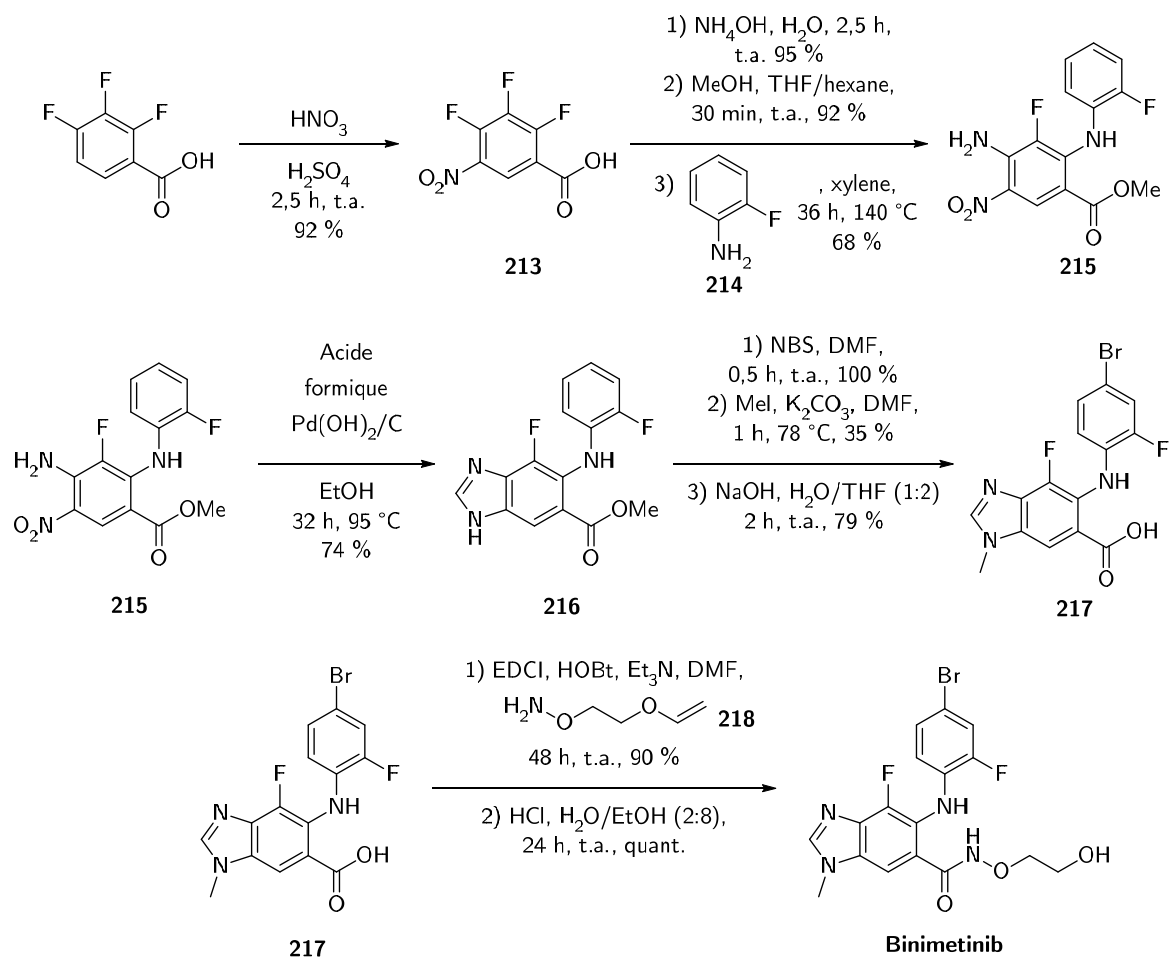
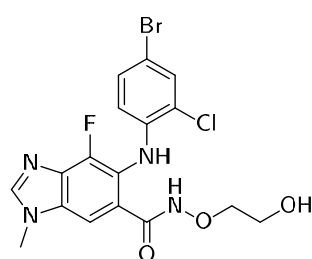


Figure 166 – Synthèse du Binimetinib en dix étapes décrites dans la demande de dépôt de brevet soumise par Wallace et al. (Composé 29111) en 2003

Cette première voie de synthèse était très adaptée à l'obtention et l'évaluation d'une grande variété de composés. Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) ont ainsi été synthétisés de cette manière. Parmi ceux-ci, le binimetinib, qui s'est avéré efficace dans le traitement de mélanomes causé par certaines mutations du gène BRAF, mais également le selumetinib (cf. Figure 167). Ce dernier est commercialisé sous l'appellation Kosalgo[®] par AstraZeneca pour le traitement de la neurofibromatose de type I chez l'enfant, également dans le cas spécifique d'une mutation BRAF^{V600E}. Son autorisation de mise sur le marché a été

accordée par la *FDA* en avril 2020.²⁰⁷ Sa structure très proche de celle du binimetinib ne diffère que par la présence d'un chlore à la place d'un fluor. La proximité structurale de ces deux médicaments, agissant sur des cancers différents, mais causés par la même mutation, peut suggérer que le radiomarquage de l'un d'eux pourrait constituer un radiotracer spécifique des cancers BRAF^{V600E} mutants. Le binimetinib a été mis sur le marché deux ans avant le selumetinib et possède deux atomes de fluor, laissant plus de possibilités pour un éventuel marquage isotopique au fluor 18.



Selumetinib

Figure 167 - Structure du selumetinib, un analogue proche du binimetinib

Plus récemment, d'autres méthodes de synthèse du binimetinib ont été décrites. Deux modifications majeures ont été introduites par rapport à la synthèse déposée en 2003 (cf. Figure 168).²⁰⁸ Le premier changement réside dans la modification des conditions de formation du motif benzimidazole permettant d'obtenir l'hétérocycle *N*-méthylé en une seule étape. La seconde modification est la plus importante dans le cadre des travaux présentés ici. En effet, dans les versions postérieures à 2003 de cette synthèse, le fluor présent sur le composé **219**, en *ortho* de la fonction ester est substituée par l'ammoniaque lors d'une réaction de S_NAr puis le motif benzimidazole est formé dans des conditions réductrices. La benzimidazolamine **221** ainsi obtenue est alors fonctionnalisée par un couplage de

²⁰⁷ Commissioner, O. of the. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (accessed Sep 14, 2020) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=213756> (accessed Sep 14, 2020).

²⁰⁸ Demattei, J.; Shakya, S.; Piscopio, A. D.; Hache, B. P.; Evans, M. C.; Ford, J. G.; Pointon, S. M.; Peeters, K.; Lilley, T. J.; Leonard, J. WO2007002157 (A2), January 4, 2007.

Buchwald-Hatwig avec **222**, permettant d'obtenir le motif bromofluorophenyle en une seule étape.

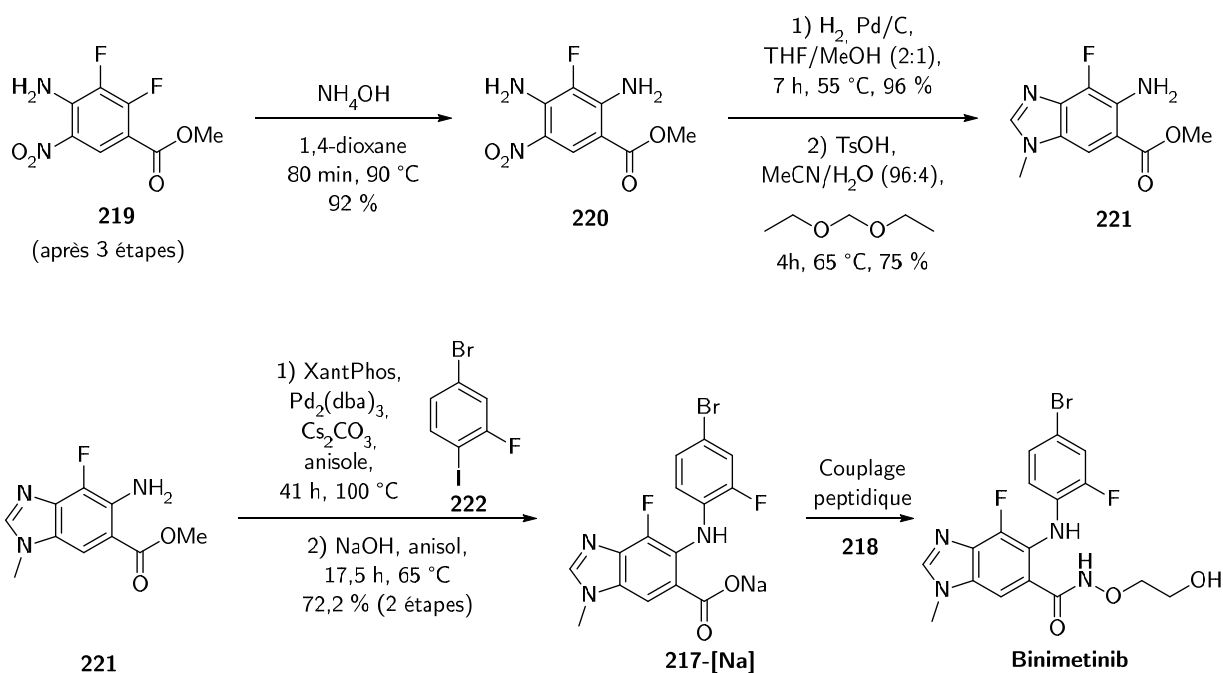


Figure 168 – Synthèse du binimetinib avec un couplage de Buchwald-Hartwig, décrite en 2007 par Demattei et al.

5. Objectifs des travaux, le marquage isotopique au fluor 18 du binimetinib

L'objectif est ici de réaliser le marquage isotopique du binimetinib au fluor 18. Ce radiomarquage constitue un réel défi radiochimique, le binimetinib étant un composé possédant plusieurs fonctions chimiques réactives et les fluors étant présents sur des noyaux aromatiques riches en électrons, donc difficiles à radiomarquer.

Du point de vue de l'intérêt biologique, le binimetinib possède une structure différente des autres composés radiomarqués pour l'imagerie des mélanomes mutants. Ainsi, une différence d'accumulation dans la tumeur pourrait être attendue. De plus, la plupart des radiotraceurs décrits sont des inhibiteurs de B-RAF. Seul le [¹²⁴I]trametinib cible la protéine MEK. Le marquage du binimetinib permettrait de disposer d'un candidat supplémentaire de radiotraceur ciblant MEK. Enfin, la

radiosynthèse du [^{18}F]binimetinib permettrait de disposer du premier radiotracteur dédié à l'imagerie des mutants BRAF^{V600E} marqué au fluor 18.

Le binimetinib possède deux atomes de fluor, constituant deux positions potentielles pour un marquage isotopique au fluor 18. L'un est porté par le noyau benzimidazole et le second est positionné sur le phényle. À notre connaissance, aucun exemple dans la littérature ne décrit la radiofluoration d'un motif benzo[*d*]imidazole en position 4. Dans le cas de la radiofluoration du phényle, aucun exemple de marquage de ce motif exact n'a été trouvé dans la littérature. Cependant, le radiomarquage de composés proches dont la 2- ^{18}F fluoroaniline²⁰⁹ et le ^{18}F gefitinib²¹⁰ (cf. Figure 169) ont été décrits.

²⁰⁹ Zischler, J.; Kolks, N.; Modemann, D.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (14), 3251–3256.

²¹⁰ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

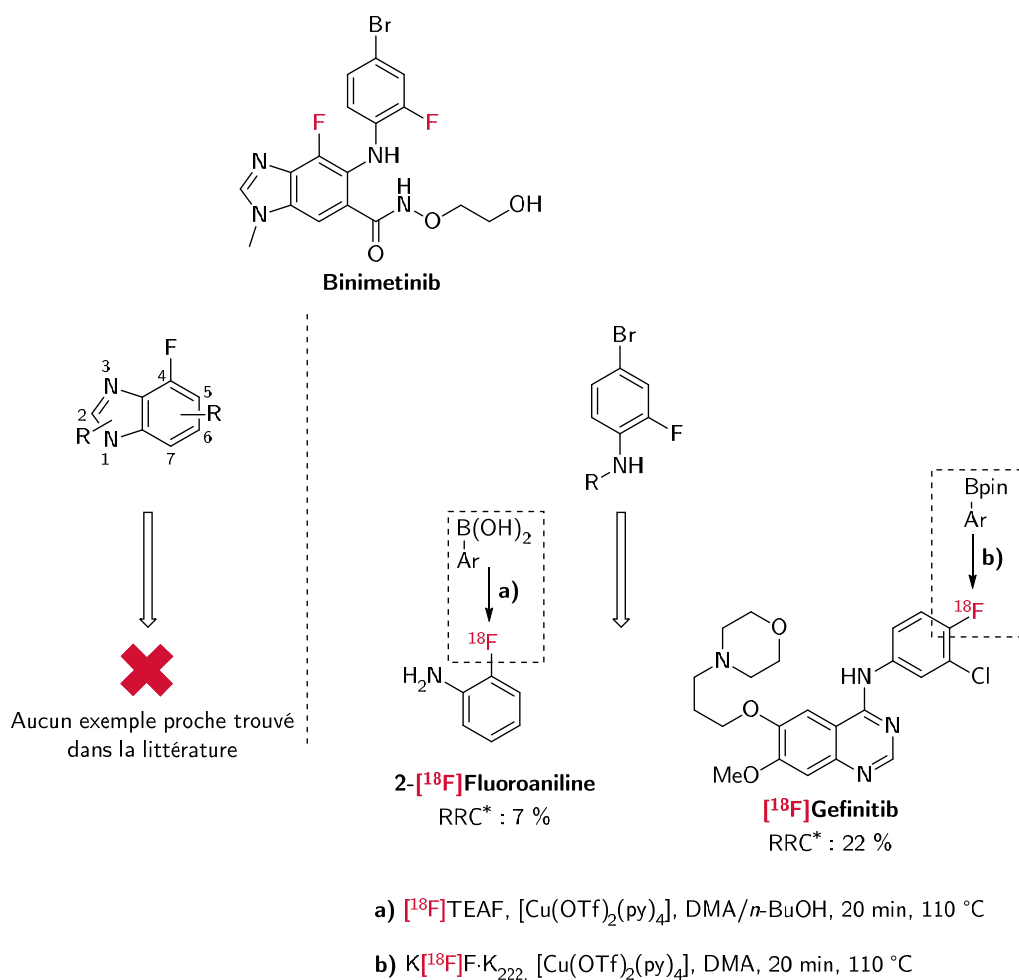


Figure 169 – Exemples de radiofluorations de motifs similaires à ceux de binimetinib, issus de la littérature

Le [¹⁸F]binimetinib pourrait être un potentiel radiotracer permettant d'imager spécifiquement des cancers présentant des mutations de la voie Ras-Raf-MEK-ERK, notamment de BRAF, mais également de KRAS situé en amont de la voie.

La mutation BRAF^{V600E} en particulier a été détectée dans un grand nombre de cas cancers (30 - 70 % des mélanomes ; 40 - 70 % des carcinomes thyroïdiens...) ²¹¹ et pour un grand nombre d'organes différents (peau, colon, ovaires, ganglions...). De plus, un certain nombre de thérapies ne répondant qu'à cette mutation particulière existent, comme le Mektovi. Ainsi, un radiotracer spécifique des cellules mutantes BRAF^{V600E} pourrait permettre ;

²¹¹ Samowitz, W. S.; Sweeney, C.; Herrick, J.; Albertsen, H.; Levin, T. R.; Murtaugh, M. A.; Wolff, R. K.; Slattery, M. L. *Cancer Res* **2005**, *65* (14), 6063–6069.

- Un marqueur spécifique de la voie de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK pourrait être un outil puissant pour l'étude et la compréhension des mécanismes entourant le fonctionnement de cette voie de signalisation impliquée dans de nombreux cas de cancers ;
- La stratification des patients selon la présence ou non du gène muté au sein des tumeurs, en particulier dans le cas d'un cancer métastasé ou impossible à atteindre pour faire une biopsie. Cette information pourrait s'avérer importante pour l'administration d'autres traitements comme le selumetinib ;
- La visualisation de la distribution du binimetinib vers les tumeurs. Ceci permettrait de prédire la réponse du traitement plus en amont d'une réponse visible sur le plan physiologique. Ce traceur permettrait également une meilleure personnalisation de la dose de médicament, mais aussi de prédire une éventuelle résistance au traitement.

En plus du très grand intérêt pour ce radiotracer, le marquage isotopique du binimetinib servira à réaliser une comparaison des principales méthodes de radiofluorination aromatiques décrites dans la littérature (cf. Chapitre II).

II. Méthodologie de l'étude du radiomarquage isotopique du Binimetinib

Le binimetinib possède ainsi deux atomes de fluor (cf. Figure 170), constituant deux positions potentielles pour un marquage isotopique au fluor 18.

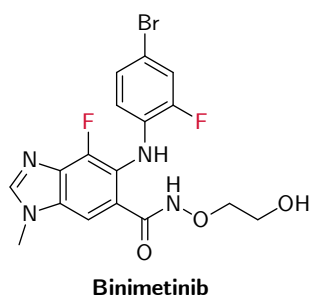


Figure 170 – Positions potentielles de marquage au fluor 18 du binimetinib

Néanmoins, l'atome de fluor présent sur le noyau benzimidazole provient de l'acide 2,3,4-trifluorobenzoïque mis en jeu dès la première étape de la synthèse du binimetinib et présent sur l'intermédiaire de synthèse avancé commercial **221**. Obtenir des précurseurs de marquage pour la radiofluoration de cette position nécessiterait le développement d'une toute nouvelle stratégie de synthèse du binimetinib. De plus, comme cela a été évoqué précédemment, aucun exemple de la littérature ne décrit le radiomarquage de ce type de position sur un noyau benzimidazole.

Ainsi, la position de radiomarquage retenue est celle du fluor porté par le phényle. Dans une optique de réaliser une étude comparative des méthodes de radiofluoration les plus courantes, cette stratégie possède également l'avantage d'être convergente. Ainsi, l'utilisation d'un couplage de Buchwald-Hartwig devrait permettre l'ajout d'un noyau aromatique fonctionnalisé sur l'amine libre. Cette stratégie devrait conduire à l'obtention rapide de différents précurseurs de radiomarquage comme illustrée Figure 171, où « GP » désigne un groupe permettant l'introduction du fluor 18 par voie nucléophile.

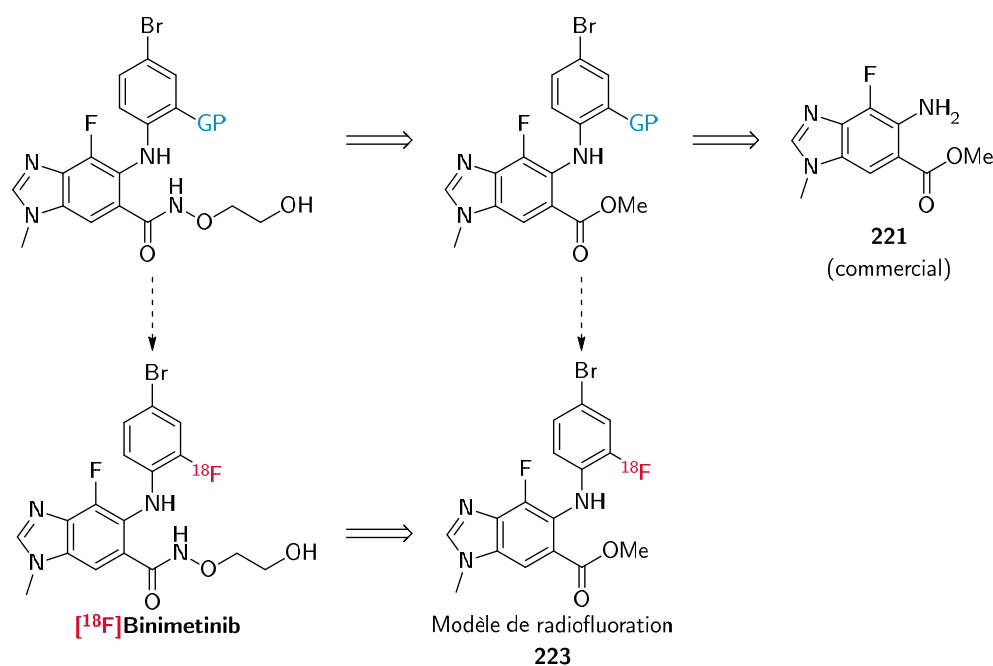


Figure 171 – Stratégie de radiomarquage du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib à partir du composé commercial avancé **221**

Ainsi, la position du fluor sur le phényle semble représenter l'option la plus simple pour la synthèse de plusieurs précurseurs de marquage et des exemples de marquages similaires sont décrits dans la littérature. Pour ces raisons, seul le radiomarquage isotopique de cette position a été exploré.

Dans un premier temps, afin d'étudier différentes méthodes de radiomarquage, le choix a été fait de simplifier la synthèse des différents précurseurs en étudiant le radiomarquage du dérivé ester de méthyle **223** avant de procéder à la mise au point de la radiosynthèse du [^{18}F]binimetinib. Ce modèle a été considéré comme pertinent, car il possède une structure très proche de celle du composé cible. En particulier, le noyau aromatique sur lequel se situe la position à radiomarquer possède exactement les mêmes substituants et devrait donc se trouver dans un état électroniquement très proche de celui du [^{18}F]binimetinib.

III. Étude de la radiofluoruration d'un modèle du binimetinib

Cette partie du chapitre porte sur l'étude de la radiosynthèse de [^{18}F]**223**, sélectionné comme composé modèle pour établir des conditions de radiofluoruration appropriées à la synthèse du [^{18}F]binimetinib. Les méthodes explorées font partie des méthodes les plus décrites dans la littérature, présentées au Chapitre II.

1. Synthèse du composé de référence non radioactif

Avant de débiter notre étude du radiomarquage du composé modèle **223**, la synthèse de la référence non radioactive **223** a été entreprise (cf. Figure 172).

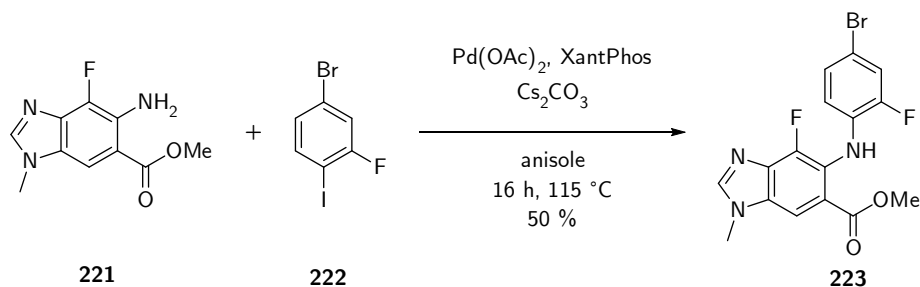


Figure 172 – Synthèse de la référence non radioactive **223** par couplage de Buchwald-Hartwig

L'intermédiaire avancé **221** a été engagé dans un couplage de Buchwald-Hartwig avec le dérivé iodé **222**. Après 16 h de réaction à 115 °C et en présence de XantPhos comme ligand du palladium, le composé de référence **223** a été obtenu avec un rendement de 50 %. Le composé **223** étant peu soluble dans les solvants organiques usuels, la réaction a été réalisée dans l'anisole qui permet de solubiliser les substrats à chaud. Cette réaction n'a pas été optimisée et malgré une conversion quasi totale, ce rendement moyen est expliqué par une très faible solubilité de ces dérivés benzimidazole ayant entraîné une perte significative de produit lors de la purification. Les seuls produits secondaires observés par LC-MS, largement minoritaires, semblent correspondre au produit **217** issu de la saponification de l'ester de méthyle **223** et à l'amine tertiaire **224** résultant d'un second couplage avec le dérivé iodé **222** (cf. Figure 173).

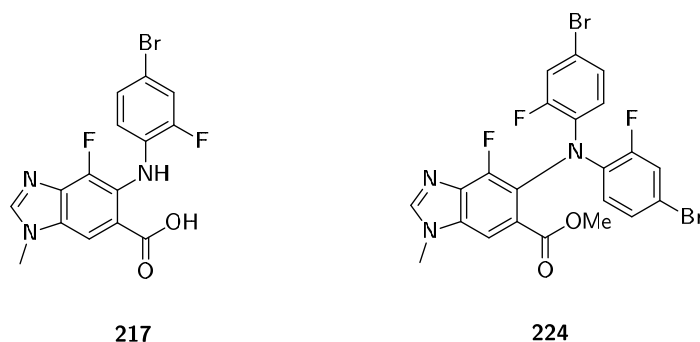


Figure 173 – Sous-produits principaux observés, identifiés par LC-MS lors de la synthèse du composé **223**

2. Radiofluoruration aromatique par S_NAr d'un groupe nitro

La S_NAr d'un groupe nitro est actuellement une des méthodes de radiofluoruration aromatique les plus utilisées. De plus, le groupement nitro est l'un des groupes partants les plus simples à introduire. Cependant, l'absence de groupe électroattracteur sur le noyau aromatique risque d'empêcher la réaction de fluorodénitration.

a) Synthèse du précurseur de radiomarquage nitro

La synthèse du dérivé nitro **226** a été réalisée suivant la même stratégie que la synthèse de la référence non radioactive **223**. Le 4-bromo-1-iodo-2-nitrobenzène **225** a été couplé au composé **221** par une réaction de Buchwald-Hartwig pour obtenir **226** avec un rendement de 75 % (cf. Figure 174).

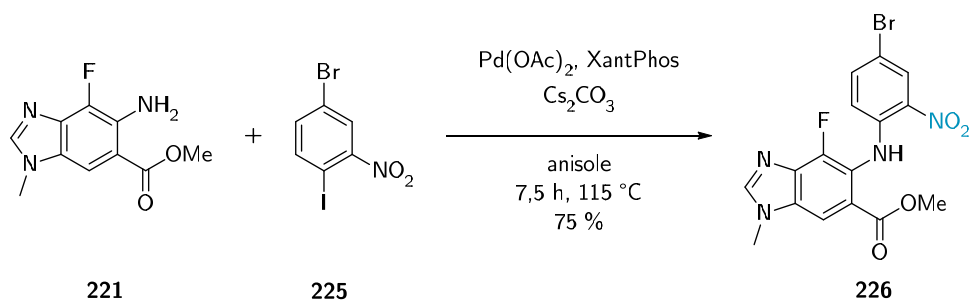


Figure 174 – Synthèse du précurseur de marquage **226** de type nitro

b) Radiomarquage du précurseur nitro

Le radiomarquage du précurseur nitro a été testé dans des conditions de S_NAr usuellement décrites dans la littérature. Tout d'abord, le complexe $K[^{18}F]F \cdot K_{222}$ a été préparé selon une procédure classique en présence de K_2CO_3 . La source de fluor ainsi obtenue a alors été solubilisée dans du DMSO contenant le dérivé nitro **226**. La solution est chauffée à 160 °C pendant 5 min (cf. Figure 175). L'analyse du milieu réactionnel par radio-HPLC et radio-CCM n'a pas permis d'observer la formation du composé $[^{18}F]\mathbf{223}$ désiré.

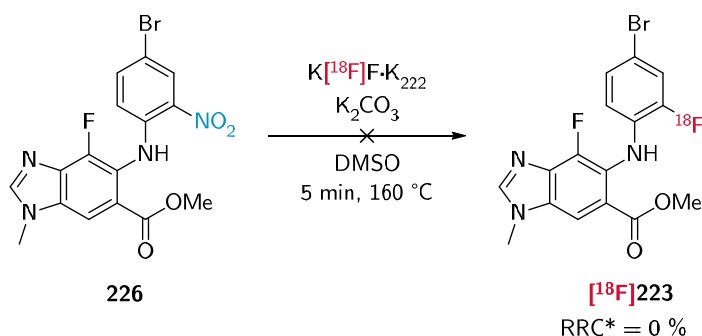


Figure 175 – Réaction de radiofluorination du précurseur nitro **226**

Dans le cadre de la radiosynthèse du $[^{18}F]$ binimetinib, le noyau aromatique semble ne pas être réactif vis-à-vis de la S_NAr du groupe nitro. Ce manque de

réactivité est dû à la nature de la position à radiomarqué qui est en ortho de l'azote du motif aniline, rendant le noyau aromatique trop riche en électrons. Ce résultat met en exergue l'importance du développement de méthode de radiofluoruration plus performantes.

3. Radiofluoruration aromatique par réaction de Balz-Schiemann

La réaction de Balz-Schiemann, consiste en une substitution nucléophile aromatique d'un sel d'aryldiazonium par un anion fluorure (cf. Chapitre II). Cette réaction possède plusieurs inconvénients ayant limité son application à la chimie du fluor 18. Néanmoins, cette méthode fluoruration a permis le radiomarquage de noyaux riches en électrons, comme celui de la 5-[¹⁸F]fluoro-DOPA²¹² ainsi que la synthèse de la 6-fluoro-*L*-DOPA (cf. Chapitre II).²¹³ Cette approche pourrait donc potentiellement permettre la radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib.

a) Synthèse du précurseur de radiomarquage diazonium

La synthèse du précurseur correspondant a été réalisée à partir du composé **226** (cf. Figure 176). La fonction nitro a été réduite par le dihydrogène en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon pour former l'aniline **227**. Cette dernière a ensuite été traitée par du nitrite de sodium et de l'acide *p*-toluènesulfonique pour obtenir le sel de diazonium **228** avec un anion tosylate. Ce dernier a été choisi car ce type de sel de diazonium a déjà été décrit comme substrat pour des réactions de Balz-Schiemann et qu'il ne porte pas d'atome de fluor susceptible de s'échanger.²¹⁴ De manière générale c'est un anion peu nucléophile qui présente peu de risques d'interférer avec la réaction de fluoruration. Le

²¹² Firnau, G.; Nahmias, C.; Garnett, S. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1973**, *24* (3), 182–184.

²¹³ Grierson, J. R.; Adam, M. J. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1986**, *23* (9), 1019–1028.

²¹⁴ Knöchel, A.; Zwernemann, O. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1996**, *38* (4), 325–336.

précurseur diazoté **228** a donc pu être synthétisé en trois étapes à partir du composé commercial **221** avec un rendement global de 48 %.

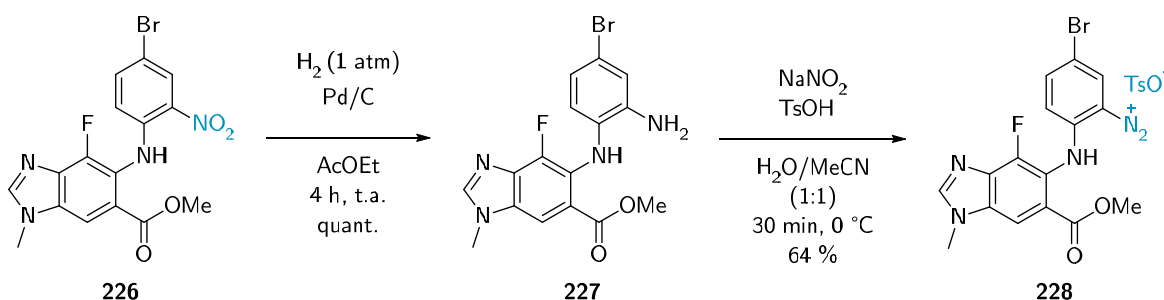


Figure 176 – Synthèse en deux étapes d'un sel de diazonium **228** à partir du dérivé nitro **226**

b) Radiomarquage du précurseur diazoté

Une première tentative de radiomarquage du précurseur **228** a été réalisée. Dans le cas présent, les ions fluorures ont été préparés sous la forme d'un sel de fluorure de césium $\text{Cs}[^{18}\text{F}]\text{F}$, le complexe $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$ étant décrit par Knöchel *et al.* comme n'étant pas adapté pour cette réaction. La source de fluor ainsi préparée a alors été solubilisée dans du toluène contenant le sel de diazonium **228** et le milieu réactionnel chauffé à 130 °C pendant 5 min (cf. Figure 177).

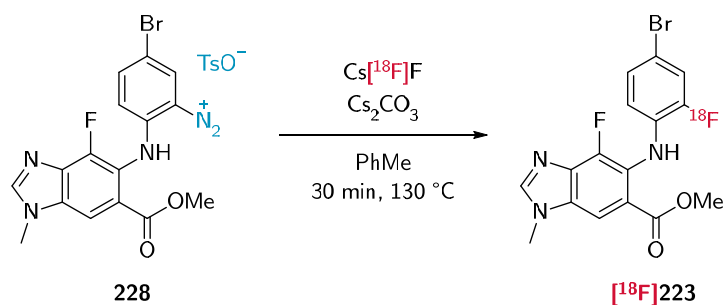


Figure 177 – Réaction de radiofluorination du précurseur diazonium **228** dans le toluène à 130 °C

Une analyse par radio-CCM (cf. Figure 178) du milieu réactionnel montre la formation d'un produit radioactif à hauteur de 5 % de l'activité totale.

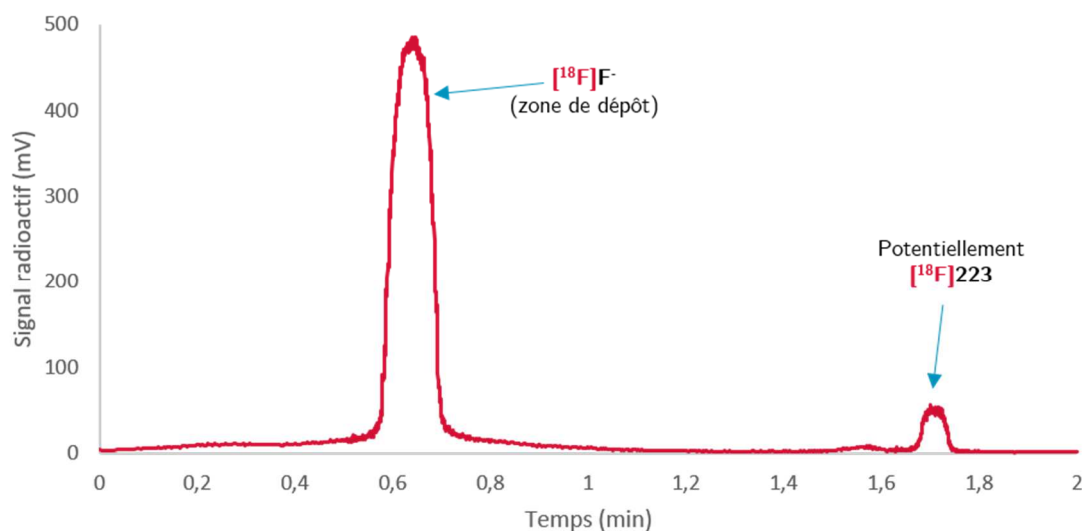


Figure 178 – Radio-CCM sur plaque de silice et éluée dans l'acétate d'éthyle. Réalisée à partir du milieu réactionnel de la réaction représentée Figure 20

Cependant, le toluène n'étant pas miscible à l'eau, le milieu réactionnel a dû être fortement dilué avec de l'acétonitrile pour pouvoir être injecté en HPLC. À cause de cette dilution et de la faible conversion, le produit formé n'a pas été détecté en radio-HPLC. L'identité du produit observé en radio-CCM n'a ainsi pas pu être confirmée.

Une seconde expérience de radiofluoration a été réalisée dans des conditions de radiomarquage plus classiques à partir du précurseur diazoté **228**. Celui-ci a été chauffé en présence de $K[^{18}F]F \cdot K_{222}$ et de K_2CO_3 en solution dans le DMSO à 160 °C pendant 20 min (cf. Figure 179).

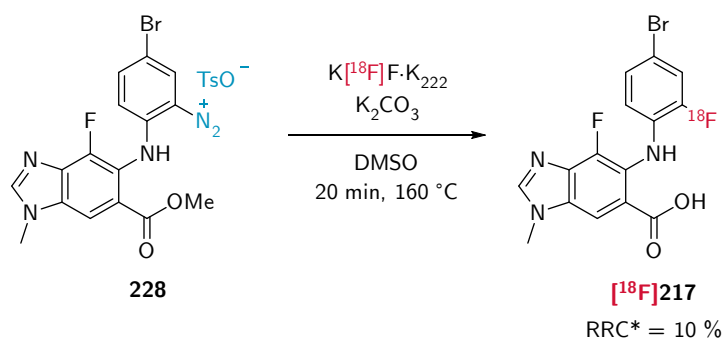


Figure 179 – Réaction de radiofluoration observée du précurseur diazonium **228** dans le DMSO à 160 °C

L'analyse par radio-CCM du milieu réactionnel a montré la formation d'un produit radioactif intégrant pour 10 % de l'activité totale (cf. Figure 180).

D'après son rapport frontal, le produit radioactif observé est plus polaire que celui obtenu précédemment.

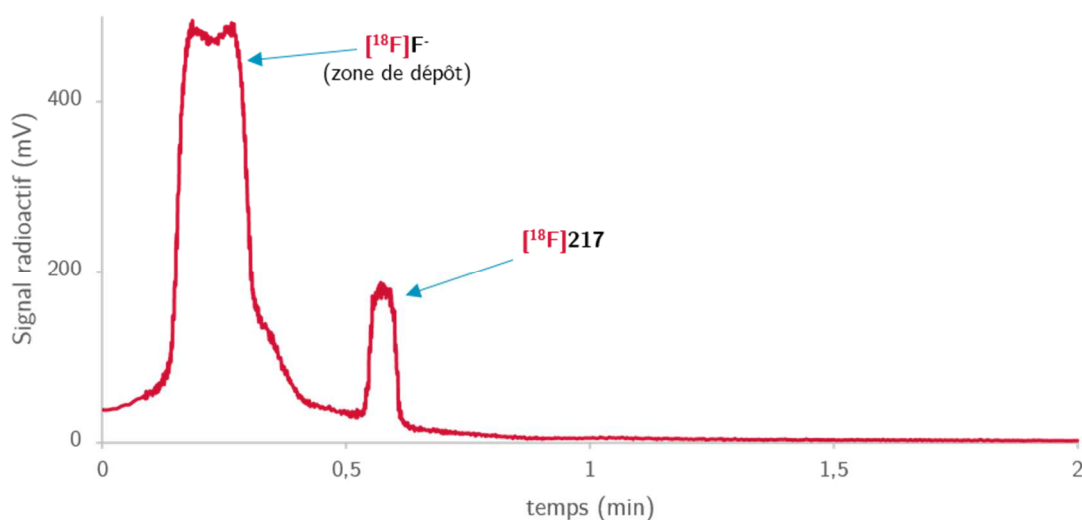


Figure 180 – Radio-CCM sur plaque de silice et éluée dans l'acétate d'éthyle réalisée à partir du milieu réactionnel de la réaction représentée Figure 179

La réaction de marquage ayant été réalisée dans le DMSO, aucun problème de solubilité n'a été rencontré et le milieu réactionnel a cette fois pu être injecté directement en HPLC sans dilution excessive. Ceci nous a permis de déterminer que le produit formé est l'acide carboxylique radiomarqué **[¹⁸F]217**. Aucun autre produit radioactif n'a été observé.

La saponification de la fonction ester de méthyle du composé radiomarqué semble effectivement envisageable compte tenu de la température élevée de la réaction et de la présence d'une base dans le milieu réactionnel. Cependant, même si cette hypothèse est vérifiée, les conversions restent faibles malgré des conditions plutôt dures. Ainsi, d'autres méthodes de radiofluoruration ont été testées.

4. Radiofluoruration aromatique par des réactions assistées au cuivre

Depuis une dizaine d'années, des méthodes de radiofluorurations aromatiques en présence de cuivre ont été décrites (cf. Chapitre II). Les conditions rapportées pour ces réactions impliquent des températures plus basses que celles utilisées

précédemment. La saponification de la fonction ester pourrait donc potentiellement être évitée. De plus, ces réactions étant décrites comme pouvant parfois être performantes sur des noyaux désactivés, elles semblent représenter une bonne option pour la synthèse du [^{18}F]binimetinib.

a) Étude d'un précurseur borylé

(1) Synthèse du précurseur de radiomarquage borylé

Pour l'étude du radiomarquage assisté au cuivre, un précurseur de radiomarquage portant la fonction ester du pinacolborane a été envisagé. Ce sont en effet, les dérivés les plus largement rapportés pour la radiofluorination aromatique assistée au cuivre.

Ainsi, la synthèse de l'ester boronique **231** a été réalisée en trois étapes à partir de **221** avec un rendement global de 95 %.

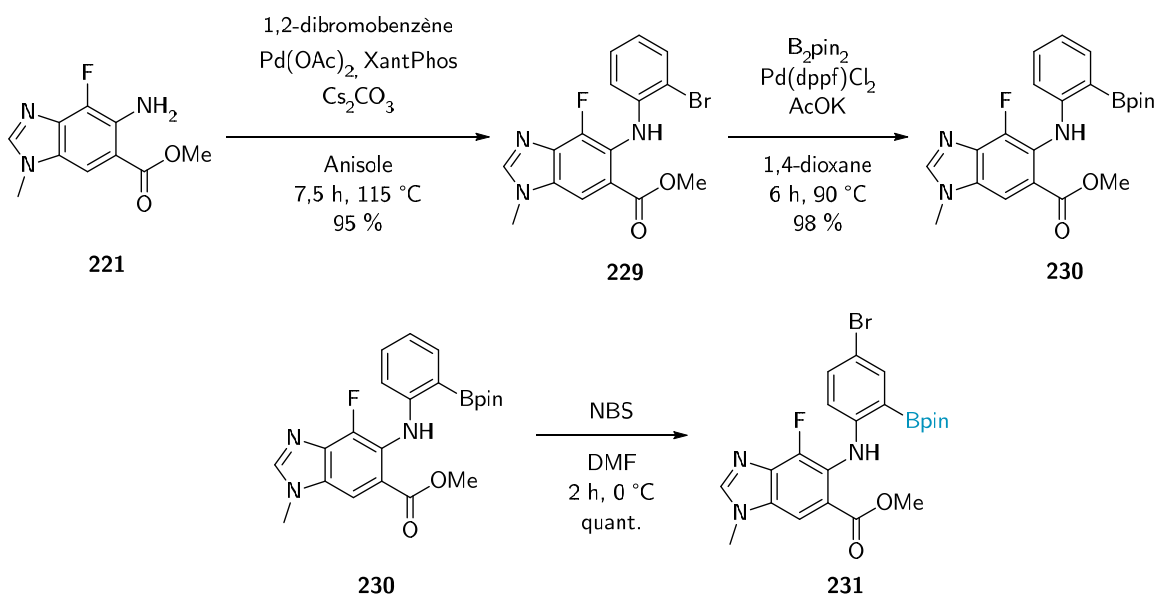


Figure 181 – Synthèse du précurseur de marquage borylé **231** à partir du composé **221**

L'intermédiaire avancé **221** a été engagé dans un couplage de Buchwald-Hartwig avec du 1,2-dibromobenzène. Après 7,5 h de réaction à $115\text{ }^\circ\text{C}$ et en présence de XantPhos comme ligand du palladium, le bromoaryle **229** a été obtenu. Une optimisation des conditions de purification, par recristallisation suivie d'une filtration à chaud, a permis d'obtenir le produit désiré à un niveau de pureté

satisfaisant avec un rendement de 95 %. Le composé **229** a été borylé à 90 °C en 6 h dans le 1,4-dioxane par le B₂pin₂ en présence de Pd(dppf)Cl₂ dans les conditions classiques de la réaction de Miyaura²¹⁵. Ces conditions ont permis d'obtenir un rendement de 98 % sur cette étape malgré la sensibilité de ce composé aux réactions de protodéborylations généralement rencontrées.^{216,217} La dernière étape reprend les conditions de la bromation *para*-sélective décrite dans les brevets du binimetinib.²¹⁸ Ces conditions ont permis d'obtenir une conversion totale. Il est à noter que la substitution du groupement borylé par un brome a été observée à des températures plus élevée.

(2) Radiomarquages du précurseur borylé

La réaction de radiofluoration assistée par le cuivre du précurseur borylé **231** a été réalisée selon les conditions décrites par le groupe de Gouverneur en 2007.²¹⁹

À l'instar des précédentes méthodes de fluoration, le complexe K[¹⁸F]F·K₂₂₂ en présence de carbonate de potassium a été préparé par échange d'anions puis évaporation azéotropique. Les sels de [¹⁸F]fluorures ont été solubilisés dans le DMA. Le composé **231** et le composé de coordination [Cu(OTf)₂(py)₄] ont été dissous dans une solution de K[¹⁸F]F·K₂₂₂ dans le DMA. Le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 110 °C pendant 10 min (cf. Figure 182).

²¹⁵ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510.

²¹⁶ Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (9), 2159–2163.

²¹⁷ Kuivila, H. G.; Reuwer Jr., J. F.; Mangravite, J. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41* (12), 3081–3090.

²¹⁸ Wallace, E., M.; Lyssikatos, J., P.; Hurley, B., T.; Marlow, A., L. WO 03/077914 A1, June 25, 2003.

²¹⁹ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

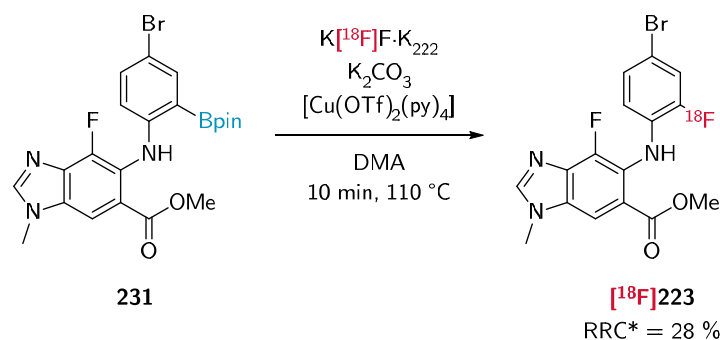


Figure 182 – Réaction de radiofluorination par le complexe $\text{KF}\cdot\text{K}_{222}$ à 110 °C dans le DMA du précurseur borylé **231** en présence du composé de coordination $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$

Une analyse par radio-CCM a permis de mesurer un rendement radiochimique non isolé de 28 % et le produit de radiomarquage a été identifié par radio-HPLC. Après décroissance, le produit obtenu a également pu être identifié par LC-MS.

Une optimisation particulière des conditions d'élution des radio-CCM a dû être réalisée pour cette méthode de radiofluorination. En effet, les analyses par radio-CCM et radio-HPLC ont mis en évidence la formation d'un sous-produit radioactif, pouvant représenter une part importante de l'activité en fin de réaction. Le produit secondaire semble subir une hydrolyse partielle sur la plaque de silice (cf. Figure 183a). Étant donné que le composé **[¹⁸F]223** nécessite des conditions d'élution polaires sur plaques CCM, le second composé actif peut migrer également. Ainsi, le milieu réactionnel doit idéalement être dilué avec de l'eau avant analyse. En effet, le sous-produit s'hydrolyse alors complètement et son signal est mieux défini (cf. Figure 183b).

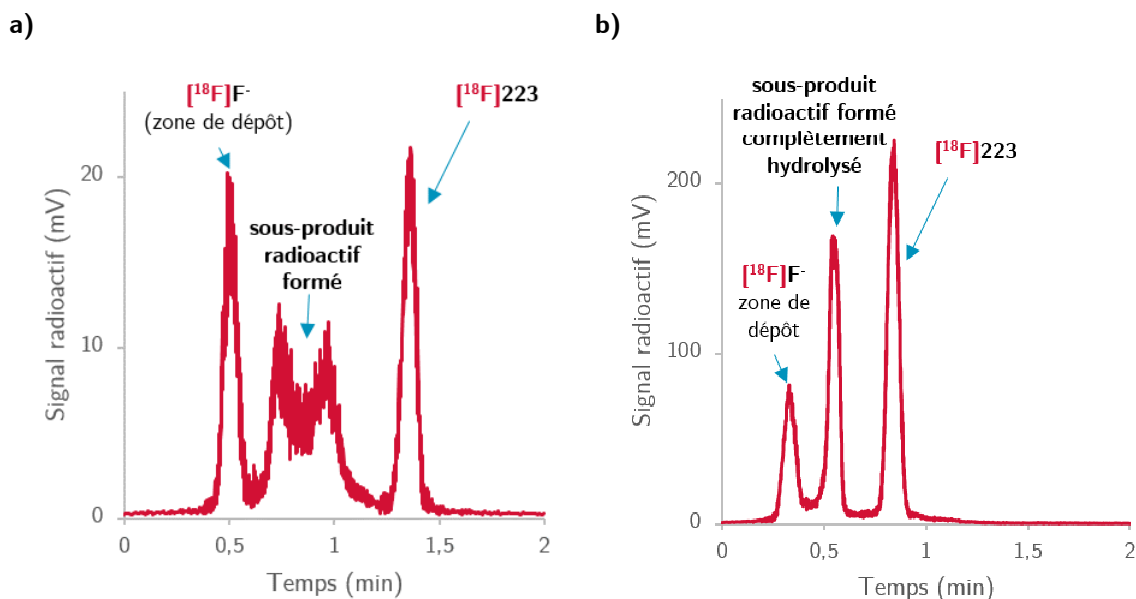


Figure 183 – Radio-CCM obtenue à partir du milieu réactionnel de la réaction de radiofluoronn du composé **231** a) sans traitement aqueux b) avec traitement aqueux en fin de réaction

Le traitement aqueux en fin de réaction pour ce type de radiomarquage avait été décrit par le groupe de Gouverneur.²²⁰ Cependant, aucune explication n'avait été fournie par Taylor *et al.* Ce sous-produit radioactif est probablement issu de la dégradation de l'ester boronique par protodeborylation ou fluorodeborylation. Une hypothèse serait que le bore issu de la dégradation de **231** pourrait former plusieurs espèces comme $[^{18}\text{F}]\text{FB}(\text{OH})_3$ ou $[^{18}\text{F}]\text{FB}(\text{OH})\text{pin}$ et que le traitement aqueux permettrait l'hydrolyse de ces espèces en $[^{18}\text{F}]\text{FB}(\text{OH})_3$. Un seul produit secondaire est alors observé.

D'autres précurseurs de radiomarquage vont être explorés par la suite. Cependant, les résultats obtenus avec le précurseur borylé **231** sont encourageants, établissant ce type de composé comme une piste prometteuse pour le radiomarquage du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib.

²²⁰ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

b) Étude de précurseurs stannylés

(1) Synthèse des précurseurs de radiomarquage stannylés

Outre les esters boroniques, les organostannylés ont également été décrits comme précurseurs de radiofluoration en présence de cuivre (cf. Chapitre II). Ainsi, deux composés stannylés ont été préparés comme précurseurs de radiomarquage ; un dérivé tributylétain et un dérivé triméthylétain.

(a) Synthèse d'un précurseur de radiomarquage tributylétain

La synthèse du dérivé tributylétain, a été envisagée par substitution du bore par le méthoxytributylétain. Cette réaction a été décrite en 2015 par Oikawa et coll.²²¹ Le mécanisme proposé pour cette réaction consiste en un transfert concerté passant par un intermédiaire à quatre centres entre un acide boronique aromatique et le méthoxytributylétain **232** (cf. Figure 184).

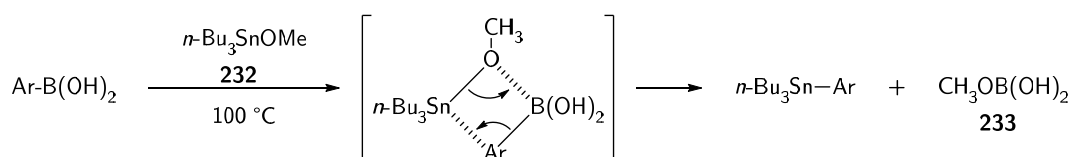


Figure 184 – Réaction de transfert bore-étain avec un intermédiaire à quatre centres proposé par Oikawa et al.

Le précurseur de marquage tributylétain **234** a ainsi été obtenu en chauffant l'ester boronique **231** en présence de méthoxytributylétain **232** à 100 °C dans le toluène pendant 14 h avec un très bon rendement de 96 % (cf. Figure 185).

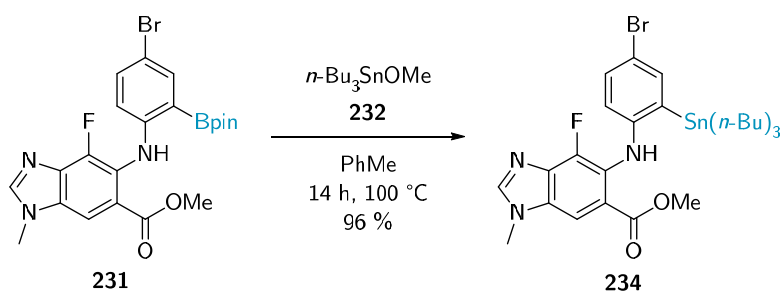


Figure 185 – Synthèse du précurseur de marquage tributylétain **234** à partir de l'ester boronique **231**

²²¹ Oikawa, A.; Kindaichi, G.; Shimotori, Y.; Okimoto, M.; Hoshi, M. *Tetrahedron* **2015**, 71 (11), 1705–1711.

(b) Synthèse d'un précurseur de radiomarquage triméthylétain

Le méthoxytriméthylétain n'est pas commercial. Considérant la toxicité de l'étain et le caractère volatil de ce produit possédant un point d'ébullition à 58 °C,²²² une stratégie alternative a été établie pour la synthèse du dérivé triméthylétain.

Cette stratégie consiste à synthétiser le précurseur de marquage triméthylétain **235** par une réaction de stannylation catalysée par le palladium à partir du dérivé iodé **236**. Ce dernier peut être synthétisé à partir de composé **221** en utilisant une approche similaire à celle employée pour les synthèses des précurseurs de marquage précédent (cf. Figure 186).

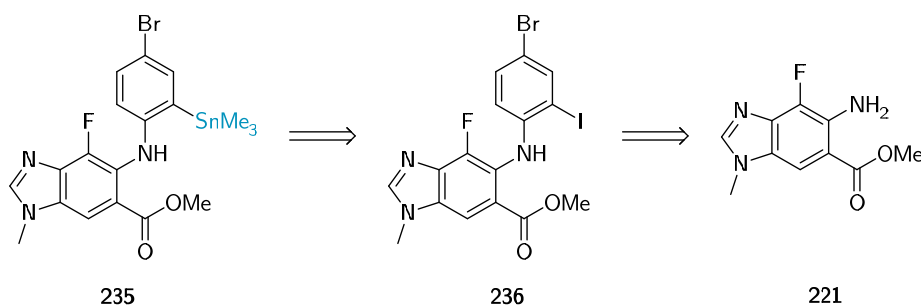


Figure 186 – Rétrosynthèse du précurseur triméthylétain **235** par stannylation catalysée au palladium

Il a ainsi été choisi d'introduire d'abord l'atome de brome sur le noyau aromatique avant de substituer l'atome d'iode de **236** par l'étain dans un second temps (cf. Figure 187). En effet, si la fonction triméthylétain était introduite avant l'atome de brome, l'atome d'étain pourrait être substitué lors de la réaction de bromation électrophile.

Dans un premier temps, le composé **221** a été couplé au 1,2-diiodobenzène par un couplage de Buchwald-Hartwig avec un rendement de 82 %. Par la suite, l'atome de brome a été introduit par une addition électrophile réalisée en présence de NBS dans le DMF à température ambiante sans que la substitution de l'atome

²²² Amberger, E.; Kula, M.-R. *Chemische Berichte* **1963**, 96 (10), 2562–2565.

d'iode n'ait été observée. Finalement, l'atome d'iode a été substitué quantitativement par l'hexaméthyl-diétain en présence de tetrakis-palladium-triphenylphosphine, comme décrits classiquement dans la littérature.²²³ La réaction a eu lieu dans le toluène à reflux (110 °C) pendant 6 h.

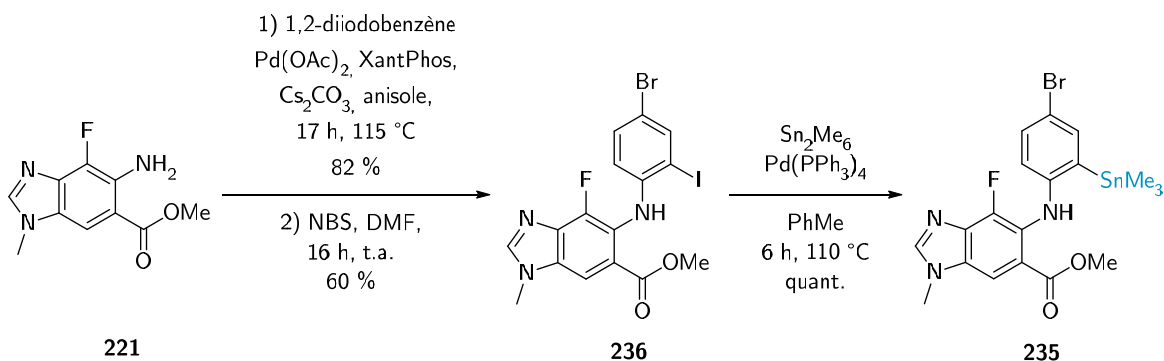


Figure 187 – Synthèse en trois étapes du précurseur triméthylétain **235** avec passage par un composé intermédiaire iodé **236**

(2) Radiomarquages des précurseurs stannylés

Le radiomarquage des deux précurseurs stannylés **234** et **235** a été testé dans les conditions de radiofluoruration décrites par Makaravage *et al.*²²⁴ Le complexe de K^{[18F]F}·K₂₂₂ a été préparé par échange d'anions sur une résine conditionnée par des sels de KOTf²²⁵ puis évaporation azéotropique selon la procédure décrite par les auteurs. Les sels de ^[18F]fluorures ont été solubilisés dans le DMA puis la réaction de fluoruration a été réalisée en présence de triflate de cuivre(II) et de pyridine à 110 °C pendant 10 min (cf. Figure 188).

²²³ Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3332–3338.

²²⁴ Makaravage, K. J.; Brooks, A. F.; Mossine, A. V.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5440–5443.

²²⁵ Le conditionnement de la cartouche échangeuse d'anions a été réalisée par une solution d'acide trifluorométhanesulfonique selon la procédure développée au Chapitre IV. Dans le cas où le conditionnement a été réalisé dans les conditions de Sanford et Scott, une quantité importante du produit de chloration a été détectée en LC-MS après décroissance.

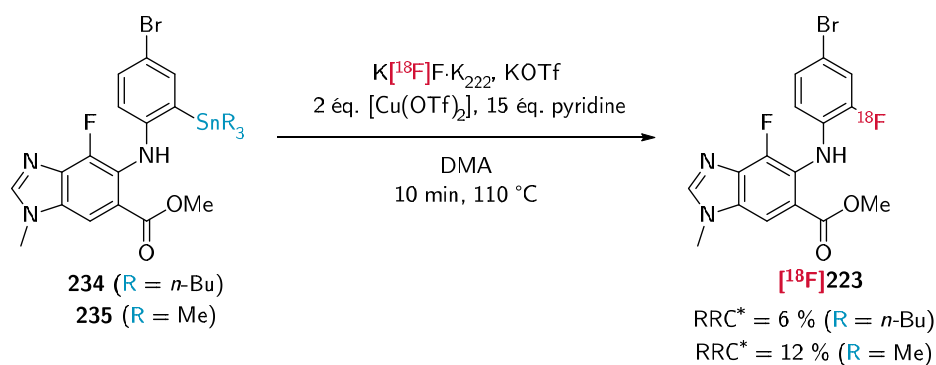


Figure 188 – Réaction de radiofluorination des précurseurs stannylés **234** et **235**

Ces premiers essais ont permis d'obtenir un rendement radiochimique non isolé de 6 % pour le dérivé tributylétain **234** et de 12 % pour le dérivé triméthylétain **235**. Dans les deux cas, le produit a été identifié en radio-HPLC puis par LC-MS après décroissance. Contrairement à la radiofluorination du précurseur borylé **231**, aucun sous-produit radioactif n'est observé en radio-CCM. Le complexe métallique utilisé étant le même, cette observation étaye l'hypothèse que le sous-produit observé précédemment lors de la radiofluorination de **231** est probablement un complexe [^{18}F]fluorure-bore formé spécifiquement en présence de précurseurs borylés.

Le radiomarquage des dérivés stannylés a également été expérimenté en préparant le complexe de $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$ avec K_2CO_3 . Les rendements radiochimiques non isolés mesurés par radio-CCM sont apparus similaires pour les deux précurseurs stannylés **234** et **235** (RRC* = 15 ± 5 %). Le carbonate de potassium ne semble donc pas avoir d'influence particulière dans le cas présent.

Les précurseurs stannylés ont donc permis la radiosynthèse du composé [^{18}F]223. Cette approche constitue donc également une piste intéressante pour la radiosynthèse du [^{18}F]binimetinib. Cependant, compte tenu des rendements radiochimiques mesurés inférieurs avec l'étain et de la toxicité de ce métal, le radiomarquage de l'ester boronique **231** semble à favoriser.

5. Radiofluorination aromatique par déoxyfluoruration d'un phénol

a) *Synthèse des précurseurs de radiomarquage par déoxyfluoruration*

La déoxyfluoruration des phénols est une des méthodes de radiofluorination aromatique les plus récemment décrites (cf. Chapitre II). Cette réaction a été rapportée comme ayant permis le radiomarquage de noyaux aromatiques riches en électrons.

Cette méthode de fluoruration étant décrite avec une procédure très différente de celles classiquement rencontrées en radiofluorination, un composé modèle dont le radiomarquage sera réalisé par déoxyfluoruration, selon la méthode décrite par le groupe de Ritter, a été synthétisé afin de disposer d'un contrôle positif. Ainsi, le composé modèle **236** a été obtenu en une seule étape à partir du phénol commercial selon le protocole décrit (cf. Figure 189). Le produit a été directement utilisé pour les expériences de radiofluorination sans être purifié.

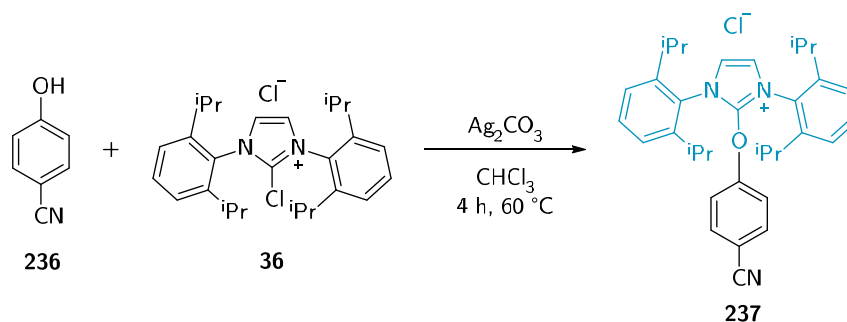


Figure 189 – Synthèse du modèle de validation **236** de la méthode de déoxyfluoruration des phénols

Le chlorure d'imidazolium **238** a également été synthétisé en deux étapes à partir de l'ester boronique **231** (cf. Figure 190). Dans un premier temps, le phénol **237** a été obtenu par oxydation à température ambiante de l'ester boronique **231** par addition de peroxyde d'hydrogène aqueux dans le THF avec un rendement de 63 %. Le chlorure d'imidazolium **238** a ensuite été préparé par réaction du phénol avec le composé **36** dans le chloroforme à 60 °C en présence de

carbonate d'argent. L'activation du phénol a été réalisée juste avant la réaction de radiomarquage.

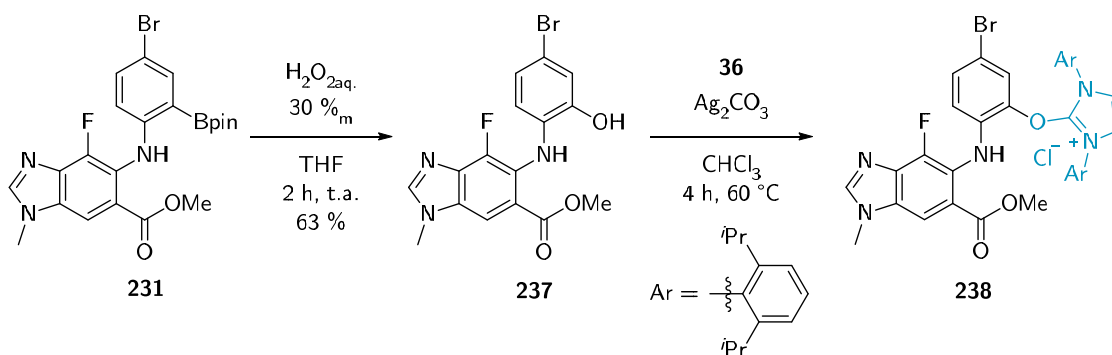


Figure 190 – Oxydation de l'ester boronique **231** en phénol **237** puis formation du précurseur **238**

b) Radiomarquage des précurseurs phénols activés

(1) Présentation de la méthode de radiomarquage

Dans le cas de la déoxyfluoruration des phénols, le groupe de Ritter indique que la métathèse anionique entre l'ion chlorure et l'ion $[^{18}\text{F}]$ fluorure est nécessaire à la réaction de radiomarquage (cf. Chapitre II). Les fluorures, piégés sur une cartouche échangeuse d'anions, sont ainsi élués avec le précurseur de radiofluoruration, mais il est décrit qu'une part importante de l'activité n'est pas éluée. Pour cette raison, les auteurs proposent de retourner la cartouche échangeuse d'anions pour rétro-éluer l'activité afin de limiter le parcours sur la résine.

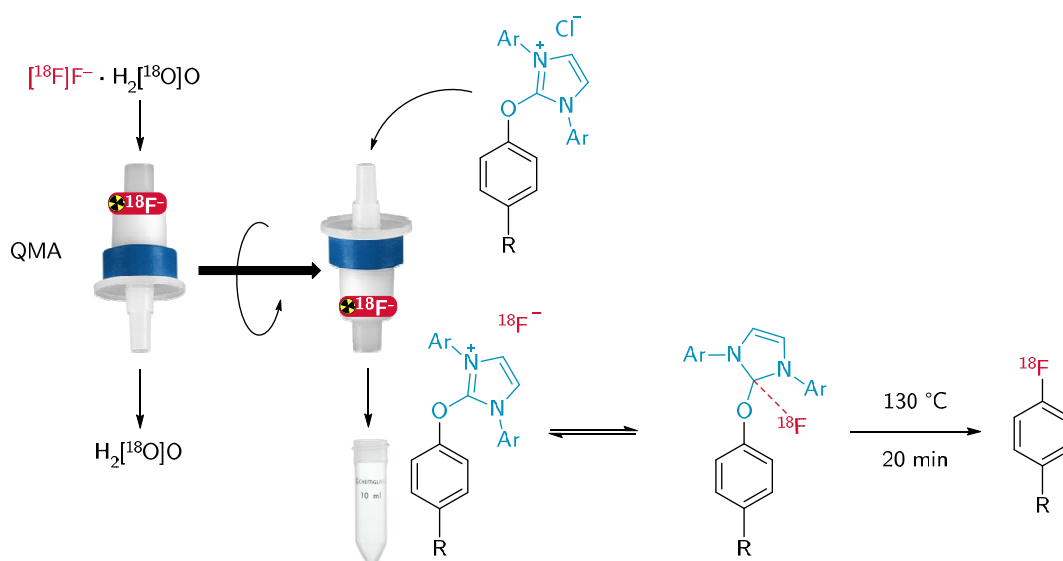


Figure 191 – Procédure de métathèse anionique et radiodéoxyfluoruration décrite par le groupe de Ritter

(2) Radiomarquage préliminaire d'un phénol activé

Dans un premier temps, le composé **237-¹⁸F** a été obtenu par l'élution des [¹⁸F]fluorures d'une cartouche échangeuse d'anions par le composé **237-[Cl]** en solution dans un mélange butanone/éthanol (10:1). La solution de sel de fluor 18 a ensuite été chauffée à 130 °C pendant 20 min en présence de KHCO₃ (cf. Figure 192). L'analyse par radio-CCM a révélé une conversion de 88 %, relativement proche des 99 % décrits dans la littérature,²²⁶ validant cette méthode avec nos conditions expérimentales.

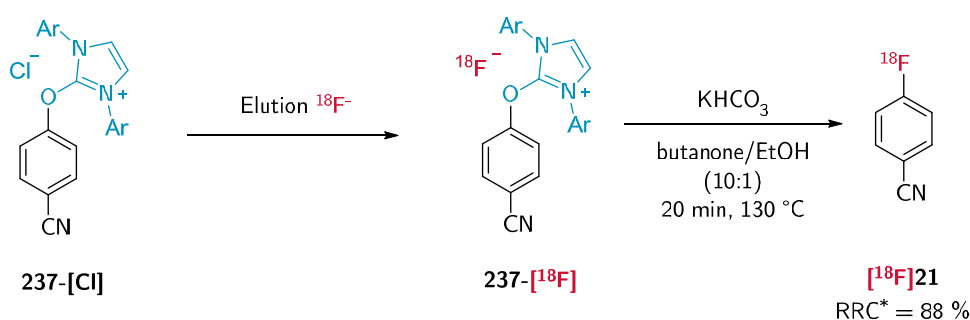


Figure 192 – Réaction de radiodéoxyfluoruration du 4-cyanophénol activé **237**

Ce résultat est encourageant pour le radiomarquage du composé **238**. Néanmoins, lors de ce premier test, à peine 23 % de l'activité déposée sur la QMA a pu être rétro-éluee par le composé **237** en solution dans un mélange butanone/éthanol (10:1). Avant de s'intéresser à l'étude de la déoxyfluoruration du composé **238**, les conditions d'élution de l'activité de la cartouche d'échange d'anions par le précurseur de radiomarquage ont été succinctement optimisées.

Pour optimiser cet échange d'anions, deux types de résines ont été utilisées (cf. Tableau 20). La première est une silice greffée avec des fonctions ammoniums, conditionnée en cartouches de 360 mg (QMA), la seconde est une résine polystyrène, fonctionnalisée également pas des groupes cationiques forts non précisés par le fabricant et conditionnée en cartouches de 220 mg (Chromafix). Les tests de rétro-élution réalisés avec le composé **237** ont montré que le meilleur rendement d'élution était obtenu avec la résine polystyrène après avoir retiré une partie de

²²⁶ Neumann, C. N.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Nature* **2016**, *534* (7607), 369–373.

la phase stationnaire. Ces résultats ont également été confirmés avec le composé **237**.

Cependant, cette procédure reste très limitante en matière de radiosynthèse, car même les meilleures conditions ne permettent pas de récupérer plus de la moitié de l'activité obtenue après irradiation. De plus, cette perte d'activité est très défavorable pour réaliser des synthèses manuellement, car elle oblige l'opérateur à utiliser plus d'activité pour compenser, impactant négativement sa dosimétrie.

Tableau 20 – Résultats d'élutions d'activité sur cartouches échangeuses d'anions avec les composés **237-[Cl]** et **238-[Cl]** en solution réalisées selon la nature et la quantité de résine utilisée

Type de résine	Masse de résine (mg)	Activité éluée (%)
237-[Cl]		
QMA	360	23
QMA	50	20
Chromafix	220	12
Chromafix	30	54
238-[Cl]		
QMA	360	23
Chromafix	30	57
Chromafix	60	53

(1) Radiomarquage du précurseur de déoxyfluoration **238**

Pour le marquage du précurseur **238-[¹⁸F]** obtenu après la métathèse anionique décrite précédemment, deux conditions ont été testées selon le même protocole que pour le 4-cyanophénol, en utilisant deux bases différentes. Les auteurs de cette méthode décrivent en effet l'utilisation d'hydrogénocarbonate de potassium ou de tributylamine alternativement (cf. Figure 193).

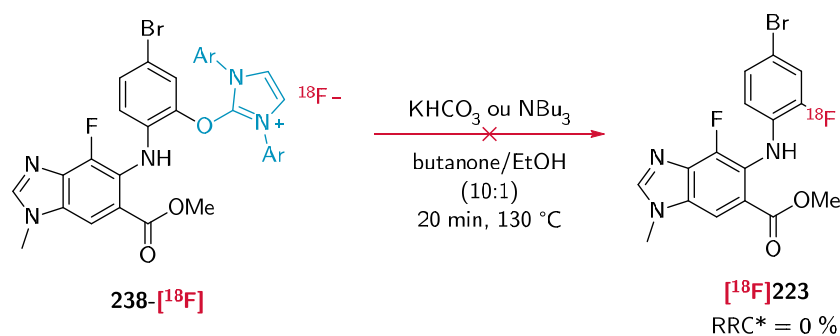


Figure 193 – Radiofluorination du précurseur de marquage **238**

Dans les deux cas, un produit radioactif a été observé en radio-CCM, intégrant pour environ 10 % de l'activité totale. En revanche, ce produit n'est pas le composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{223}$ attendu. Un produit secondaire très apolaire non identifié s'est formé. Il est possible qu'il s'agisse du composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{239}$ pouvant se former par fluoruration de la fonction imidazolium du précurseur de marquage $\mathbf{238}$ - $[^{18}\text{F}]$ (cf. Figure 194).

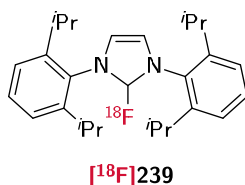


Figure 194 – Structure présumée du produit secondaire de déoxyfluoruration formé $[^{18}\text{F}]\mathbf{239}$

Compte tenu des résultats négatifs et des difficultés engendrées par la procédure de la déoxyfluoruration, cette voie de radiosynthèse du composé $[^{18}\text{F}]\mathbf{223}$ n'a pas été explorée davantage.

6. Radiofluoruration aromatique de composés d'iode hypervalent

a) Synthèse des précurseurs de radiomarquage à l'iode hypervalent

La radiofluoruration aromatique de sels de diaryliodoniums est assez répandue dans la littérature depuis une vingtaine d'années. Plus récemment, des ylures d'iode spirocycliques ont également été décrits comme étant de bons précurseurs de radiomarquage (cf. Chapitre II). Dans le but d'étudier cette stratégie, deux sels de diaryliodoniums ont été envisagés. Le premier est le tosylate de phényliodonium $\mathbf{240}$ et le second est le tosylate de mésityliodonium $\mathbf{241}$. En effet, la nature électronique du second noyau aromatique substituant l'iode influence la réactivité du précurseur (cf. Chapitre II).

Avant de réaliser la synthèse des iodoniums **240** et **241**, l'analogue triméthylé **243** du réactif de Koser a dû être préparé par iodation oxydante du mésitylène (cf. Figure 195).

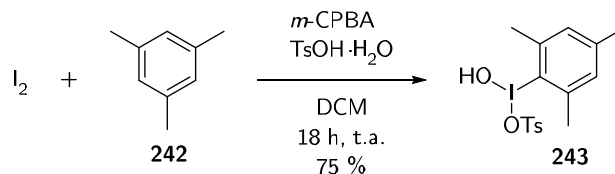


Figure 195 – Synthèse du composé λ^3 -iodanyle **243**

Pour la synthèse de ces substrats, la substitution d'un groupe stannylé par le réactif de Koser **244** ou un de ses dérivés a été décrit dans la littérature.²²⁷ Ainsi, le composé stannylé **234** a été mise en présence des réactifs **243** et **244** dans le dichlorométhane à 0 °C permettant d'obtenir respectivement les composés **241** et **240** par substitution de l'étain par l'iode avec des rendements respectifs de 60 % et 27 % (cf. Figure 196).

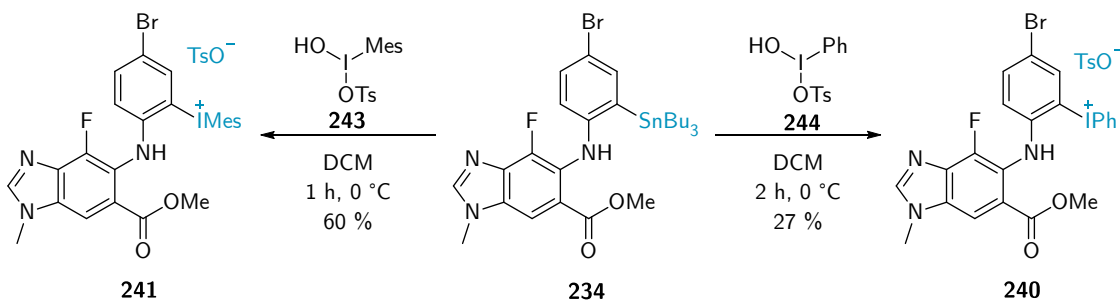


Figure 196 – Synthèse des sels de diaryliodoniums **240** et **241** par substitution de la fonction stannyle du composé **234**

Comme évoqué plus tôt, les ylures d'iode représentent une seconde famille de composés à l'iode hypervalent utilisés comme précurseurs de radiofluoration. Pour obtenir un ylure d'iode comme précurseur de marquage, deux méthodes ont été explorées. La première a été de réaliser l'oxydation du composé iodé **236** par le *m*-CPBA en présence de K_2CO_3 et d'acide de Meldrum. La seconde méthode a été de substituer l'étain du composé **234** par $I(OAc)_3$ en présence de TFAA, puis d'ajouter l'acide de Meldrum en présence de Na_2CO_3 (cf. Figure 197). Cependant,

²²⁷ Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (10), 3332–3338.

malgré plusieurs essais l'ylure d'iode **245** n'a pas pu être obtenu. Dans le cas de la première approche à partir du composé iodé **236**, aucune conversion n'a été observée et le substrat **236** n'a pas réagi. À l'inverse, dans la seconde approche le composé stannylé s'est dégradé, sans aboutir à la formation de l'ylure **245** souhaité.

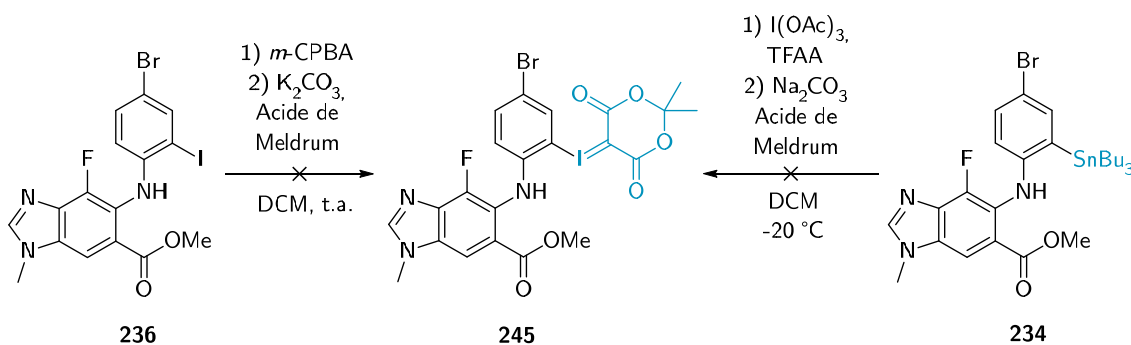


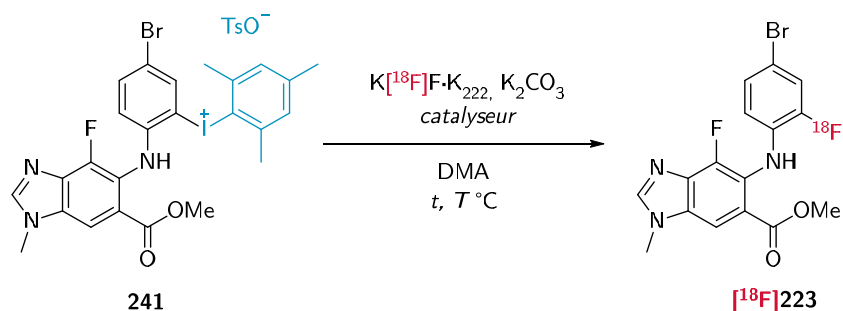
Figure 197 – Approches testées pour la synthèse de l'ylure d'iode **245**

b) Radiomarquage des précurseurs de radiomarquage diaryliodoniums

Dans un premier temps, plusieurs essais de radiomarquage ont été réalisés à partir du composé mesityliodonium **241** (cf. Tableau 21). Le groupe mésityle est en effet pour orienter la réaction de radiofluoruration vers l'aromatique d'intérêt grâce à son enrichissement électronique. Deux tests ont été réalisés dans des conditions thermiques décrites par le groupe de Pike (cf. Tableau 21, entrées **1-2**). Le précurseur **241** a été chauffé à 140 °C et 160 °C dans le DMA en présence du complexe $K[^{18}F]F \cdot K_{222}$. Cependant, la formation de $[^{18}F]\mathbf{223}$ n'a pu être observée. Des analyses LC-MS après décroissance a montré que le composé **241** n'avait pas réagi dans ces conditions.

Par la suite, un essai des conditions de catalyse au cuivre(I) rapportées par le groupe de Sanford (cf. Chapitre II) a également été réalisé (cf. Tableau 21, entrée **3**). Dans ces conditions, le produit $[^{18}F]\mathbf{223}$ n'a pas non plus été observé.

Tableau 21 – Conditions réactionnelles explorées pour la radiofluoruration du composé **241**



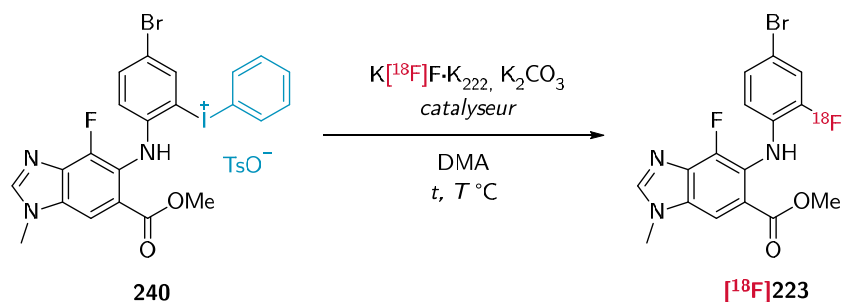
Entrée	T °C	t (min)	Catalyseur	RRC* (%)
1	140	15	Aucun	0
2	160	30	Aucun	0
3	140	15	[Cu(OTf)MeCN ₄]	0

*Rendement radiochimique non isolé

Aucune des conditions explorées n'a donc permis d'observer la formation d'un produit radioactif par radio-CCM ou radio-HPLC.

Les mêmes conditions réactionnelles ont alors été appliquées au phényliodonium **240** (cf. Tableau 22). En effet, le noyau phényle étant moins riche en électrons, le diaryliodonium correspondant devrait donc être plus réactif que son analogue mesitylé, au prix d'une perte de régiosélectivité.

Tableau 22 – Conditions réactionnelles explorées pour la radiofluoruration du composé **240**



Entrée	T °C	t (min)	Catalyseur	RRC* (%)
1	140	15	Aucun	0
2	160	30	Aucun	0
3	140	15	[Cu(OTf)MeCN ₄]	0

*Rendement radiochimique non isolé

À nouveau, aucun produit radioactif n'a été observé à l'issue des tests de radiofluoration. Après décroissance, des analyses LC-MS ont montré qu'une majorité de précurseur **240** était encore présent dans le milieu réactionnel, montrant que le sel de diaryliodonium est peu réactif vis-à-vis de la réaction de radiofluoration. De plus, une faible quantité de dérivé iodé **236** a également été observée en LC-MS. La formation du sous-produit **236** pourrait indiquer la formation de [^{18}F]fluorobenzène. Dans cette hypothèse, la réaction de substitution de l'iodonium serait donc plutôt favorisée sur le phényle. Un durcissement des conditions réactionnelles ne semble donc pas constituer une solution pour obtenir le composé radiomarqué désiré.

Ainsi, les composés à l'iode hypervalent ne semblent pas constituer une bonne approche pour la synthèse du composé [^{18}F]**223**.

7. Choix de la méthode de radiomarquage pour la radiosynthèse du [^{18}F]binimetinib

D'après les résultats exposés précédemment, seules trois méthodes de radiomarquage ont permis d'observer une conversion, la réaction de Balz-Schiemann et les deux réactions assistées au cuivre des précurseurs stannylés et borylés. Parmi ces trois possibilités, la radiofluoration des esters boroniques semble la plus prometteuse, requérant un précurseur plus facile à synthétiser et présentant les conversions les plus élevées. C'est donc par la voie des esters boroniques que le radiomarquage du traceur sera développé, les précurseurs stannylés pouvant servir d'alternative.

IV. Radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib

1. Marquage en dernière étape du [¹⁸F]binimetinib

a) Synthèse d'un précurseur de radiomarquage

Afin de réaliser la radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib, la synthèse d'un précurseur de marquage borylé a été envisagée à partir du précurseur modèle **231** étudié (cf. Figure 198).

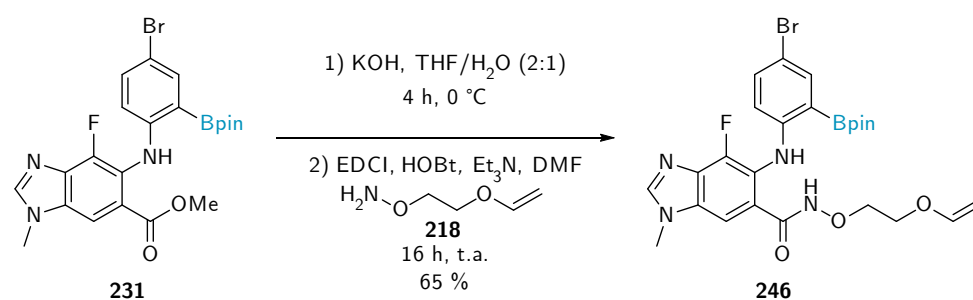


Figure 198 – Synthèse en deux étapes du précurseur de marquage du [¹⁸F]binimetinib **246** à partir du composé **231**

L'ester de méthyle **231** a été saponifié dans un mélange THF/H₂O (2:1) à 0 °C en présence d'hydroxyde de potassium. L'acide carboxylique **217** intermédiaire obtenu a ensuite été directement impliqué dans une réaction de couplage peptidique avec la *O*-alkylhydroxylamine **218**. Cette réaction de couplage a été réalisée par activation de l'acide carboxylique par l'EDCI en présence de HOBT, sous la forme d'un ester activé, à température ambiante pendant 16 h et a permis d'obtenir l'ester hydroxamique **246** désiré avec un rendement de 65 %.

La même stratégie a été appliquée pour la synthèse du composé de référence non radioactif correspondant **247** à partir de l'ester de méthyle **223** (cf. Figure 199).

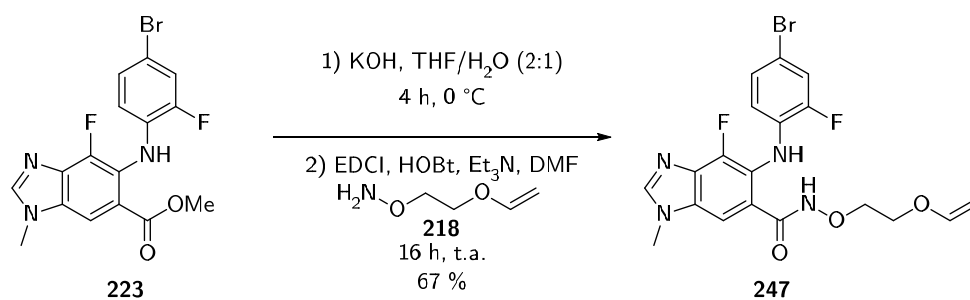


Figure 199 – Synthèse en deux étapes du composé non radioactif de référence **247** à partir du composé **223**

b) Radiofluoration en dernière étape

Afin de réaliser la radiosynthèse en dernière étape du [¹⁸F]binimetinib, le précurseur de marquage borylé **246** synthétisé a été soumis aux mêmes conditions que le dérivé ester de méthyle **231**. Ainsi, le composé **246**, avec deux équivalents du composé de coordination [Cu(OTf)₂(py)₄], a été chauffé à 110 °C dans le DMA pendant 10 min en présence du complexe K[¹⁸F]F·K₂₂₂ et de K₂CO₃ (cf. Figure 200).

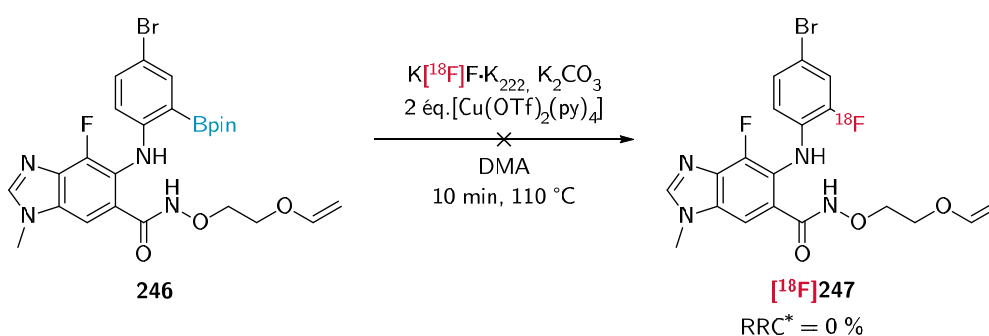


Figure 200 – Radifluoration du précurseur de marquage du [¹⁸F]binimetinib **246**

Le produit radiomarqué [¹⁸F]**247** n'a pu être observé. Un sous-produit radioactif similaire à celui observé pour la radiofluoration de l'ester de méthyle **231** a également été observé. Ce qui d'après l'hypothèse précédemment émise, indiquerait une dégradation de l'ester boronique. Seuls des produits de dégradation ont été observés par LC-MS après décroissance. Ce résultat est décevant, considérant que l'environnement de la position de marquage n'a été que peu modifié par rapport au précurseur **231**.

Le motif ester hydroxamique, en particulier à proximité d'une amine peut se comporter comme un coordinaat du cuivre. Dans cette hypothèse, la quantité de cuivre disponible dans le milieu serait alors plus faible, empêchant potentiellement la réaction de radiomarquage. Un test supplémentaire de radiofluoruration du composé **246** a été réalisé avec dix équivalents de cuivre afin de disposer d'un large excès de métal disponible. Cependant, ces conditions à forte concentration en cuivre n'ont pas non plus permis d'observer la formation du produit [^{18}F]**247**.

Les dérivés stannylés ayant également montré des résultats intéressants lors des radiomarquages des dérivés ester de méthyle **234** et **235**, le marquage isotopique en dernière étape du [^{18}F]binimetinib par un précurseur stannylé a été envisagé. Ainsi, le précurseur stannylé **248** du [^{18}F]binimetinib a été synthétisé à partir du composé **246** en une étape avec un rendement de 33 % par échange bore (cf. Figure 201).

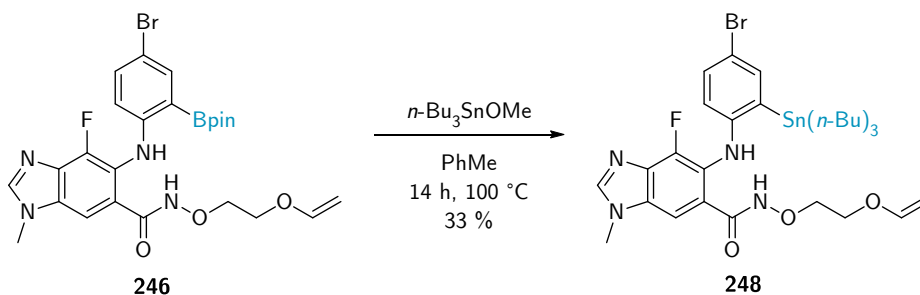


Figure 201 – Synthèse du précurseur de marquage direct stannylé **248**

Le précurseur stannylé **248** obtenu a alors été testé dans les mêmes conditions de radiofluoruration que le dérivé ester de méthyle **234** correspondant. Le composé **248** avec 2 équivalents de triflate de cuivre et 15 équivalents de pyridine a été chauffé à 110 °C dans le DMA pendant 10 min en présence du complexe $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$, et de K_2CO_3 (cf. Figure 202).

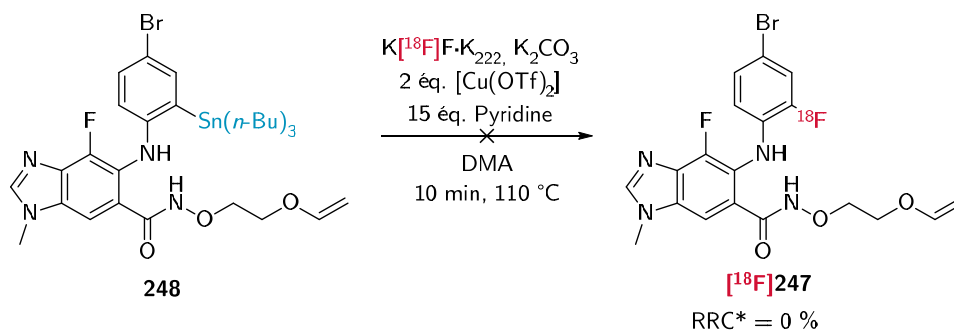


Figure 202 – Radiofluorination du composé stannylé 248

Aucun produit radioactif n'a été observé et seule la dégradation du précurseur a été constatée en LC-MS. Encore une fois, un test a été réalisé avec 10 équivalents de cuivre et 150 équivalents de pyridine, mais l'augmentation de la quantité de réactifs n'a pas permis d'observer la formation du produit désiré [¹⁸F]247. Une autre stratégie a donc été mise en œuvre pour réaliser la radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib.

2. Marquage par radiosynthèse multiétape du [¹⁸F]binimetinib

Le radiomarquage en dernière étape du [¹⁸F]binimetinib n'a donc pas pu être réalisé, c'est pourquoi nous nous orientons vers une synthèse multiétape. Cette approche est moins favorable mais pourrait nous permettre d'obtenir le radiotraqueur souhaité.

a) Stratégie de radiosynthèse multiétape

Une approche monotape en trois étapes principales a été envisagée (cf. Figure 203).

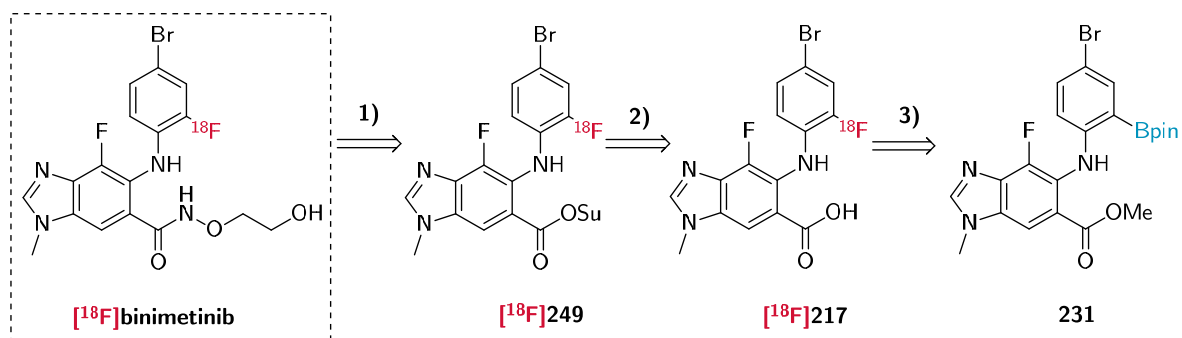


Figure 203 – Rétrosynthèse multiétape du [¹⁸F]binimetinib

- 1) Le [^{18}F]binimetinib pourrait ainsi être obtenu par formation de la fonction l'ester hydroxamique par couplage peptique à partir de l'ester activé radiomarqué [^{18}F]249 ;
- 2) L'ester succinique [^{18}F]249 pourrait être formé à partir de l'acide carboxylique correspondant [^{18}F]217 ;
- 3) L'acide carboxylique [^{18}F]217 pourrait quant à lui être synthétisé par radiofluoration du précurseur de marquage **231** puis saponification du produit radiomarqué.

La suite de ces travaux est consacrée à la mise au point de chacune de ces étapes. Les synthèses multiétapes sont généralement moins favorables à la synthèse d'un radiotracer. En effet, l'utilisation d'automates de synthèse limite le nombre et la nature des opérations réalisables. En particulier, une purification intermédiaire par HPLC n'est généralement pas réalisable. De plus, la décroissance radioactive impose de mettre en place un processus de synthèse le plus court possible. Pour ces raisons, un soin particulier a été apporté à l'optimisation de chacune des étapes de synthèse.

b) Optimisation de l'étape de radiomarquage du dérivé ester de méthyle 231

Dans un premier temps, les différents paramètres de radiofluoration, constituant la première étape de la radiosynthèse, ont été optimisés (cf. Figure 204).

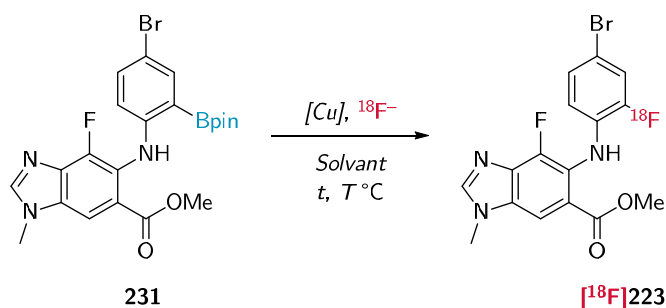


Figure 204 – Réaction générale de radiomarquage du précurseur **231**

Les paramètres étudiés pour cette réaction sont :

- le solvant ;
- la source de cuivre, dont ;
 - sa quantité ,
 - ses ligands,
 - le ratio cuivre/coordinat,
- le temps de réaction ;
- la température.

Beaucoup de conditions de radiomarquage ont été décrites dans la littérature. La majorité des radiomarquages rapportés sont réalisés selon des méthodes très proches de celles rapportées par les groupes de Sanford et Gouverneur déjà utilisées pour le radiomarquage de **231**. Cependant, même si les conditions rapportées sont proches et font intervenir les mêmes réactifs, aucun consensus précis n'a été établi concernant leurs concentrations. Cette absence de conditions standards peut s'expliquer par le fait que dans le cas de cette réaction, le choix des paramètres précédemment évoqués est très dépendant du précurseur choisi. Le choix a donc été fait d'explorer ces différents paramètres pour les optimiser en particulier au précurseur de radiomarquage **231** développé ici.

Dans le but d'explorer un nombre de conditions le plus élevé possible, les rendements radiochimiques et l'identité des produits ont été établis respectivement par radio-CCM et par radio-HPLC sans isoler les produits de radiomarquage.

(1) Influence du solvant sur la réaction de radiomarquage

Le premier paramètre étudié est l'influence du solvant. Le fluor 18 a été conditionné de façon standard sous la forme de $K[^{18}F]F \cdot K_{222}$ en présence de K_2CO_3 par évaporation azéotropique. Les sels obtenus ont ensuite été solubilisés dans différents solvants d'intérêt pour obtenir des solutions mères de $[^{18}F]$ fluorures. Ces solutions ont ensuite été utilisées pour réaliser des tests de radiomarquage du

composé **231** pendant 10 min à 110 °C en présence de deux équivalents de [Cu(OTf)₂(py)₄] (cf. Figure 205). Afin de pouvoir comparer les conversions obtenues en fonction du solvant de la réaction, trois séries de tests ont été réalisées au cours desquelles les réactions ont été réalisées dans le solvant de préparation du fluor 18 dilué à 50 % avec un second solvant afin d'observer une éventuelle déviation de la conversion.

Le DMSO étant un solvant couramment utilisé en radiochimie, un essai de radiofluoration a été réalisé dans ce solvant. Cependant, aucune conversion n'a été observée dans ces conditions.

Dans la littérature, les radiofluorations assistées au cuivre sont généralement réalisées dans le DMF, mais les rendements radiochimiques des tests réalisés dans le DMF se sont avérés très faibles. Cependant, dans le cas où le DMF était mélangé à 50 % dans du DMA ou du DMI, une légère augmentation du rendement radiochimique a été mesurée.

Pour confirmer ces observations, une deuxième série de marquages à partir de fluor 18 conditionné dans le DMA a été réalisée. Lors de ces expériences, les rendements radiochimiques observés ont été bien plus élevés que dans celles réalisées dans le DMF avec des valeurs supérieures à 20 %. L'ajout de *tert*-butanol comme co-solvant n'a pas semblé avoir d'effet significatif sur le rendement radiochimique. Les effets bénéfiques des alcools sur les réactions de radiofluoration d'écrits dans la littérature^{228,229,230} n'ont ainsi par été observés dans le cas présent. Bien qu'en présence de NMP une augmentation de six points du rendement radiochimique a été observée, l'utilisation d'un mélange DMA/DMI (1:1) a permis

²²⁸ Kim, D. W.; Jeong, Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (3), 957–962.

²²⁹ Zischler, J.; Kolks, N.; Modemann, D.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (14), 3251–3256.

²³⁰ Orlovskaya, V. V.; Modemann, D. J.; Kuznetsova, O. F.; Fedorova, O. S.; Urusova, E. A.; Kolks, N.; Neumaier, B.; Krasikova, R. N.; Zlatopolskiy, B. D. *Molecules* **2019**, *24* (17), 3197.

une augmentation significative du rendement radiochimique qui a été mesuré à 44 %.

Enfin, un troisième lot de fluor 18 a été préparé dans le DMI avec lequel il a été possible d'augmenter le rendement radiochimique jusqu'à 60 %. L'ajout de DMA avec un ratio 1:1 a engendré une diminution du rendement radiochimique de moitié.

Cette série d'expériences apporte des résultats cohérents avec la littérature.^{231,232} Cependant, la dépendance au solvant s'est avérée bien plus importante que celle rapportée avec une variation du rendement radiochimique de 1 % à 60 %.

²³¹ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

²³² Guibbal, F.; Isenegger, P. G.; Wilson, T. C.; Pacelli, A.; Mahaut, D.; Sap, J. B. I.; Taylor, N. J.; Verhoog, S.; Preshlock, S.; Hueting, R.; Cornelissen, B.; Gouverneur, V. *Nat Protoc* **2020**.

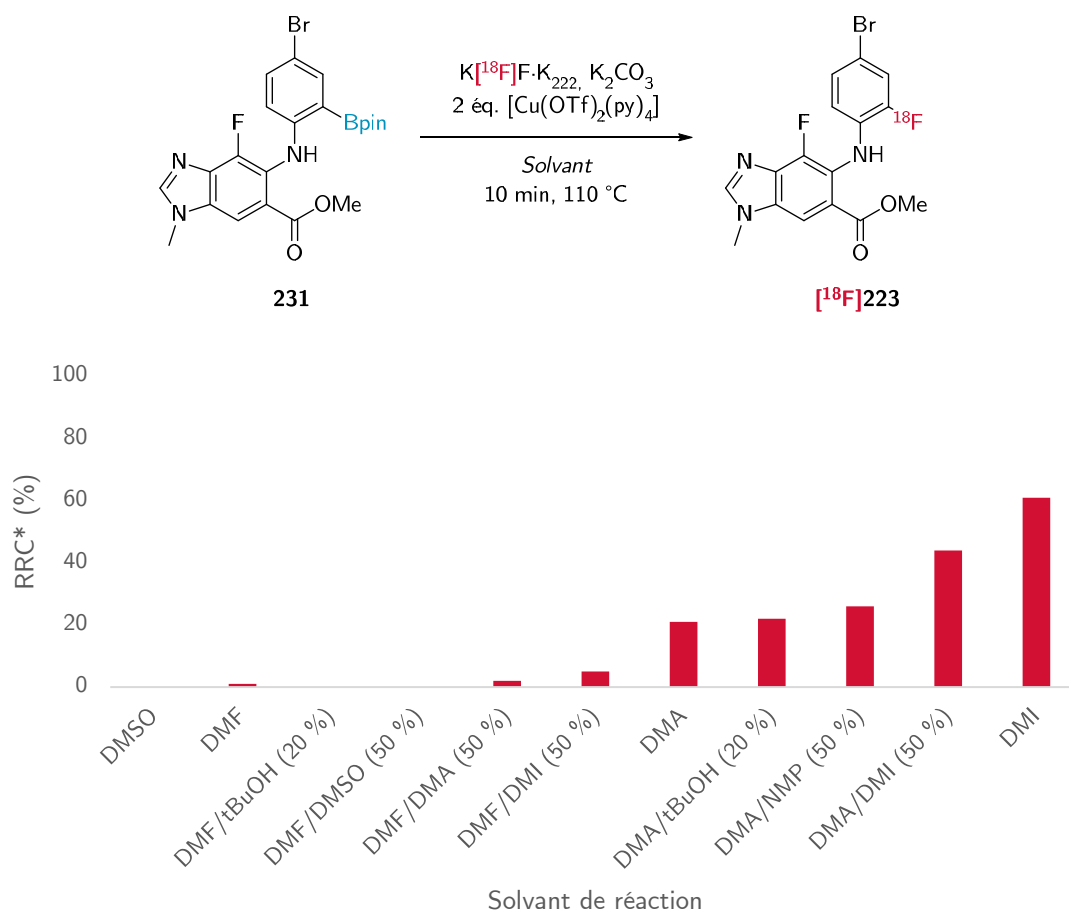


Figure 205 – Conditions de solvants testés pour la radiofluorination de l'ester boronique **231**

(2) Optimisation du système catalytique

Le système catalytique est un élément central de la réaction de radiomarquage. Aussi, un soin particulier a été apporté à son optimisation.

Dans un premier temps, l'influence de la quantité de cuivre a été étudiée. Ainsi, des réactions de radiofluorination du composé **231** ont été réalisées à 110 °C dans le DMI en 10 min en présence d'une quantité variable de $[Cu(OTf)_2(py)_4]$ (cf. Figure 206). En utilisant cette source de cuivre, le ratio $\frac{[Cu]}{[py]} = \frac{1}{4}$ reste constant. L'augmentation de la quantité de cuivre jusqu'à quatre équivalents par rapport au précurseur **231** s'est accompagnée d'une amélioration du rendement radiochimique presque linéaire allant jusqu'à 30 %. Au-delà, l'effet de l'augmentation du cuivre s'est avéré moins net, passant à 35 % avec 10 équivalents de cuivre. La quantité de cuivre optimal est donc probablement située vers quatre équivalents.

Dans un second temps, l'influence du ratio cuivre/pyridine a été étudiée. des réactions de radiofluoration du composé **231** ont donc été réalisées à 110 °C dans le DMI pendant 10 min en présence de quatre équivalents de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ et d'une quantité variable de pyridine (cf. Figure 207). Les rendements radiochimiques mesurés ont montré que la concentration en pyridine n'avait pas d'influence particulière jusqu'à 50 équivalents, mais qu'au-delà la conversion diminue en même temps que le ratio $\frac{[\text{Cu}]}{[\text{py}]}$.

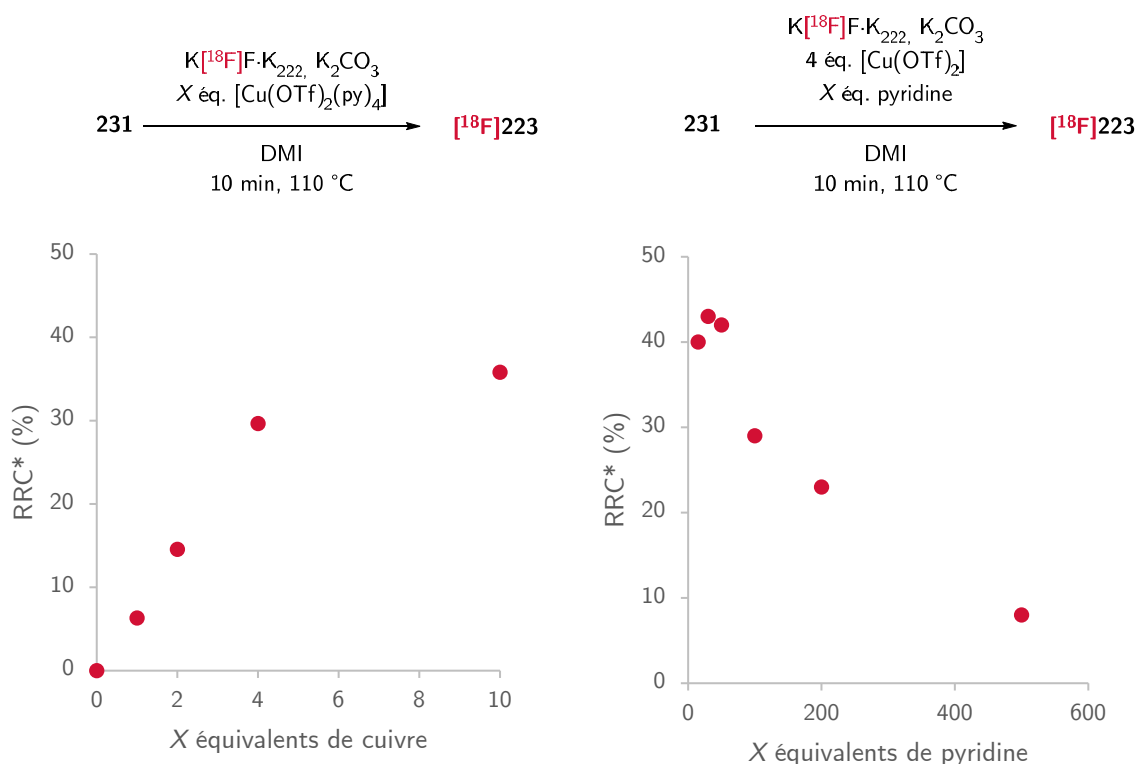


Figure 206 – Variation du rendement radiochimique en fonction du nombre d'équivalents de cuivre

Figure 207 – Variation du rendement radiochimique en fonction du nombre d'équivalents de pyridine

Dans la littérature, le cuivre est presque toujours coordonné à la pyridine. Cependant, le groupe de Gouverneur a également rapporté l'utilisation d'un autre complexe de cuivre $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{ImPy})_4]$ où le ligand du cuivre est l'imidazo[1,2-b]pyridazine (ImPy).²³³ Afin de tester ce complexe de cuivre alternatif au marquage de **231**, le composé de coordination a été préparé par complexation du triflate de cuivre(II) par l'imidazopyridazine dans le méthanol à reflux puis

²³³ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

purifié par recristallisation à chaud dans le méthanol comme décrit par le groupe de Gouverneur. Une série de trois radiomarquages a été réalisée afin de comparer l'influence de ce complexe en comparaison des conditions précédemment optimisées. Ainsi, le composé **231** a été radiomarké dans le DMI à 110 °C en 10 min en présence de quatre équivalents de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{ImPy})_4]$, de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ ou de quatre équivalents de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ et de 16 équivalents de pyridine (cf. Figure 208).

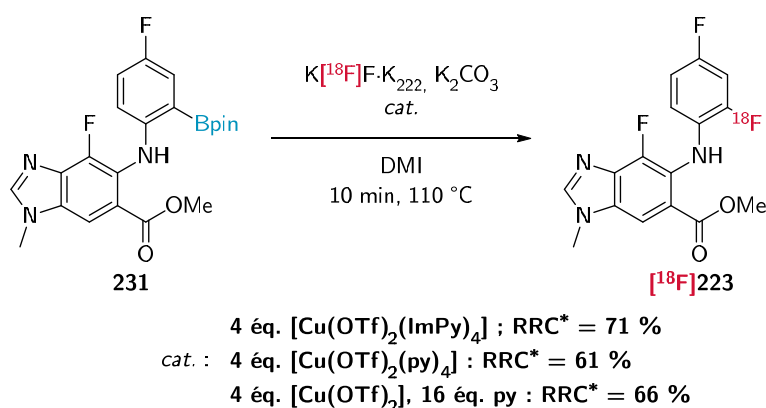


Figure 208 – Rendements radiochimiques obtenus pour la radiofluorination du composé **231** dans le DMI à 110 °C pendant 10 min en fonction de la source de cuivre employée

Le meilleur rendement radiochimique a été de 70 %, obtenu avec le complexe $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{ImPy})_4]$, suggérant que la pyridine n'est pas le meilleur ligand du cuivre pour le radiomarquage du composé **231**. Ayant observé que la complexation du cuivre avait une influence sur le rendement radiochimique, d'autres ligands potentiels ont été explorés.

Ainsi, plusieurs réactions de radiomarquage de **231** ont été réalisées dans le DMI à 110 °C pendant 10 min en présence de quatre équivalents de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ et de différents additifs, essentiellement dérivés de la pyridine (cf. Figure 209). Cependant, aucun additif n'a permis d'obtenir une amélioration du rendement radiochimique.

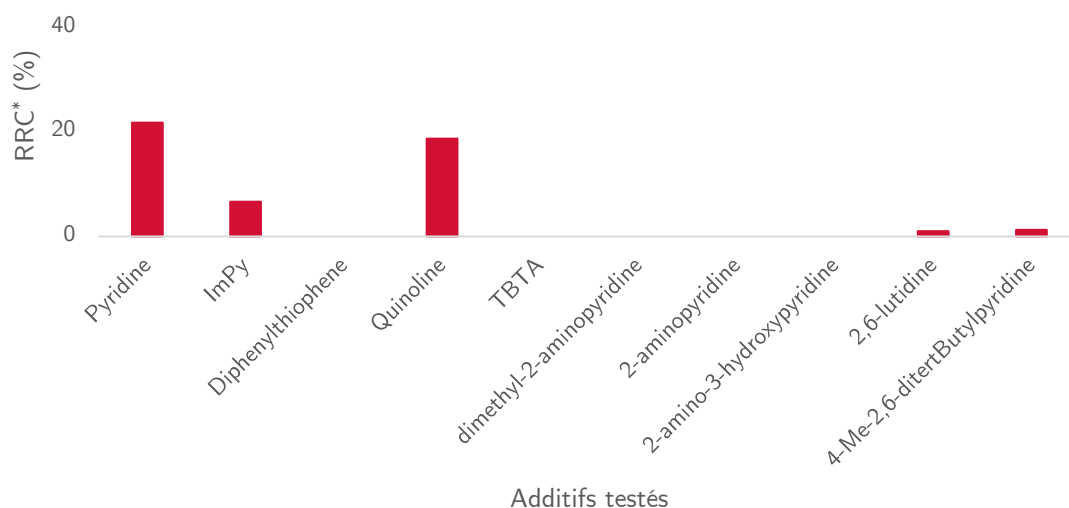
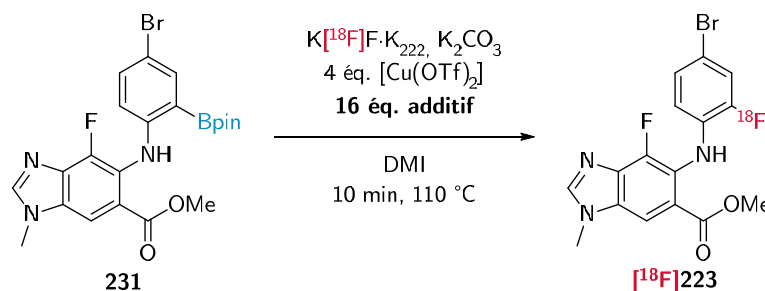


Figure 209 – Criblage de différents substitués à la pyridine pour la radiofluoruration du précurseur **231**

Dans la majorité des cas, le composé ^{18}F **223** n'a pas été formé. Curieusement, la présence d'ImPy n'a pas permis d'obtenir un rendement radiochimique plus élevée qu'avec la réaction contrôlée réalisée en présence de pyridine. La formation préalable du composé de coordination semble ainsi avoir une influence. Cependant, l'importance du préformage du complexe n'ayant pas été observée avec la pyridine, l'effet du ligand n'a pas pu être rationalisé.

Le complexe $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{ImPy})_4]$ ayant permis d'obtenir le meilleur rendement radiochimique avec 70 % a été sélectionné comme source de cuivre.

(3) Optimisation du temps de réaction

La réaction a été suivie au cours du temps par radio-CCM sur une durée de 30 min (cf. Figure 210). Ce suivi cinétique a permis de déterminer que la réaction est très rapide, avec une conversion maximale observée dès 2,5 min de réaction. Dans le cas d'une radiosynthèse en plusieurs étapes, des temps de réaction

courts sont souhaitables pour que le temps total de la procédure de synthèse ne soit pas trop long par rapport à la période radioactive du radioélément utilisé.

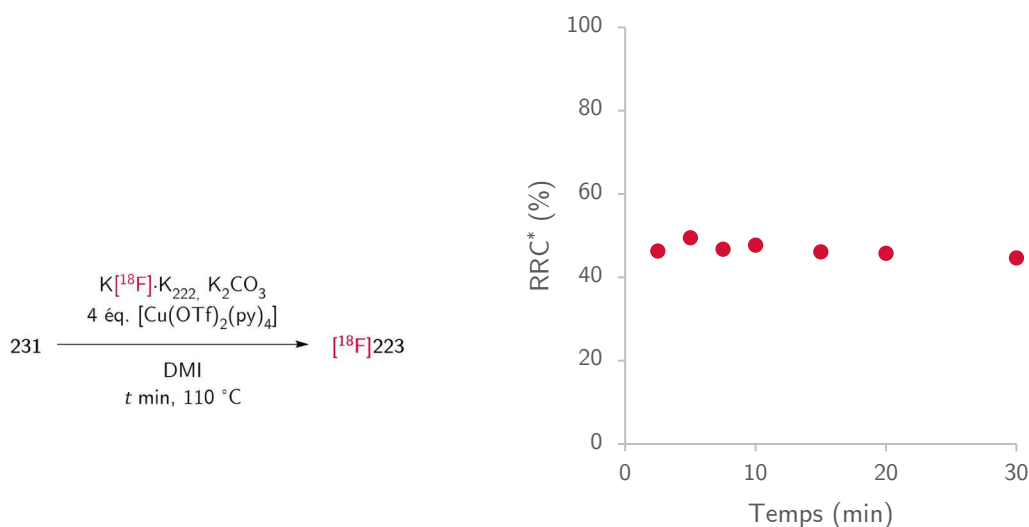


Figure 210 – Suivi par radio-CCM de la cinétique de radiofluorination du précurseur **231** à 110 °C dans le DMI en présence de 4 éq. de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$

De plus, le taux de conversion semble se maintenir pendant au moins 30 min sans apparition de sous-produits radioactifs visibles en HPLC. Le produit radio-marqué semble donc stable au moins 30 min à 110 °C en présence de bases et de cuivre. Ces observations sont encourageantes pour la mise au point des étapes suivantes de la synthèse du $[\text{}^{18}\text{F}]$ binimetinib.

c) *Mise au point de l'étape de saponification*

Pour la saponification, l'hydroxyde de benzyltriméthylazanium (TMBA) a été choisi comme base. Dix équivalents de TMBAOH à 40 % massique dans l'eau ont été ajoutés au milieu réactionnel et chauffé à 110 °C (cf. Figure 211). Les injections HPLC à 2 min et 5 min ont montré une saponification complète sans sous-produit apparent dès 2 min. Ces conditions ont donc été conservées par la suite.

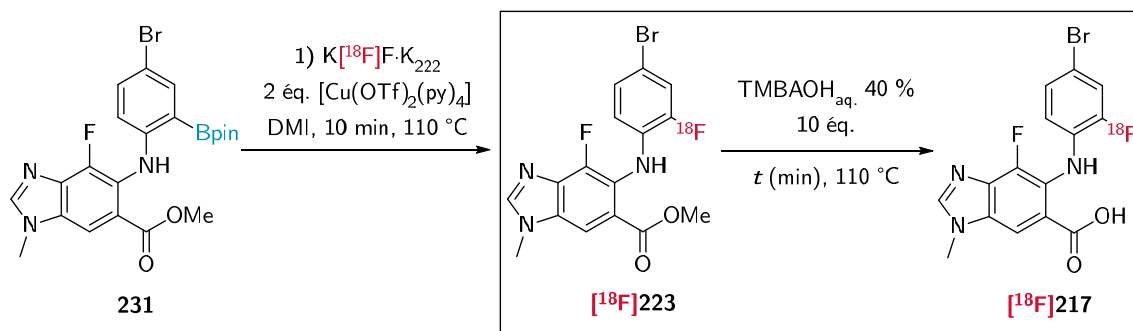


Figure 211 – Réaction de saponification sur l'ester de méthyle radiomarqué $[^{18}\text{F}]223$

d) Mise au point de l'étape de synthèse de l'ester activé

Pour l'activation de l'acide carboxylique, le TSTU²³⁴ a été choisi comme agent d'activation (cf. Figure 212). Après radiomarquage et saponification, le milieu réactionnel a été divisé en plusieurs fractions auxquelles ont été ajoutées des quantités variables de TSTU en solution dans l'acétonitrile.

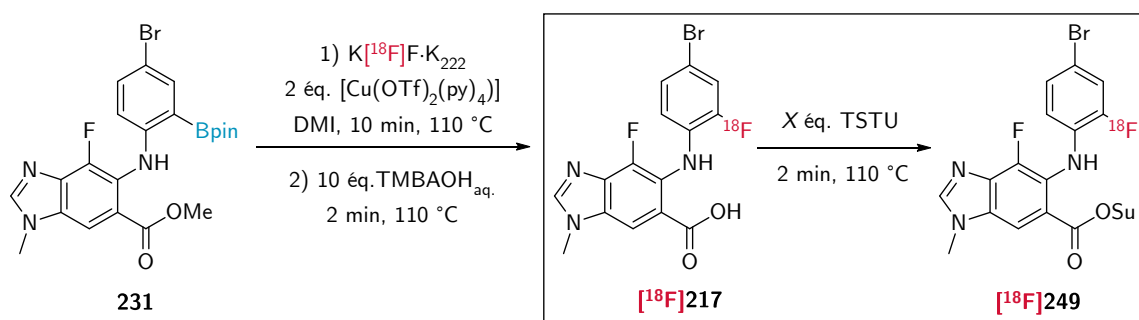


Figure 212 – Réaction d'activation de l'acide carboxylique radiomarqué $[^{18}\text{F}]217$

Le ratio forme acide/ester activé a été déterminé par HPLC après 2 min de réaction à 110 °C. Aucune différence significative n'a été mesurée en fonction de la quantité de TSTU ajoutée avec un ratio $\frac{[\text{Ester activé } X]}{[\text{Acide } X]}$ situé autour de 90 % (cf. Figure 213). La formation incomplète de l'ester activé qui est observée pourrait-être due à une hydrolyse partielle de l'ester succinique pendant l'analyse HPLC.

²³⁴ *N,N,N',N'*-Tetraméthyl-*O*-(*N*-succinimidyl)uronium tétrafluoroborate, *O*-(*N*-Succinimidyl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium tétrafluoroborate

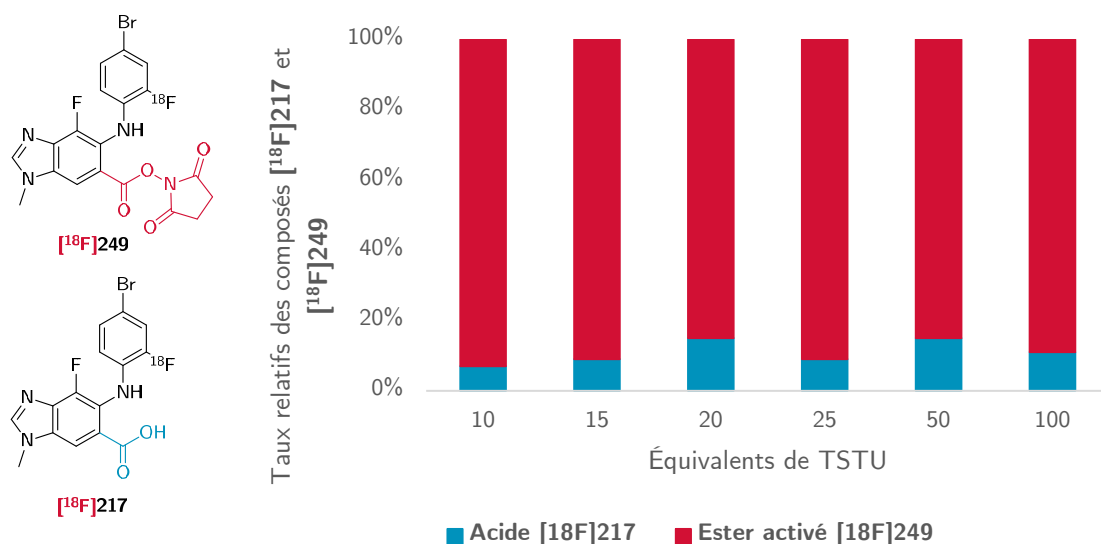


Figure 213 – Taux relatifs de l'acide 217 de l'ester succinique 249 formé en fonction de la quantité de TSTU, mesurés par radio-HPLC

Par ailleurs, un sous-produit radioactif très polaire a été observé lors des analyses radio-HPLC (cf. Figure 214). Ce sous-produit n'a pas été formellement identifié, mais pourrait correspondre au sel de tétrafluoroborate, le contre-ion du TSTU. En effet, un échange isotopique peut avoir lieu entre les fluors de cet anion et les ions fluorures encore présents dans le milieu, n'ayant pas réagi lors de la toute première étape.

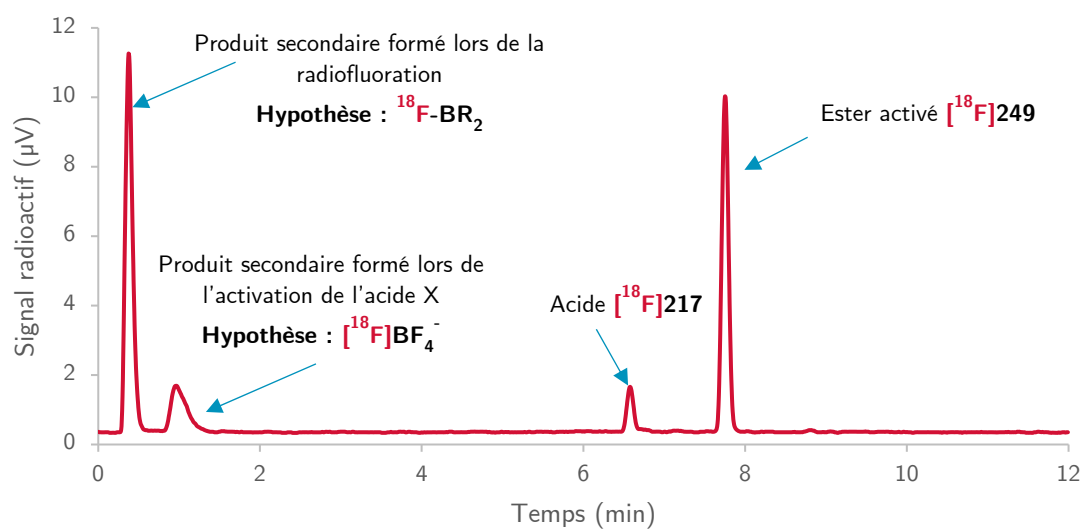


Figure 214 – Chromatogramme de l'analyse radio-HPLC réalisée après formation de l'ester activé $[^{18}\text{F}]249$

e) *Mise au point de l'étape de couplage*

Pour obtenir le [^{18}F]binimetinib, la seconde étape clef est le couplage de la chaîne *O*-alkylhydroxylamine **218** sur l'ester succinique radiomarqué [^{18}F]**249** (cf. Figure 215). Pour expérimenter plusieurs conditions, un unique enchaînement des réactions de marquage, saponification et activation a été réalisé, puis le milieu réactionnel a été divisé. Une quantité variable d'hydroxylamine **218** a alors été ajoutée.

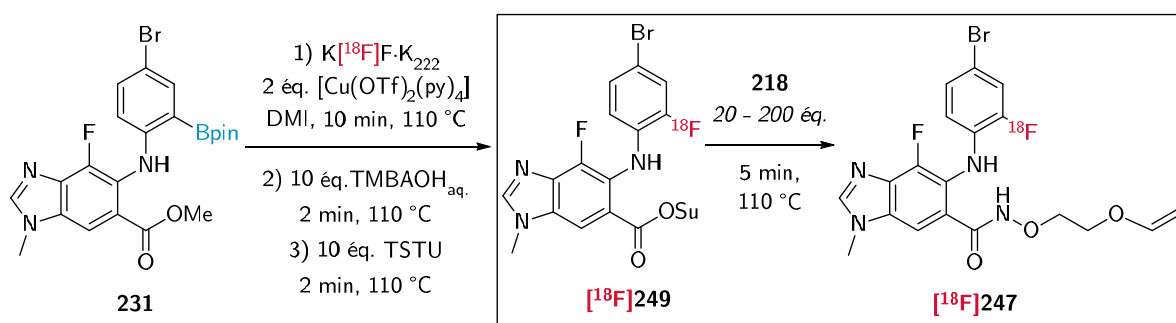


Figure 215 – Mise au point de la réaction de formation de l'ester hydroxamique [^{18}F]**247** par addition du composé [^{18}F]**218** sur l'ester activé [^{18}F]**249**

Des analyses radio-HPLC ont été réalisées après 5 min de réaction à 110 °C et ont permis de quantifier la distribution des différentes espèces formées ([^{18}F]**217**, [^{18}F]**249** et [^{18}F]**247**). D'après les résultats obtenus, la quantité optimale d'hydroxylamine **218** à ajouter semble se situer entre 100 et 150 équivalents avec la formation d'environ 70 % de l'ester hydroxamique [^{18}F]**247** (cf. Figure 216).

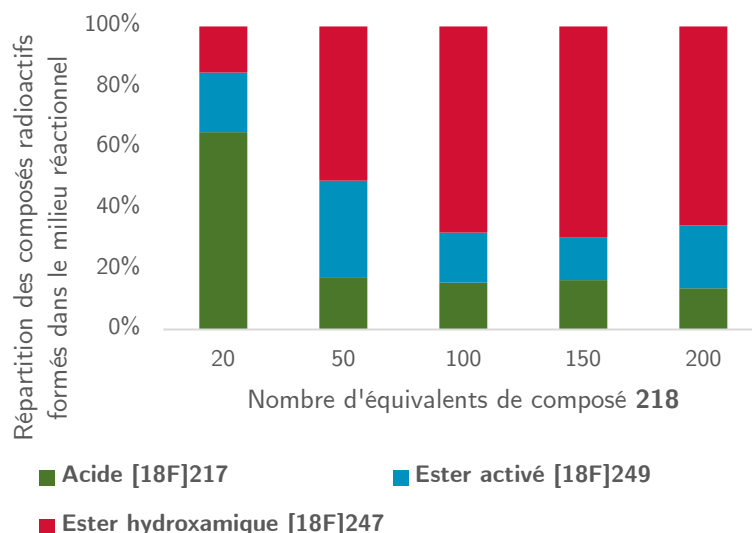
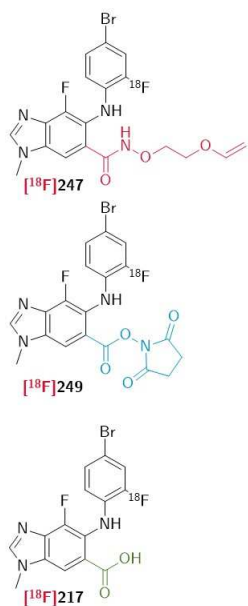


Figure 216 – Répartition des différentes espèces radioactives mesurées par radio-HPLC en fonction du nombre d'équivalents de chaîne *O*-alkylhydroxylamine **218**

f) Déprotection du [¹⁸F]binimetinib

La déprotection de la fonction alcool de l'ester hydroxamique [¹⁸F]**247** a été réalisée selon la procédure décrite dans les brevets concernant la synthèse du binimetinib. Ainsi, 200 équivalents d'acide chlorhydrique sous la forme d'une solution aqueuse à 1 M ont été ajoutés au milieu réactionnel qui a été chauffé à 110 °C pendant 2 min supplémentaires (cf. Figure 217).

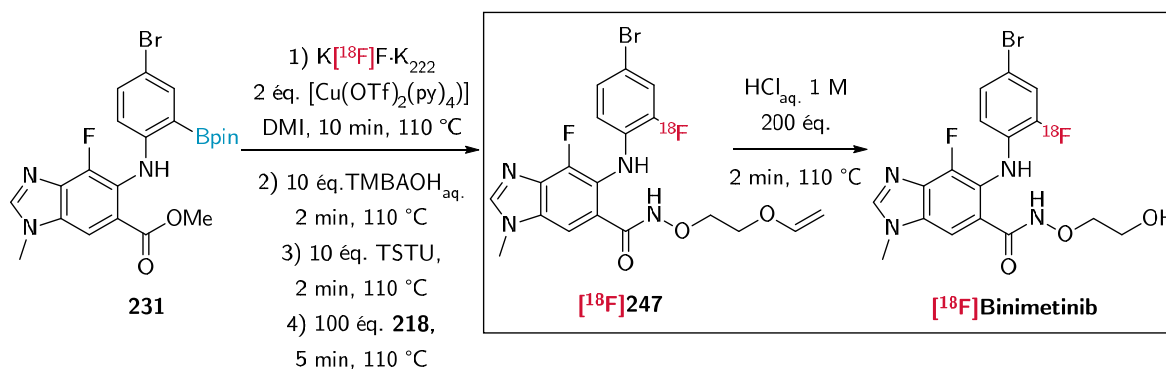


Figure 217 – Étape de déprotection de la fonction alcool du [¹⁸F]binimetinib

L'analyse radio-HPLC de l'hydrolyse acide de l'éther de vinyle montre la complète disparition de ce dernier ainsi que la formation du [¹⁸F]binimetinib. Cependant, les produits et sous-produits des étapes précédentes sont encore présents dans le milieu réactionnel, principalement sous la forme de l'acide [¹⁸F]**217**. Cette

forte représentation de la forme acide carboxylique est probablement due à l'hydrolyse de l'ester activé. Le [^{18}F]binimetinib a ainsi été obtenu majoritairement suivant une conversion de 51 % après quatre étapes de synthèse monotope (cf. Figure 218).

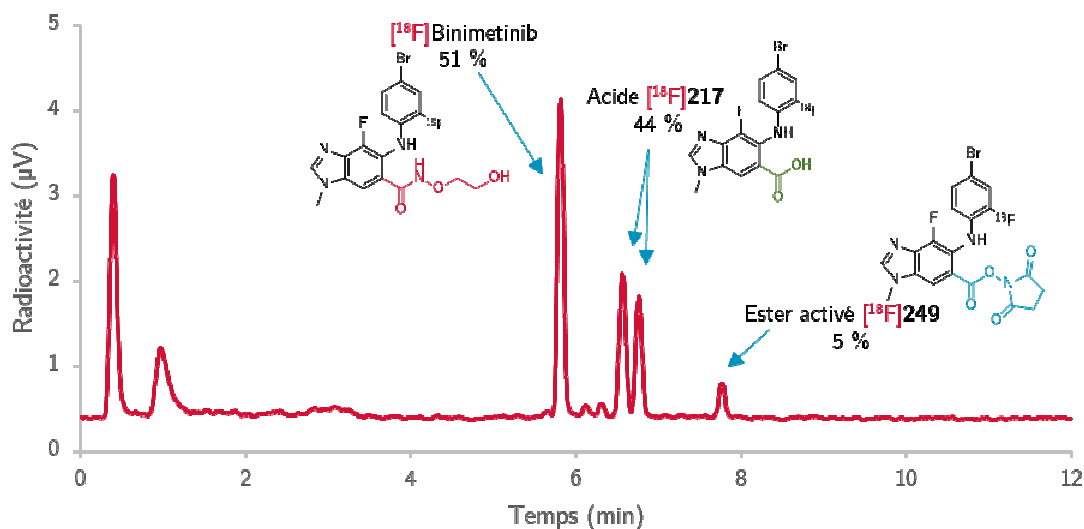


Figure 218 – Proportion des différentes espèces radiomarquées dans le milieu réactionnel après déprotection du [^{18}F]binimetinib

g) *Résumé des conditions de radiosynthèse manuelle du [^{18}F]binimetinib établies*

En résumé, une procédure monotope en cinq étapes a été mise au point pour la synthèse du [^{18}F]binimetinib (cf. Figure 219). Malgré les cinq étapes requises, cette procédure de synthèse est très courte avec un temps total de 16 min. Ce temps de synthèse a pu être atteint grâce à l'absence de purification intermédiaire et à l'optimisation des conditions de chacune des étapes de la procédure. Cette durée réduite est un avantage certain pour la synthèse d'un radiotracer. Le [^{18}F]binimetinib n'a pas été isolé à l'issue des synthèses manuelles réalisées dans le cadre de l'optimisation de la procédure. Ces résultats sont très encourageants pour la mise au point d'une synthèse automatisée et l'évaluation du composé comme potentiel radiotracer.

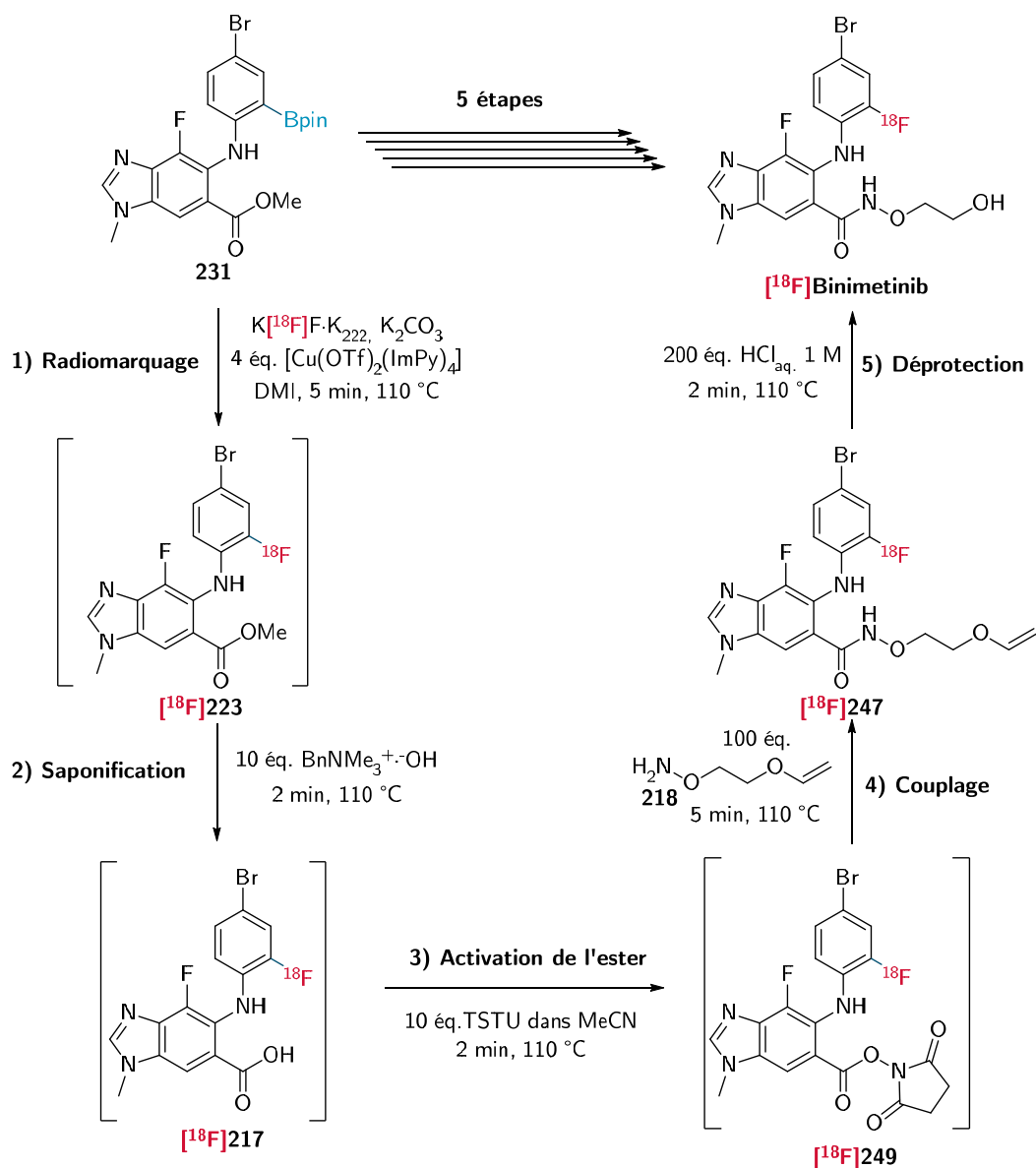


Figure 219 – Résumé de la procédure multiétapes monotope mise au point pour la synthèse du [¹⁸F]binimetinib

h) Automatisation de la radiosynthèse du [¹⁸F]Binimetinib

La première synthèse automatisée du [¹⁸F]binimetinib a été réalisée dans les conditions mises au point pour la synthèse manuelle (cf. Figure 219). En fin de radiosynthèse, une analyse du milieu réactionnel a été réalisée par radio-HPLC. Cette analyse a révélé la présence du [¹⁸F]binimetinib et de nombreux produits radioactifs, issus de différentes étapes de la synthèse (cf. Figure 220).

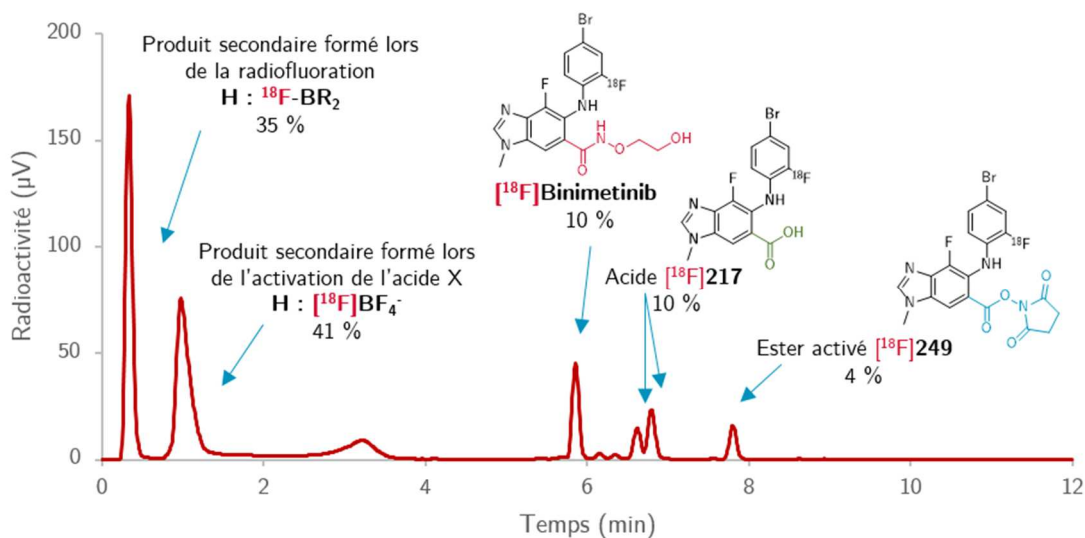


Figure 220 – Chromatogramme du milieu réactionnel de la synthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib avant purification

Les produits radioactifs observés sont les mêmes que lors des synthèses manuelles réalisées antérieurement. D'après l'intégration des pics du chromatogramme actif (cf. Figure 220), les composés dérivés du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib issus des étapes de synthèse représentent 24 % de l'activité du milieu réactionnel. Cette mesure ne tient pas compte des $[^{18}\text{F}]$ fluorures résiduels éventuels qui ont été retirés par filtration sur alumine en sortie de réacteur. Le $[^{18}\text{F}]$ binimetinib représente 10 % de l'activité totale dans le milieu et 42 % de l'activité correspondant aux composés issus du radiomarquage. Cette valeur, bien que légèrement plus faible, reste proche de celle obtenue lors de la synthèse manuelle.

Le $[^{18}\text{F}]$ binimetinib a par la suite été purifié par HPLC préparative en phase inverse (C18) avec une méthode d'élution isocratique utilisant un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (75:25) additionné de 0,1 % de TFA. Le produit a ensuite été formulé dans 1,5 mL d'éthanol à l'aide d'une cartouche de SPE C18. L'identité du produit a été confirmée par radio-HPLC.

Le $[^{18}\text{F}]$ binimetinib a été obtenu au bout de 120 min après la fin de l'irradiation. Ce temps comprend le temps de transfert depuis le cyclotron, la procédure de préparation du fluor 18, les 16 min de la procédure de synthèse puis le temps requis pour l'analyse du milieu réactionnel, la purification, la formulation et l'ana-

lyse du produit final. Le rendement radiochimique corrigé de la décroissance obtenu à 120 min est de 2 % avec une activité molaire de 5.55 GBq· μmol^{-1} (150 mCi· μmol^{-1}). Le rendement radiochimique est donc bien plus faible que lors de la synthèse manuelle. De plus, l'activité molaire est également très basse par rapport aux valeurs généralement obtenues au laboratoire qui sont supérieures environ d'un facteur 20. Après décroissance, une analyse LC-MS du produit obtenu a confirmé l'identité du produit. Cependant, elle a également révélé la présence d'une impureté **250** possédant exactement le même temps de rétention que le binimetinib (cf. Figure 221). Cette impureté s'est formée à partir de précurseur **231** restant en fin de radiomarquage. Le composé **231** a alors également subi une réaction de saponification, puis son ester boronique a été hydrolysé en acide boronique par l'ajout d'acide lors de l'étape de déprotection. La présence d'un contaminant pourrait expliquer la valeur faible de l'activité molaire mesurée.

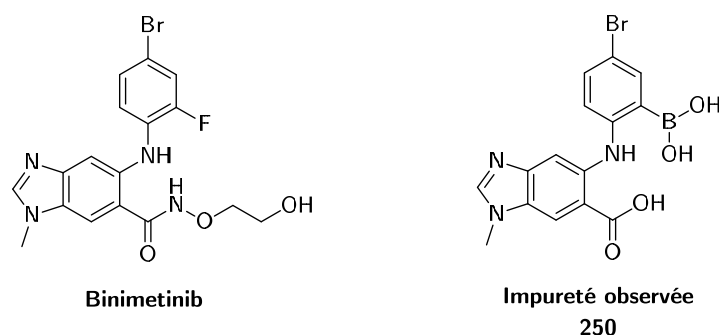


Figure 221 – Structure du binimetinib et de l'impureté **250** formée au cours de la radiosynthèse

Considérant les résultats de radiomarquage obtenus, plusieurs modifications des conditions réactionnelles ont été réalisées après optimisation de la procédure automatisée.

Tout d'abord, une modification importante de la synthèse a été réalisée par le remplacement de l'hydroxylamine **218** avec son analogue non protégé **251**. En effet, la plus forte réactivité de la fonction hydroxylamine par rapport à celle de la fonction alcool permet un couplage peptidique formant sélectivement l'ester hydroxamique. Cette approche permet de s'affranchir de l'étape de déprotection, permettant un gain de temps et de limiter l'hydrolyse éventuelle des produits. De

plus, en l'absence d'hydrolyse acide, l'acide boronique résiduel **250** n'est plus observé dans le produit final.

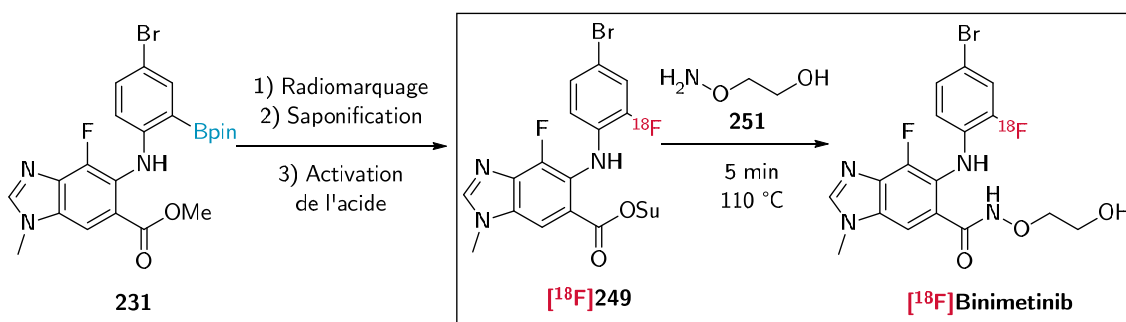


Figure 222 – Synthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib par couplage de la chaîne hydroxylamine déprotégée **251**

D'autres optimisations mineures des conditions réactionnelles ont été apportées pour la synthèse en automate :

- Une augmentation du temps de l'étape de radiomarquage de 15 min et de la quantité de précurseur **231** passant de 5 mg à 10 mg a permis de faire passer de 24 % à 50 % la conversion radiochimique de l'étape de radiomarquage ;
- Le nombre d'équivalents de TSTU et d'hydroxylamine **251** sont passés à respectivement 20 éq. et 150 éq. afin d'augmenter la conversion des étapes d'activation et de couplage ;
- Les conditions de purification ont été modifiées, avec un remplacement de l'acétonitrile par le méthanol pour améliorer la pureté du produit final.

La nouvelle procédure de synthèse automatisée (cf. Figure 223) a ainsi permis de réaliser la synthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib en quatre étapes en 100 min après la fin de l'irradiation. Le produit a été obtenu avec un rendement radiochimique corrigé de la décroissance de 10 %, une pureté radiochimique et chimique supérieure à 99 % et une activité molaire de $20\text{ GBq}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$ ($740\text{ mCi}\cdot\mu\text{mol}^{-1}$).

Même si l'activité molaire du produit a été améliorée, elle reste encore plus faible que la moyenne observée généralement au laboratoire. Deux hypothèses ont été retenues pour expliquer cette observation :

- Une contamination en [¹⁹F]fluorures d'un des réactifs utilisé pourrait expliquer une valeur de RAS plus faible qu'attendu ;
- Lors de l'étape de synthèse de l'ester succinique [¹⁸F]249, l'agent d'activation est le TSTU, dont le contre ion est l'anion BF₄⁻. En théorie, cette étape étant postérieure au radiomarquage, l'ajout de TSTU ne devrait pas avoir d'influence sur l'activité molaire du produit final. Néanmoins, un échange isotopique imprévu pourrait être envisagé par la présence du complexe de cuivre dans le milieu réactionnel.

Les conditions optimisées pour la production du [¹⁸F]binimetinib en automate sont résumées en Figure 223.

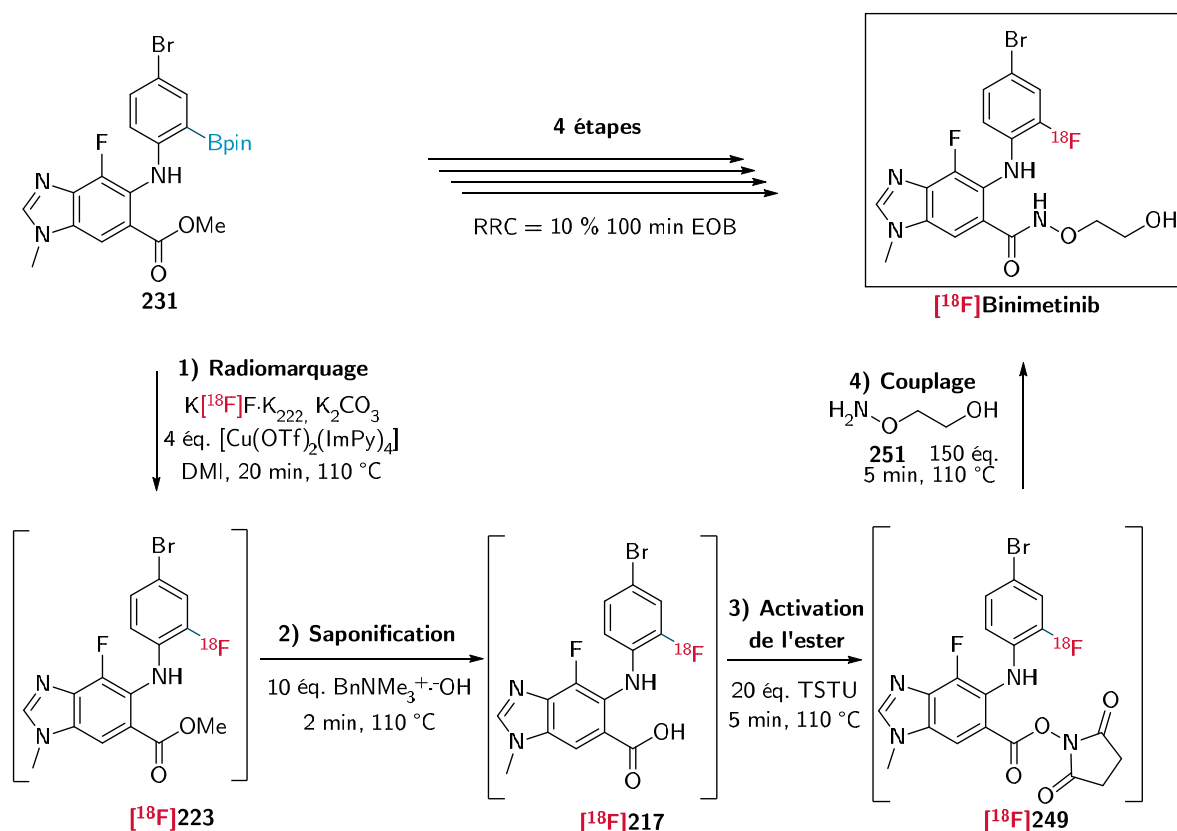


Figure 223 – Procédure optimisée pour la synthèse monotope automatisée en quatre étapes du [¹⁸F]binimetinib

Ces résultats vont permettre l'évaluation *in vitro* du [¹⁸F]binimetinib comme radiotracer TEP pour le diagnostic oncologique des tumeurs mutantes BRAF^{V600E}.

V. Tests préliminaires de l'activité biologique du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib

L'objectif des premiers tests préliminaires est de mettre en évidence une éventuelle différence d'assimilation du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib entre deux lignées cellulaires. La première est la lignée H1975, qui est un modèle d'adénocarcinome qui ne présente pas de mutation de la voie MAPK. La seconde, H358, est également une lignée de cellules de cancer du poumon, mais étant KRAS mutante.

Ces deux lignées ont été incubées à 37 °C avec le $[^{18}\text{F}]$ binimetinib seul et en parallèle avec un mélange du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib avec un large excès de $[^{19}\text{F}]$ binimetinib non radioactif. Cette expérience de blocage permet de réaliser une saturation des sites de liaison spécifique de l'inhibiteur. À différents temps d'incubation, les cultures cellulaires ont été filtrées sur des membranes afin de séparer les cellules du milieu et de mesurer l'activité du radiotracer assimilé ou fixé aux cellules (cf. Figure 224).

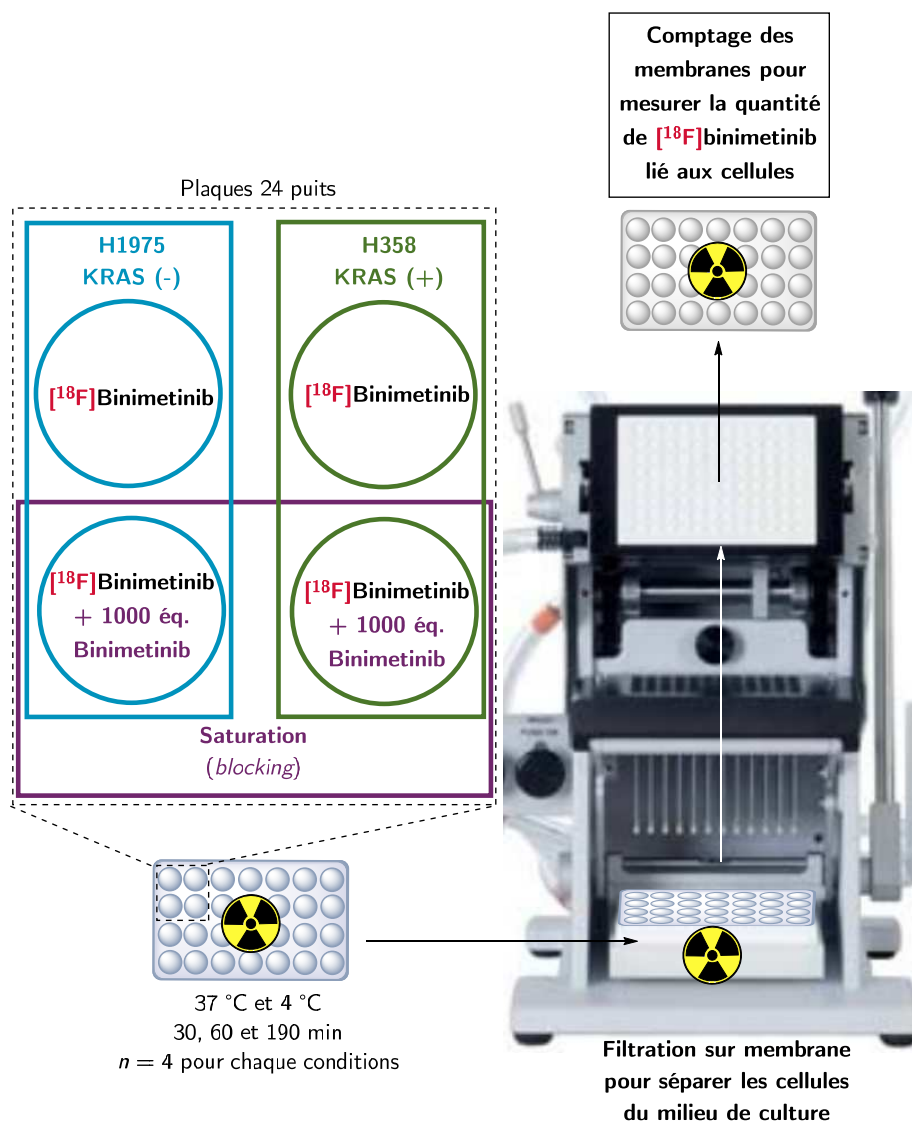


Figure 224 – Mesure du taux d’assimilation du radiotracer sur les lignées cellulaires étudiées

Ainsi, aucune différence significative d’assimilation du traceur n’a été mesurée pour les lignées H1975 avec et sans blocage des sites de fixation par le traceur non radioactif (cf. Figure 225). Cette observation pourrait montrer que l’assimilation du traceur par les H1975 est non spécifique et ne peut être bloquée. À l’inverse, dans le cas de la lignée H358, mutante BRAF, une différence significative d’assimilation du traceur a été mesurée à 60 min et 190 min. Contrairement au cas précédent cette observation montrerait que le [¹⁸F]binimetinib interagit avec des cibles spécifiques de H358, qui peuvent être bloquées avec une quantité suffisante de composé non radioactif.

Afin de montrer que le ciblage du traceur a lieu dans la cellule, lieu de l'expression de KRAS, la même expérience de blocage a été conduite à une température de 4 °C sur des cellules H358. Cette seconde expérience n'a pas permis de mesurer une différence d'assimilation du radiotracer par les cellules H358. À cette température, les transporteurs et les phénomènes de diffusion sont bien moins actifs. L'absence de blocage à cette température tend à montrer que le [¹⁸F]binimetinib ne se fixe pas en surface de la membrane cellulaire. Le radiotracer serait ainsi assimilé vers le cytoplasme de la cellule, là où les kinases MEK sont présentes.

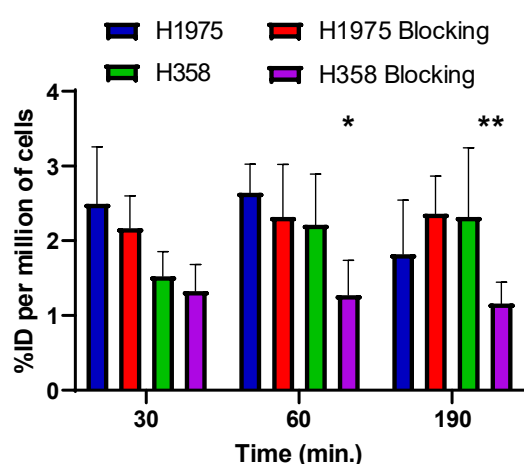


Figure 225 – Radioactivité liée aux cellules après incubation à 37 °C des lignées H1975 et H358 en présence de [¹⁸F]binimetinib

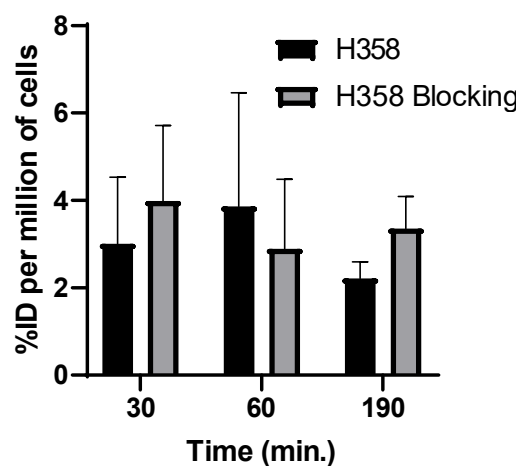


Figure 226 – Radioactivité liée aux cellules après incubation à 4 °C des lignées H358 en présence du [¹⁸F]binimetinib

Afin d'étudier le comportement du [¹⁸F]binimetinib des expériences d'imagerie *in vivo* sont programmées à ce jour. Ces expériences auront pour but de déterminer la biodistribution du radiotracer, en particulier si le traceur s'accumule de manière spécifique dans des tumeurs dont la mutation induit une dérégulation de la voie MAPK.

En résumé (cf. Figure 227), la synthèse et l'étude de huit précurseurs pour la radiosynthèse du composé [¹⁸F]223 a permis l'identification de deux méthodes de radiofluoruration des composés borylés et stannylés en présence de cuivre, compatible avec le motif étudié. Ces deux types de précurseurs n'ont pas permis de

réaliser la radiosynthèse en dernière étape du [^{18}F]binimetinib. Cependant, une méthode de radiofluoration en quatre étapes à partir du précurseur de marquage **231** a été mise au point et optimisée. L'automatisation de cette méthode permet la radiosynthèse du [^{18}F]binimetinib en 100 min, avec un rendement radiochimique corrigé de la décroissance de 10 % et une pureté radiochimique et chimique supérieure à 99 %. L'évaluation du [^{18}F]binimetinib comme radiotracer pour l'imagerie TEP dans le cadre du diagnostic et de l'étude des cancers présentant des mutations dérégulant la voie MAPK sont en cours. En particulier, des tests *in vivo* vont être réalisés pour étudier la distribution du traceur et la spécificité de son accumulation dans les tumeurs.

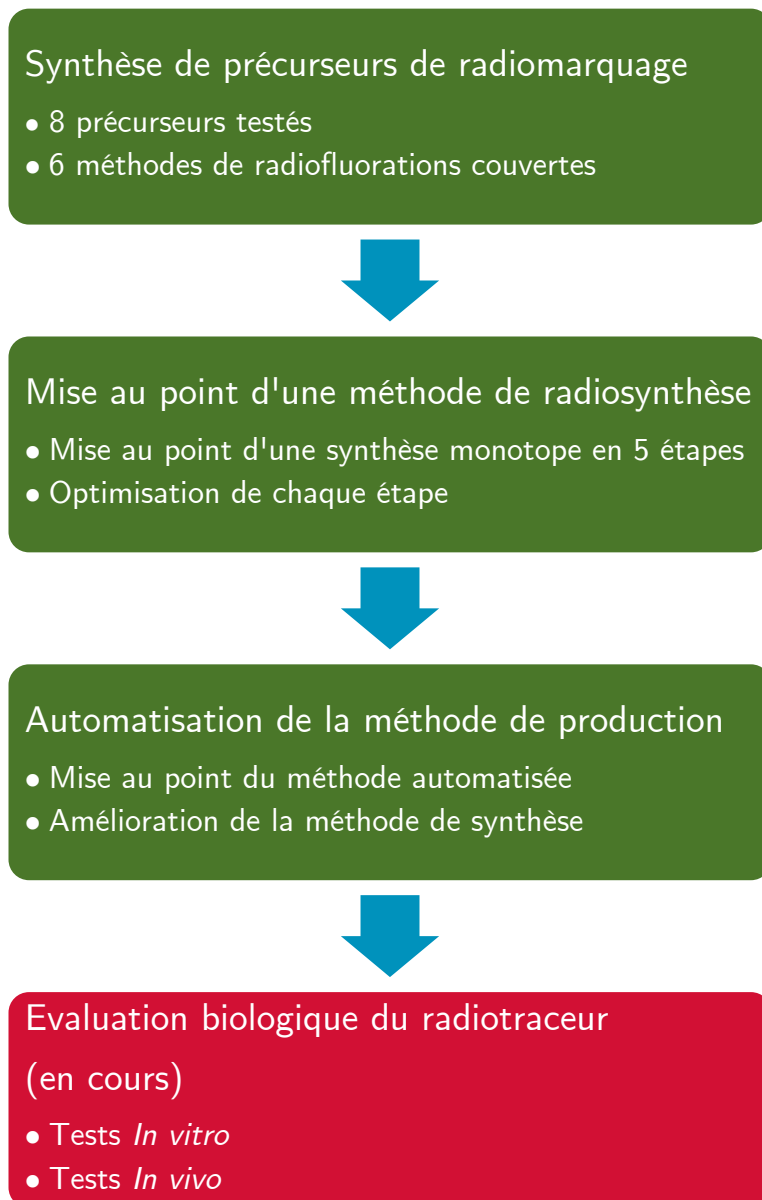


Figure 227 – Résumé du développement du [^{18}F]binimetinib comme radiotracteur

Conclusion

Conclusions et perspectives

I. Contexte et objectifs

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle de choix pour l'étude des systèmes biologiques surtout dans les domaines de l'oncologie et des maladies neurodégénératives (cf. Chapitre I). Elle peut jouer un rôle important dans l'évolution de la médecine de précision, permettant une stratification des patients afin de personnaliser leur suivi et *in fine* d'améliorer leur prise en charge. La TEP est également un outil particulièrement efficace pour la mise au point de nouveaux médicaments ou l'étude de mécanismes biologiques. Pour ces usages, le fluor 18 est un radioélément pertinent grâce à ses propriétés physiques optimales.

Néanmoins, cette approche peut parfois être limitée par la chimie du fluor 18, spécialement dans le cas de la radiofluoration de noyaux aromatiques ne portant pas de groupe électroattracteur (cf. Chapitre II). Afin de permettre un développement plus libre de nouveaux radiotraceurs sans limitations dues à des problématiques de radiosynthèse, de nouvelles approches en chimie du fluor 18 sont explorées.

Une des possibilités explorées consiste à exploiter les interactions des fluorures avec d'autres éléments que le carbone. Par exemple, le bore est décrit dans la littérature pour sa fluorophilie ayant permis le développement de plusieurs radiotraceurs. Ce dernier permet la capture de [^{18}F]fluorures ou l'échange isotopique $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ (cf. Chapitre III).

Les enjeux actuels en chimie du fluor 18 sont donc d'une part de mettre au point de nouvelles méthodes de radiofluoration, en notamment pour le radiomarquage des composés aromatiques. D'autre part, de synthétiser de nouveaux radiotraceurs, en s'appuyant en particulier sur les méthodes récemment décrites.

Ainsi, ces travaux de thèse avaient deux objectifs :

- Explorer plusieurs approches pour la radiofluoration de composés exploitant la fluorophilie du bore (cf. Chapitre IV) ;
 - En utilisant un motif ammonium-bore comme groupe partant pour de potentielles réactions cS_NAr ,
 - En utilisant l’affinité du bore pour le fluor afin de mettre au point des méthodes de radiofluoration par transfert de phase à partir des $[^{18}F]$ fluorures en solution dans l’eau enrichie provenant du cyclotron ;
- Développer la radiosynthèse d’un nouveau traceur TEP, par marquage isotopique au fluor 18 du binimetinib, un médicament prescrit pour le traitement des mélanomes mutants $BRAF^{V600E}$ inopérables (cf. Chapitre V).

II. Résultats obtenus

1. Étude méthodologique pour de la chimie du fluor 18

a) Étude d’un modèle d’ammonium borylé pour la radiofluoration aromatique

Afin de mettre au point un composé modèle d’ammonium borylé, quatre ammoniums ont été synthétisés et évalués en tant que groupes partants dans le cadre d’une réaction de S_NAr avec des ions fluorures (cf. Figure 228). Le triméthylammonium **144**, groupe partant usuellement rencontré dans la littérature traitant de la radiofluoration nucléophile aromatique s’est avéré être le groupe partant le plus performant à la fois avec des sources de fluor 19 et de fluor 18.

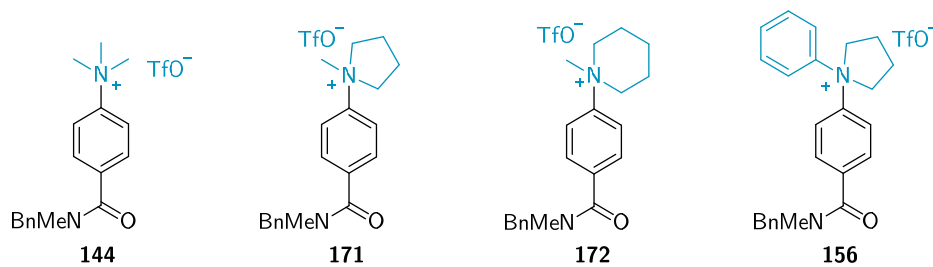


Figure 228 – Analogues d'aniliniums synthétisés et étudiés dans le cadre de la fluoration aromatique par S_NAr

Ainsi, à partir de cette structure, deux analogues ammoniums borylés ont été synthétisés (cf. Figure 229). Alors que le dérivé d'acide boronique **177** s'est avéré instable et impropre à la fluoration aromatique, les deux composés modèles **144** et **176** ont montré des réactivités similaires vis-à-vis de la fluoration aromatique.

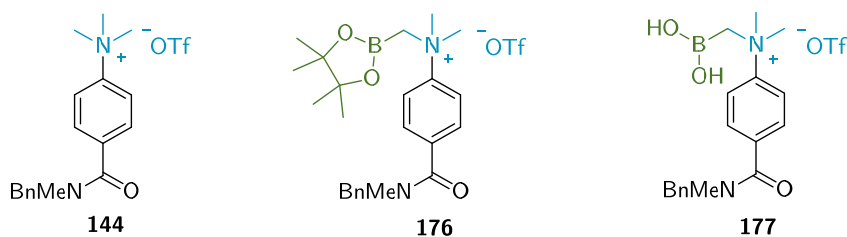


Figure 229 – Ammonium borylés et triméthylammonium correspondant synthétisés et étudiés dans le cadre de la fluoration aromatique

Cependant, les réactions de radiofluoration réalisées ont montré que contrairement aux triméthylammonium **144**, l'ammonium borylé **176** n'a pas permis d'obtenir le $[^{18}\text{F}]$ fluoroaryle $[^{18}\text{F}]$ **139** souhaité. L'affinité du composé **176** pour les $[^{18}\text{F}]$ fluorures ainsi que sa réactivité vis-à-vis d'une source de fluor 19 ayant été mises en évidence, l'hypothèse a été émise que le bore pourrait potentiellement agir comme un séquestrant des ions fluorures. Ainsi, dans le cadre de cette hypothèse, lorsqu'un excès d'ions fluorures est présent dans le milieu, la présence du bore n'aurait aucune incidence sur la réaction de S_NAr . Cependant, si l'ammoniumborane se comporte comme un séquestrant, lorsque les ions fluorures sont en défaut, comme c'est le cas avec une source de fluor 18, ceux-ci se lieraient au bore avec une forte affinité, ce qui limiterait leur réactivité.

b) *Mise au point d'une méthode de capture de [¹⁸F]fluorures aqueux*

Dans le but d'étudier la possibilité d'exploiter la forte fluorophilie des ammoniumboranes, trois composés ont été synthétisés (cf. Figure 230).

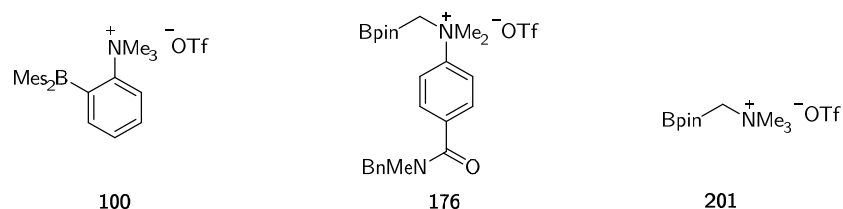


Figure 230 – Ammoniumboranes synthétisés et étudiés pour la mise au point d'une méthode de capture de [¹⁸F]fluorures aqueux par extraction liquide-liquide

Ces composés ont permis de réaliser le transfert d'une partie de la radioactivité de l'eau enrichie provenant du cyclotron et contenant des [¹⁸F]fluorures vers des phases organiques avec un taux d'extraction allant jusqu'à 40 % avec le composé **176**. Les phases organiques prélevées contenant l'adduit **176**-[¹⁸F] ont permis de réaliser la radiofluoruration aromatique de composés modèles avec des rendements radiochimiques non isolés proches de ceux obtenus à partir d'une source de [¹⁸F]fluorures formulés *via* une évaporation azéotropique (cf. Figure 230).

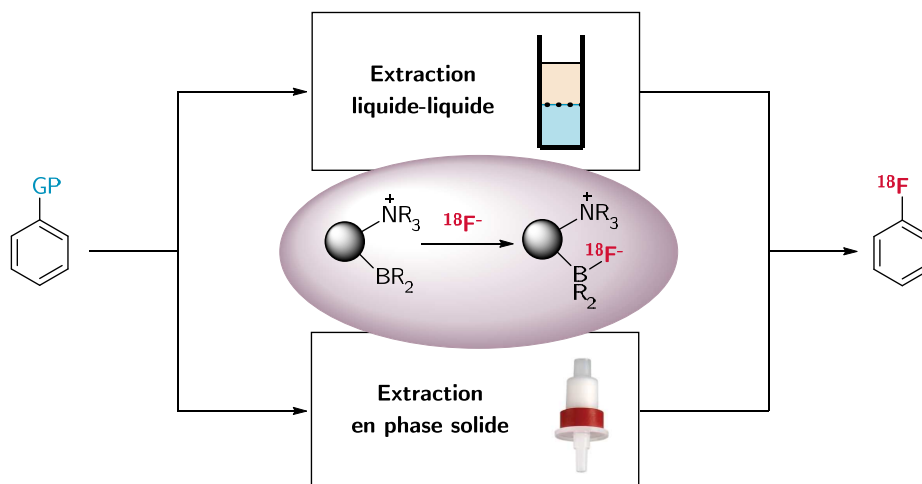


Figure 231 – Stratégies développées de capture des [¹⁸F]fluorures aqueux pour la réalisation de réactions de radiofluoruration

L'extraction liquide-liquide par séparation de deux phases n'étant pas compatible avec la plupart des automates de synthèse, des méthodes ont été explorées pour rendre cette approche automatisable. Les deux premières méthodes étaient

basées sur l'exploitation directe des $[^{18}\text{F}]$ fluorures en solution dans l'eau enrichie, soit *via* un milieu réactionnel hétérogène biphasique, soit *via* un milieu réactionnel homogène aqueux avec une catalyse micellaire. Cependant, aucune de ces deux méthodes n'a permis d'obtenir des rendements radiochimiques supérieurs à 5 % avec les composés modèles sélectionnés.

Ainsi, une technique de capture-élution a été mise au point, utilisant un ammoniumborane adsorbé dans une cartouche d'extraction en phase solide contenant de la silice greffée C18 (cf. Figure 232). Après piégeage des ions $[^{18}\text{F}]$ fluorures, l'adduit formé peut alors être élué vers le réacteur pour être utilisé comme source de fluor 18. L'optimisation de cette méthode a permis de réaliser la capture quantitative du fluor 18 suivie de l'élution de 36 % à 90 % de l'activité selon le solvant désiré. Néanmoins, aucune expérience de radiofluoration n'a pu être mise en œuvre à ce jour.

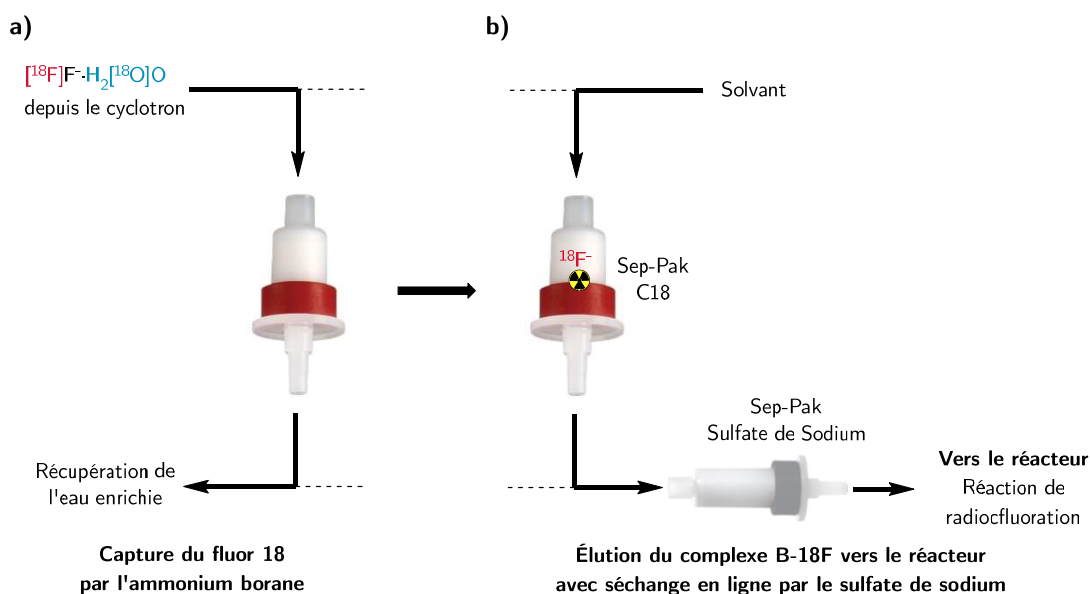


Figure 232 – Représentation schématique de la méthode de capture-élution des $[^{18}\text{F}]$ fluorures mise au point

2. Développement d'un nouveau radiotraceur TEP

L'étude de la radiosynthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib a été l'occasion de comparer la plupart des méthodes de radiofluoration courantes décrites dans la littérature. Afin de simplifier la synthèse des différents précurseurs de marquage, la recherche de la réaction de radiofluoration la plus adaptée à ce type de substrat a été réalisée

sur un modèle simplifié du binimetinib présentant un ester de méthyle à la place de l'ester hydroxamique (cf. Figure 233). Ce composé modèle a été synthétisé à partir d'un composé commercial proche permettant d'avoir le motif benzimidazole préalablement formé et fonctionnalisé.

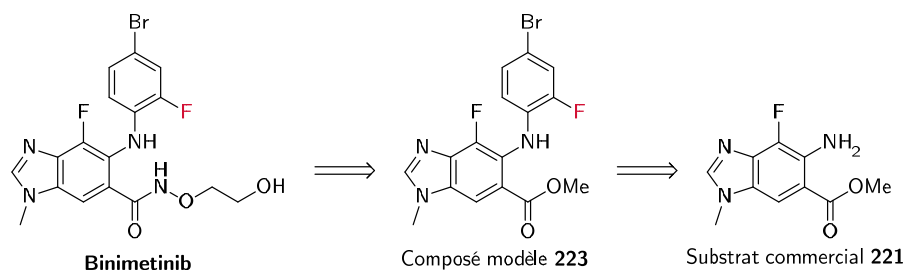


Figure 233 – Rétrosynthèse du binimetinib à partir d'un substrat commercial

Autour de ce modèle, huit précurseurs de radiofluoration ont été synthétisés et évalués (cf. Figure 234). Parmi toutes les approches explorées, seule la radiofluoration en présence de cuivre des composés stannylés et borylés a permis d'obtenir le produit de radiofluoration [^{18}F]**223** avec des rendements radiochimiques non isolés allant jusqu'à 20 % dans le cas de l'étain et jusqu'à 70 % avec un ester boronique.

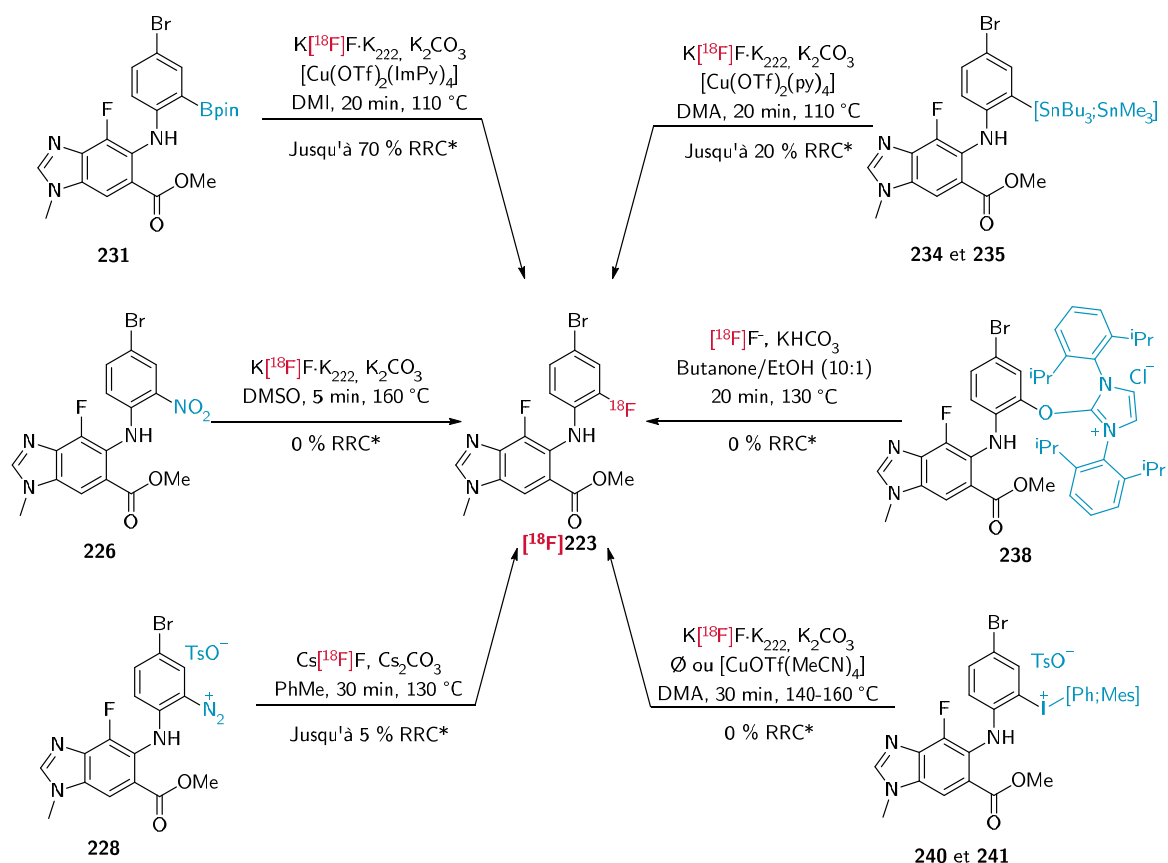


Figure 234 – Approches expérimentées pour la radiosynthèse du composé $^{[18\text{F}]}$ 223 à partir de différents précurseurs

Ces conditions ont ensuite été appliquées au précurseur **246** afin de réaliser la radiosynthèse du $^{[18\text{F}]}$ binimetinib (cf. Figure 235). Cependant, le précurseur **246** possédant une fonction d'ester hydroxamique ne semble pas compatible avec les méthodes de radiofluoruration en présence de cuivre. En effet, la formation du radiotracer n'a pas pu être observée. Un précurseur à l'étain a également été testé sans succès.

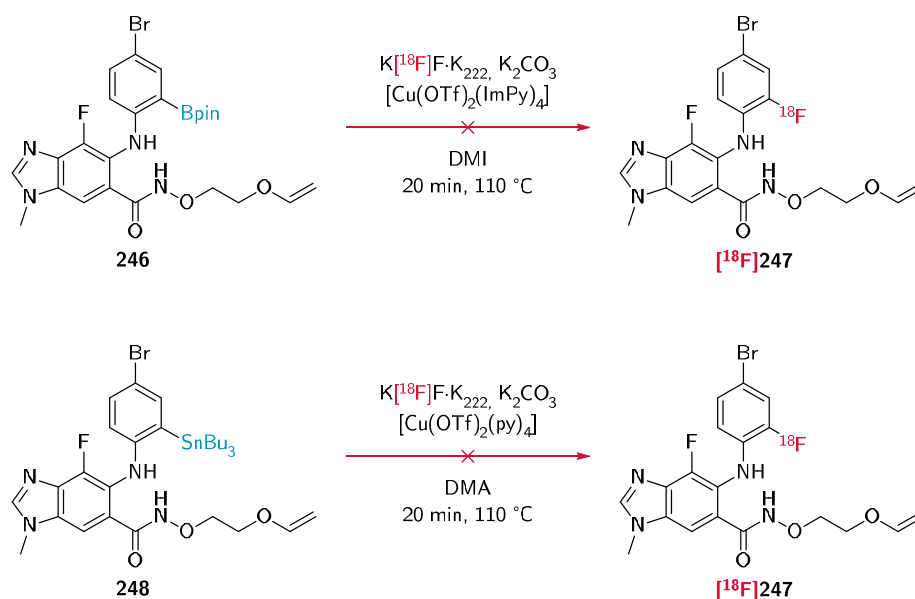


Figure 235 – Tentatives de radiosynthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib avec radiomarquage en dernière étape

Une stratégie alternative impliquant une synthèse multiétape a alors été développée et optimisée dans le but d'obtenir le candidat radiotraceur souhaité (cf. Figure 236).

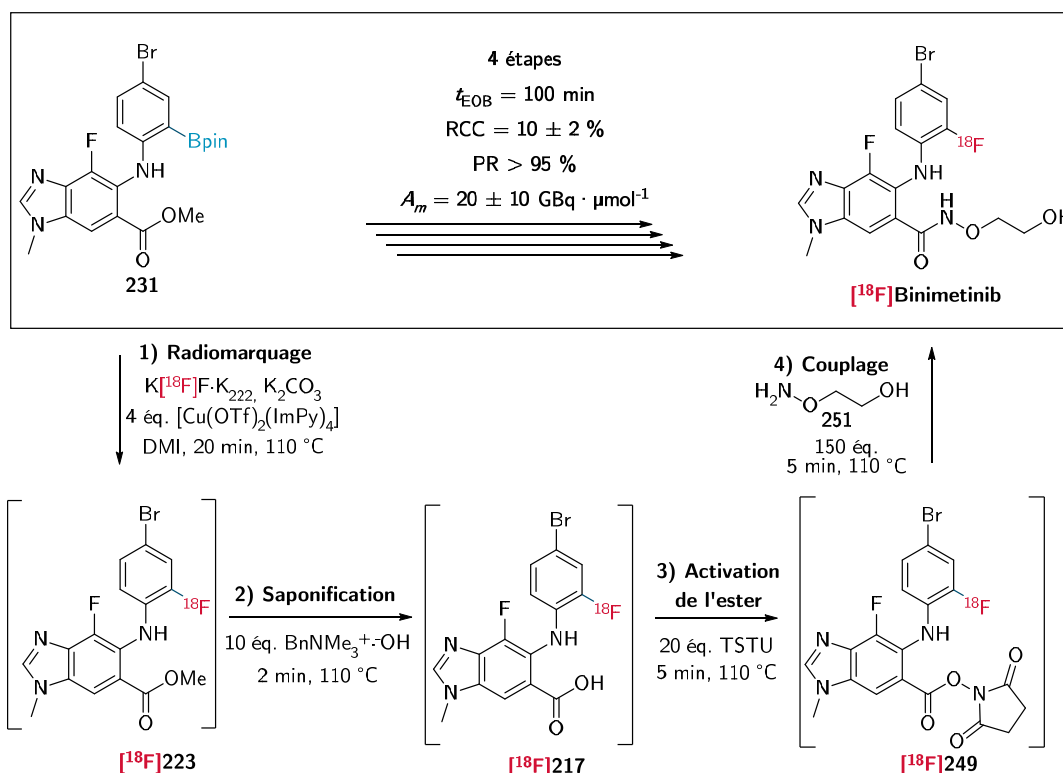


Figure 236 – Procédure de synthèse monotope du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib mise au point

En conclusion une procédure monotope séquentielle automatisée en quatre étapes a été mise au point pour la radiosynthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib. Ce dernier

a été obtenu avec un rendement radiochimique corrigé de la décroissance de 10 % pour un temps total de 100 min entre la fin d'irradiation et l'obtention du produit purifié (PR > 95 %) et caractérisé. Cette synthèse a permis la réalisation d'expérimentations préliminaires mettant en évidence une affinité spécifique significative pour une lignée cellulaire mutante BRAF^{V600E}.

III. Perspectives et futurs développements

Les travaux réalisés sur la synthèse et l'étude de nouveaux motifs d'ammoniums et de développement d'un modèle de ammoniumboranes comme précurseurs de radiofluoration par cS_NAr n'ont pas abouti à l'obtention de composés possédant une valeur ajoutée par rapport à ceux décrits dans la littérature pour le radiomarquage de composés aromatiques. Même si la forte fluorophilie des ammoniumboranes synthétisées a pu être observée, aucun élément mettant en évidence une assistance du bore ou le passage par un mécanisme concerté n'a pu être apporté.

Cependant, l'affinité notable des ions fluorures pour ce type de motifs reste intéressante dans le cadre de la chimie du fluor 18. En effet, les travaux réalisés ont permis d'extraire des [¹⁸F]fluorures de l'eau enrichie reçue du cyclotron. Les travaux présentés ici ont permis de mettre en évidence que les complexes B-[¹⁸F]F formés pouvaient être employés comme source de [¹⁸F]fluorures pour le radiomarquage de composés. De futurs développements pourraient donc porter sur la mise en place d'une méthode automatisée de radiofluoration directe à partir des [¹⁸F]fluorures aqueux. Un autre aspect à développer serait l'utilisation des adduits de bore radiofluorés formés comme groupes prosthétiques pour le radiomarquage de biomolécules.

Enfin, les travaux présentés ici ont permis de réaliser la radiosynthèse du [¹⁸F]binimetinib. Ainsi, des études sont en cours pour déterminer si ce composé radiomarqué peut constituer un radiotraceur pertinent pour l'imagerie TEP et l'étude de la voie de signalisation MAPK. Des expérimentations *in vivo* seront nécessaire pour déterminer si le radiotraceur permet d'observer sélectivement des

tumeurs BRAF mutantes. Le dernier élément de recherche concerne la voie de synthèse du [^{18}F]binimetinib. En effet, ce composé a été obtenu avec une activité molaire relativement faible en comparaison de celles obtenues pour des réactions de radiofluoration sans entraîneur. Cet aspect n'a pas pu être expliqué à ce jour et l'étude de cette problématique est un enjeu important pour le développement de futurs radiotraceurs.

Méthodes Expérimentales

Material and methods

I. Organic synthesis

1. General information

All reactions were carried out under argon atmosphere in dried glassware unless otherwise stated.

Reactants and solvents:

All reagents and anhydrous solvents were obtained from commercial supplier (Carbosynth, Fisher, Fluorochem, Merck, Sigma-Aldrich) and used without further purification. Fluoride salts were dried at 450 °C for 12 h before being used for ¹⁹F-fluorination experiments.

Purifications:

Purification of products were carried out by flash chromatography using Merck silica gel (63-200 μm) or using automated flash purification system (Interchim Puriflash XS 420Plus) using Interchim prepacked columns for flash chromatography (HP, 50 μm) unless otherwise stated.

Analysis:

Reactions were monitored by TLC carried out on precoated silica gel 60F₂₅₄ (60 F254 Merck) using UV light (254 nm or 356 nm) as visualizing agent and basic KMnO₄ solution as universal developing agent and other standard reagents to visualize specific chemical functions.²³⁵ Reactions involving boronic derivatives were monitored using curcumin based developing agent.²³⁶

¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz) were measured on a Bruker Avance 400 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) downfield from residual solvents peaks CDCl₃ (CHCl₃, δ = 7.26 ppm), MeOD-*d*₄ (CHD₂OH, δ = 3.31 ppm), DMF-*d*₇ (DMF-*d*₆, δ = 8.03, 2.92, 2.75 ppm)

²³⁵ Jork, H., Ed.; VCH: Weinheim (Federal Republic of Germany); New York, NY (USA), 1990.

²³⁶ Lawrence, K.; Flower, S. E.; Kociok-Kohn, G.; Frost, C. G.; James, T. D. *Anal. Methods* **2012**, 4 (8), 2215–2217.

or DMSO- d_6 (DMSO- d_5 , $\delta = 2.50$ ppm) for ^1H NMR and the carbon resonance of CDCl_3 ($\delta = 77.2$ ppm), MeOD- d_4 ($\delta = 49.0$ ppm), DMF- d_7 (DMF- d_7 , $\delta = 163.2, 34.9, 29.8$ ppm), or DMSO- d_6 ($\delta = 49.0$ ppm) for ^{13}C NMR. Coupling constants are reported in Hertz (Hz). Splitting patterns are designated as singlet (s), broad singlet (br. s), doublet (d), triplet (t), quartet (q). Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated as multiplet (m) or broad multiplet (bm).

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis were performed on a Dionex Ultimate 3000 UHPLC equipped with a DAD module paired to a Thermo Scientific VELOS Pro LTQ XLTM linear ion trap mass spectrometer equipped with an electrospray ionization (ESI) source. Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x100 mm (Waters) equipped with an ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x5 mm VanGuardTM Pre-column. Solvent A: H_2O containing 0.05%_{v/v} formic acid, solvent B: MeCN containing 0.05%_{v/v} formic acid. Standard method used: injection 5 μL at 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; flow rate: 0.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 0 to 0.5 min 5% B, 0.5 to 3 min linear gradient 5% to 100% B, 3 to 7 min 100% B, 7 to 7.5 min linear gradient 100% to 5% B, 7.5 to 8 min 5% B; UV detection: PDA 200-800 nm; MS detection scan m/z 100-1100 in ESI+ and ESI- with ESI+ MS² scan for main pics detected.

Melting points (Mp) were measured on an electrothermal IA9200 and are reported in $^{\circ}\text{C}$.

2. Experimental procedures

a) General procedures

GP1: Amide synthesis from acyl chloride

Appropriate amine (1.5 eq.) and acyl chloride (1.0 eq.) were sequentially dissolved in a solution of DIPEA (1.1 eq.) in the chosen solvent (0.5 M) and stirred at room temperature. After completion, the reaction was diluted with Et_2O and washed sequentially with $\text{NaHSO}_{4\text{aq}}$ 0.1 M (3 times), H_2O , $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$.^{sat.} (3

times), H₂O, CuSO_{4aq.} 4%_{wt.} (3 times) and H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated.

GP2: Peptidic coupling

Appropriate carboxylic acid (1.0 eq.), amine (1.5 eq), HOBt (1.5 eq.), EDCI (1.5 eq.) were dissolved in dry DMF (0.7 M) and stirred at room temperature until complete conversion of carboxylic acid. DMF was evaporated using azeotropic assistance by dilution with a *n*-heptane/toluene (1:1) solution. The crude mixture was diluted in DCM and washed with NaHCO_{3aq.} sat. three times. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and evaporated.

GP3: Buchwald-Hartwig cross coupling

A solution of flame dried Cs₂CO₃ (1.5 eq.), Pd(OAc)₂ (0.1 eq.) and XantPhos (0.15 eq.) in dry anisole or dry toluene (300 mM), was degassed by argon bubling for 30 min. Appropriate amine (1.0 eq.) and halobenzene (2.0 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at 115 °C until complete conversion. After cooling down to room temperature, solvents were evaporated.

GP4: Amine monoalkylation

Appropriate secondary amine (1.0 eq.) was dissolved in a proper dry solvent (DMF or THF, 100 mM) at 0 °C (ice bath). NaH 60 % in mineral oil (1.2 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, appropriate iodolakyle (1.2 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature until reaction completion. Therefore, solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in AcOEt and washed sequentially with LiCl_{aq.} 5% (3 times), NH₄Cl_{aq.} sat. (3 times) and H₂O. Organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and solvent was evaporated.

GP5: Reductive catalytic hydrogenation

Appropriate substrate (1.0 eq.), typically benzyl or nitro derivative, was stirred in AcOEt (60 mM) with Pd/C_{10%} under H₂ atmosphere. After complete

reduction occurred, the reaction media was filtrated over Celite to remove catalyst and solvent was evaporated.

GP6: Ammonium synthesis by intermolecular cyclisation.

Appropriate alcohol (1.0 eq.) was dissolved in dry DCM (10 mM) with 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (2.1 eq.) at -80 °C. Triflic anhydride (2.0 eq.) was added dropwise. After reaction completion, K₂CO₃ was added and the suspension was stirred at -80 °C for 20 min. Afterward, the reaction media was warmed to room temperature, and then was filtrated and evaporated.

GP7: Reductive amination of benzaldehyde derivatives

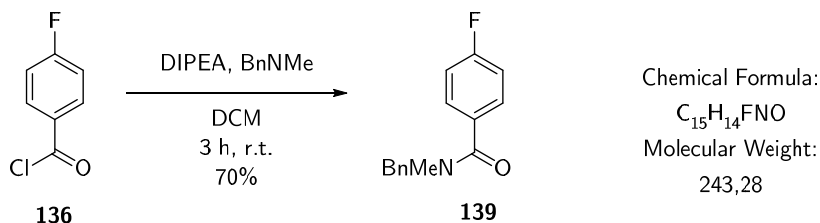
Appropriate benzaldehyde (1 eq.) and benzylamine (1 eq.) were dissolved in dry methanol (0.5 M) over flame dried 4 Å molecular sieve (100 mg·mmol⁻¹) and stirred at room temperature for 2 h. Afterward, the reacting mixture was cooled to 0 °C (ice bath) and NaBH₄ (1 eq.) was added portion wise. Thereafter, the resulting mixture was warmed to room temperature and was stirred for additional 90 min. Finally, the reaction media was filtrated, and solvents were evaporated.

GP8: Amine acylation

Appropriate amine (1 eq.) was dissolved in dry pyridine (0.5 M) at 0 °C (ice bath) and acetic anhydride (1.3 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred until reaction completion. Thereafter, solvents were evaporated.

b) *Synthesized compounds for the study of boron-fluorides-18 applications (Chapter IV)*

N*-benzyl-4-fluoro-*N*-methylbenzamide **139*



Prepared following procedure **GP1** starting from *N*-benzylmethylamine (1.3 mL, 10 mmol, 1.0 eq.) and 4-fluorobenzoyl chloride **136** (1.2 mL, 10 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (20 mL, 0.5 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/acetone: 75/25) to obtain the pure desired product **139** as beige solid in 70% yield (7.00 mmol, 1.70 g).

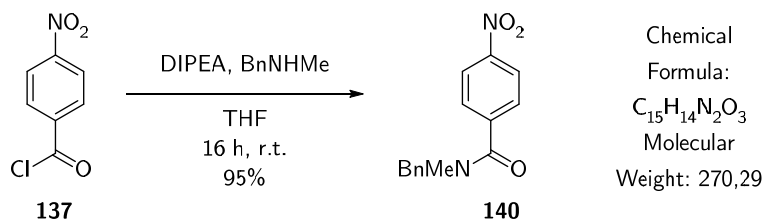
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, 5.2 Hz, C_{Ph}H); 7.42-7.27 (m, 4H, C_{Ph}H); 7.17 (bs, 1H, C_{Ph}H); 7.07 (bs, 2H, C_{Ph}H); 4.75/4.52* (s, 2H, NC_{Bn}H₂); 3.03/2.88* (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.50/170.76* (1C_{quat}, CONMeBn); 163.41 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 250 Hz, C_{Ph}-F); 136.69/136.61* (1C_{quat}, NC_{Bn}H₂-C_{Bn}); 132.29 (1C_{quat}, C_{Ph}-CONMeBn); 129.35 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.92 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.29 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.74 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.70 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 115.56 (d, 2C_{CH}, *J*_{CF} = 22 Hz, FC_{Ph}(C_{Ph}H)₂); 55.32/51.06* (1C_{CH2}, N-C_{Bn}H₂); 37.20/33.58* (1C_{CH3}, NCH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI⁺) = 244.09 [M+H]⁺, 266.06 [M+Na]⁺.

N-benzyl-*N*-methyl-4-nitrobenzamide **140**



Prepared following procedure **GP1** starting from *N*-benzylmethylamine (650 μ L, 5.00 mmol, 1.0 eq.) and 4-nitrobenzoyl chloride **137** (930 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (10 mL, 0.5 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 50/50) to obtain the pure desired product **140** as a pale-yellow oil in 95% yield (4.80 mmol, 1.28 g).

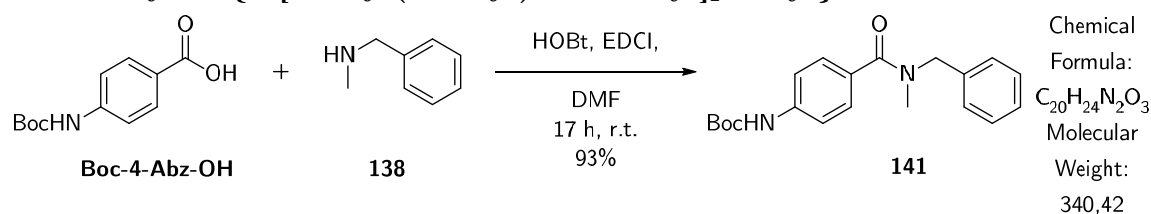
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.29/8.23* (d, 2H, J^{β} = 8.5 Hz, O₂NC_{Ph}-(C_{Ph}H)₂); 7.62 (d, 2H, J^{β} = 8.5 Hz, C_{amide}C_{Ph}H); 7.43-7.28 (m, 4H, C_{Bn}H), 7.14 (d, 1H, J^{β} = 7.0 Hz, C_{Bn}H); 4.77/4.46* (s, 2H, C_{Bn}H₂); 3.09/2.85* (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.00/169.30 (1C_{quat}, CONMeBn); 148.33 (1C_{quat}, C_{Ph}NO₂); 142.45/142.32* (1C_{quat}, C_{Ph}-CONMeBn); 136.36/135.75* (1C_{quat}, NCH₂-C_{Bn}); 129.12/128.89* (2C_{CH}, (C_{Ph})₂C_{Ph}CONMeBn); 128.32 (2C_{CH}, C_{Bn}H); 128.04/127.86* (2C_{CH}, C_{Bn}H); 126.50 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 123.88 (2C_{CH}, O₂NC_{Ph}(C_{Ph}H)₂); 54.97/50.91* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 36.79/33.48* (1C_{CH₃}, NCH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 271.17 [M+H]⁺.

Tert-butyl *N*-{4-[benzyl(methyl)carbamoyl]phenyl}carbamate **141**



Prepared following procedure **GP2** starting from Boc-4-Abz-OH (1.62 g, 6.80 mmol, 1.0 eq.) and *N*-benzylmethylamine **138** (873 μ L, 10.0 mmol, 1.5 eq.).

The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 70/30) to obtain the pure desired product **141** as a white solid in 93% yield (6.34 mmol, 2.26 g).

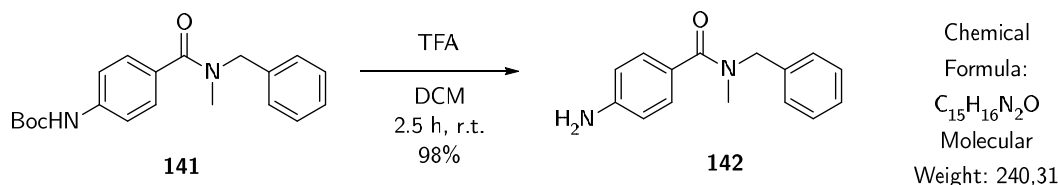
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.29 (m, 8H, C_{Ph}H); 7.17 (bs, 1H, C_{Ph}H); 6.92 (bs, 1H, NHBoc); 4.73/4.55* (bs, 2H, C_{Bn}H₂); 3.00/2.90* (bs, 3H, NCH₃); 1.50 (s, 9H, OC_{Boc}(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.16/171.40* (1C_{quat}, CONMeBn); 152.62 (1C_{quat}, NHC_{Boc}OO*t*Bu); 140.00 (1C_{quat}, C_{Ph}NHBoc); 136.97 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 128.79 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.27 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.54 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 123.63 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 117.93 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 80.82 (1C_{quat}, OC_{Boc}(CH₃)₃); 55.33/50.97* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 37.12/33.45* (1C_{CH₃}, NCH₃); 28.33 (3C_{CH₃}, OC_{Boc}(CH₃)₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI+) = 339.20 [M+H]⁺, 361.81 [M+Na]⁺.

4-amino-*N*-benzyl-*N*-methylbenzamide **142**



Boc-protected amine **141** (1.36 g, 4.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DCM (16 mL, 250 mM) cooled at 0 °C with an ice bath. Trifluoroacetic acid (4.6 mL, 60 mmol, 15 eq.) was added dropwise and then the resulting solution was warmed to room temperature and was then stirred until complete deprotection occurred. Solvents were evaporated and the crude obtained was dissolved in AcOEt, washed with NaHCO₃aq. sat. (3 times) and H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated. Expected product was obtained as a white solid in 98% yield (3.90 mmol, 942 mg) with no purification required.

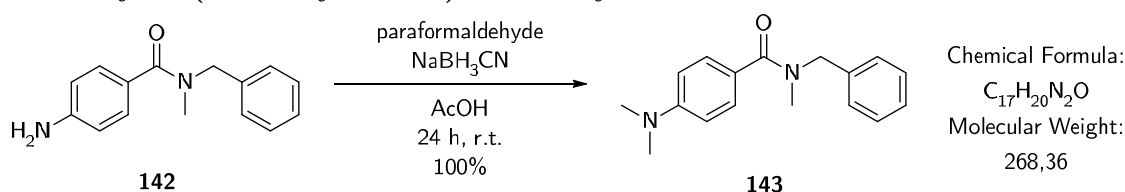
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.20 (m, 5H, C_{Ph}H); 7.28 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, C_{Ph}H); 6.63 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, C_{Ph}H); 4.67 (s, 2H, NCH₂Bn); 3.83 (bs, 2H, NH₂); 2.97 (s, 3H, NCH₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.36 (1C_{quat}, CONMeBn); 148.17 (1C_{quat}, C_{Ph}NH₂); 137.28 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 129.15 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.75 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.41 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 125.48 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 114.15 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 55.29/51.01* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 37.03/33.74* (1C_{CH₃}, NCH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 241.10 [M+H]⁺, 263.15 [M+Na]⁺.

N*-benzyl-4-(dimethylamino)-*N*-methylbenzamide **143*



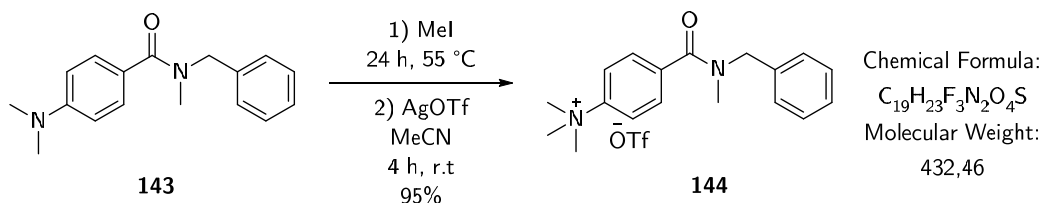
Amine **142** (961 mg, 4.00 mmol, 1.0 eq.) and paraformaldehyde (1.20 g, 40.0 mmol, 10 eq.) were dissolved in acetic acid (10 mL, 400 mM). Sodium cyanoborohydride (1.26 g, 20.0 mmol, 5.0 eq.) was added portionwise carefully and the resulting mixture was stirred at room temperature until complete conversion observed. Thereafter, the reaction mixture was poured into an ice/water mixture and pH was adjusted at 14 with sodium hydroxide. The resulting mixture was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layers were dried over sodium sulphate, filtrated and solvents were evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 70/30) to obtain the pure desired product **143** as a white solid in 98% yield (3.92 mmol, 1.05 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (dt, 2H, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, C_{Ph}H); 7.37 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, C_{Ph}H); 7.30 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, C_{Ph}H); 6.66 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, C_{Ph}H); 4.69 (s, 2H, CH₂Bn); 2.99 (s, 9H, NCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.70 (1C_{quat}, CONMeBn); 151.51 (1C_{quat}, Me₂NC_{Ph}); 137.51 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 129.19 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.79 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.41 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 122.93 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 111.23 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 55.46 (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 40.30 (3C_{CH₃}, NCH₃).

MS: (ESI+) = 269.20 [M+H]⁺, 291.15 [M+Na]⁺.

4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)-*N,N,N*-trimethylbenzenaminium trifluoromethanesulfonate 144



Dimethylamine **143** (536 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in iodomethane (7.0 mL, 300 mM) and stirred at 55 °C refluxing until complete conversion. Thereafter, iodomethane was evaporated and the crude was dissolved in dry MeCN (8.0 mL, 250 mM) and AgOTf (514 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) was added and immediately a green precipitate appeared. The suspension was stirred vigorously at room temperature protected from light for 4 h. Then the reaction media was filtrated over Celite to remove AgI and solvent was evaporated. Expected product was precipitated from DCM with cold Et₂O and filtrated as a white solid in 95% yield (1.90 mmol, 822 mg).

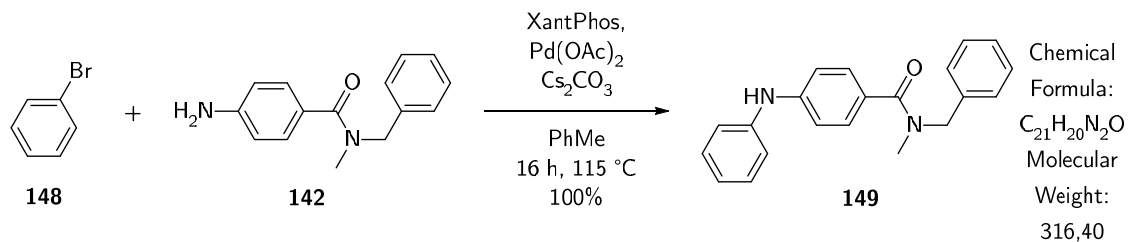
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.05/8.02* (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, C_{Ph}H); 7.74/7.70* (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, C_{Ph}H); 7.38 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, C_{Bn}H); 7.31 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, C_{Bn}H); 7.21 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, C_{Bn}H); 4.70/4.45* (s, 2H, CH₂Bn); 3.64/3.60* (s, 9H, N⁺(CH₃)₃); 2.91/2.82* (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 169.31/168.73* (1C_{quat}, CON-MeBn); 147.47 (1C_{quat}, (Me)₃⁺N-C_{Ph}); 138.00 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 137.02/136.46* (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 128.81 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.64 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.47 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.06 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.71 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.51 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.29 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.67 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 120.92/120.82* (1C_{CH}, C_{Ph}H); 120.68 (q, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 322 Hz, C_{TfO}F₃); 56.37 (3C_{CH₃}, ⁺N(CH₃)₃); 53.98/49.89* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 36.69/32.57* (1C_{CH₃}, NCH₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI⁺) = 283.19 [M]⁺.

N-Benzyl-*N*-methyl-4-(phenylamino)benzamide **149**



Prepared following procedure **GP3** starting from amine **142** (480 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) and bromobenzene **148**. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; *n*-heptane/EtOAc: 70/30) to obtain the pure desired product **149** as a white solid quantitatively (2.00 mmol, 632 mg).

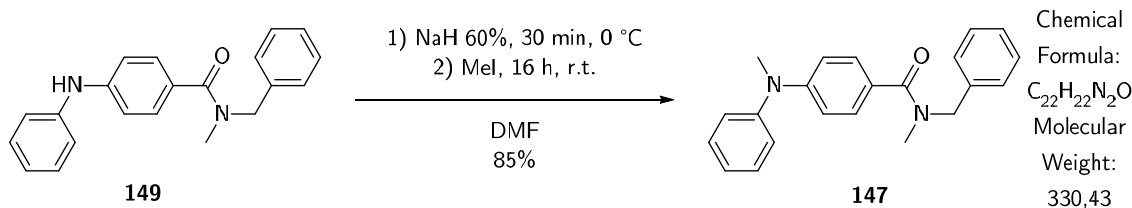
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.55 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, $C_{Ph}H$), 7.44 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, $C_{Ph}H$); 7.41-7.27 (m, 6H, $C_{Ph}H$); 7.20 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, $C_{Ph}H$); 7.1 (bd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $C_{Ph}H$); 6.81 (td, 1H, $J = 7.7, 1.6$ Hz, H_{Ar}); 6.15 (s, 1H, NH); 4.69 (bs, 2H, $C_{Bn}H_2$); 2.99 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 169.5 ($1C_{quat}$, $C=O$); 143.60 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}N$); 140.21 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}N$); 137.12 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}-CH_2$); 133.26 ($2C_{Ph}H$); 128.84 ($4C_{Ph}H$); 128.22 ($2C_{Ph}H$); 127.62 ($1C_{Ph}H$); 122.32 ($2C_{Ph}H$); 118.06 ($2C_{Ph}H$); 117.54 ($1C_{Ph}H$); 113.58 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}-CONMeBn$); 55.06/51.39* ($1C_{Bn}H_2$); 37.47/35.60* ($1C_{CH_3}$, $NC_{Me}H_3$).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 317.22 $[M+H]^+$, 339.17 $[M+Na]^+$.

N-benzyl-*N*-methyl-4-(methyl(phenyl)amino)benzamide **147**



Prepared following procedure **GP4** starting from **149** (158 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) using MeI as iodoalkyle. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 70/30) to obtain the pure desired product **147** as a colourless oil in 85% yield (0.43 mmol, 140 mg).

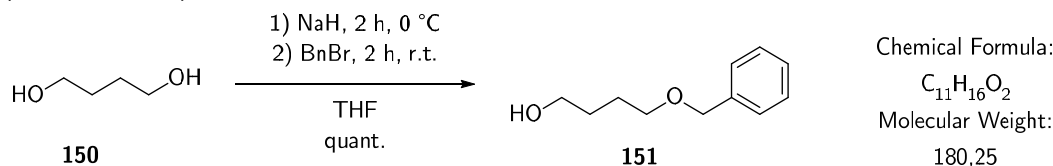
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, C_{Ph}H), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, C_{Ph}H); 7.42-7.26 (m, 6H, C_{Ph}H); 7.21 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, C_{Ph}H); 7.1 (bd, 2H, *J* = 7.8 Hz, C_{Ph}H); 6.50 (d, 2H, *J* = 8.6, C_{Ph}H); 4.70 (bs, 2H, C_{Bn}H₂); 3.25 (s, 3H, PhN(CH₃)Ph); 2.97 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.5 (1C_{quat}, C=O); 143.60 (1C_{quat}, C_{Ph}N); 140.21 (1C_{quat}, C_{Ph}N); 137.12 (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂); 133.26 (2C_{Ph}H); 128.84 (4C_{Ph}H); 128.22 (2C_{Ph}H); 127.62 (1C_{Ph}H); 122.32 (2C_{Ph}H); 118.06 (2C_{Ph}H); 117.54 (1C_{Ph}H); 113.58 (1C_{quat}, C_{Ph}-CONMeBn); 55.06/51.39* (1C_{Bn}H₂); 38.62 (1C_{CH3}, (Ph)₂NCH₃); 37.47/35.60* (1C_{CH3}, N_{Bn}CH₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI+) = 331.18 [M+H]⁺, 353.16 [M+Na]⁺.

4-(Benzyloxy)butan-1-ol **151**



In a round bottomed flask, 1,4-butanediol **150** (2.13 mL, 24.0 mmol, 1.2 eq.) was mixed with dry THF (40 mL, 0.5 M) at 0 °C (ice bath). NaH 60% in mineral oil (960 mg, 24.0 mmol, 1.2 eq.) was added. After 2 h benzyl bromide (2.48 mL, 20.0 mmol, 1,0 eq.) was added dropwise. Then, ice was removed, and the reaction was stirred for 2 h at room temperature. Afterward, solvent was evaporated, and the crude was dissolved in AcOEt and was washed with water (3 times). Organic

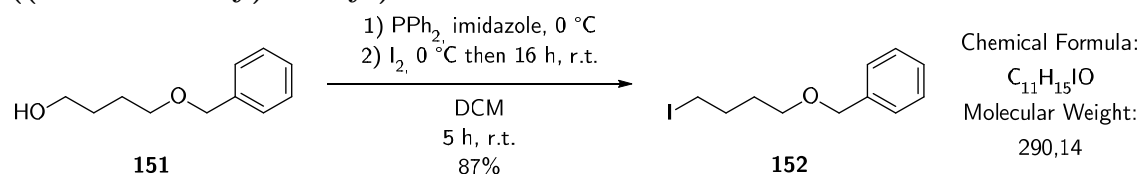
layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 75/25) to obtain the pure desired product **151** as a colorless oil quantitatively (3.60 g, 20.0 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (s, 2H, C_{Ph}H); 7.33-7.25 (m, 3H, C_{Ph}H); 4.52 (s, 2H, OCH₂Bn); 3.63 (t, 2H, *J*^β = 5.7 Hz, HOCH₂-); 3.52 (t, 2H, *J*^β = 5.7 Hz, -CH₂-OBn); 2.38 (bs, 1H, OH); 1.76-1.62 (m, 4H, -CH₂CH₂-).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.23 (1C_{quat}, OCH₂C_{Bn}); 128.53 (2C_{CH}, C_{Bn}H); 127.84 (2C_{CH}, C_{Bn}H); 127.78 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 73.16 (1C_{CH₂}, OCH₂Bn); 70.45 (1C_{CH₂}, CH₂OBn); 62.78 (1C_{CH₂}, HOCH₂); 30.23 (1C_{CH₂}, HOCH₂CH₂-); 26.76(1C_{CH₂}, CH₂CH₂-OBn).

Not detected in LC-MS.

((4-Iodobutoxy)methyl)benzene 152



Alcohol **151** (1.08 g, 6.00 mmol, 1.0 eq.), triphenylphosphine (2.36 g, 9.00 mmol, 1.5 eq.) and imidazole (1.63 g, 24.0 mmol, 4.0 eq.) were dissolved in anhydrous DCM (30 mL, 200 mM) at 0 °C (ice bath). After complete dissolution, diiodide (1.68 g, 6.60 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise. The resulting mixture turned yellow and colorless back again. Ice bath was removed and the reacting mixture at room temperature for 16 h. The reaction was poured in an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (20 %). Layers were separated and the aqueous phase was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in *n*-pentane and filtrated to remove most of OPPh₃ and then was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/Et₂O: 99/1) to obtain the pure desired product **152** as a colorless oil in 87% yield (5.22 mmol, 1.41 g).

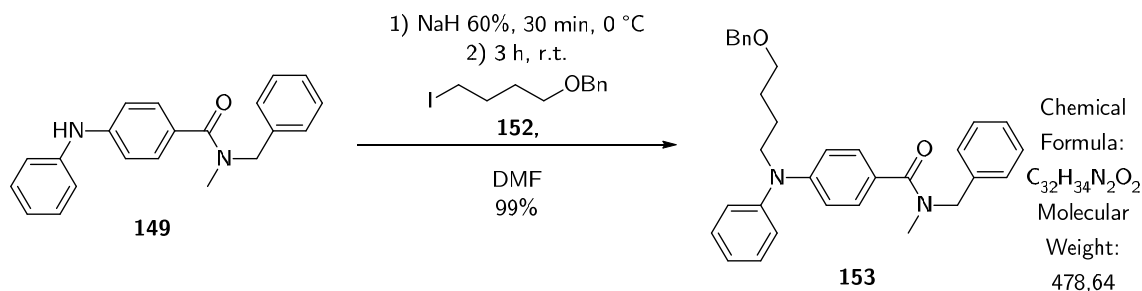
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (1s, 2H, C_{Ph}H); 7.39-7.25 (m, 3H, C_{Ph}H); 4.49 (s, 2H, OCH₂Bn); 3.49 (t, 2H, *J*^β = 6.2 Hz, CH₂-OBn); 3.20 (t, 2H,

$J^3 = 7.0$ Hz, ICH₂); 1.99-1.89 (m, 2H, $J^3 = 7.0$ Hz, ICH₂CH₂); 1.76-1.67 (m, 2H, $J^3 = 6.2$ Hz, CH₂CH₂OBn).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.48 (1C_{quat}, OCH₂C_{Bn}); 128.49 (2C_{CH}, C_{Bn}H); 127.71 (3C_{CH}, C_{Bn}H); 73.03 (1C_{CH₂}, OCH₂Bn); 69.11 (1C_{CH₂}, CH₂OBn); 30.72 (1C_{CH₂}, CH₂-CH₂OBn); 30.748 (1C_{CH₂}, ICH₂-CH₂); 7.02 (1C_{CH₂}, ICH₂).

Not detected in LC-MS.

***N*-benzyl-4-((4-(benzyloxy)butyl)(phenyl)amino)-*N*-methylbenzamide 153**



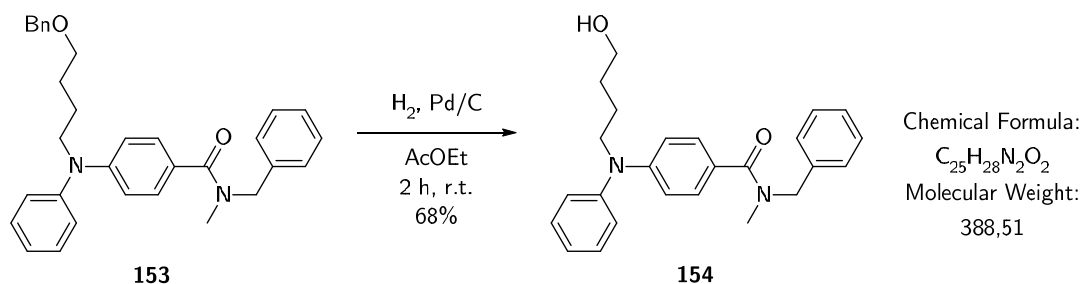
Prepared following procedure **GP4** starting from **149** (316 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) using iodoalkyle **152**. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 70/30) to obtain the pure desired product **153** as a slightly yellow oil in 85% yield (0.85 mmol, 407 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.20 (bm, 14H, C_{Ph}H); 7.12 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, C_{Ph}H); 6.76 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, C_{Ph}H); 4.67 (s, 2H, NCH₂Bn); 4.47 (s, 2H, OCH₂Bn); 3.71 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, (Ph)₂NCH₂); 3.46 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, CH₂OBn); 2.97 (s, 3H, NCH₃); 1.80-1.70 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O); 1.69-1.61 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.51 (1C_{quat}, CONMeBn); 149.62 (1C_{quat}, NC_{Ph}); 146.94 (1C_{quat}, NC_{Ph}); 138.44 (1C_{quat}, NCH₂C_{Bn}); 137.29 (1C_{quat}, OCH₂C_{Bn}); 129.68 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 128.85 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.76 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.41 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 127.68 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 127.60 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.43 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 125.53 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 125.15 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 124.15 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 115.88 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 73.03 (1C_{CH₂}, OCH₂Bn); 69.99 (1C_{CH₂}, CH₂OBn); 52.13 (2C_{CH₂}, (Ph)₂NCH₂ and NCH₂Bn); 31.92 (1C_{CH₃}, NCH₃); 27.19 (1C_{CH₂}, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O); 24.22 (NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O).

MS: (ESI+) = 479.30 [M+H]⁺, 501.27 [M+Na]⁺.

N*-Benzyl-4-((4-hydroxybutyl)(phenyl)amino)-*N*-methylbenzamide **154*



Prepared following procedure **GP5** starting from **153** (717 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 75/25) to obtain the pure desired product **154** as a colorless oil in 68% yield (1.02 mmol, 396 mg).

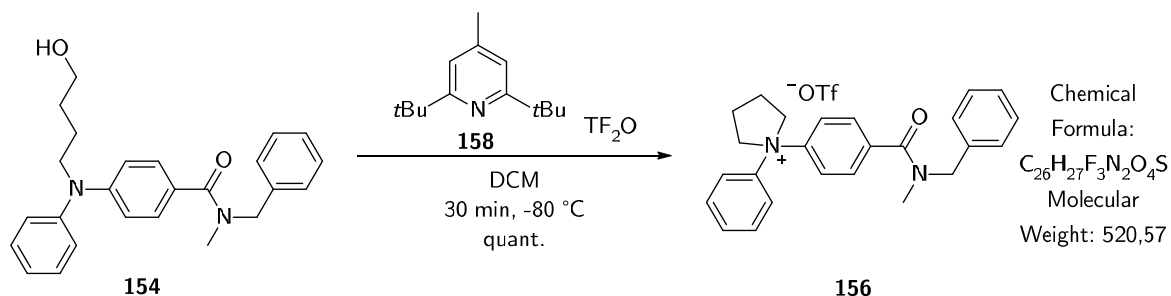
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.19 (bm, 9H, C_{Ph}H); 7.12 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, C_{Ph}H); 6.77 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, C_{Ph}H); 4.67 (s, 2H, NCH₂Bn); 3.72 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, (Ph)₂NCH₂); 3.62 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂OH); 2.97 (s, 3H, NCH₃); 1.82-1.66 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O); 1.63-1.52 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O).

¹H NMR signal of -OH is not observed.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.51 (1C_{quat}, CONMeBn); 149.61 (1C_{quat}, NC_{Ph}); 146.89 (1C_{quat}, NC_{Ph}); 137.22 (1C_{quat}, NCH₂C_{Bn}); 129.70 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 128.85 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.76 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.44 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 125.52 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 125.16 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 124.20 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 115.86 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 62.54 (1C_{CH₂}, CH₂OH); 52.14 (2C_{CH₂}, (Ph)₂NCH₂ and NCH₂Bn); 30.09 (1C_{CH₂}, NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂O and NCH₃); 23.85 (NCH₂-CH₂-CH₂-CH₂OH).

MS: (ESI⁺) = 389.24 [M+H]⁺, 411.19 [M+Na]⁺.

1-(4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)phenyl)-1-phenylpyrrolidin-1-ium tri-fluoromethanesulfonate **156**



Prepared following procedure **GP6** starting from **154** (194 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.). The crude mixture was triturated with Et₂O and filtrated to obtain the pure desired product as a white solid quantitatively (0.50 mmol, 260 mg).

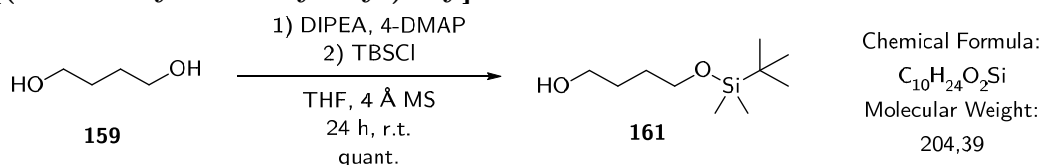
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81-7.43 (m, 9H, C_{Ph}H); 7.42-7.24 (m, 4H, C_{Ph}H); 7.13 (bs, 1H, C_{Ph}H); 4.73/4.66* (s, 4H, N(CH₂)₂); 4.65/4.48* (s, 2H, NCH₂Bn); 3.05/2.86* (s, 3H, NCH₃); 2.38/2.28* (bs, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

¹³C NMR could not been acquired because of the product instability.

MS: (ESI+) = 371.31 [M]⁺.

4-[(Tert-butyldimethylsilyl)oxy]butan-1-ol **161**



1,4-Butanediol **159** (8.8 mL, 100 mmol, 5.0 eq.), DIPEA (3.7 mL, 22 mmol, 1.1 eq.) and 4-DMAP (244 mg, 2.00 mmol, 0.1 eq.) were dissolved in dry THF (40 mL, 0.5 M) with 4 Å molecular sieve (10 g, 500 mg·mmol⁻¹). TBSCl (3.01 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) was added portion wise. The resulting mixture was stirred at room temperature until complete conversion. Thereafter, the crude mixture was filtrated over Celite, diluted with DCM, and washed with NaHCO₃aq. sat. (3 times). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-

pentane/Et₂O: 75/25) to obtain the pure desired product **161** as a colorless liquid quantitatively (20.0 mmol, 4.09 g).

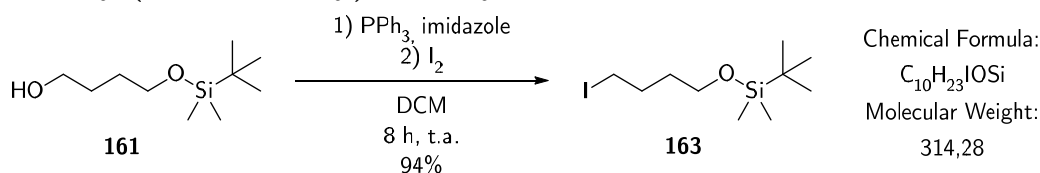
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.64 (dt, 4H, $J^3 = 11.0$ Hz, $J^4 = 5.7$ Hz, 2xOCH₂); 1.64-1.49 (m, 4H, CH₂CH₂OTBS); 0.89 (s, 9H, OSi(CH₃)C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, OSi(CH₃)C(CH₃)₃).

¹H NMR signal of -OH is not observed.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 63.47 (1C_{CH2}, CH₂OH); 62.87 (1C_{CH2}, CH₂OTBS); 30.33 (1C_{CH2}, HOCH₂CH₂); 29.98 (1C_{CH2}, CH₂CH₂OTBS); 26.04 (3C_{CH3}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 18.44 (1C_{quat}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); -5.26 (2C_{CH3}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃).

Not detected in LC-MS.

Tert*-butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilane **163*



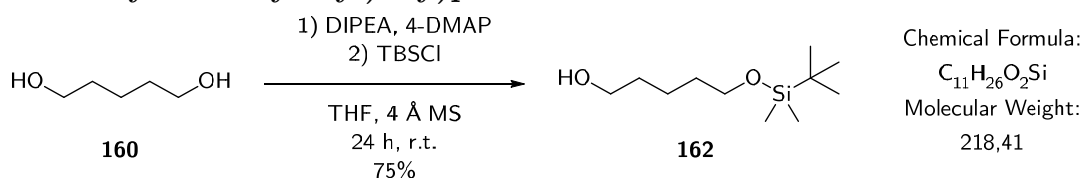
Alcohol **161** (818 mg, 4.00 mmol, 1.0 eq.), triphenylphosphine (1.57 g, 6.00 mmol, 1.5 eq.) and imidazole (1.09 g, 16.0 mmol, 4.0 eq.) were dissolved in dry DCM (20 mL, 200 mM) at 0 °C (ice bath). After complete dissolution, diiodide (1.12 g, 4.40 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise. The resulting mixture turned yellow and colorless back again. Ice bath was removed and the reacting mixture at room temperature for 8 h. The reaction was poured in an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (20 %). Layers were separated and the aqueous phase was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/Et₂O: 50/50) to obtain the pure desired product **163** as a colorless liquid in 94% yield (3.76 mmol, 1.18 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.59 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, CH₂OTBS), 3.18 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, ICH₂). 1.90-1.81 (m, 2H, $J = 7.0$ Hz, ICH₂CH₂); 1.61-1.53 (m, 2H, $J = 6.2$ Hz, CH₂CH₂OTBS) 0.8 (s, 9H, OSi(CH₃)C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, OSi(CH₃)C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 61.97 (1C_{CH2}, CH₂OTBS); 33.56 (1C_{CH2}, CH₂CH₂OTBS); 30.23 (1C_{CH2}, ICH₂CH₂); 25.97 (3C_{CH3}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); (1C_{quat}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 7.17 (1C_{CH2}, ICH₂); -5.28 (2C_{CH3}, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

Not detected in LC-MS.

5-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol **162**



1,5-Pentanediol **160** (10.5 mL, 100 mmol, 5.0 eq.), DIPEA (3.7 mL, 22 mmol, 1.1 eq.) and 4-DMAP (244 mg, 2.00 mmol, 0.1 eq.) were dissolved in dry THF (40 mL, 0.5 M) with 4 Å molecular sieve (10 g, 500 mg·mmol⁻¹). TBSCl (3.01 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) was added portion wise. The resulting mixture was stirred at room temperature until complete conversion (24 h). Thereafter, the crude mixture was filtrated over Celite, diluted with DCM, and washed with NaHCO₃aq. sat. (3 times). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/Et₂O: 75/25) to obtain the pure desired product **162** as a colorless liquid in in 75% yield (15.0 mmol, 3.28g).

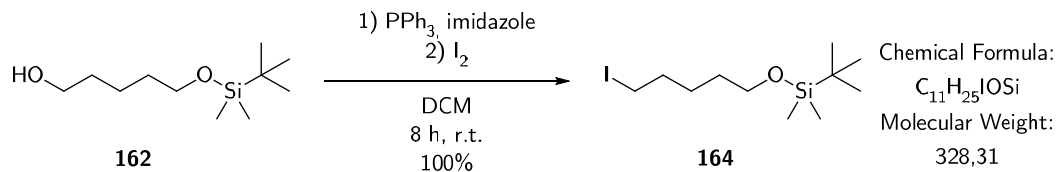
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.69-3.57 (m, 4H, OCH₂-CH₂CH₂CH₂O); 1.64-1.50 (m, 4H, OCH₂CH₂-CH₂-CH₂CH₂O); 1.45-1.36 (m, 2H, OCH₂CH₂-CH₂-CH₂CH₂O); 0.88 (s, 9H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); 0.04 (s, 6H, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃).

^1H NMR signal of -OH is not observed.

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 63.27 (1C_{CH2}, HOCH₂); 63.01 (1C_{CH2}, CH₂OSi); 32.61 (2C_{CH2}, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 26.1 (3C_{CH3}, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); 22.15 (1CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂); 18.51 (1C_{quat}, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃); -5.15 (2C_{CH3}, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃).

Not detected in LC-MS.

Tert*-butyl((5-iodopentyl)oxy)dimethylsilane **164*



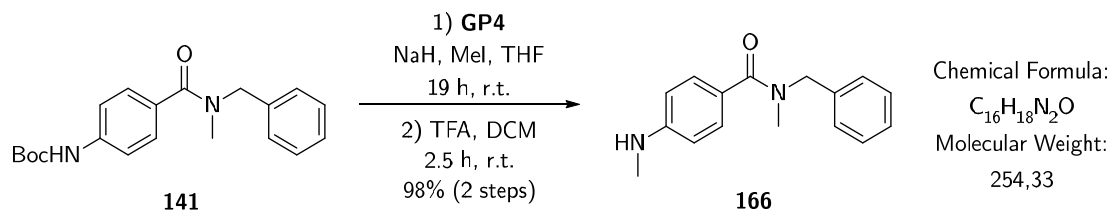
Alcohol **162** (874 mg, 4.00 mmol, 1.0 eq.), triphenylphosphine (1.57 g, 6.00 mmol, 1.5 eq.) and imidazole (1.09 g, 16.0 mmol, 4.0 eq.) were dissolved in dry DCM (20 mL, 200 mM) at 0 °C (ice bath). After complete dissolution, diiodide (1.12 g, 4.40 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise. The resulting mixture turned yellow and colorless back again. Ice bath was removed, and the reacting mixture was stirred at room temperature. The reaction was poured in an aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (20%). Layers were separated and the aqueous phase was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; *n*-heptane/AcOEt: 99/1) to obtain the pure desired product **164** as a colorless liquid quantitatively (4.00 mmol, 1.31 g).

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.56 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, $ICH_2-CH_2CH_2CH_2CH_2OTBS$); 3.14 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $ICH_2-CH_2CH_2CH_2CH_2OTBS$); 1.80 (tt, 2H, $J = 7.7$ Hz; 6.8 Hz, $ICH_2CH_2-CH_2-CH_2CH_2O$); 1.58-1.46 (m, 2H, $ICH_2CH_2-CH_2-CH_2CH_2O$); 1.46-1.38 (m, 2H, $ICH_2CH_2-CH_2-CH_2CH_2O$); 0.89 (s, 9H, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 0.03 (s, 6H, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 62.86 ($1C_{CH_2}$, CH_2OSi); 33.37 ($2C_{CH_2}$, CH_2CH_2OTBS); 31.72 ($2C_{CH_2}$, ICH_2CH_2); 26.00 ($3C_{CH_3}$, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 26.95 ($1CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$); 18.38 ($1C_{quat}$, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$); 7.11 ($2C_{CH_2}$, ICH_2); -5.24 ($2C_{CH_3}$, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

Not detected in LC-MS.

N-Benzyl-*N*-methyl-4-(methylamino)benzamide **166**



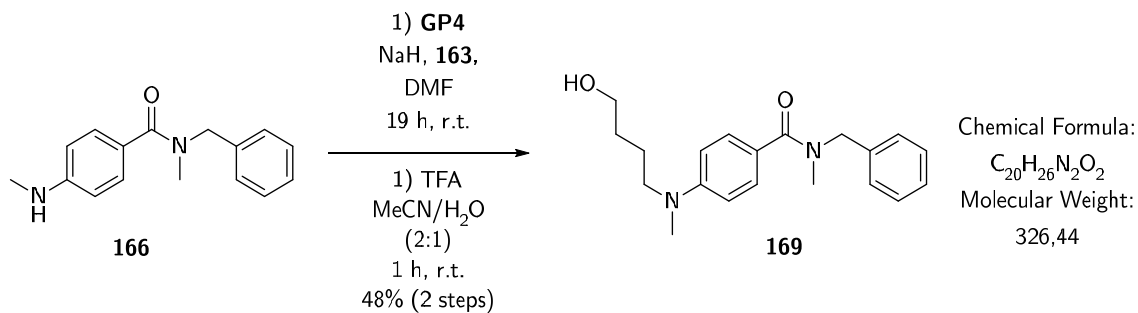
Amine **141** (1.36 g, 4.00 mmol, 1.0 eq.) was methylated following procedure **GP4** performed in dry THF using MeI as iodoalkyle. Without intermediate purification, the resulting Boc-amine was dissolved in dry DCM (16 mL, 250 mM) cooled at 0 °C with an ice bath. Trifluoroacetic acid (4.6 mL, 60 mmol, 15 eq.) was added dropwise and then the resulting solution was could warm up at room temperature and stirred at room temperature until complete deprotection occurred. Solvents were evaporated and the crude obtained was dissolved in AcOEt, washed with $NaHCO_{3aq}$. sat. (3 times) and H_2O . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated, and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; *n*-heptane/AcOEt: 60/40) to obtain the pure desired product **166** as a colorless oil in 98% yield (3.92 mmol, 997 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.44 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz, $C_{Ph}H$); 7.37 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $C_{Ph}H$); 6.54 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, $C_{Ph}H$); 4.67 (s, 2H, CH_2Bn); 3.94 (bs, 1H, NH) 2.97 (s, 3H, $OCNCH_3Bn$); 2.84 (s, 3H, $PhNHCH_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 169.51 ($1C_{quat}$, $CONMeBn$); 151.00 ($1C_{quat}$, Me_2NC_{Ph}); 137.51 ($1C_{quat}$, CH_2C_{Bn}); 129.19 ($2C_{CH}$, $C_{Ph}H$); 128.79 ($2C_{CH}$, $C_{Ph}H$); 127.41 ($2C_{CH}$, $C_{Ph}H$); 122.93 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}CONMeBn$); 111.23 ($3C_{CH}$, $C_{Ph}H$); 55.46 ($1C_{CH_2}$, CH_2Bn); 33.20 ($1C_{CH_3}$, $OCNCH_3$); 29.60 ($1C_{CH_3}$, $PhNCH_3$).

MS: (ESI+) = 255.22 $[M+H]^+$, 277.13 $[M+Na]^+$.

N*-Benzyl-4-((4-hydroxybutyl)(methyl)amino)-*N*-methylbenzamide **169*



Prepared following procedure **GP4** starting from methylamine **166** (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (10 mL, 100 mM) using **163** as iodoalkyle. Without intermediate purification, the resulting silylated alcohol was dissolved in a MeCN/H₂O (2:1) mixture (5.0 mL, 200 mM) cooled at 0 °C with an ice bath. Trifluoroacetic acid (1.2 mL, 15 mmol, 15 eq.) was added dropwise and then the resulting solution was warmed to room temperature and then was stirred until complete deprotection occurred. Solvents were evaporated and the crude obtained was dissolved in AcOEt, washed with NaHCO₃aq. sat. (3 times) and H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 25/75) to obtain the pure desired product **169** as a colorless oil in 49% yield (0.49 mmol, 163 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.23 (m, 7H, C_{Ph}H); 6.62 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, C_{Ph}H); 4.68 (s, 2H, NCH₂Bn); 3.65 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, HOCH₂); 3.36 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, PhMeNCH₂); 2.98 (s, 3H, NCH₃CH₂Bn); 2.95 (s, 3H, PhNCH₃); 1.77-1.48 (bm, 4H, CH₂CH₂).

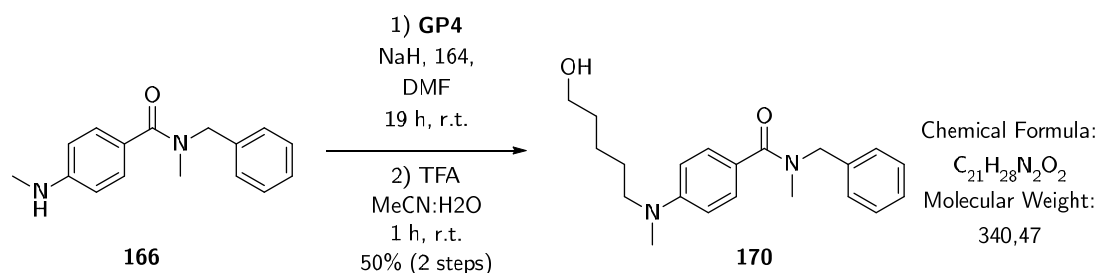
¹H NMR signals of OH is not observed.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.79 (1C_{quat}, CONMeBn); 150.30 (1C_{quat}, (C₄H₆)MeNC_{Ph}); 137.44 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 129.29 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.72 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.34 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 122.44 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 110.94 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 62.65 (1C_{CH₂}, HOCH₂); 52.32 (1C_{CH₂}, PhNCH₂); 38.38 (2C_{CH₃}, OCNCH₃ and PhNCH₃); 30.18 (1C_{CH₂}, PhNCH₂(CH₂)₂); 30.18 (1C_{CH₂}, PhNCH₂(CH₂)₂).

¹³C NMR signals of CH₂Bn is not observed.

MS: (ESI+) = 327.20 [M+H]⁺, 349.16 [M+Na]⁺.

N*-Benzyl-4-((4-hydroxypentyl)(methyl)amino)-*N*-methylbenzamide **170*



Prepared following procedure **GP4** starting from methylamine **166** (64 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (2.5 mL, 100 mM) using **164** as iodoalkyle. Without intermediate purification, the resulting silylated alcohol was dissolved in a MeCN/H₂O (2:1) mixture (5 mL, 200 mM) cooled at 0 °C with an ice bath. Tri-fluoroacetic acid (290 µL, 3.75 mmol, 15 eq.) was added dropwise and then the resulting solution was could warm up at room temperature and stirred at room temperature until complete deprotection occurred. Solvents were evaporated and the crude obtained was dissolved in AcOEt, washed with NaHCO₃aq. sat. (3 times) and H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated, and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 25/75) to obtain the pure desired product **170** as a colorless oil in 50% yield (0.13 mmol, 43 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.23 (m, 7H, C_{Ph}H); 6.65 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, C_{Ph}H); 4.70 (s, 2H, NCH₂Bn); 3.65 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, HOCH₂); 3.36 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, PhMeNCH₂); 2.97 (s, 3H, NCH₂Bn); 2.96 (s, 3H, PhNCH₃); 1.78-1.50 (bm, 6H, CH₂CH₂CH₂).

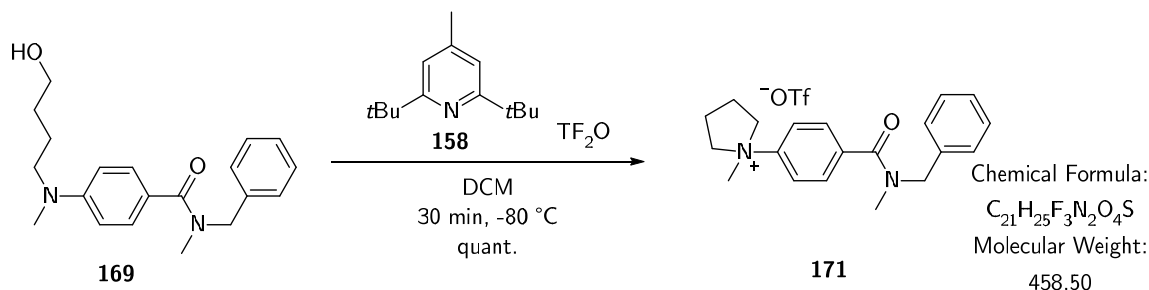
¹H NMR signals of OH is not observed.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.51 (1C_{quat}, CONMeBn); 150.20 (1C_{quat}, (C₄H₆)MeNC_{Ph}); 137.26 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 129.25 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 128.72 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 127.34 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 122.44 (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 111.00 (3C_{CH}, C_{Ph}H); 62.80 (1C_{CH₂}, HOCH₂); 55.90 (1C_{CH₂}, PhNCH₂); 39.36 (2C_{CH₃}, OCNCH₃ and PhNCH₃); 30.18 (1C_{CH₂}, PhNCH₂(CH₂)₃); 30.18 (1C_{CH₂}, PhNCH₂(CH₂)₃); 27.16 (1C_{CH₂}, PhNCH₂(CH₂)₃).

¹³C NMR signals of CH₂Bn is not observed.

MS: (ESI+) = 341.19 [M+H]⁺, 363.15 [M+Na]⁺.

1-(4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)phenyl)-1-methylpyrrolidin-1-ium trifluoromethanesulfonate 171



Prepared following procedure **GP6** starting from **169** (163 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.). Desired product was precipitated from DCM with Et₂O and filtrated to be obtained as a white solid quantitatively (229 mg, 0.50 mmol).

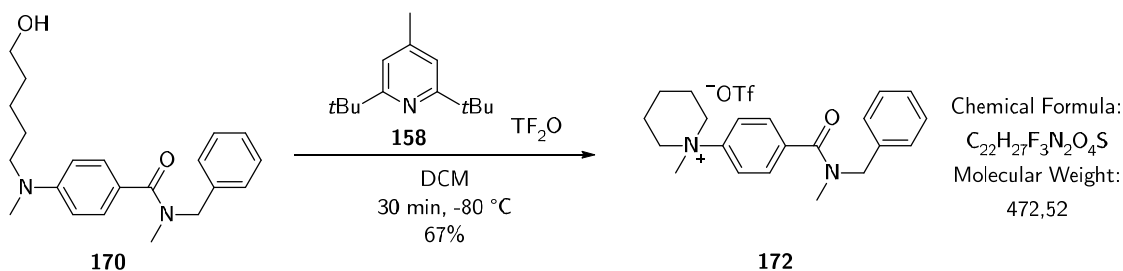
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.85 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, C_{Ph}H); 7.78 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, C_{Ph}H); 7.63 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, C_{Ph}H); 7.41-7.28 (m, 4H, C_{Ph}H); 7.13 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, C_{Ph}H); 4.73/4.46* (2s, 2H, NCH₂Bn); 4.33/3.96* (bs, 4H, PhN⁺(CH₂)₂(CH₂)₂); 3.45/3.42* (s, 3H, PhN⁺CH₃); 3.03/2.85* (s, 3H, CONCH₃Bn); 2.36/2.26* (bs, 4H, PhN⁺(CH₂)₂(CH₂)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.33 (1C_{quat}, CONMeBn); 146.93 (1C_{quat}, ⁺NC_{Ph}); 138.82 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 136.82/136.89* (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 129.47 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 129.25 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 129.18 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.99 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.21 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.07 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.91 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.73 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 121.52.00 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 120.81 (q, 1C_{quat}, *J* = 320 Hz, C_{OTf}F₃); 66.27 (2C_{CH2}, PhN⁺(CH₂)₂(CH₂)₂); 55.16 (1C_{CH3}, PhN⁺CH₃); 51.04 (1C_{CH2}, CH₂Bn); 37.06/33.43* (1C_{CH3}, OCNCH₃); 21.01 (2C_{CH2}, PhN⁺(CH₂)₂(CH₂)₂).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 309.19 [M]⁺.

1-(4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)phenyl)-1-methylpiperidin-1-ium trifluoromethanesulfonate 172



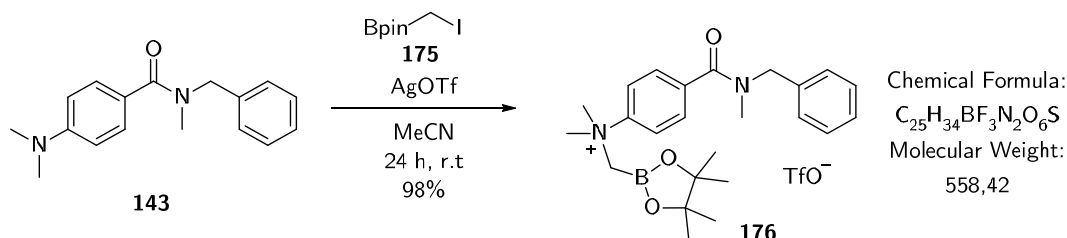
Prepared following procedure **GP6** starting from **170** (34 mg, 0.10 mmol). The crude mixture was triturated with Et_2O to yield desired product as a white solid in 67% yield (67 μ mol, 31 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.42-7.26 (bm, 7H, $C_{Ph}H$); 7.13 (bs, 2H, $C_{Ph}H$); 4.60 (sb, 2H, NCH_2Bn); 4.15 (bs, 4H, $PhN^+(CH_2)_2(CH_2)_2$); 3.27 (bs, 6H, PhN^+CH_3 and $CONCH_3Bn$); 2.01 (bs, 4H, $PhN^+(CH_2)_2(CH_2)_2$); 1.60 (bs, 2H, $PhN^+(CH_2)_2(CH_2)_2CH_2$).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI+) = 323.20 [M]⁺.

4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)-N,N-dimethyl-N-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)benzenaminium trifluoromethanesulfonate 176



Dimethylamine **143** (268 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.), 2-(iodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **175** (295 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq.) and $AgOTf$ (257 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) were stirred in dry MeCN (2.0 mL, 0.5 M) at room temperature protected from light until complete conversion. Thereafter, the reaction media was filtrated over Celite to remove AgI and solvent was evaporated.

Desired product was precipitated from DCM with cold Et₂O and filtrated to be obtained as a white solid in 98% yield (0.98 mmol, 547 mg).

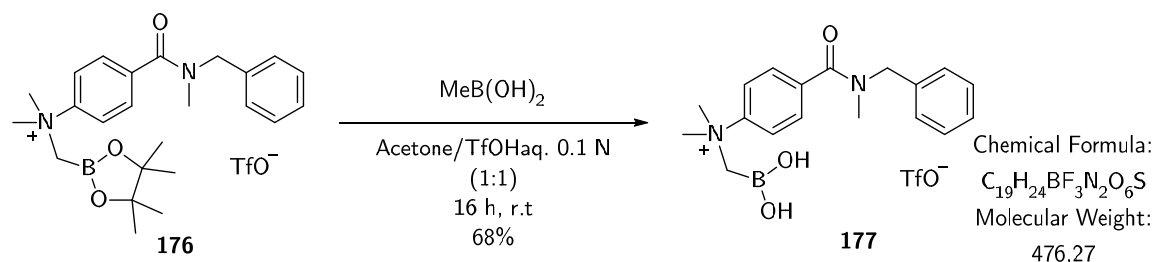
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.01 (t, 2H, *J* = 8.9 Hz, C_{Ph}H); 7.72 (t, 2H, *J* = 8.9 Hz, C_{Ph}H); 7.43-7.25 (m, 4H, C_{Bn}H); 7.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, C_{Bn}H); 4.69/4.42* (s, 2H, CH₂Bn); 3.96/3.91* (s, 2H, CH₂Bpin); 3.67/3.63* (s, 6H, +N(CH₃)₂); 2.90/2.79* (s, 3H, NCH₃); 1.00/0.87* (s, 12H, (C_{pin}H₃)₄).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 169.26/168.69* (1C_{quat}, CON-MeBn); 147.54 (1C_{quat}, +NC_{Ph}); 138.01 (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 136.99/136.26* (1C_{quat}, C_{Ph}CONMeBn); 128.74 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.62 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.34 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.01 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.71 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.19 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.28 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.54 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 121.61 (q, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 322 Hz, C_{TfO}F₃); 121.08/120.94* (1C_{CH}, C_{Ph}H); 84.63/84.52* (2C_{quat}, O-C_{pin}-Me₂); 57.06 (2C_{CH₃}, +N(CH₃)₂); 53.85 (1C_{CH₂}, CH₂Bpin) 53.85/49.87* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 36.55/32.43* (1C_{CH₃}, NCH₃); 31.24/28.36* (1CH₂) 24.02/23.93* (4C_{CH₃}, OC_{pin}(C_{pin}H₃)₂).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI+) = 326.15 [¹⁰B][M-C₆H₁₂]⁺, 327.15 [¹¹B][M-C₆H₁₂]⁺ (boronic acid form).

4-(Benzyl(methyl)carbamoyl)-*N*-(boronomethyl)-*N,N*-dimethylbenzenaminium trifluoromethanesulfonate **177**



Borylated ammonium **176** (56 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and MeB(OH)₂ (60 mg, 1.0 mmol, 10 eq.) were dissolved in a Acetone/TfOHaq. 1 N (1:1) solution (1 mL, 10 mM). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h and then solvents were evaporated. Crude mixture was dissolved in acetone

and evaporated again (3 times). Crude compound **177** was obtained as a colorless oil (30 mg, 68% of expected mass).

Product 177 was not isolated. ¹H NMR show that pinacol signal disappeared completely and LC-MS analysis showed only product 177.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.59 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, C_{Ph}H); 7.95 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, C_{Ph}H); 7.69/7.63* (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, C_{Ph}H); 7.36 (bs, 2H, C_{Ph}H); 7.30 (bs, 1H, C_{Ph}H); 7.19 (bs, 1H, C_{Ph}H), 6.54 (s, 2H, C_{Ph}H); 4.69/4.42* (s, 2H, CH₂Bn); 3.64/3.61* (s, 6H, +NCH₃), 2.90/2.81* (s, 5H, +NCH₂B(OH)₂ and NCH₃).

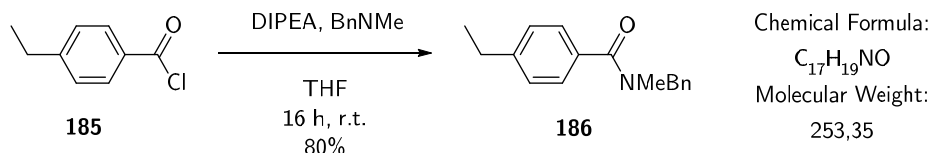
**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

¹H NMR signal of B(OH)₂ is not visible.

¹³C NMR not acquired because of the low stability of the product.

MS: (ESI+) = 326.15 [¹⁰B][M-C₆H₁₂]⁺, 327.15 [¹¹B][M-C₆H₁₂]⁺ (boronic acid form).

***N*-benzyl-4-ethyl-*N*-methylbenzamide 195**



Prepared following procedure **GP1** starting from *N*-benzylmethylamine **138** (1.9 mL, 10 mmol) and 4-ethylbenzoyl chloride **185** (1.5 mL, 10 mmol) in dry THF (10 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 50:50) to obtain the pure desired product **186** as beige solid in 80% yield (8.0 mmol, 2.01 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.46-7.20 (m, 9H, H_{Ar}); 4.78/4.56* (bs, 2H, NMeCH₂Ph); 3.03/2.90* (bs, 3H, NCH₃Bn); 2.66 (bs, 2H, PhCH₂CH₃); 1.23 (bs, 3H, PhCH₂CH₃).

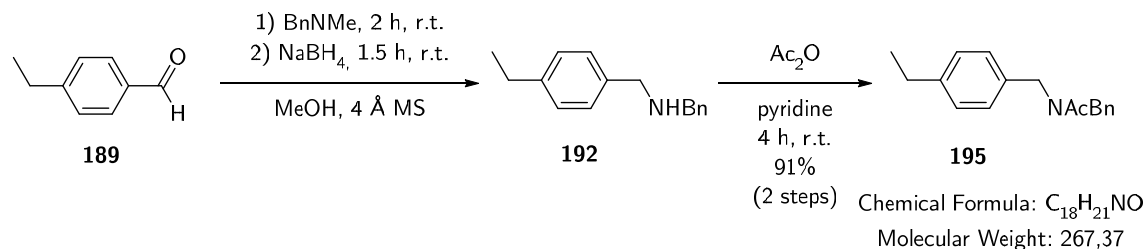
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.60 and 171.85 (1C_{quat}, Ph-CO-NMeBn); 146.10 (1C_{quat}, C_{Ph}-Et); 137.21/136.85* (1C_{quat}, N-CH₂-C_{Bn}); 133.53 (1C_{quat}, C_{Ph}-CONMeBn); 128.84 (1C_{CH}, C_{Ar}); 128.25 (1C_{CH}, C_{Ar}); 127.96 (1C_{CH},

C_{Ar}); 127.58 ($1C_{CH}$, C_{Ar}); 127.29 ($1C_{CH}$, C_{Ar}); 127.07 ($1C_{CH}$, C_{Ar}); 126.82 ($1C_{CH}$, C_{Ar}); 55.34/50.92* ($1C_{CH_2}$, N- CH_2 -Ph_{Bn}); 37.17/33.28* ($1C_{CH_3}$, N CH_3); 28.82 ($1C_{CH_2}$, Ph- CH_2 - CH_3); 15.50 ($1C_{CH_3}$, Ph- CH_2 - CH_3).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 254.12 [M+H]⁺, 276.09 [M+Na]⁺.

N-Benzyl-1-(4-ethylphenyl)methanamine 195



Prepared following procedure **GP7** starting from 4-ethylbenzaldehyde **189** (10.0 mmol) followed by **GP8** without intermediate purification. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 75:25) to obtain the pure desired product **195** as colourless oil in 91% yield (7.6 mmol, 2.03 g) over two steps.

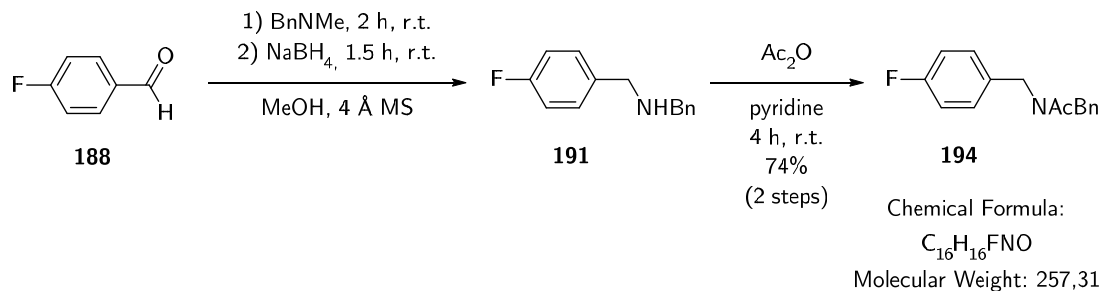
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.05 (m, 9H, H_{Ar}); 4.62/4.59* (2s, 2H, NCH₂); 4.56/4.53* (2s, 2H, NCH₂); 2.65 (dq, 2H, *J*^β = 9.5 Hz, 7.6 Hz, Ph-CH₂-CH₃); 2.25/2.23* (2s, 3H, CO-CH₃); 1.24 (q, 3H, *J*^β = 7.6 Hz, Ph-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.21/171.17* (2s, 1C_{quat}, CO); 143.87/143.57* (2s*, 1C_{quat}, C_{Ph}-Et); 137.49/136.40* (2s, 1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N), 134.60/134.63* (2s, 1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N); 129.05 (1C_{CH}, C_{Ph}); 128.67 (1C_{CH}, C_{Ph}); 128.55 (1C_{CH}, C_{Ph}); 128.50 (1C_{CH}, C_{Ph}); 128.39 (1C_{CH}, C_{Ph}); 128.17 (1C_{CH}, C_{Ph}); 127.69 (1C_{CH}, C_{Ph}); 7.47 (1C_{CH}, C_{Ph}); 126.53/126.47* (2s, 1C_{CH}, C_{Ph}); 50.71/50.60* (2s, 1C_{CH2}, N-CH₂); 47.92/47.76* (2s, 1C_{CH2}, N-CH₂); 26.60 (1C_{CH2}, Ph-CH₂-CH₃); 21.84 (1C_{CH3}, CO-CH₃); 15.71 (1C_{CH3}, Ph-CH₂-CH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI+) = 268.17 [M+H]⁺, 290.16 [M+Na]⁺.

N-Benzyl-1-(4-fluorophenyl)methanamine **194**



Prepared following procedure **GP7** starting from 4-fluorobenzaldehyde **188** (1.00 mmol) followed by **GP8** without intermediate purification. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 75:25) to obtain the pure desired product **194** as colourless oil in 74% yield (0.74 mmol, 190 mg) over two steps.

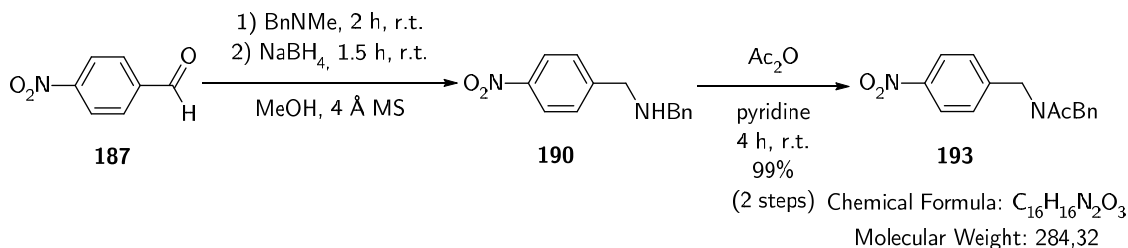
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-6.96 (m, 9H, H_{Ar}); 4.58/4.56* (s, 2H, PhCH₂N); 4.44/4.41* (s, 2H, PhCH₂N); 2.22 (s, 3H, NCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.26/171.11* (2s, 1C_{quat}, CO); 162.30 (1C_{quat}, *J*_{CF} = 246 Hz, C_{Ph}F), 137.24/136.33* (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N), 133.24/133.21* (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N); 130.15 (1C_{CH}, *J*_{CF} = 8 Hz, C_{Ph}H); 129.13 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 128.75 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 128.41 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 128.18 (1C_{CH}, *J*_{CF} = 8 Hz, C_{Ph}H); 127.84/127.61* (1C_{CH}, C_{Bn}H); 126.51 (1C_{CH}, C_{Bn}H); 116.13/115.91* (1C_{CH}, *J*_{CF} = 22 Hz, C_{Ph}); 115.64/115.43* (1C_{CH}, *J*_{CF} = 22 Hz, C_{Ph}); 50.90/50.24* (1C_{CH2}, N-CH₂); 47.97/47.43* (1C_{CH2}, N-CH₂); 21.84 (1C_{CH3}, CO-CH₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI⁺) = 258.12 [M+H]⁺, 277.21 [M+Na]⁺.

N-Benzyl-1-(4-nitrophenyl)methanamine **193**



Prepared following procedure **GP7** starting from 4-nitrobenzaldehyde **198** (10.0 mmol) followed by **GP8** without intermediate purification. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 50:50) to obtain the pure desired product **193** as colourless oil in 99% yield (9.90 mmol, 2.81 g) over two steps.

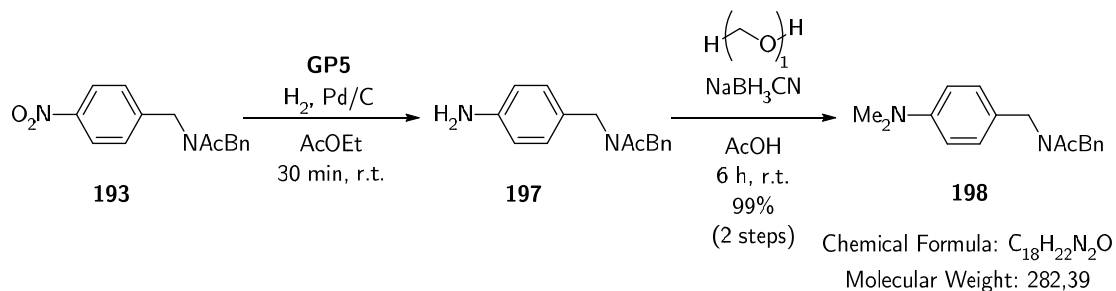
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.15/8.09* (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, O₂N-C_{Ph}(C_{Ph}H)₂); 7.34-7.20 (m, 5H, H_{Ar}); 7.14/7.08* (d, 2H *J* = 7.6 Hz, C_{Ph}H); 4.59/4.55* (s, 2H, NCH₂Ph); 4.48/4.42* (s, 2H, NCH₂Ph); 2.20/2.12* (s, 3H, NCO-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.39/171.01* (1C_{quat}, CO); 147.55/147.31* (1C_{quat}, C_{Ph}NO₂); 145.02/144.14* (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N); 136.68/135.72* (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N); 129.16 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.84 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.80 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.36 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.03 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.79 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.13 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.48 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 124.28/123.85* (1C_{CH}, C_{Ph}H); 51.59/20.47* (1C_{CH2}, N-CH₂Ph); 48.90/47.85* (1C_{CH2}, N-CH₂); 21.72 (1C_{CH3}, CO-CH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI⁺) = 285.13 [M+H]⁺, 305.22 [M+Na]⁺.

N-benzyl-*N*-(4-(dimethylamino)benzyl)acetamide **198**



Prepared following first procedure **GP5** starting from **193** (1.42 g, 5.00 mmol, 1.0 eq.). Without intermediate purification, resulting amine **197** and

paraformaldehyde (1.50 g, 50.0 mmol, 10 eq.) were dissolved in acetic acid (13 mL, 400 mM). Sodium cyanoborohydride (1.58 g, 25.0 mmol, 5.0 eq.) was added portionwise carefully and the resulting mixture was stirred at room temperature until complete conversion observed. Thereafter, the reaction mixture was poured into an ice/water mixture and pH was adjusted at 14 with sodium hydroxide. The resulting mixture was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layers were dried over sodium sulphate, filtrated and solvents were evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/AcOEt: 75:25) to obtain the pure desired product **198** as colourless oil in 99% yield (4.80 mmol, 1.36 g) over two steps.

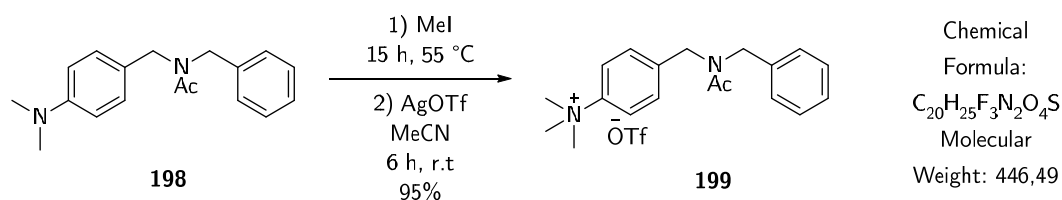
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.42 (bm, 7H, C_{Ph}H); 6.75/6.71* (d, 2H *J* = 8.6 Hz, C_{Ph}H); 4.59/4.54* (s, 2H, NCH₂Ph); 4.44/4.36* (s, 2H, NCH₂Ph); 2.98/2.96* (s, 6H, PhN(CH₃)₂); 2.27/2.20* (s, 3H, NCO-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.1 (1C_{quat}, CO); 150.21 (1C_{quat}, C_{Ph}NMe₂); 137.67/136.82* (1C_{quat}, C_{Bn}-CH₂-N); 129.72 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 129.02 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.64 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.39 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.67 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.61 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.37 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.49 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 112.90/112.71* (2C_{CH}, C_{Ph}H); 125.19/123.77* (1C_{quat}, C_{Ph}-CH₂-N); 50.32 (1C_{CH₂}, N-CH₂Ph); 47.55/47.36* (1C_{CH₂}, N-CH₂Ph); 40.78 (2C_{CH₃}, N(CH₃)₂); 21.94 (1C_{CH₃}, CO-CH₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI⁺) = 283.17 [M+H]⁺, 305.22 [M+Na]⁺.

4-((*N*-Benzylacetamido)methyl)-*N,N,N*-trimethylbenzenaminium trifluoromethanesulfonate **199**



Dimethylamine **198** (282 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in iodomethane (3.5 mL, 300 mM) and stirred at 55 °C, refluxing until complete conversion.

Thereafter, iodomethane was evaporated and the crude was dissolved in dry MeCN (4.0 mL, 250 mM) with AgOTf (257mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and immediately a green precipitate appeared. The suspension was stirred vigorously at room temperature protected from light for 4 h. Then reaction media was filtrated over Celite to remove AgI and solvent was evaporated. The crude was dissolved in DCM and desired product was precipitated using cold Et₂O filtrated to be obtained as a white solid in 95% yield (1.95 mmol, 420 mg).

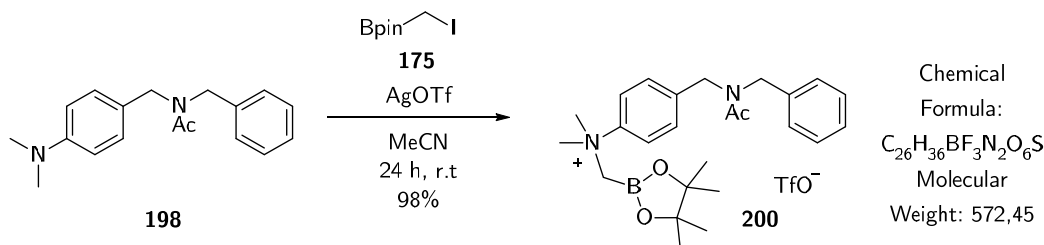
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.94/7.89* (d, 2H, *J* = 8.2 Hz C_{Ph}H); 7.48-7.19 (bm, 7H, C_{Ph}H); 4.61/4.57* (s, 2H, NCH₂Ph); 4.54/4.50* (s, 2H, NCH₂Ph); 3.60/3.58* (s, 9H, PhN⁺(CH₃)₃); 2.11/2.08* (s, 3H, NCOCH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 170.53/170.38* (1C_{quat}, CON-MeBn); 146.18/145.97* (1C_{quat}, (Me)₃⁺N-C_{Ph}); 140.45/139.68* (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 137.58/137.20* (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 128.87 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.75 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.42 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.93 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.62 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.31/127.07* (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.54 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 120.77/120.35* (2C_{CH}, C_{Ph}H); 120.62 (q, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 311 Hz, C_{TfO}F₃); 56.37 (3C_{CH₃}, ⁺N(CH₃)₃); 51.28/50.06* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 48.11/47.54* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 21.37 (1C_{CH₃}, NCOCH₃).

*Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.

MS: (ESI⁺) = 297.20 [M]⁺.

4-((*N*-Benzylacetamido)methyl)-*N,N*-dimethyl-*N*-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)benzenaminium trifluoromethanesulfonate **200**



Dimethylamine **198** (280 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.), 2-(iodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **175** (295 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq.) and AgOTf (257 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) were stirred in dry MeCN (2.0 mL, 0.5 M) at room

temperature protected from light until complete conversion. Thereafter, the reaction media was filtrated over Celite to remove AgI and solvent was evaporated. The crude was dissolved in DCM and desired product was precipitated using cold Et₂O filtrated to be obtained as a white solid in 98% yield (0.98 mmol, 560 mg).

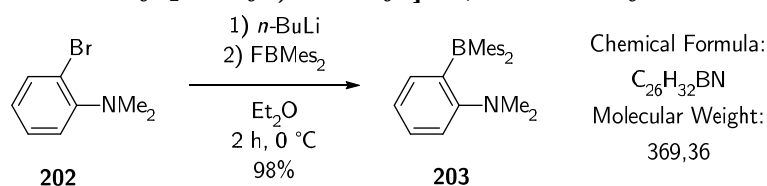
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.92/7.86* (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, C_{Ph}H); 7.50-7.12 (bm, 7H, C_{Ph}H); 4.59/4.52* (s, 2H, CH₂Bn); 4.52/4.48* (s, 2H, CH₂Bpin); 3.90 (s, 2H, CH₂Bpin); 3.63 (s, 6H, ⁺N(CH₃)₂); 2.11/2.06* (s, 3H, NCOCH₃); 1.00 (s, 12H, (C_{pin}H₃)₄).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 170.44 (1C_{quat}, CONMeBn); 146.16 (1C_{quat}, ⁺NC_{Ph}); 139.95/139.60* (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 137.20/137.09* (1C_{quat}, CH₂C_{Bn}); 128.82 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.77 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 128.46 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.79 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.58 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 127.35/127.13* (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.53 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 120.96/120.53* (2C_{CH}, C_{Ph}H); 120.59 (q, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 316 Hz, C_{TfOF}₃); 84.55 (2C_{quat}, O-C_{pin}-Me₂); 56.98 (2C_{CH₃}, ⁺N(CH₃)₂); 56.36 (1C_{CH₂}, CH₂Bpin); 50.98/49.94* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 48.03/47.23* (1C_{CH₂}, CH₂Bn); 23.98 (4C_{CH₃}, OC_{pin}(C_{pin}H₃)₂); 21.22 (1C_{CH₃}, NCOCH₃).

**Rotamers observed in NMR, chemical shifts of both isomers are reported when distinguished.*

MS: (ESI⁺) = 341.23 [¹⁰B][M-C₆H₁₂]⁺, 342.23 [¹¹B][M-C₆H₁₂]⁺ (boronic acid form).

2-[Bis(2,4,6-trimethylphenyl)boranyl]-*N,N*-dimethylaniline **203**



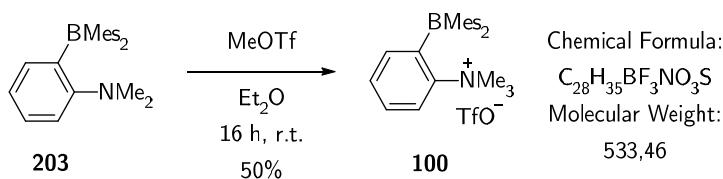
In a flamedried 50 mL round-bottomed flask, 2-bromo-*N,N*-dimethylaniline **202** (290 μL, 2.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry toluene (3.0 mL, 670 mM) and cooled to 0 °C in an ice bath. A 1.6 M *n*-butyllithium solution in *n*-hexane (1.4 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. After 30 min at 0 °C, the resulting mixture was cooled to -78 °C and dimesitylboron fluoride (649 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq., purity 90%) in dry toluene (1 mL, 2.2 M) was added dropwise. The resulting mixture was warmed slowly to room temperature and was then

stirred overnight for 16 h to give an orange-brown, fluorescent mixture. Solvent was evaporated and the desired compound was precipitated from DCM with MeOH to yield expected compound as a yellow bright fluorescent solid (730 mg, 1.96 mmol, 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.20 (bm, 2H, C_{Ph}H); 6.90-6.60 (bm, 6H, C_{Ar}H); 2.65 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.27 (s, 6H, MesC_pH₃); 1.96 (bs, 12H, MesC_oH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.02 (C_{CH}, C_{Ph}NMe₃); 142.98 (1C_{quat}, C_{Mes}B), 139.15 (1C_{quat}, C_{Ph}N); 139.16 (1C_{quat}, C_{Mes}B); 139.14 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 138.27 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 137.85 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 137.26 (1C_{quat}, C_{Mes}CH₃); 135.95 (1C_{quat}, C_{Mes}CH₃); 133.15 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 132.32 (1C_{quat}, C_{Mes}CH₃); 128.20 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 126.98 (1C_{CH}, C_{Ph}H); 114.25 (1C_{CH}, C_{Mes}H); 44.93 (2C_{CH3}, N(CH₃)); 23.17 (4C_{CH3}, MesC_oH₃); 21.23 (4C_{CH3}, Mes_pCH₃).

2-[Bis(2,4,6-trimethylphenyl)boranyl]-*N,N,N*-trimethylanilinium trifluoromethanesulfonate **100**



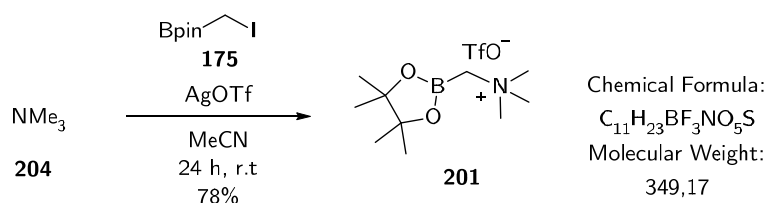
In a flamedried round-bottomed flask, dimethylamine **203** (369 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry diethyl ether (2.5 mL, 400 mM) and cooled to 0 °C (ice bath). MeOTf (110 μL, 1.00 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise. After 15 min at 0 °C, the ice bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The white precipitate formed was filtrated over a filtration funnel and the solid was washed with Et₂O 3 times to yield expected compound as a white powder (267 mg, 0.50 mmol, 50%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.08 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, C_{Ph}H); 7.75-7.60 (m, 1H, *J* = 4.0 Hz, C_{Ph}H); 7.43 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, C_{Ph}H); 6.90-6.60 (bm, 4H, C_{Mes}H); 3.55 (s, 9H, N⁺(CH₃)₃); 2.26 (bs, 6H, MesCH₃); 2.20 (bs, 3H, MesCH₃); 1.95 (bs, 3H, MesCH₃); 1.84 (bs, 3H, MesCH₃); 1.37 (bs, 3H, MesCH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 150.66 (4C_{CH} , C_{MesH}); 143.13 (1C_{quat} , C_{MesB}), 140.65 (1C_{quat} , C_{PhN^+}); 140.00 (1C_{quat} , C_{MesB}); 135.52 (1C_{CH} , C_{PhH}); 133.53 (1C_{CH} , C_{PhH}); 130.50 (1C_{CH} , C_{PhH}); 130.19 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{MesCH}_3}$); 129.91 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{MesCH}_3}$); 129.66 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{MesCH}_3}$); 129.42 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{MesCH}_3}$); 122.60 (1C_{CH} , C_{PhH}); 120.50 (q, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C_{OTfF_3}); 58.25 (1C_{CH_3} , NCH_3); 24.74 (1C_{CH_3} , MesCH_3); 23.20 (2C_{CH_3} , MesCH_3); 22.55 (1C_{CH_3} , MesCH_3); 21.20 (2C_{CH_3} , MesCH_3).

^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopic data match those previously reported in the literature.²³⁷

N,N,N*-trimethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methanaminium trifluoromethanesulfonate **201*



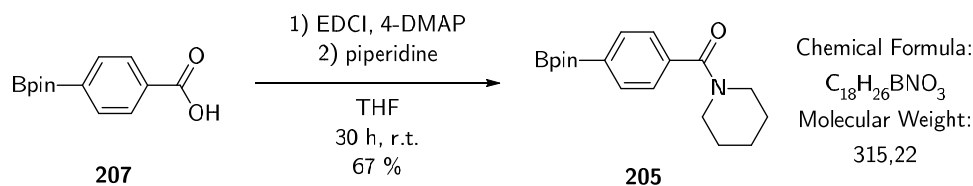
Trimethylamine **204** in 1.0 M THF solution (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 2-(iodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **175** (295 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq.) and AgOTf (257 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) were stirred in dry MeCN (2 mL, 0.5 M) at room temperature protected from light until complete conversion. Thereafter, the reaction media was filtrated over Celite to remove AgI and solvent was evaporated. The crude mixture was dissolved in DCM and expected product was precipitated with cold Et_2O and filtrated to be obtained as a white solid in 79% yield (0.790 mmol, 280 mg).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 3.28 (s, 2H, NCH_2Bpin); 3.14 (s, 9H, $^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 1.28 (s, 12H, Bpin).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz): δ 120.53 (q, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C_{OTfF_3}); 84.90 (2C_{quat} , Bpin) 54.96 (3C_{CH_3} , $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 53.22 (1C_{CH_2} , NCH_2Bpin); 24.37 (4C_{CH_3} , Bpin).

²³⁷ Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (39), 11978–11986.

Piperidin-1-yl(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanone **205**



Prepared following procedure **GP2** starting from 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid **207** (10 mmol) and piperidine **209** with additional 4-DMAP (0.1 eq.). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/EtOAc: 80/20) to obtain the pure desired product **205** as a white solid in 67% yield (6.7 mmol, 2.1 g).

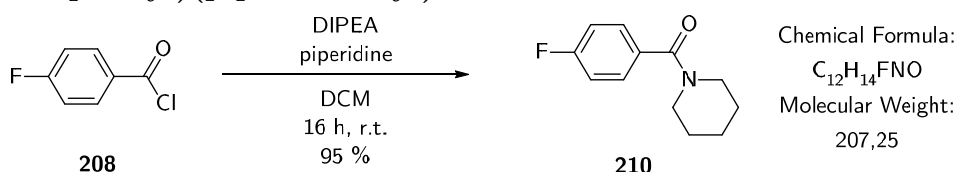
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.83 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, C_{Ph}H); 7.37 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, C_{Ph}H); 3.71 (bs, 2H, NCH₂); 3.29 (bs, 2H, NCH₂); 1.67 (bs, 4H, CH₂); 1.48 (bs, 2H, CH₂); 1.35 (s, 12H, Bpin).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.20 (1C_{quat}, CON_{pip}); 139.10 (2C_{quat}, C_{Ph}Bpin and C_{Ph}CON_{pip}); 134.79 (2C_{CH}, BC_{Ph}(C_{Ph}H₂)₂); 125.95 (2C_{CH}, C_{Ph}H); 84.01 (2C_{quat}, OC_{pin}(CH₃)₂); 48.69 (1C_{CH2}, N(CH₂)₂); 43.06 (1C_{CH2}, N(CH₂)₂); 26.52 (1C_{CH2}, C_{pip}H₂); 25.64 (1C_{CH2}, C_{pip}H₂); 24.90 (2C_{CH3}, OC_{pin}(CH₃)₂); 25.64 (1C_{CH2}, C_{pip}H₂).

MS: (ESI+) = 315.28 [¹⁰B][M-C₆H₁₂]⁺, 342.23 [¹¹B][M-C₆H₁₂]⁺ (boronic acid form).

MS: (ESI+) = 315.28 [¹⁰B][M+H]⁺, 316.28 [¹¹B][M+H]⁺, 337.27 [¹¹B][M+Na]⁺, 338.27 [¹¹B][M+Na]⁺ (Boronic ester form); 333.28 [¹⁰B][M-C₆H₁₂]⁺, 334.27 [¹¹B][M-C₆H₁₂]⁺, 257.28 [¹⁰B][M+Na]⁺, 256.28 [¹¹B][M+Na]⁺ (Boronic acid form).

(4-Fluorophenyl)(piperidin-1-yl)methanone **210**



Prepared following procedure **GP1** starting from 4-fluorobenzoyl chloride **208** (1.00 mmol) and piperidine **209** in dry DCM. The crude mixture was

purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/acetone: 70/20) to obtain the pure desired product **210** as a beige solid in 95% yield (0.95 mmol, 197 mg).

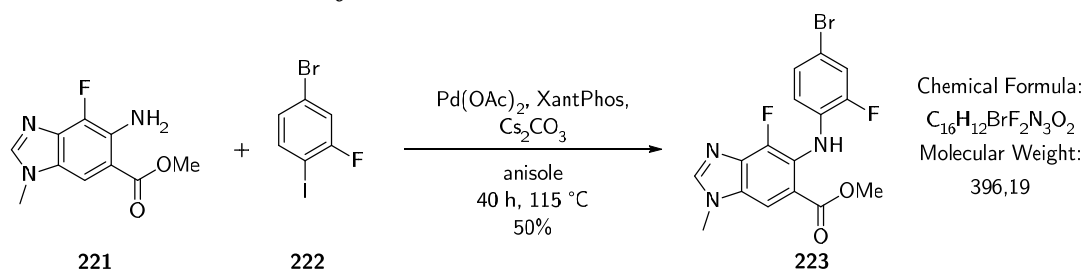
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.34 (m, 2H, C_{Ph}H); 7.10-7.02 (m, 2H, C_{Ph}H); 3.69 (bs, 2H, NCH₂); 3.35 (bs, 2H, NCH₂); 1.68 (bs, 4H, CH₂); 1.54 (bs, 2H, CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 168.40 (1C_{quat}, CONpip); 160.08 (d, 1C_{quat}, J_{CF} = 249 Hz, C_{Ph}F); 132.51 (1C_{quat}, C_{Ph}CONpip); 129.09 (d, 2C_{CH}, J_{CF} = 8.2 Hz C_{Ph}H); 115.45 (d, 2C_{CH}, J_{CF} = 21.8 Hz C_{Ph}H); 48.89 (1C_{CH2}, N(CH₂)₂); 43.31 (1C_{CH2}, N(CH₂)₂); 26.52 (1C_{CH2}, CpipH₂); 25.64 (1C_{CH2}, CpipH₂); 24.57 (1C_{CH2}, CpipH₂).

MS: (ESI+) = 208.08 [M+H]⁺.

*c) Synthetized compounds for [¹⁸F]binimetinib development
(Chapter V)*

Methyl 5-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **223**



Prepared following procedure **GP3** starting from amine **221** (223 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and halobenzene **222** (602 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) and performed in dry anisole (3.5 mL, 300 mM). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; heptane/AcOEt; 75:25 to 0:100) to obtain the pure desired product **223** as a beige solid in 50% yield (0.50 mmol, 198 mg).

Mp: 195-200 °C

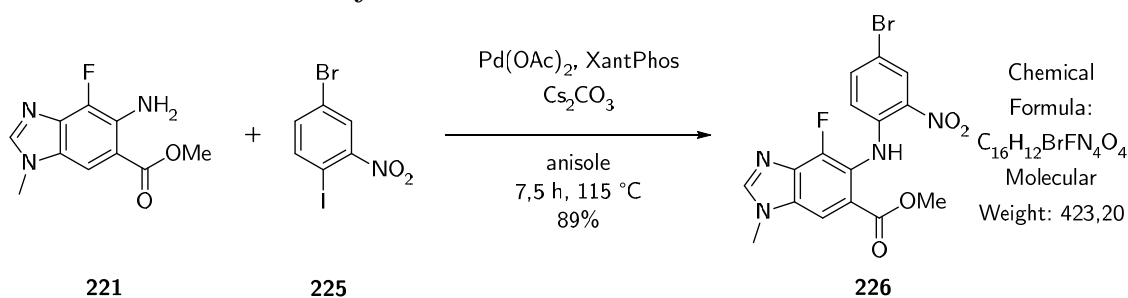
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.44 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.04 (s, 2H, C_{Bim}-C_{bim}H-C_{Bim} and Bim-NH-Ph); 7.46 (dd, 1H, J³_{HF} = 11.2, J⁴ = 2.3 Hz, CF-C_{Ph}H-CBr); 7.14 (dd, 1H, J³ = 8.7 Hz, J⁴ = 2.3 Hz, C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 6.47 (td, 1H, J³ = 9.0 Hz, J = 4.2 Hz, C_{Ph}H-CN); 3.92 (s, 3H, -COOCH₃); 3.81 (s, 3H, N_{Bim}-CH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 166.79 (1C_{quat}, Bim-COOMe); 151.49 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 248.0, C_{Ph}F); 148.58 (1C_{CH}, N-C_{bim}H-N); 147.34 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 247.5 Hz, C_{Bim}-F); 135.40 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 16 Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}F); 133.31 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 10 Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}H); 127.37 (1C_{CH}, -C_{Ph}-C_{Ph}Br); 122.51 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 10 Hz, C_{Bim}-NHPh); 119.70 (1C_{quat}, C_{Bim}-COOMe); 118.07 (d, 1C_{CH}, *J*_{CF} = 22 Hz, C_{Ph}F-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 116.27 (1C_{CH}, NHC_{Ph}C_{Ph}H); 109.60 (1C_{CH}, C-C_{Bim}H); 108.43 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 9 Hz, C_{Ph}Br); 52.39 (1C_{CH₃}, COOCH₃); 31.25 (1C_{CH₃}, NCH₃).

¹³C NMR NHC_{Ph} signal is not observed.

MS: (ESI+) = 378.07 [⁷⁹Br][M+H]⁺, 380.07 [⁸¹Br][M+H]⁺, 400.00 [⁷⁹Br][M+Na]⁺, 402.00 [⁸¹Br][M+Na]⁺.

Methyl 5-[(4-bromo-2-nitrophenyl)amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **226**



Prepared following procedure **GP3** starting from amine **221** (223 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and halobenzene **225** (650 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) and performed in dry anisole (3.5 mL, 300 mM). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; heptane/AcOEt; 50:50 to 0:100) to obtain the pure desired product **226** as a bright orange solid in 89% yield (0.89 mmol, 375 mg).

Mp: 150-155 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9.91 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.50 (s, 1H, N-C_{bim}H-N); 8.27 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, C_{Br}-C_{Ph}H-CNO₂); 8.14 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.61 (dd, 1H, *J*³ = 9.1 Hz, *J*⁴ = 2.4 Hz, C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 6.64 (dd, 1H, *J*³ = 9.2 Hz, *J* = 4.5 Hz, CN-C_{Ph}H); 3.96 (s, 3H, -COOCH₃); 3.81 (s, 3H, N_{bim}CH₃).

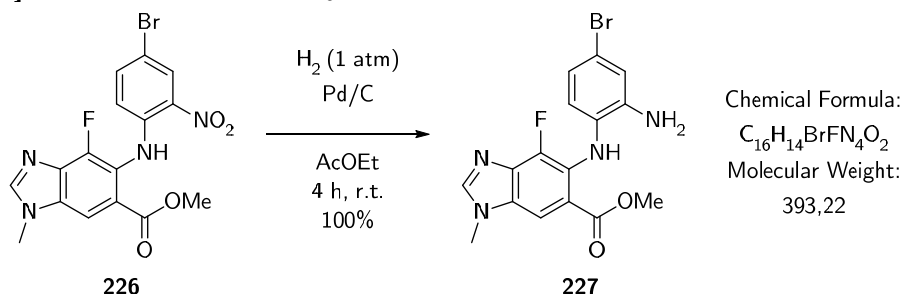
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 165.82 (1C_{quat}, COOMe); 149.32 (1C_{quat}, C_{Ph}-NO₂); 148.77 (1C_{C-H}, N-C_{Bim}H-N); 146.80 (1C_{quat}, C_{Ph}-NH_{Bim}); 141.67 (1C_{quat}); 138.48 (C_{CH}, C_{Ph}H-CBr); 137.64 (1C_{quat}, C_{Bim}-F,

$J_{CF} = 810$ Hz); 135.10 ($1C_{quat}$, N- C_{Bim} -CF, $J_{CF} = 16.1$ Hz); 134.58 ($1C_{quat}$, N- C_{Bim} -CH, $J_{CF} = 9.9$ Hz); 127.78 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}Br$ - C_{Ph} - $C_{Ph}NO_2$); 120.98 ($1C_{quat}$, C_{Bim} -COOMe); 119.60 ($1C_{quat}$, C_{Bim} -NHPh); 118.67 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}H$ -CNH-Bim); 110.13 ($1C_{CH}$, C_{Bim} -H); 107.85 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}Br$); 52.46 ($1C_{CH_3}$, -COOCH₃); 31.35 ($1C_{CH_3}$, N_{Bim}-CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{13}BrFN_4O_4$ [M+H]⁺: 423.009872; found: 423.009615. Calcd for $C_{16}H_{12}BrFN_4NaO_4$ [M+Na]⁺: 444.991816; found: 444.990805.

Isotopic mass of bromine-79 and bromine-81 were observed.

Methyl 5-((2-amino-4-bromophenyl)amino)-4-fluoro-1-methyl-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxylate **227**



Prepared following procedure **GP5** starting from nitro **226** (106 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.). Expected product was obtained as a yellow solid quantitatively (0.25 mmol, 98 mg) without further purification.

Mp: 243-247 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.39 (s; 1H, N-CH_{Bim}-N); 8.04 (s, 1H, C-H_{Bim}); 7.62 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 6.86 (d, 1H, $J^3 = 2.4$ Hz, $C_{Ph}Br$ - $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}NH_2$); 6.53 (dd, 1H, $J^3 = 8.4$ Hz, $J^4 = 2.3$ Hz, $C_{Ph}Br$ - $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}H$); 6.26 (dd, 1H, $J^3 = 8.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}NH$); 5.22 (s, 2H, $C_{Ph}NH_2$); 3.89 (s, 3H, N_{Bim}CH₃); 3.85 (s, 3H, COOCH₃).

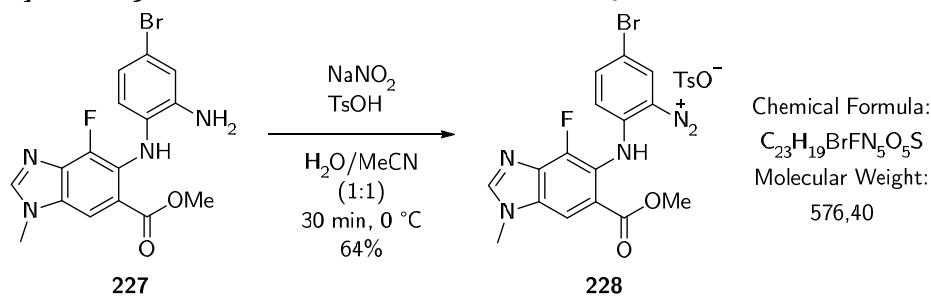
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 167.31 ($1C_{quat}$, COOMe); 148.61 ($1C_{CH}$, N- $C_{Bim}H$ -N); 145.4 ($1C_{quat}$, $J^1_{CF} = 253$ Hz, $C_{Bim}F$); 140.61 ($1C_{quat}$, C_{Ph} -NH₂); 135.99 ($1C_{quat}$, $J^2_{CF} = 15$ Hz, N- C_{Bim} - $C_{Bim}F$); 131.83 ($1C_{quat}$, $J^3_{CF} = 9.1$ Hz, N- C_{Bim} - $C_{Bim}H$); 130.80 ($1C_{quat}$, C_{Ph} -NH_{Bim}); 126.34 (d, $1C$, $J^2_{CF} = 10$ Hz, C_{Bim} -NH-Ph); 118.43 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}Br$); 116.61 (d, $1C_{quat}$, $J^3_{CF} = 9$ Hz, C_{Bim} -COOMe); 116.30 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}Br$ - $C_{Ph}H$ - $C_{Ph}NH_2$);

112.58 (1C_{quat}, C_{Ph}-Br) ; 109.27 (1C_{CH}, C_{BimH}-CCOOMe) ; 52.32 (1C_{CH3}, COOCH₃) ; 31.12 (1C_{CH3}, N_{Bim}-CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₅BrFN₄O₂ [M+H]⁺: 393.035692; found: 393.035889. Calcd for C₁₆H₁₆BrFN₄O₂ [M+2H]²⁺: 197.021484; found: 197.021919.

Isotopic mass of bromine-79 and bromine-81 were observed.

5-Bromo-2-[[4-fluoro-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-1H-1,3-benzodiazol-5-yl]amino]benzene-1-diazonium 4-methylbenzene-1-sulfonate **228**



In a round-bottomed flask, amine **227** (39 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and TsOH·H₂O (21 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in a H₂O/ACN mixture (1:1, 4.0 mL, 25 mM) and cooled to 0 °C in an ice bath. NaNO₂ (7.6 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Cold water was added to precipitate the diazonium salt formed. The solid was filtrated and washed with water to remove the excess of TsOH and NaNO₂ to yield the desired product as a beige solid (37 mg, 64 μmol, 64% of expected mass).

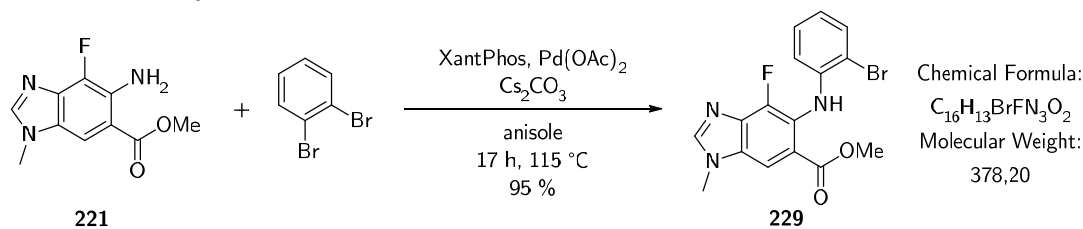
Mp: degradation at 155-160 °C

NMR spectra of compound **228** were not obtained because of its low stability.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₂BrFN₅O₂ [M+H]⁺: 404.015291; found: 404.015302.

Isotopic mass of bromine-79 and bromine-81 were observed.

Methyl 5-[(2-bromophenyl)amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **229**



Prepared following procedure **GP3** starting from amine **221** (446 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) and 1,2-dibromobenzene (4.0 mmol) and performed in dry anisole (7 mL, 300 mM). The crude mixture was mixed with a water/MeCN (1:1) mixture and filtrated to obtaine desired product as a beige solid in 95% yield (1.90 mmol, 717 mg).

Mp: 285-290 °C

¹H NMR (DMF-*d*7, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H, N-CH_{bim}-N); 8.37 (s, 1H, P_h-NH-Bim); 8.21 (s, 1H, CH_{bim}); 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, 1.7 Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H_{Ph}); 7.30-7.14 (m, 1H, NC_{Ph}-C_{Ph}H-C_{Ph}H_{Ph}); 6.81 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H_{Ph}); 6.68 (ddd, 1H, *J* = 8.2 Hz, 6.1 Hz, 1.5 Hz, NC_{Ph}-C_{Ph}H_{Ph}); 4.08 (s, 3H, N_{Bim}CH₃); 3.95 (s, 3H, COOCH₃).

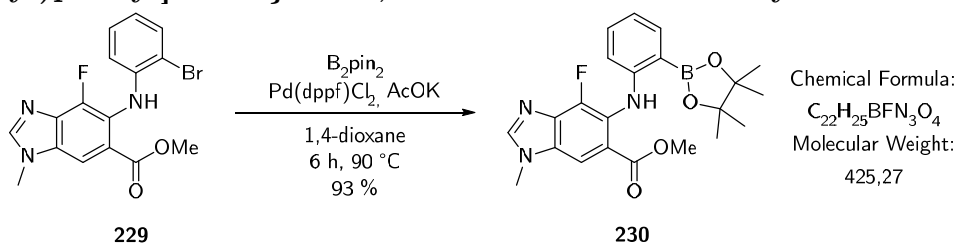
¹³C NMR (DMF-*d*7, 100 MHz): δ 167.89 (1C_{quat}, -COOCH₃), 149.20 (1C_{CH}, N-C_{bim}H-N), 142.49 (1C_{quat}, NH-C_{Ph}), 132.90 (1C_{CH}, C_{Ph}Br-C_{Ph}H), 129.28 (1C_{quat}, N-C_{Bim}-CF), 128.62 (1C_{CH}, NHC_{Ph}-C_{Ph}H-C_{Ph}H), 124.51 (1C_{quat}, C_{Bim}-NH-Ph), 121.19 (1C_{CH}, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}-H), 118.25 (1C_{quat}, C_{Ph}-Br), 115.29 (1C_{CH}, NHC_{Ph}-C_{Ph}-H), 111.50 (1C_{quat}, C_{Bim}-COOMe), 110.13 (1C_{CH}, C_{Bim}-C_{Bim}H-C_{Bim}), 52.56 (1C_{CH3}, -COOCH₃), 31.29 (1C_{CH3}, N_{Bim}CH₃).

¹³C signal of C-F is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₄BrFN₃O₂ [M+H]⁺: 378.024793; found: 378.025225. Calcd for C₁₆H₁₃BrFN₃NaO₂ [M+Na]⁺: 400.006738; found: 400.007343.

Isotopic mass of bromine-79 and bromine-81 were observed.

Methyl 4-fluoro-1-methyl-5--[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]amino]-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **230**



In a sealed tube, potassium acetate (393 mg, 4.0 mmol, 2.0 eq.) was flame dried under vacuum. Dry 1,4-dioxane (10 mL, 0.19 M) was added and the suspension was degassed by argon bubbling for 30 min., bromoaryle **229** (756 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.), bis(pinacolato)diboron (1.02 g, 4.00 mmol, 2.0 eq.) and Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0.20 mmol, 0.10 eq.) were added and the vessel was sealed. The resulting mixture was stirred at 90 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was filtrated over Celite. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, DCM/MeOH (100:0 to 99:1)) to yield the desired product **230** as a white solid (787 mg, 1.85 mmol, 93%).

Mp: 213-216 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.50 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.42 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.03 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.56 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, 41.8 Hz, CBpin-C_{Ph}H); 7.21 (ddd, 1H, *J* = 8.5 Hz, 7.2 Hz, 1.8 Hz, NHC_{Ph}-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 6.72 (td, 1H, *J* = 7.2 Hz, 0.7 Hz, CBpin-C_{Ph}-C_{Ph}H); 6.34 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, 6.0 Hz, NHC_{Ph}-C_{Ph}H); 3.92 (s, 3H, N_{Bim}-CH₃); 3.84 (s, 3H, COOCH₃), 1.36 (s, 12H, pinacol).

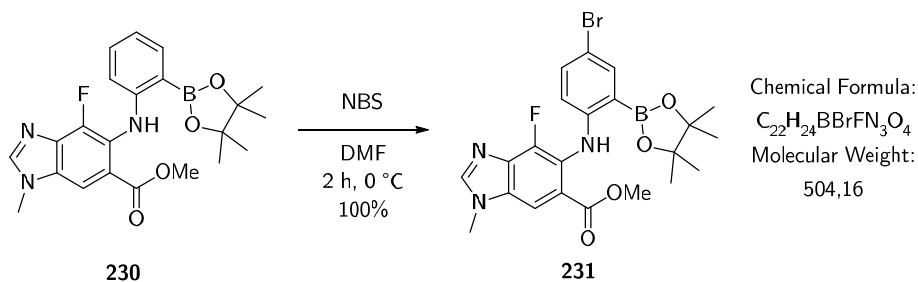
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 166.56 (1C_{quat}, COOMe), 150.48 (1C_{quat}, C_{Ph}-NHBim); 148.46 (1C_{CH}, N-C_{Bim}H-N); 144.95 (d, 1C_{quat}, *J*_{CF} = 224 Hz, C_{Bim}F); 136.35 (1C_{CH}, CBpin-C_{Ph}H); 135.49 (d, 1C_{quat}, *J*³_{CF} = 16 Hz, C_{Bim}-CF); 132.92 (d, 1C_{quat}, *J*³_{CF} = 9 Hz, NMe-C_{Bim}-C_{Bim}H); 132.52 (1C_{CH}, NC_{Ph}-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 122.83 (d, 1C_{quat}, *J*³_{CF} = 10 Hz, C_{Bim}-NHPh); 119.77 (1C_{quat}, C_{Bim}-COOMe); 117.82 (1C_{CH}, CBpin-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 111.73 (1C_{quat}, C_{Ph}); 109.45 (1C_{CH}, C_{Bim}H); 83.66 (2C, pinacol -O-CMe₂CMe₂-O-), 52.32 (1C, -COOMe), 31.20 (1C, N_{Bim}Me), 24.60 (4C, pinacol methyles).

¹³C signal of C_{Ph}-Bpin is not observed.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{26}BFN_3O_4$ $[M+H]^+$: 426.199491; found: 426.199739. Calcd for $C_{22}H_{25}BFN_3NaO_4$ $[M+Na]^+$: 448.181436; found: 448.181886.

Isotopic mass of boron-10 and boron-11 were observed.

Methyl 5-[[4-bromo-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **231**



In a flame dried round bottomed flask, compound **230** (765 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DMF (30 mL, 60 mM) and cooled to 0 °C. *N*-bromosuccinimide (320 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq.) freshly recrystallized in hot water was added portionwise. The resulting mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched with a 20 % aqueous solution of $Na_2S_2O_4$. The mixture was extracted four times with EtOAc and the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. Co-evaporation with a toluene/heptane 1:1 mixture was performed to remove DMF completely and obtain a grey solid. The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , *n*-heptane/AcOEt, 50:50 to 20:80) to yield the desired product as a white solid quantitatively (907 mg, 1.80 mmol, quant.).

Mp: 248-253°C

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.44 (s, 1H, N- $C_{Bim}H-N$); 8.05 (s, 1H, $C_{Bim}H$); 7.59 (d, 1H, $J^4 = 2.6$ Hz, $C_{Bpin-C_{Ph}H-C_{Br}}$), 7.36 (dd, 1H, $J^3 = 8.9$ Hz, $J^4 = 2.6$ Hz, $C_{Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H}$); 6.31 (dd, 1H, $J^3 = 8.8$ Hz, 6.1 Hz, $HN-C_{Ph}-C_{Ph}H$); 3.92 (s, 3H, N- $C_{Bim}H_3-N$); 3.84 (s, 3H, $COOCH_3$); 1.40 (s, 12H, pinacol).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 166.45 ($1C_{quat}$, $COOMe$); 149.44 ($1C_{quat}$, $NH-C_{Ph}$); 148.61 ($1C_{CH}$, N- $C_{Bim}H-N$); 147.17 (q, $1C_{quat}$, $J^1_{CF} = 244$ Hz, $C_{Bim}F$); 137.95 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}Bpin-C_{Ph}H-C_{Ph}Br$); 135.46 (d, $1C_{quat}$, $J^2_{CF} = 16$ Hz,

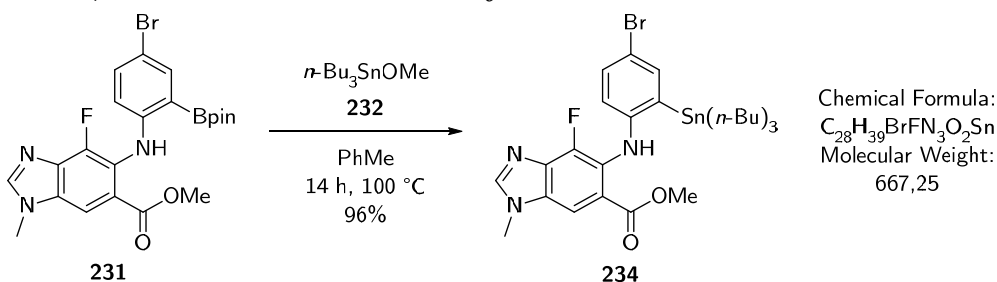
$N_{\text{Bim}}\text{-}C_{\text{Bim}}\text{-}C_{\text{Bim}}\text{F}$); 134.97 ($1C_{\text{CH}}$, $C_{\text{Ph}}\text{Br}\text{-}C_{\text{Ph}}\text{H}\text{-}C_{\text{Ph}}\text{H}$); 133.24 (d, $1C_{\text{quat}}$, $J^{\beta}_{\text{CF}} = 9$ Hz, $N_{\text{Bim}}\text{-}C_{\text{Bim}}\text{-}C_{\text{Bim}}\text{H}$); 122.26 (d, $1C_{\text{quat}}$, $J^{\beta}_{\text{CF}} = 16$ Hz, $C_{\text{Bim}}\text{-NH-Ph}$); 119.68 ($1C_{\text{quat}}$, $C_{\text{Bim}}\text{-COOMe}$); 114.34 ($1C_{\text{quat}}$, $\text{NH-}C_{\text{Ph}}\text{-}C_{\text{Ph}}\text{H}$); 109.69 ($1C_{\text{CH}}$, $C_{\text{Bim}}\text{-}C_{\text{Bim}}\text{H}\text{-}C_{\text{Bim}}$); 108.97 ($1C_{\text{quat}}$, $C_{\text{Ph}}\text{-Br}$); 84.21 ($2C_{\text{quat}}$, pinacol O- $C_{\text{pin}}\text{-Me}_2$); 52.42 ($1C_{\text{CH}_3}$, COOCH_3); 31.26 ($1C_{\text{CH}_3}$, $N_{\text{Bim}}\text{-CH}_3$); 24.60 ($4C_{\text{CH}_3}$, O- $C_{\text{pin}}\text{H}_3$).

^{13}C signal of $C_{\text{Ph}}\text{-Bpin}$ is not observed.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BBrFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504.110003; found: 504.109974. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BBrFN}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 526.091948; found: 526.091468. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BBrFN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}]^+$: 422.031753; found: 422.031617.

Isotopic mass of bromine-79, bromine-81, boron-10 and boron-11 were observed.

Methyl 5-[[4-bromo-2-(tributylstannyl)phenyl]amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **234**



In a flamedried microwave tube, boronic ester **231** (250 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry toluene (2 mL, 0.25 M) and degassed with an argon flux. After addition of $n\text{-Bu}_3\text{SnOMe}$ **232** (720 μL , 2.50 mmol, 5.0 eq.), the resulting mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ overnight (14 h). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 ; $n\text{-heptane}/\text{AcOEt}$, (50:50)) to yield the desired product **234** as a beige powder (320 mg, 0.48 mmol, 96%).

Mp: 160-165 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.40 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 7.92 (s, 1H, $\text{N-C}_{\text{Bim}}\text{H-N}$); 7.90 (s, 1H, $C_{\text{Bim}}\text{H}$); 7.44 (dt, 1H, $J^4 = 2.4$ Hz, $J^{\beta}_{\text{SnH}} = 40$ Hz, $\text{CSnBu}_3\text{-}C_{\text{Ph}}\text{H-CBr}$), 7.21 (dd, 1H, $J^{\beta} = 8.6$ Hz, $J^4 = 2.4$ Hz, $\text{CBr-}C_{\text{Ph}}\text{H-C}_{\text{Ph}}\text{H}$); 6.65 (dd, 1H $J^{\beta} = 8.6$ Hz, 4.0 Hz, $\text{HN-}C_{\text{Ph}}\text{-}C_{\text{Ph}}\text{H}$); 3.92 (s, 3H, $\text{N-C}_{\text{Bim}}\text{H}_3\text{-N}$); 3.87 (s, 3H, COOCH_3); 1.60-1.50 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 1.32 (m, 6H,

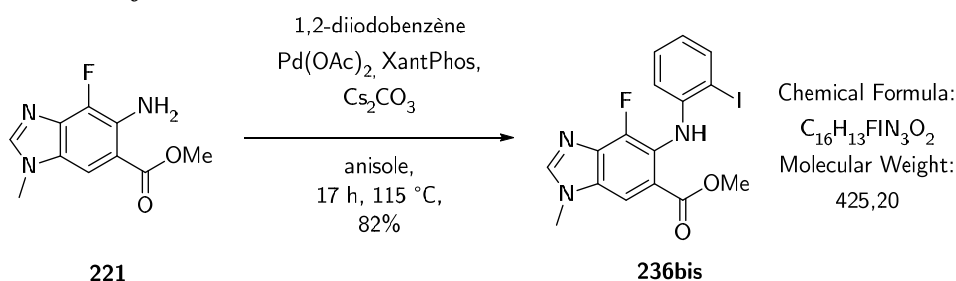
$J = 7.3$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) 1.20-1.13 (m, 6H, $J = 8.8$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.86 (t, 9H, $J = 7.3$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168.10 (1C_{quat} , COOMe); 149.12 (1C_{quat} , NH-C_{Ph}); 147.14 (1C_{CH} , $\text{N-C}_{\text{BimH-N}}$); 145.36 (q, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 261$ Hz, C_{BimF}); 138.99 (1C_{CH} , $\text{C}_{\text{Ph}}\text{SnBu}_3\text{-C}_{\text{PhH-C}_{\text{Ph}}}\text{Br}$); 137.57 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{Ph}}\text{SnBu}_3$); 137.21 (d, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 21$ Hz, $\text{N}_{\text{Bim}}\text{-C}_{\text{Bim}}\text{-C}_{\text{BimF}}$); 131.49 (1C_{CH} , $\text{C}_{\text{Ph}}\text{Br-C}_{\text{PhH-C}_{\text{Ph}}}\text{H}$); 130.93 (d, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 9$ Hz, $\text{N}_{\text{Bim}}\text{-C}_{\text{Bim}}\text{-C}_{\text{BimH}}$); 129.59 (d, 1C_{quat} , $J_{\text{CF}} = 9$ Hz, $\text{C}_{\text{Bim}}\text{-NH-Ph}$); 119.44 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{Bim}}\text{-COOMe}$); 115.68 (1C_{quat} , $\text{NH-C}_{\text{Ph}}\text{-C}_{\text{PhH}}$); 108.16 (1C_{CH} , $\text{C}_{\text{Bim}}\text{-C}_{\text{BimH-C}_{\text{Bim}}}$); 108.13 (1C_{quat} , $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-Br}$); 52.44 (1C_{CH_3} , COOCH_3); 31.52 (1C_{CH_3} , $\text{N}_{\text{Bim}}\text{-CH}_3$); 29.22 (3C_{CH_2} , $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 27.47 (3C_{CH_2} , $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 24.84 (d, 3C_{CH_2} , $J_{\text{CSn}} = 30$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 13.80 (3C_{CH_3} , $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BrFN}_3\text{O}_2\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 668.130439; found: 668.129904.

Isotopic mass of bromine-79, bromine-81 and stable isotopes of tin (116 to 124) were observed.

Methyl 5-[(2-iodophenyl)amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **236bis**



Prepared following procedure **GP3** starting from amine **221** (223 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and 1,2-diiodobenzene and performed in dry anisole (3.5 mL, 0.30 M). The crude mixture was mixed with a water/MeCN (1:1) mixture and filtrated to obtain the desired product **236bis** as a beige solid in 82% yield (0.80 mmol, 347 mg).

Mp: 285-290 °C

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8.44 (s, 1H, $\text{N-CH}_{\text{bim-N}}$); 8.11 (s, 2H, CH_{bim} and Ph-NH-Bim); 7.78 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.5 Hz, $\text{C}_{\text{PhI-C}_{\text{PhH}}}\text{Ph}$); 7.18 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 7.3 Hz, 1.7 Hz, $\text{NC}_{\text{Ph}}\text{-C}_{\text{PhH-C}_{\text{PhH}}}\text{Ph}$); 6.63 (td, 1H,

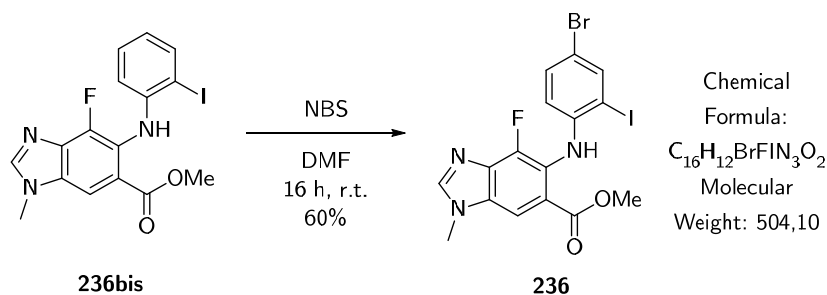
$J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, $C_{PhI}-C_{PhH}-C_{PhH_{Ph}}$); 6.49 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 5.9 Hz, 1.5 Hz, $NC_{Ph}-C_{PhH_{Ph}}$); 3.92 (s, 3H, $N_{Bim}CH_3$); 3.89 (s, 3H, $COOCH_3$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 167.21 ($1C_{quat}$, $-COOCH_3$), 14148.81 ($1C_{CH}$, $N-C_{bim}H-N$), 145.89 ($1C_{quat}$, $J_{CF} = 254$ Hz, $C_{Ph}F$); 144.25 ($1C_{quat}$, $NH-C_{Ph}$), 138.80 ($1C_{CH}$, $C_{PhI}-C_{PhH}$), 135.86 ($1C_{quat}$, $J_{CF} = 15$ Hz, $N-C_{Bim}-CF$); 132.68 ($1C_{quat}$, $J_{CF} = 9$ Hz, $N-C_{Bim}-CF$), 128.90 ($1C_{CH}$, $NHC_{Ph}-C_{PhH}-C_{Ph}-H$), 124.26 ($1C_{quat}$, $J_{CF} = 15$ Hz, $C_{Bim}-NH-Ph$), 121.70 ($1C_{CH}$, $C_{PhI}-C_{PhH}-C_{Ph}-H$), 117.26 ($1C_{quat}$, C_{PhI}), 114.23 ($1C_{CH}$, $NHC_{Ph}-C_{Ph}-H$), 109.74 ($1C_{quat}$, $C_{Bim}-COOMe$), 87.80 ($1C_{CH}$, $C_{Bim}-C_{Bim}H-C_{Bim}$), 52.60 ($1C_{CH_3}$, $-COOCH_3$), 31.23 ($1C_{CH_3}$, $N_{Bim}CH_3$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{14}FIN_3O_2$ $[M+H]^+$: 426.010929; found: 426.010767. Calcd for $C_{16}H_{13}FIN_3NaO_2$ $[M+Na]^+$: 447.992874; found: 447.993566.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

Methyl 5-((4-bromo-2-iodophenyl)amino)-4-fluoro-1-methyl-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxylate **236**



In a round-bottomed flask, compound **236bis** (65 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DMF (1.5mL, 0.1 M). Freshly recrystallized *N*-bromosuccinimide (27 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. When the reaction was completed, DMF was evaporated and acetonitrile was added to the crude mixture to obtain a yellow solution with a beige precipitate which was collected by filtration and washed with acetonitrile to yield the pure desired product **236** as a beige powder (44 mg, 90 μ mol, 60%).

Mp: 235-240 °C

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H, $N-C_{Bim}H-N$); 8.10 (s, 1H, $C_{Bim}-C_{bim}H-C_{Bim}$); 8.08 (s, 1H, $Bim-NH-Ph$); 7.92 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, $Cl-$

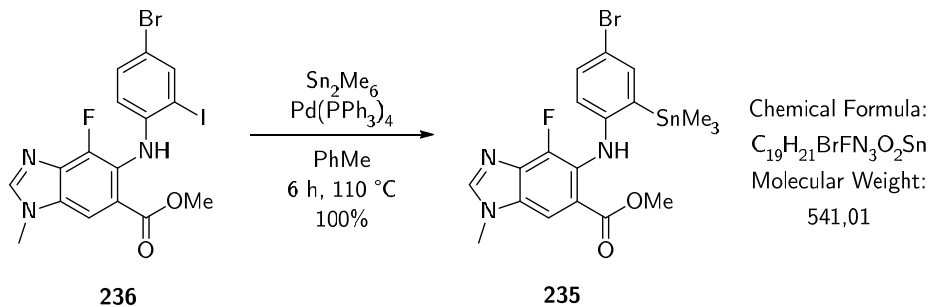
$C_{Ph}H-CBr$); 7.34 (dd, 1H, $J^3 = 8.8$ Hz, $J^4 = 2.3$ Hz, $C_{Ph}H-C_{Ph}Br$); 6.39 (dd, 1H, $J^3 = 8.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $C_{Ph}H-CN$); 3.93 (s, 3H, $-COOCH_3$); 3.81 (s, 3H, $N_{bim}-CH_3$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 167.06 ($1C_{quat}$, Bim-COOMe); 148.83 ($1C_{CH}$, N- $C_{bim}H-N$); 144.88 (d, $1C_{quat}$, 1H, $J^1_{CF} = 247.5$ Hz, $C_{Bim}-F$); 144.11 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}-NH_{Bim}$); 139.85 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}I$); 135.73 (d, $1C_{quat}$, $J^2_{CF} = 18.9$ Hz, $N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}F$); 132.92 (d, $1C_{quat}$, $J^3_{CF} = 10.5$ Hz, $N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}COOMe$); 131.48 ($1C_{CH}$, $-C_{Ph}-C_{Ph}Br$); 123.66 (d, $1C_{quat}$, $J^2_{CF} = 8.6$ Hz, $C_{Bim}-NHPh$); 117.72 ($1C_{quat}$, $C_{Bim}-COOMe$); 115.40 ($1C_{CH}$, $C_{Ph}-C_{Ph}NH$); 110.99 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}Br$); 109.85 ($1C_{CH}$, $C-C_{Bim}H$); 88.33 ($1C_{quat}$, $C_{Ph}-I$); 52.62 ($1C_{CH_3}$, $COOCH_3$); 31.25 ($1C_{CH_3}$, NCH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{13}BrFIN_3O_2 [M+H]^+$: 503.921441; found: 503.921509. Calcd for $C_{16}H_{12}BrFIN_3NaO_2 [M+Na]^+$: 525.903386; found: 525.903154.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

Methyl 5-{{4-bromo-2-(trimethylstannyl)phenyl}amino}-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate **235**



In a flamedried microwave tube, methyl compound **236** (25 mg, 50 μ mol, 1.0 eq.) was dissolved in dry toluene (250 μ L, 200 mM). The resulting solution was degassed for 30 min and $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 5 μ mol, 0.1 eq.) and hexamethylditin (Sn_2Me_6 ; 32 μ L, 60 μ mol, 1.2 eq.). Thereafter the tube was sealed, the resulting solution was degassed for 10 min and stirred at 110 $^{\circ}C$. After complete conversion of the starting compound (6 h), the reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. The organic phase was sequentially washed with several aqueous solutions: $NaOH_{aq}$. (0.1 M, x3), KF_{aq} . (1 M, x4) and brine (x1). The organic layer was finally dried over anhydrous sodium sulfate and

filtrated over a pad of Celite and potassium fluoride (1:1) and solvents were evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel; AcOEt) to yield desired product **235** as a yellow solid quantitatively (27 mg, 50 μ mol).

Mp: 200-205 °C

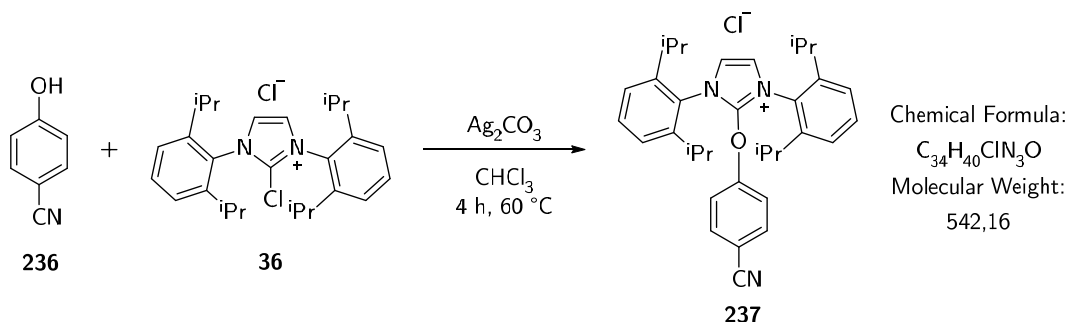
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.39 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.33 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.08 (s, 1H, C_{Bim}C_{Bim}H); 7.40 (d, 1H, $J^4 = 2.5$ Hz, C_{Ph}Sn-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 7.30 (dd, 1H, $J^3 = 8.6$ Hz, $J^4 = 2.5$ Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 6.59 (dd, 1H, $J^3 = 8.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, NH-C_{Ph}-C_{Ph}H); 3.89 (s, 6H, COOCH₃ and N_{Bim}CH₃); 0.37 (s, 9H, Sn(CH₃)₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 166.02 (1C_{quat}, COOMe); 149.29 (1C_{quat}, NH-C_{Ph}); 148.90 (1C_{CH}, N-C_{Bim}H-N); 144.75 (d, 1C_{quat}, $J^{\text{CF}} = 259$, C_{Bim}-F); 137.91 (1C_{CH}, C_{Ph}Sn-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 137.00 (1C_{quat}, C_{Ph}-SnMe₃); 136.33 (d, 1C_{quat}, $J^{\text{CF}} = 15$ Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}F); 131.73 (1C_{CH}, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 131.53 (d, 1C_{quat}, $J^{\text{CF}} = 9$ Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}H); 127.53 (d, 1C_{quat}, $J^{\text{CF}} = 9$ Hz, C_{Bim}-NH-Ph); 119.08 (1C_{CH}, NH-C_{Ph}-C_{Ph}H); 114.88 (1C_{quat}, C_{Bim}-COOMe); 114.55 (1C_{quat}, C_{Ph}Br); 109.31 (1C_{CH}, C_{Bim}-C_{Bim}H); 52.60 (1C_{CH3}, COOCH₃); 31.16 (1C_{CH3}, N_{Bim}CH₃); -8.57 (3C_{CH3}, Sn(CH₃)₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₂BrFN₃O₂Sn [M+H]⁺: 541.989588; found: 541.988108.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 and stable isotopes of tin (116 to 126) were observed.

2-(4-Cyanophenoxy)-1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride **237**



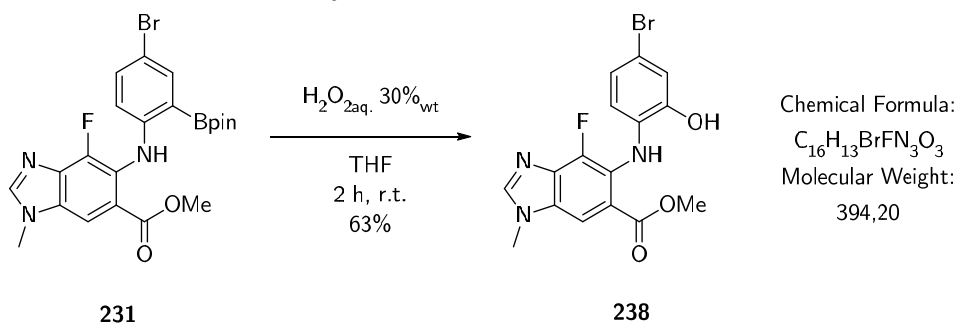
In a screw cap ambered vial, 4-cyanophenol **236** (24 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), imidazolium chloride **36** (94 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) and silver carbonate (28 mg, 0.10 mmol, 0.5 eq.) were dissolved in dry chloroform (400 μ L, 500 mM)

and the resulting suspension was stirred at 60 °C. After 4 h, silver carbonate was removed by filtration and chloroform was evaporated to provide desired compound **237** as a crude white powder directly used for radiolabeling without further purification.

Compound 237 was not isolated.

MS: (ESI+) = 506.30 [M-Cl]⁺

Methyl 5-[(4-bromo-2-hydroxyphenyl)amino]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxylate 238



In a ambered screw cap vial, boronic ester **231** (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in THF (700 μL). Hydrogen peroxide 30% in H_2O (630 μL , 6.1 mmol, 61 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The crude mixture was diluted in ethyl acetate and washed three times with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated under vacuum to give crude yellow solid that was purified by flash chromatography (Silica gel; AcOEt). The resulting yellow solid was washed with Et_2O and Pentane to provide expected compound as a pale-yellow solid (25 mg, 60 μmol , 63%).

Mp: 285-290 °C

^1H NMR (DMF- d_7 , 400 MHz): δ 10.54 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{OH}$); 8.48 (s, 1H, $\text{N-C}_{\text{Bim}}\text{H-N}$); 8.33 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.14 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Bim}}\text{H}$); 7.10 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$); 6.90 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2.3 Hz, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$); 6.48 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 6.6 Hz, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$); 4.06 (s, 3H, NCH_3); 3.93(s, 3H, COOCH_3).

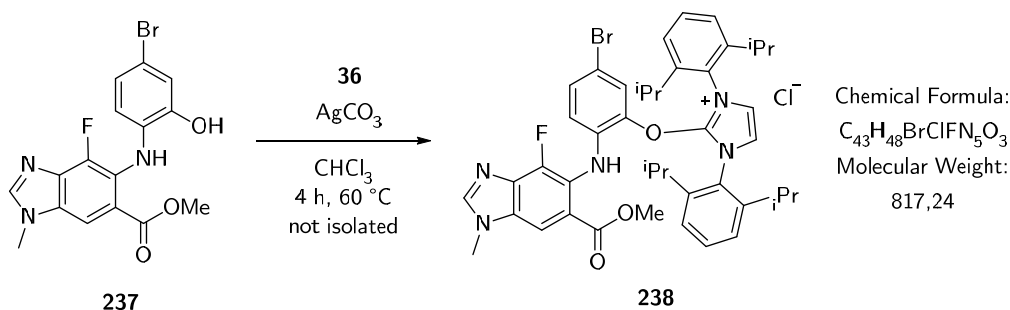
^{13}C NMR (DMF- d_7 , 100 MHz, CDCl_3): δ 169.98 (1C, $-\text{COOCH}_3$); 149.78 (1C, N-CH-N); 148.60 (1C, Ar/Im); 146.08 (1C, Ar/Im); 137.70 (1C, C-

NH-Ar); 133.83 (1C, C_{Ar}-OH); 133.60 (d, 1C, C_{Ar}-NH); 126.16 (d, J = 10.2 Hz, 1C, C_{Ar}-F); 122.78 (1C, C_{Ar}(Br)-C_{Ar}H); 118.44 (1C, C_{Ar}Br); 117.88 (1C, C_{Ar}(NH)-C_{Ar}H); 115.72 (d, J = 5.7 Hz, 1C, C_{Ar}(OH)-CH-C_{Ar}(Br)); 111.15 (1C, C_{Ar}-COOMe); 110.60 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, 1C, MeBim); 53.16 (1C, -COOCH₃); 31.98 (1C, NCH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₄BrFN₃O₃ [M+H]⁺: 394.019708; found: 394.019390.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

2-(5-Bromo-2-((4-fluoro-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)amino)phenoxy)-1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride **238**



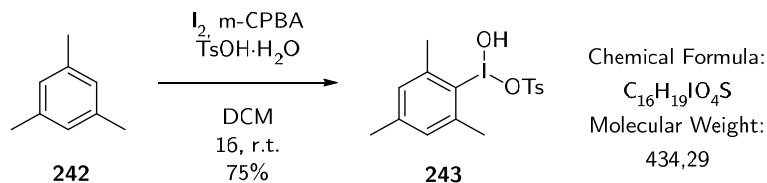
In a screw cap amber vial, phenol **237** (21 mg, 53 μmol, 1.0 eq.), imidazolium chloride **36** (25 mg, 53 μmol, 1.0 eq.) and silver carbonate (7 mg, 0.03 mmol, 0.5 eq.) were dissolved in dry chloroform (250 μL, 210 mM) and the resulting suspension was stirred at 60 °C. After 4 h, silver carbonate was removed by filtration and chloroform was evaporated to provide **238** as a crude white solid used directly for radiolabelling experiment without further purification.

Compound 238 was not isolated.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₃H₄₈BrFN₅O₃ [M]⁺: 780.291907; found: 780.291200. Calcd for C₄₃H₄₉BrFN₅O₃ [M+H]²⁺: 390.649592; found: 390.649496.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

Hydroxy(mesityl)-13-iodaneyl 4-methylbenzenesulfonate **243**



In a round bottomed flask, mesitylene **242** (2.5 mL, 18 mmol, 1.0 eq.), iodine (2.30 g, 9.00 mmol, 0.5 eq.), *m*-CPBA at 80% (5.8 g, 27 mmol, 1.5 eq.) and TsOH·H₂O (3.44 g, 18.0 mmol, 1.0 eq.) were sequentially dissolved in dry DCM (60 mL, 0.3 M) and stirred at room temperature for 18 h with a white precipitate appearing. Solvent was evaporated and the crude was triturated with Et₂O to yield desired product **243** as white solid (5.89 g, 14.0 mmol, 75 %).

¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz): δ 7.56 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, SCOTs(CH)₂); 7.20 (s, 2H, C_{Mes}H); 7.17 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, CH₃COTs(CH)₂); 5.00 (bs, 1H, IOH); 2.68 (s, 6H, MesC_oH₃); 2.37 (s, 3H, MesC_pH₃); 2.34 (s, 3H, COTsH₃).

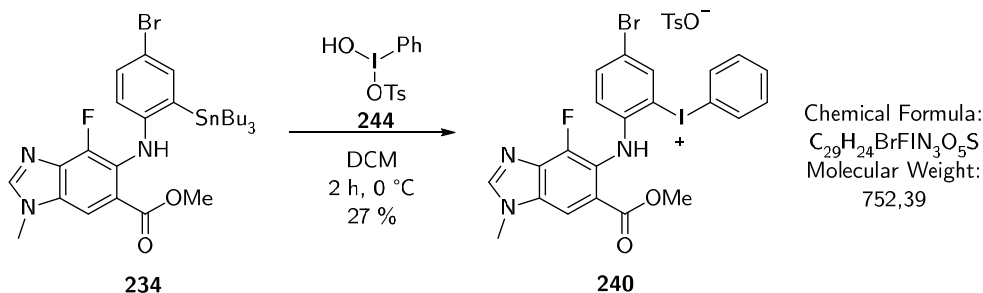
¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz): δ 168.05 (1C_{quat}, COTsSO₃); 147.00 (1C_{quat}); 143.89 (1C_{quat}); 142.5 (1C_{quat}); 141.94 (1C_{quat}); 135.34 (1C_{quat}); 133.90 (1C_{quat}); 133.81 (1C_{CH}); 131.16 (1C_{CH}); 130.37 (2C_{CH}); 129.78 (2C_{CH}); 129.00 (1C_{quat}); 128.95 (1C_{CH}); 126.78 (2C_{CH}); 26.64 (2C_{CH3}); 21.31 (2C_{CH3}).

¹³C NMR of C-I is not observed

¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic data match those previously reported in the literature.²³⁸

²³⁸ Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (21), 7416–7419.

5-Bromo-2-((4-fluoro-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)amino)phenyl)(phenyl)iodonium 4-methylbenzenesulfonate **240**



In a sealed flamedried conical microwave tube, Koser's reagent **244** (39 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DCM (400 μ L, 0.25 M) and cooled to 0 °C in ice. A solution of compound **234** (67 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (100 μ L, 1 M) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C. After 2 h, DCM was evaporated and Et₂O was added to obtain a brownish precipitate. The solid was washed with Et₂O and precipitate a second time to obtain desired compound **240** as a dark red solid (20 mg, 27 μ mol, 27%).

Mp: degradation at 175-180 °C

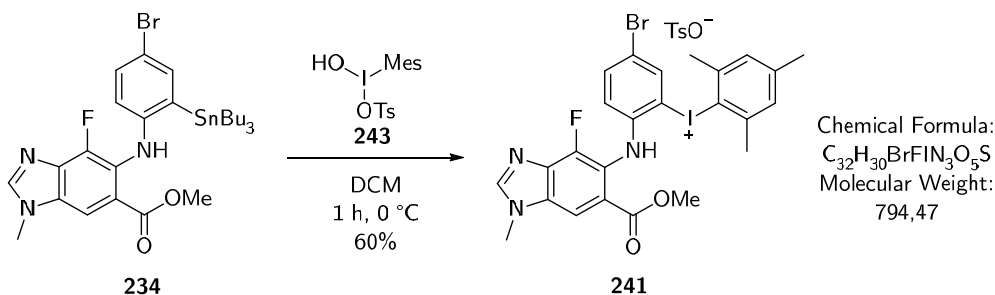
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.59 (d, 1H, $J^4 = 2.3$ Hz, C_{Ph}I⁺-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 8.46 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.37 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.29 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C_{+IPh}H); 8.09 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.69 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, C_{+IPh}H); 7.56 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, C_{+IPh}H); 7.49 (dd, 1H, $J^3 = 9.0$ Hz, $J^4 = 2.4$ Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 7.46 (d, 2H, $J^3 = 7.8$ Hz, O₃SC_{TsO}⁻(C_{TsO}H)₂); 7.10 (d, 2H, $J^3 = 7.8$ Hz, (HC_{TsO})₂C_{TsO}CH₃); 6.51 (dd, 1H, $J^3 = 9.0$ Hz, $J = 2.7$ Hz, NHC_{Ph}-C_{Ph}H); 3.93 (s, 3H, N_{Bim}CH₃); 3.74 (s, 3H, COOCH₃); 2.28 (s, 3H, C_{TsO}H₃).

¹³C NMR was not possible to acquire because of compound stability.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₁₇BrFIN₃O₂ [M]⁺: 579.952742; found: 579.952306. Calcd for C₂₂H₁₈BrFIN₃O₂ [M+H]²⁺: 290.480009; found: 290.480051.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

(5-Bromo-2-((4-fluoro-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)amino)phenyl)(mesityl)iodonium 4-methylbenzenesulfonate **241**



In a sealed flamedried conical microwave tube, **243** (43 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DCM (400 μ L, 250 mM) and cooled to 0 °C in ice. A solution of compound **234** (67 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (100 μ L, 1 M) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C. After 1 h, DCM was evaporated and Et₂O was added to obtain a brownish precipitate. The solid was washed with Et₂O and precipitate a second time to obtain desired product **241** as a beige solid (48 mg, 60 μ mol, 60%).

Mp: degradation at 190-195 °C

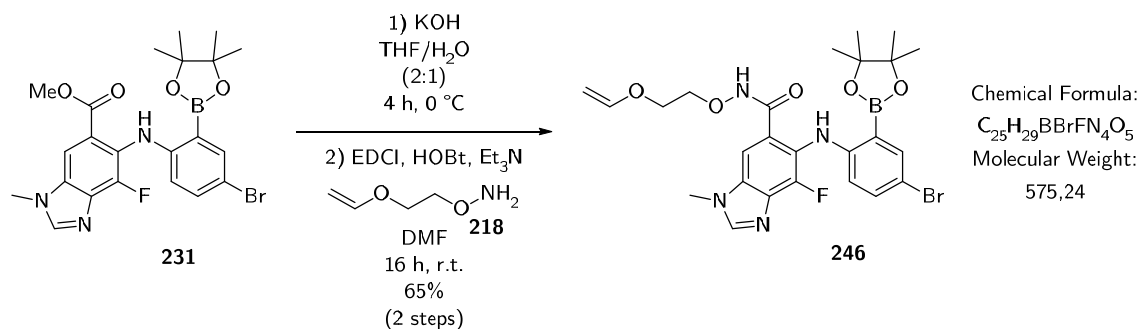
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 8.44 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.11 (s, 1H, C_{Bim}H); 8.02 (d, 1H, $J^4 = 2.3$ Hz, C_{Ph}I⁺-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 7.58 (dd, 1H, $J^3 = 8.8$ Hz, $J^4 = 2.3$ Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 7.46 (d, 2H, $J^3 = 8.1$ Hz, O₃SC_{TsO}⁻(C_{TsO}H)₂); 7.21 (s, 2H, C_{Mes}H); 7.46 (d, 2H, $J^3 = 8.1$ Hz, (HC_{TsO})₂C_{TsO}CH₃); 6.82 (dd, 1H, $J^3 = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, NHC_{Ph}-C_{Ph}H); 3.93 (s, 3H, N_{Bim}CH₃); 3.88 (s, 3H, COOCH₃); 2.62 (s, 6H, (C_{Mes}C_{ortho}H₃)₂); 2.30 (s, 3H, C_{Mes}C_{para}H₃); 2.28 (s, 3H, C_{TsO}H₃).

¹³C NMR was not possible to acquire because of compound stability.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₅H₂₃BrFIN₃O₂ [M]⁺: 621.999692; found: 621.999771.

Isotopic mass of stable bromine-79 and bromine-81 were observed.

5- {[4-Bromo-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]amino}-*N*-[2-(ethenyloxy)ethoxy]-4-fluoro-1-methyl-1*H*-1,3-benzodiazole-6-carboxamide **246**



In a Round bottomed flask, methyl ester **231** (100 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in a THF/H₂O (2:1) mixture (3.0 mL, 67 mM). Freshly grind potassium hydroxide (45 mg, 0.80 mmol, 4.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 4 h. Afterward, solvents were evaporated, and the resulting crude was dissolved in a THF/AcOEt mixture (1:1) and poured in a separating funnel. Water was added and pH adjusted to pH = 2 by adding an aqueous solution of HCl at 0.1 M. The organic phase was washed with HCl 0.1 M, dried over sodium sulfate, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude carboxylic acid was obtained as a white solid (98 mg, 100% of expected mass) and directly involved without purification in peptidic coupling with hydroxylamine **218** (25 μ L, 0.24 mmol, 1.2 eq.) following **GP2** in dry DMF (2.5 mL, 200 mM) with additional Et₃N (14 μ L, 0.10 mmol, 0.5 eq.). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/acetone (70:30)) to obtain the pure desired product **246** as beige solid in 65% yield (0.13 mmol, 63 mg) on two steps.

Mp: 247-252 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.69 (s, 1H, CO-NH-O-); 8.38 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.07 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 7.67 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.54 (d, 1H, $J^4 = 2.6$ Hz, C_{Ph}Bpin-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 7.34 (dd, 1H, $J^3 = 8.9$ Hz, $J^4 = 2.6$ Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 6.46 (dd, 1H, $J^3_{trans} = 14.3$ Hz, $J^3_{cis} = 6.6$ Hz, OCH=CH₂); 6.24 (dd, 1H, $J^3 = 8.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, HNC_{Ph}C_{Ph}H); 4.12 (dd, 1H, $J^3_{trans} = 14.4$ Hz, $J^2 = 1.2$ Hz, OCH=CHH_{trans}); 4.01 (t, 2H, $J^3 = 3.7$ Hz, NO-CH₂-CH₂-O); 3.95 (dd, 1H, $J^3_{cis} = 6.6$ Hz, $J^2 = 1.2$ Hz, OCH=CHH_{cis}); 3.90 (s, 3H, N_{Bim}-CH₃); 3.77 (t, 2H, $J^3 = 3.7$ Hz, NO-CH₂-CH₂-O); 1.35 (s, 12H, C_{pin}-H₃).

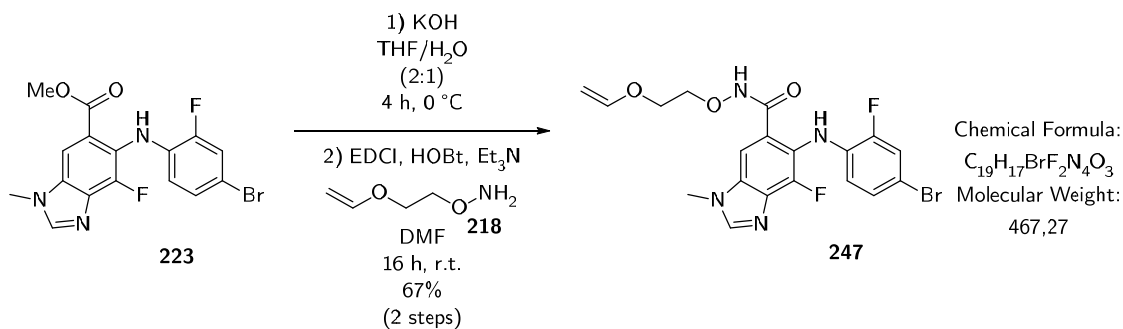
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 164.29 (1C_{quat}, -CONHO-); 151.67 (1C_{CH}, -OCH=CH₂); 150.54 (1C_{quat}, *J*¹_{CF} = 246 Hz, C_{Bim}-F); 150.51 (1C_{quat}, Bim-NH-C_{Ph}); 147.33 (1C_{CH}, N-C_{Bim}H-N); 137.84 (1C_{CH}, C_{Ph}Bpin-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 135.08 (1C_{quat}, *J*²_{CF} = 16 Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}F); 135.00 (1C_{CH}, C_{Ph}H-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 133.88 (1C_{quat}, *J*³_{CF} = 9 Hz, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}H); 125.99 (1C_{quat}, C_{Bim}-NH-Ph); 119.74 (1C_{quat}, C_{Ph}-CONHO); 114.06 (1C_{CH}, NH-C_{Ph}-C_{Ph}H); 108.46 (1C_{quat}, C_{Ph}-Br); 106.79 (1C_{CH}, C_{Bim}-H); 87.05 (1C_{CH₂}, OCH=CH₂); 84.51 (2C_{quat}, OC_{pin}-CH₃); 73.63 (1C_{CH₂}, NO-CH₂-CH₂-O); 65.44 (1C_{CH₂}, NO-CH₂-CH₂-O); 31.23 (1C_{CH₃}, N_{Bim}-CH₃); 24.54 (4C_{CH₃}, OC_{pin}-C_{pin}H₃).

¹³C signal of C_{Ph}Bpin is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₃₀BBrFN₄O₅ [M+H]⁺: 575.147117; found: 575.147610. Calcd for C₂₅H₂₉BBrFN₄NaO₅ [M+Na]⁺: 597.129061; found: 597.129559.

Isotopic mass of stable bromine-79, bromine-81 Boron-10 and Boron-11 were observed.

5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-N-[2-(ethenyloxy)ethoxy]-4-fluoro-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole-6-carboxamide **247**



In a Round bottomed flask, methyl ester **223** (79 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in a THF/H₂O (2:1) mixture (3.0 mL, 67 mM). Freshly grounded potassium hydroxide (45 mg, 0.80 mmol, 4.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 4 h. Afterward, solvents were evaporated, and the resulting crude was dissolved in a THF/AcOEt mixture (1:1) and poured in a separating funnel. Water was added and pH adjusted to pH = 2 by adding an aqueous solution of HCl at 0.1 M. The organic phase was washed with HCl 0.1 M, dried over sodium sulfate, filtrated, and concentrated under vacuum. The crude carboxylic

acid **217** was obtained as a white solid (98 mg, 100% of expected mass) and directly involved without purification in peptidic coupling with hydroxylamine **218** (25 μ L, 0.24 mmol, 1.2 eq.) following **GP2** in dry DMF (2.5 mL, 200 mM) with additional Et₃N (14 μ L, 0.10 mmol, 0.5 eq.). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-heptane/acetone (50:50)) to obtain the pure desired product **247** as beige solid in 67% yield (0.13 mmol, 61 mg) on two steps.

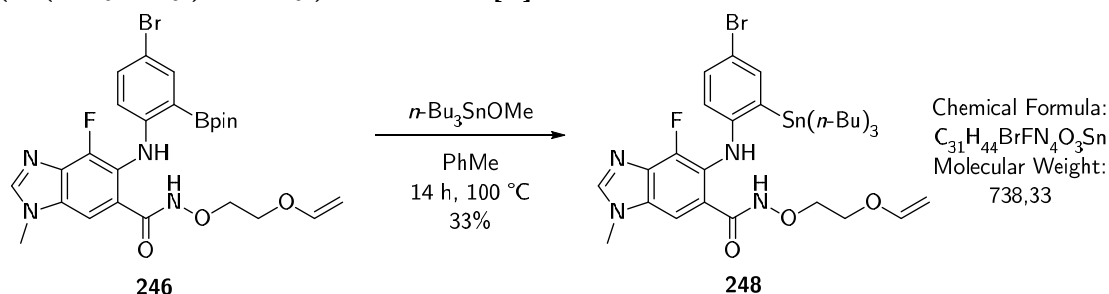
Mp: 170-175 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.73 (s, 1H, CO-NH-O-); 8.39 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 7.87 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 7.71 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.44 (dd, 1H, $J^3_{\text{FH}} = 11.2$ Hz, $J^4 = 2.2$ Hz, C_{Ph}F-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 7.11 (bd, 1H, $J^3 = 8.1$ Hz, $J^4 = 2.6$ Hz, C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 6.49 (dd, 1H, $J^3_{\text{trans}} = 14.5$ Hz, $J^3_{\text{cis}} = 6.7$ Hz, OCH=CH₂); 6.40 (td, 1H, $J^3 = 9.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, HNC_{Ph}C_{Ph}H); 4.17 (dd, 1H, $J^3_{\text{trans}} = 14.3$ Hz, $J^2 = 1.29$ Hz, OCH=CHH_{trans}); 4.02 (bs, 2H, NO-CH₂-CH₂-O); 3.98 (dd, 1H, $J^3_{\text{cis}} = 6.5$ Hz, $J^2 = 1.7$ Hz, OCH=CHH_{cis}); 3.90 (s, 3H, N_{Bim}-CH₃); 3.83 (bs, 2H, NO-CH₂-CH₂-O).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 164.60 (1C_{quat}, -CONHO-); 151.70 (1C_{CH}, -OCH=CH₂); 151.09 (d, 1C_{quat}, $J^1_{\text{CF}} = 253$ Hz, C_{Bim}F); 148.11 (d, 1C_{quat}, $J^1_{\text{CF}} = 244$ Hz, C_{Ph}F); 150.51 (1C_{quat}, Bim-NH-C_{Ph}); 147.50 (1C_{CH}, N-C_{Bim}H-N); 133.66 (2C_{quat}, N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}F and N_{Bim}-C_{Bim}-C_{Bim}H); 127.36.00 (1C_{CH}, C_{Ph}H-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 124.98 (1C_{quat}, C_{Bim}-NH-Ph); 120.08 (1C_{quat}, C_{Ph}-CONHO); 118.01 (d, 1C_{CH}, $J^2_{\text{CF}} = 22$ Hz, C_{Ph}F-C_{Ph}H-C_{Ph}Br); 115.95 (1C_{CH}, NH-C_{Ph}-C_{Ph}H); 107.91 (d, 1C_{quat}, $J^3_{\text{CF}} = 9$ Hz C_{Ph}-Br); 107.04 (1C_{CH}, C_{Bim}-H); 87.12 (1C_{CH₂}, OCH=CH₂); 73.73 (1C_{CH₂}, NO-CH₂-CH₂-O); 65.55 (1C_{CH₂}, NO-CH₂-CH₂-O); 31.23 (1C_{CH₃}, N_{Bim}-CH₃).

MS: (ESI+) = 467.05 [M+H]⁺, 489.06 [M+Na]⁺. 1 Br pattern observed.

5-((4-Bromo-2-(tributylstannyl)phenyl)amino)-4-fluoro-1-methyl-*N*-(2-(vinylloxy)ethoxy)-1*H*-benzo[d]imidazole-6-carboxamide **248**



In a flamedried microwave tube, boronic ester **246** (56 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry toluene degassed by bubbling argon (400 μ L, 0.25 M) degassed by bubbling argon. After addition of *n*-Bu₃SnOMe **232** (140 μ L, 0.50 mmol, 5.0 eq.), the resulting mixture was stirred at 100 °C overnight (14 h). The crude mixture was purified by preparative TLC (Silica gel; AcOEt) to yield desired product **248** as a yellow oil (25 mg, 33 μ mol, 33%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.99 (s, 1H, CO-NH-O-); 8.36 (s, 1H, N-C_{Bim}H-N); 8.02 (s, 1H, Bim-NH-Ph); 7.74 (s, 1H, C_{Bim}H); 7.35-7.20 (m, 2H, C_{Ph}SnBu₃-C_{Ph}H-C_{Ph}Br and C_{Ph}Br-C_{Ph}H-C_{Ph}H); 6.62-6.37 (m, 2H, OCH=CH₂ and HNC_{Ph}C_{Ph}H); 4.19 (d, 1H, $J^3_{trans} = 14.2$ Hz, OCH=CHH_{trans}); 4.11 (bs, 2H, NO-CH₂-CH₂-O); 3.98 (dd, 1H, $J^3_{cis} = 7.3$ Hz, $J^2 = 1.5$ Hz, OCH=CHH_{cis}); 3.90 (bs, 5H, N_{Bim}-CH₃ and NO-CH₂-CH₂-O); 1.67-1.43 (bm, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); 1.37-1.22 (bm, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); 1.21-1.06 (bm, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); 0.92-0.67 (bm, 9H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₁H₄₅BrFN₄O₃Sn [M+H]⁺: 739.167553; found: 739.166969.

Isotopic mass of stable bromine-79, bromine-81 and tin-116 to tin 124 were observed.

Synthesis of [Cu(OTf)₂(ImPy)₄] complex

[Cu(OTf)₂(ImPy)₄] complex was prepared according to the procedure described by the Gouverneur's group.²³⁹

In a round bottomed flask, Imidazo[1,2-b]pyridazine (2.38 g, 20.0 mmol, 10 eq.) was dissolved in MeOH (3 mL, 6.67 M). The resulting solution was added dropwise to a solution of Cu(OTf)₂ (723 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (3 mL, 667 mM) at 55 °C. The blue precipitate formed was washed with diethyl ether three times and then recrystallized from hot MeOH to afford [Cu(OTf)₂(ImPy)₄] as deep blue crystals (1.45 g, 1.73 mmol, 87 %).

3. Ammoniums and borylated ammoniums aromatic fluorination reaction kinetics determined by quantitative LC-MS

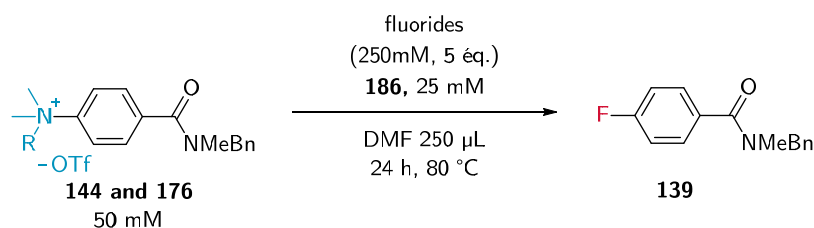
Ammonium and ammoniumboranes aromatic fluorination reaction kinetics determined by quantitative LC-MS were performed with a Dionex Ultimate 3000 UHPLC paired to a Thermo Scientific VELOS Pro LTQ XLTM linear ion trap mass spectrometer equipped with an electrospray ionization (ESI) source. Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x100 mm (Waters) equipped with an ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x5 mm VanGuard™ Pre-column. Solvent A: H₂O containing 0.05%_{v/v} formic acid, solvent B: MeCN containing 0.05%_{v/v} formic acid. Elution method used: injection 10 μL at 25 mM concentration of standard; flow rate: 0.3 mL·min⁻¹; 0 to 0.5 min 5% B, 0.5 to 0.8 min linear gradient from 5% B to 75% B, 0.8 to 4 min 75% B, 4 to 4.5 min, linear gradient from 75% B to 90% B, 4.5 min to 5 min 90% B, 5 min to 5.5 min linear gradient from 90% B to 5% B, 5.5 min to 6 min 5% B; MS detection: scan m/z 100-1100 in ESI+ and three SIM for m/z values corresponding to internal standard, fluorinated product and dimethylamine side product.

Ammonium and ammoniumboranes aromatic fluorination reaction kinetics determined by quantitative LC-MS were performed using 250 μL of solutions of

²³⁹ Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276.

ammoniums at 50 mM, 25 mM of internal standard and 250 mM of fluorides in DMF at 80 °C. During kinetics determination experiments, 1 μL samples were immediately diluted in water (500 μL) and stored at 0 °C to quench the reaction waiting for analysis. LC-MS analysis were performed injecting diluted samples at 25 nM concentration of internal standards. Calibration curves were established with 25 nM of standards.

Ammoniums **144** and borylated ammoniums **176** aromatic fluorination kinetics:



SIM: m/z 254 ± 1 (standard **186**), 244 ± 1 (fluoroaryle **139**), 269 ± 1 (dimethylamine **143**).

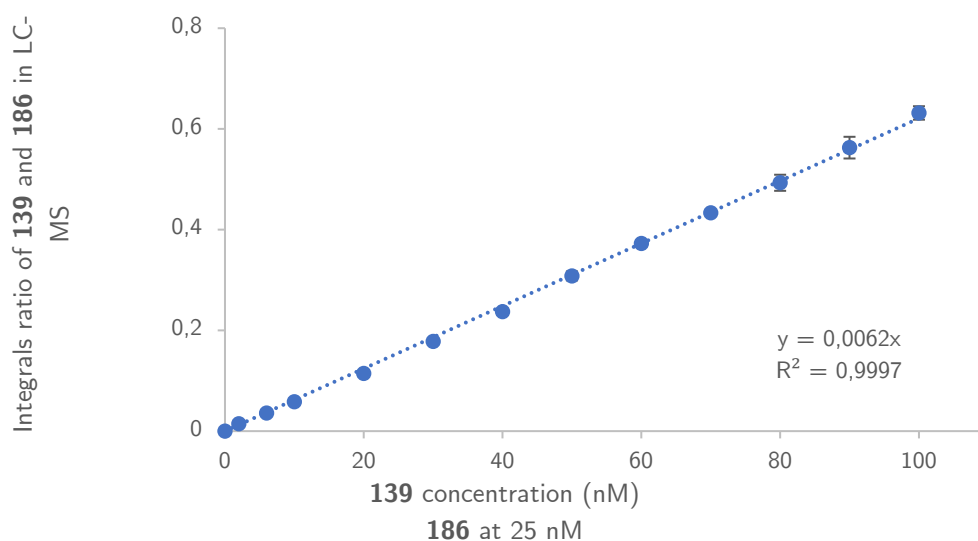
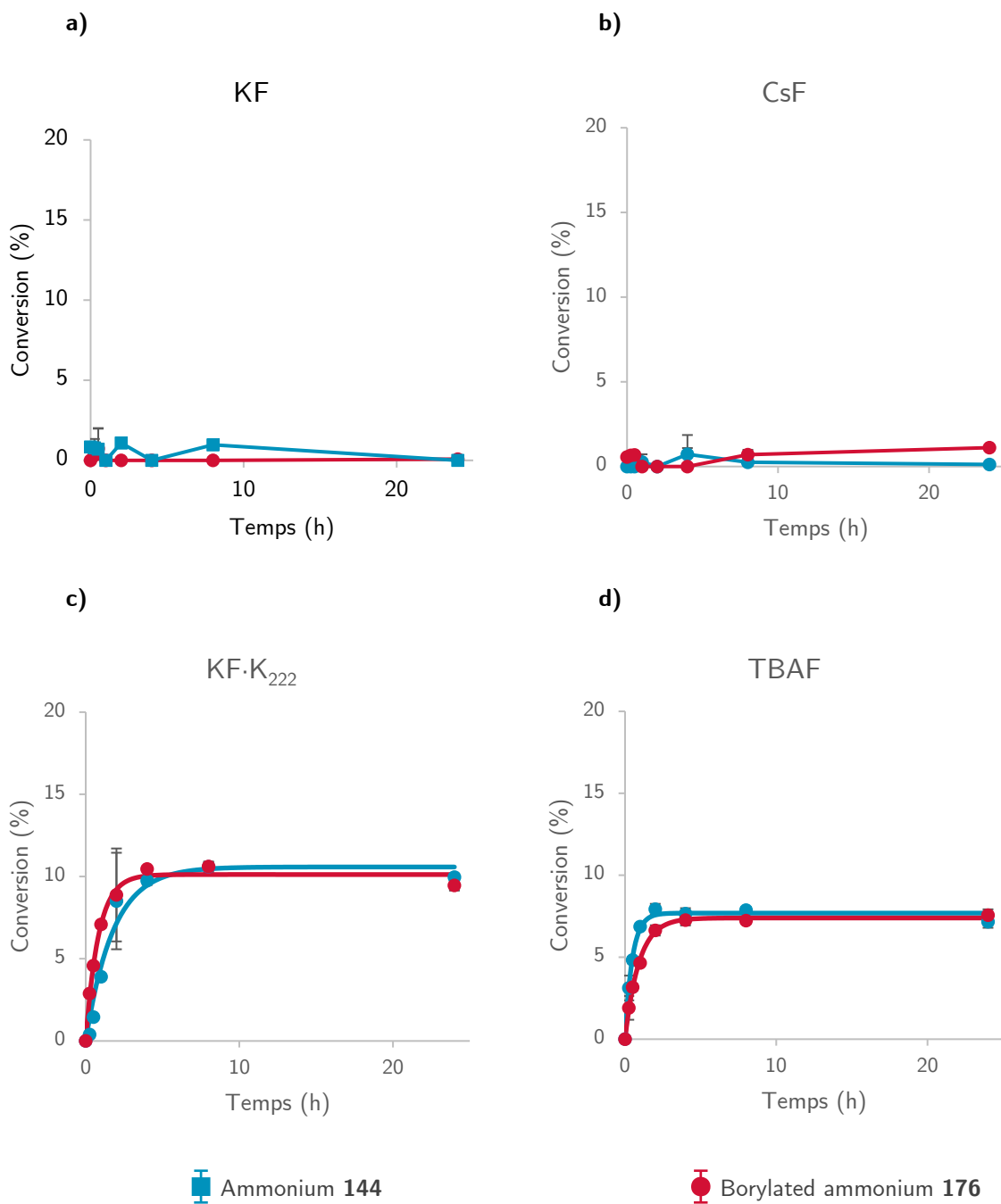
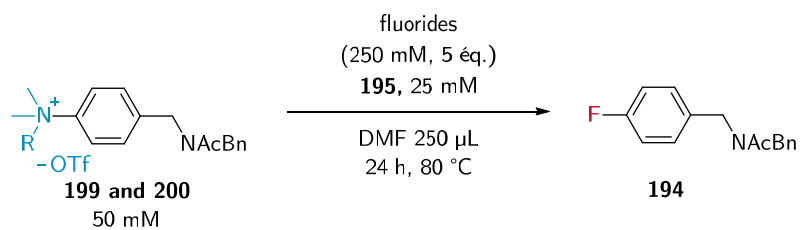


Figure 237 – Calibration curve obtained for fluoroaryle **139** using standard **186** (25 nM) at nM concentrations



Ammoniums 144 and borylated ammoniums 176 aromatic fluorination kinetics:



SIM: m/z 268 ± 1 (standard **195**), 258 ± 1 (fluoroaryle **194**), 283 ± 1 (dime-thylamine **198**).

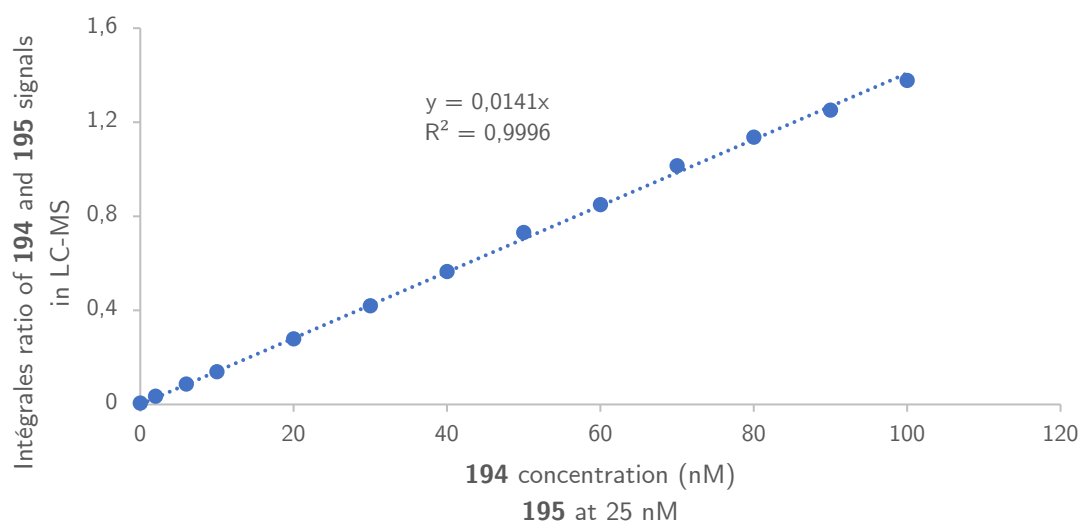
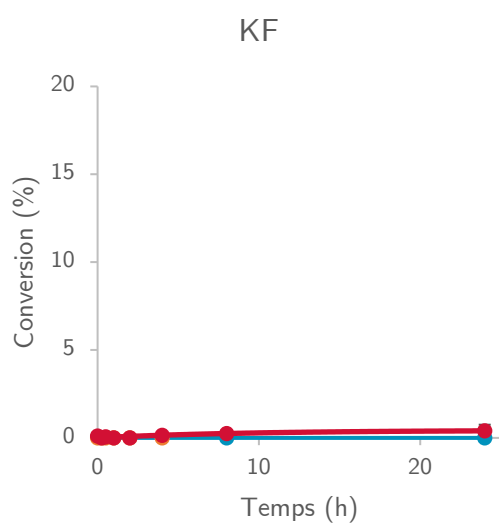
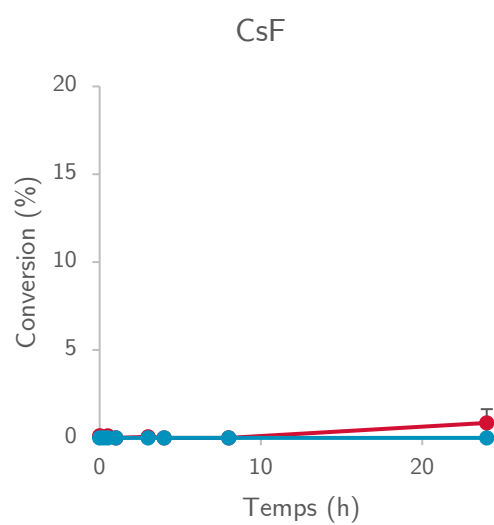


Figure 238 – Calibration curve obtained for fluoroaryle **194** using standard **195** at nM concentrations

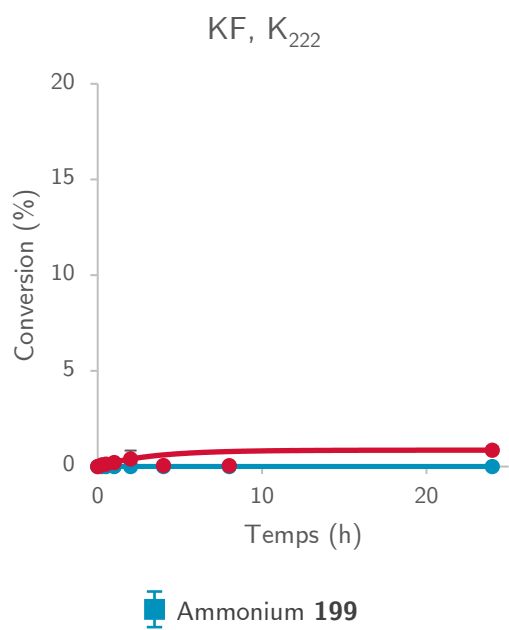
a)



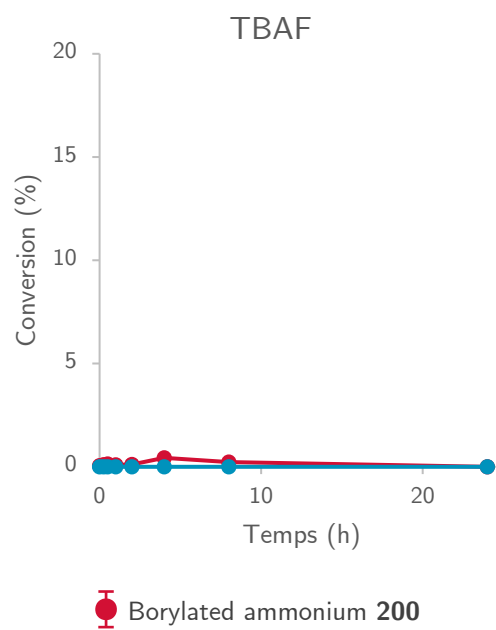
b)



c)



d)



4. Anion exchange cartridge conditioning optimisation

Tests of conditioning and elution conditions of anion exchange cartridge (Waters Sep-pak QMA light) elution tests. Qualitative assays using AgOTf precipitation test and pH paper.

Controle tests:

In a glass test tube, 5 mg of tested salt were dissolved in 1 mL of a solution (water or triflic acid solution) and 2 mg is added. Precipitations occurred immediately (Table 1).

Table 1 – Control tests performed for qualitative AgOTf precipitation test of salts.

Solution	AgOTf Test	pH
H ₂ O mQ	–	6
H ₂ O passed	–	6
through a native QMA		
H ₂ O + KOTf	–	6
H ₂ O + NaCl	White precipitate	6
H ₂ O + K ₂ CO ₃	Yellow precipitate	10
H ₂ O + KHCO ₃	Yellow precipitate	8
H ₂ O + K ₂ C ₂ O ₄	White precipitate	6
H ₂ O + K ₂ HPO ₄	White precipitate	8
H ₂ O + TBAOTf	–	6
TfOH _{aq} . 1 M	–	1
TfOH _{aq} . 100 mM	–	1
TfOH _{aq} . 10 mM	–	2
TfOH _{aq} . 1 mM	–	4-5

Anion exchange tests:

Anion exchange were performed by flushing solutions through anions exchange cartridges sequentially and making AgOTf and pH tests on the collected flows through (cf. Figure 239).

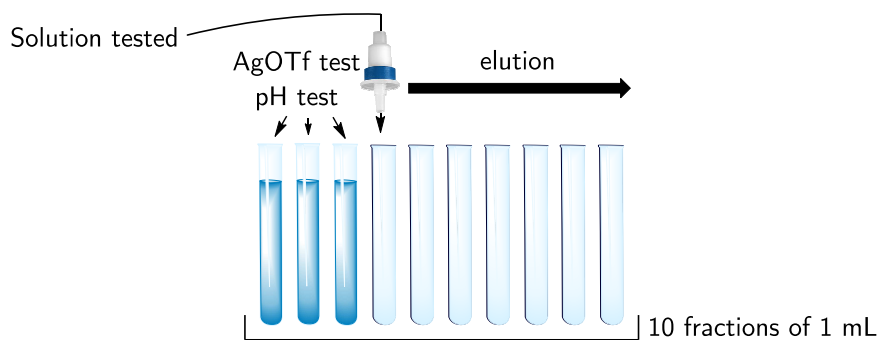


Figure 239 – QMA anion exchange tests with AgOTf

Test of chloride anions exchange by carbonates (cf. Table 2):

Result: an excess of aqueous KHCO_3 elute completely chloride anions.

Table 2 – Test of chloride anions exchange by carbonates

Solution	Volume	AgOTf Test
$\text{KHCO}_{3\text{aq}}$, 1 M	2 mL	White and yellow precipitate
H_2O	20 mL	Yellow precipitate

Test of chloride anions exchange by carbonates followed by a second exchange with triflates anions (cf. Table 3):

Result: an excess of aqueous KHCO_3 elute completely chloride anions but then KOTf solution displaced partially carbonates anions.

Table 3 – Test of chloride anions exchange by carbonates followed by a second exchange with triflates anions

N°	Solution	Volume	AgOTf test	
1	KHCO_3 1 M	1 mL	Precipitate observed	
2	H_2O	10 mL	First fraction	White precipitate
			Last fraction	Clear
3	KOTf_{aq} , 90 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	10 mL	First fraction	Yellow precipitate
			Last fraction	Yellow precipitate
4	H_2O	10 mL	First fraction	Clear
			Last fraction	Clear

Test of chloride anions exchange by triflates anions using KOTf solution (cf. Table 4):

Result: KOTf solution only displace partially chloride anions.

Table 4 – Test of chloride anions exchange by triflates anions using KOTf solution

N°	Solution	Volume	AgOTf test	
1	H ₂ O	10 mL	First fraction	Clear
			Last fraction	Clear
2	KOTf _{aq.} 90 mg/mL	10 mL	First fraction	White precipitate
			Last fraction	White precipitate
3	H ₂ O	10 mL	First fraction	Clear
			Last fraction	Clear

Test of chloride anions exchange by triflates anions using TfOH solution (cf. Table 5):

Result: chloride anions are completely exchanged by triflate anion and the flow through can be neutralized with a small volume of water.

Table 5 – Test of chloride anions exchange by triflates anions using 1 M TfOH solution

Solution	Volume	Test AgOTf	pH
TfOH _{aq.} 1 M	1 mL	White precipitate	1
H ₂ O	1 mL	Clear	1
H ₂ O	1 mL	Clear	6

Test of the influence of TfOH solution concentration on chloride anion displacement (cf. Table 6):

Result: chloride anions are completely exchanged by triflate anion with less than 1 mL with a concentration of at least 50 mM. If pH value is over 2, chloride anions are not displaced.

Table 6 – Test of the influence of TfOH solution concentration on chloride anion displacement:

a) Elution solution : TfOH_{aq.} 100 mM, pH = 1										
Fraction (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AgOTf tests	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Elution solution: TfOH_{aq.} 50 mM, pH = 1										
Fractions (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AgOTf tests	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
c) Elution solution: TfOH_{aq.} 10 mM, pH = 2										
Fraction (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AgOTf tests	+	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-
pH	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
d) Elution solution: TfOH_{aq.} 1 mM, pH = 4-5										
Fraction (1 mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AgOTf tests	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5

[¹⁸F]fluoride capture and elution test:

- **QMA preconditioned with sequentially flushing through :**
 - 2 mL of aqueous TfOH at 50 mM
 - 10 mL of H₂O
- **QMA loaded with 177 MBq (4.78 mCi) of [¹⁸F]fluoride anions in 2 mL of H₂O**
 - Eluted solution : 0.74 MBq (20 μCi)
 - QMA : 172 MBq (4.66 mCi)
 - **99.6 % of [¹⁸F]fluorides trapped**
- **Elution with 10 mg of KOTf in 550 μL H₂O**
 - Start : 160 Mbq (4.30 mCi) trapped on a QMA
 - Eluted solution: 157 MBq (4.23 mCi)
 - Remaning activity on QMA : 2.9 MBq (78 μCi)
 - **98.2% of [¹⁸F]fluorides eluted**

Conclusion: 98% of starting [^{18}F]fluorides are recovered.

II. Radiochemistry

1. General information

All radiochemical yields (RRC) obtained were expressed in percentage and are decay-corrected from the end of bombardment (EOB). Radiochemical purities were expressed in percentage.

All cartridges used for synthesis (C18, Alumina N, Anion exchange) were supplied by Waters under Sep-Pak light and Sep-pak short designation.

a) Automated synthesizers

Fluorine-18-labelling, purification (HPLC) and formulation of the radiotracers were performed in 5-cm-lead shielded cells and using commercially available synthesizers GE TRACERlabTM FX N Pro (cf. Figure 240) and GE TRACERlabTM FX_{FN} (cf. Figure 241) without distinction. Before each synthesis, the synthesizer was cleaned out with acetone and distilled water, purged from any residual chemicals or solvents leftover (reservoirs, reactors and tubings) from a previous radiotracer production and dried.

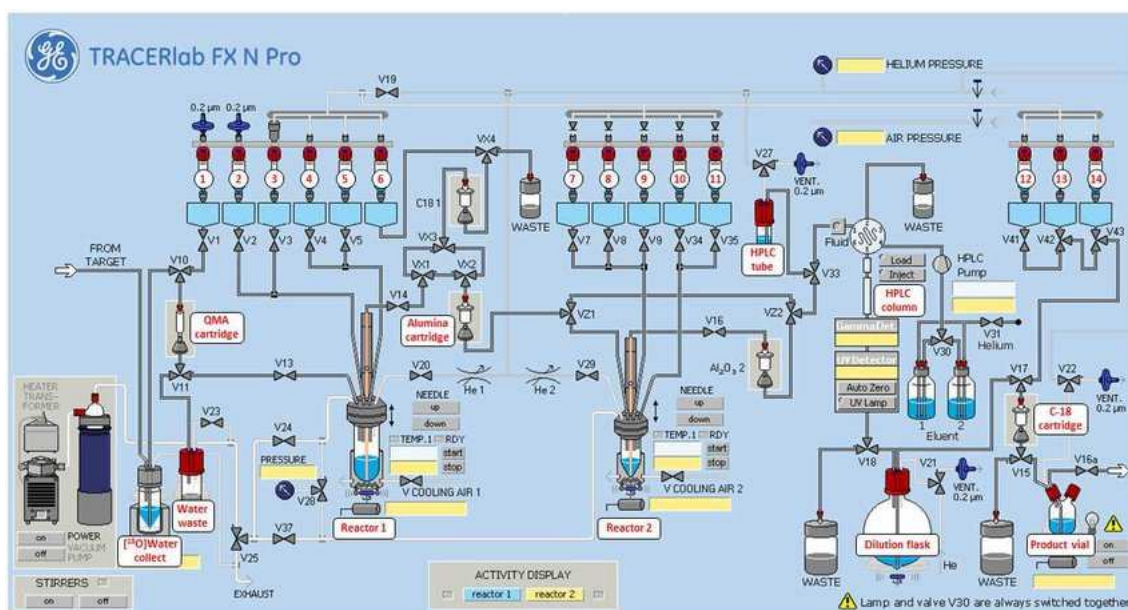


Figure 240 – GE TRACERlab FX N Pro flow summary chart

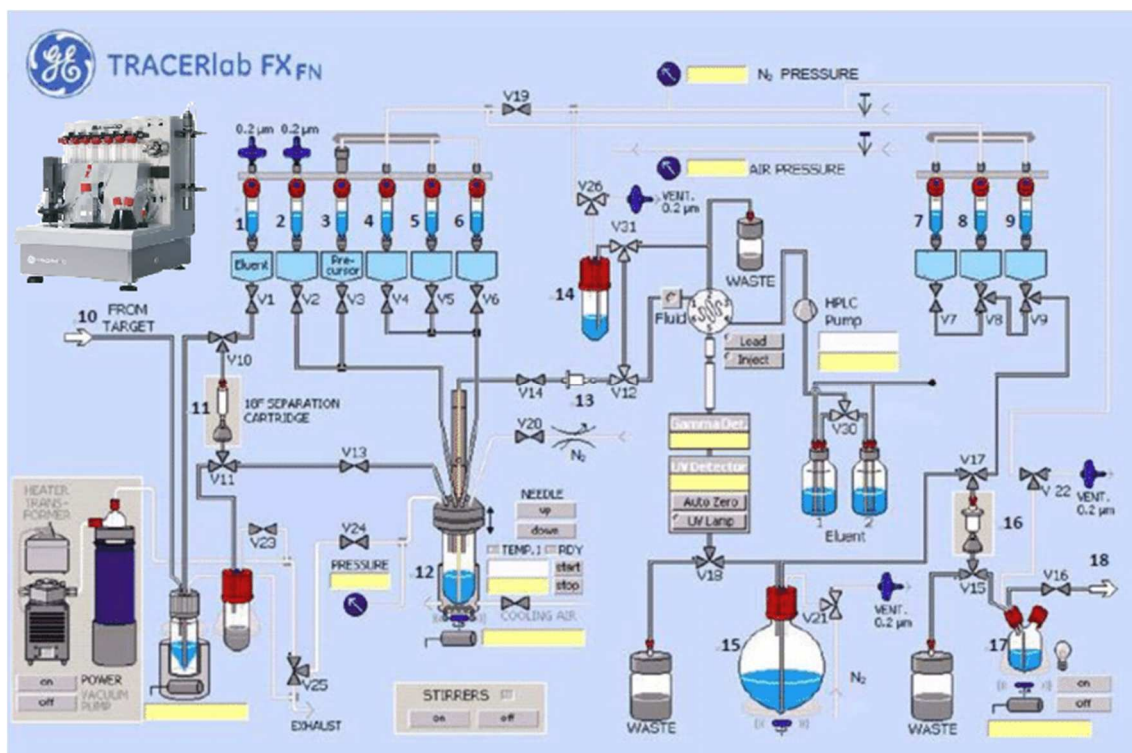


Figure 241 – GE TRACERlab FX_{FN} flow summary chart

b) Fluorine 18 production

No-carrier-added aqueous [¹⁸F]fluoride anion was produced via the ¹⁸O(*p,n*)¹⁸F nuclear reaction by irradiation of a 2 mL [¹⁸O]water target (> 98%-enriched, Rotem) on a Cyclone 18/9 cyclotron (18 MeV proton beam, IBA) and was transferred to the appropriate hot cell. Target hardware: commercial, 2 mL, two-port, stainless steel target holder equipped with a domed-end niobium cylinder insert. Target to hot cell liquid-transfer system: 60 m PTFE line (0.8 mm internal diameter; 1/16 inch external diameter), 2.0 bar helium drive pressure, transfer time 3-6 min. Typical production of [¹⁸F]fluorides ions at the end of bombardment (EOB) for a 25 μA·h, 30 minutes irradiation: 27-30 GBq.

c) K[¹⁸F]F·K₂₂₂ preparation

Irradiated water was transferred from cyclotron to synthesis module and passed through an anion exchange cartridge to capture [¹⁸F]fluorides anions and remove H₂[¹⁸O]O. Then, [¹⁸F]fluorides anions were eluted to the reactor using a K₂CO₃ (2 mg) and K₂₂₂ (11-15 mg) solution in a MeCN/H₂O (7:3) mixture (1 mL)

from **vial 1**. The solvents of the eluted solution were evaporated in two steps: 1) first at 60°C for 7 min under reduced pressure and using a constant flow of He at 2 bar and then 2) at 120 °C for 5 min under reduced pressure.

d) Typical procedures for manual synthesis

Typical procedure for classical radiofluorination:

Previously prepared $\text{K}^{[18\text{F}]\text{F}}\cdot\text{K}_{222}$ complex was dissolved in 2 mL of appropriate dry solvent and transfer in a shielded container to be used as a stock $^{[18\text{F}]}\text{fluoride}$ solution for manual synthesis performed in shielded glovebox. Typical manual radiolabelling is performed in capped glass test tubes (Vacutainers) containing appropriate precursor (2 mg) and 37 MBq to 74 MBq from stock solution completed to 250 μL with reaction solvent. Test tubes were heated in aluminium blocks without stirring. After 10-30 min, reaction media were directly spotted on TLC and then a part of the reaction mixtures was diluted with HPLC solvent, filtrated over neutral alumina and injected for radio-HPLC analysis.

Typical procedure for copper mediated radiofluorination:

Previously prepared $\text{K}^{[18\text{F}]\text{F}}\cdot\text{K}_{222}$ complex was dissolved in 2 mL of appropriate dry solvent and transferred in a shielded container to be used as a stock $^{[18\text{F}]}\text{fluoride}$ solution for manual synthesis performed in shielded glovebox. Typical manual radiolabelling is performed in capped glass test tubes (Vacutainers) containing appropriate precursor (4 μmol), required copper complex (6 μmol) and 37 MBq to 74 MBq from stock solution completed to 250 μL with reaction solvent. Test tubes were heated in aluminium blocks without stirring. After 10-30 min, reaction media were quenched with water (250 μL) and then spotted on TLC. A part of the quenched reaction mixtures were filtrated over alumina and injected for radio-HPLC analysis.

e) Typical procedure for automated synthesis

Precursor for labelling (4-5 mg) in solution of desired solvent (0.5-1 mL) was added to the previously dried $\text{K}^{[18\text{F}]\text{F}}\cdot\text{K}_{222}$ complex from **vial 3** and radiofluorination is then performed at temperature ranging from 90 °C to 160 °C for 5-30 min. After cooling to 40 °C, crude was diluted with HPLC solvent in vial 4. Crude mixture was then transferred in a shielded container for HPLC and radio-TLC analysis.

f) Typical procedures $^{[18\text{F}]}$ fluoride extraction with phase transfert catalyst

$^{[18\text{F}]}$ Fluorides liquid-liquid extraction: Typical liquid-liquid extraction of $^{[18\text{F}]}$ fluorides were performed by shaking vigorously in a capped glass test tube 250 μL of water containing 37-150 MBq (1-4 mCi) and 500 μL of non-miscible solvent containing 1 mg of phase transfer agent. Afterward, phases could separate and up to 400 μL can be taken and transferred activity was counted.

$^{[18\text{F}]}$ Fluorides solid phase capture and release: Typical capture and release of $^{[18\text{F}]}$ fluoride anions are performed as follow. First, a C18 cartridge (typically Waters C18 light Sep-Pak) is conditioned using 5 mL of EtOH and flushed with 10 mL of water. Then, phase transfert agent (5 mg) is dissolved in 200 μL of MeCN. The resulting solution is diluted with 2 mL of H_2O and loaded into the conditioned C18 cartridge. That loaded solid phase is then flushed with water containing $^{[18\text{F}]}$ fluorides (typically 37 MBq). Afterward, the captured $^{[18\text{F}]}$ fluorides anions are eluted sequentially with 2x1 mL of desired solvent.

g) Analysis techniques

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) was performed on the following systems:

Semi-preparative:

Integrated to the TRACERLab FX_{FN}/FXNPro (GE Medical Systems):
S1122

Solvent Delivery System (Sykam); UV Detector K-2501 (Knauer); radioactivity γ detector; column SymmetryPrepTM C18 7 μ m, 7.8x300 mm (Waters) ; detection $\lambda = 254$ nm.

Analytic:

Waters Alliance 2695 equipped with a UV spectrophotometer (UV/Vis detector, Waters 2489) and a Berthold LB500 radioactivity detector; column: analytical Symmetry-M[®] C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m (Waters); solvent A : H₂O containing Low-UV PIC[®] B7 reagent (20 mL for 1000 mL), solvent B: H₂O/MeCN: 30:70 (v/v) containing Low-UV PIC[®] B7 reagent (20 mL for 1000 mL), flow rate: 2.0 mL·min⁻¹; UV detection at $\lambda = 254$ nm.

Chemical purity was assessed on the UV-chromatogram based on the relative integration of the peak areas. Radiochemical purity was assessed on the radioactive chromatogram based on the relative integration of the peak area corresponding to the radiotracer.

Molar activity of the radiotracer was calculated from three consecutive HPLC analyses and determined as follows: the molar quantity of the radiotracer was determined with the area of the UV peak using a calibration curve whereas the radioactivity was determined by collecting the fraction and measuring in an ionization chamber (Capintec, CRC-15R, France). The molar activity, as a mean of three independent experiments, was calculated by dividing the counted radioactivity by the found molar quantity.

Thin Layer Chromatography:

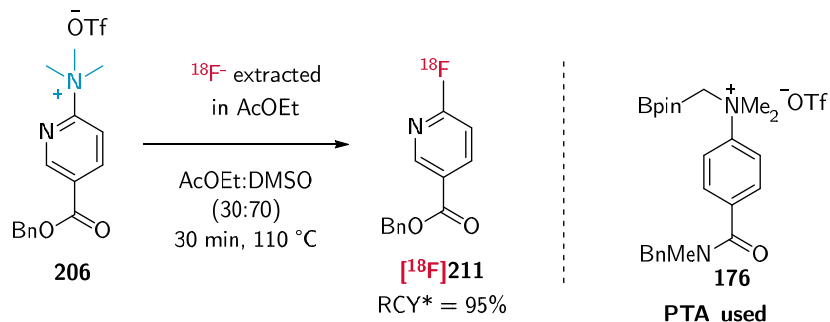
Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on pre-coated plates of silica gel 60F254 (Merck) and eluted with ethyl acetate. Radioactive compounds

were detected using a MiniScan and Flow-Count radioactive detection system (Bioscan) and Chromeleon software (Thermo Scientific).

2. Radiosynthesis

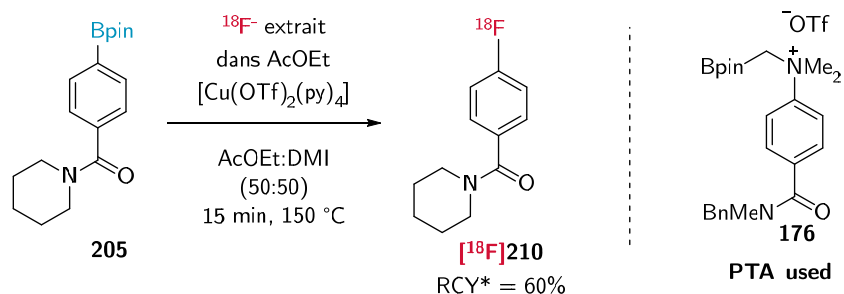
a) Methodological applications (Chapter IV)

Radiofluorination of pyridine **206** using liquid-liquid extraction for [^{18}F]fluorides anions preparation:



PTA **176** (2 mg) was used to extract [^{18}F]fluorides anions from 250 μL of water containing 40 MBq following typical procedure. 18 MBq were extracted in 300 μL of AcOEt. Pyridine ammonium **206** (2 mg) in 700 μL of DMSO was added to the organic phase and the resulting mixture was heated at 110 $^\circ\text{C}$ for 30 min. Afterward, reaction media was analysed by TLC eluted in AcOEt and a sample was filtrated over neutral alumina and then injected in HPLC. [^{18}F]Fluoropyridine [^{18}F]**211** was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 95%.

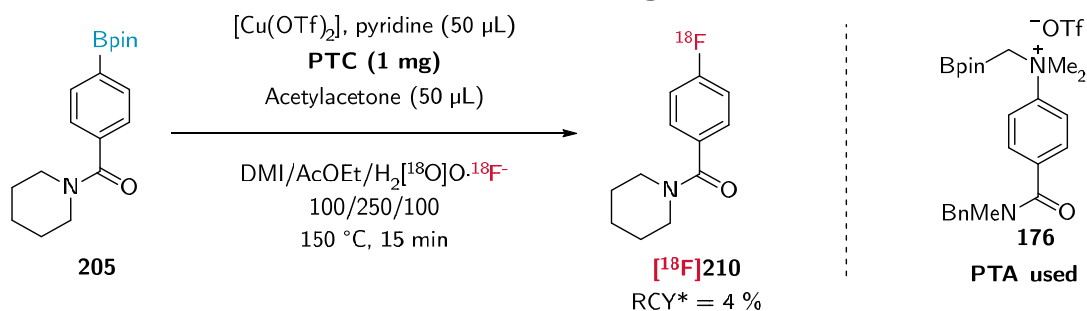
Radiofluorination of boronic ester **205** using liquid-liquid extraction for [^{18}F]fluoride anions preparation.



PTA **176** (2 mg) was used to extract [^{18}F]fluorides anions from 250 μL of water containing 40 MBq following typical procedure. 20 MBq were extracted in 300 μL of AcOEt. Boronic ester **205** (2.5 mg) in 300 μL of DMI with

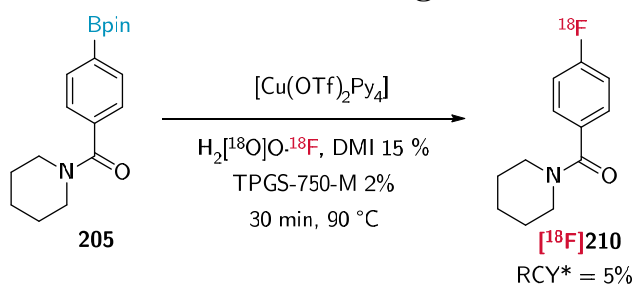
$[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ (3.5 mg) was added to the organic phase and the resulting mixture was heated at 150 °C for 15 min. Afterward, reaction media was quenched with water (250 μL) and analysed by TLC eluted in AcOEt and a sample was filtrated over neutral alumina and then injected in HPLC. ^{18}F **210** was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 60%.

Radiofluorination of boronic ester **205** using biphasic reaction media:



In a screw capped conical vessel, PTC **176** (1 mg), acetylacetonone (50 μL), $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ (3.5 mg), pyridine (50 μL), H_2O (100 μL , 40 MBq), DMI (100 μL), AcOEt (250 μL) and boronic ester **205** (2.5 mg) were vigorously stirred at 150 °C for 15 min. Afterward, reaction media was quenched with water (250 μL) and analysed by TLC eluted in AcOEt and a sample was filtrated over neutral alumina and then injected in HPLC. ^{18}F **210** was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 4%.

Radiofluorination of boronic ester **205** using miscellar catalyst:



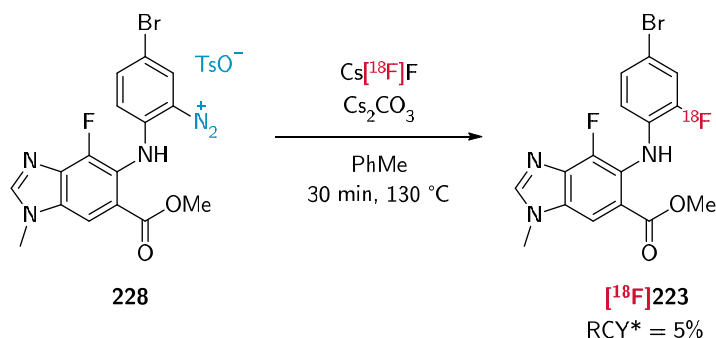
In a screw capped conical vessel, TPGS-750-M 10%_{wt} aqueous solution (63 μL), $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ (7 mg), H_2O (188 μL , 40 MBq), DMI (38 μL) and boronic ester **205** (2 mg) were vigorously stirred at 90 °C for 30 min. Afterward, reaction media was analysed by TLC eluted in AcOEt and a sample was filtrated

over neutral alumina and then injected in HPLC. [^{18}F]210 was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 5%.

b) Development of [^{18}F]binimetinib (Chapter V)

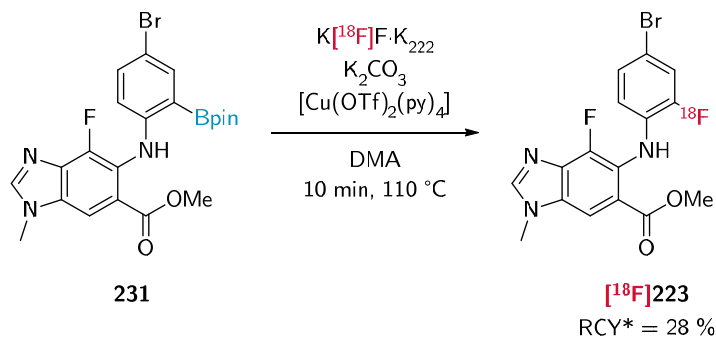
(1) Radiosynthesis of [^{18}F]223

Balz-Schiemann reaction:



In a radiosynthesizer, Cs[^{18}F]F complexed with Cs₂CO₃ was prepared according to standard procedure. Then, diazonium **228** freshly prepared (2.5 mg) and dissolved in PhMe (500 μL) was added and the resulting mixture was stirred at 130 °C for 30 min. Afterward, reaction media was analysed by TLC eluted in AcOEt and a sample was filtrated over neutral alumina and diluted with 1 mL of a DMSO/H₂O mixture (1:1) and then injected in HPLC. [^{18}F]223 was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 5%.

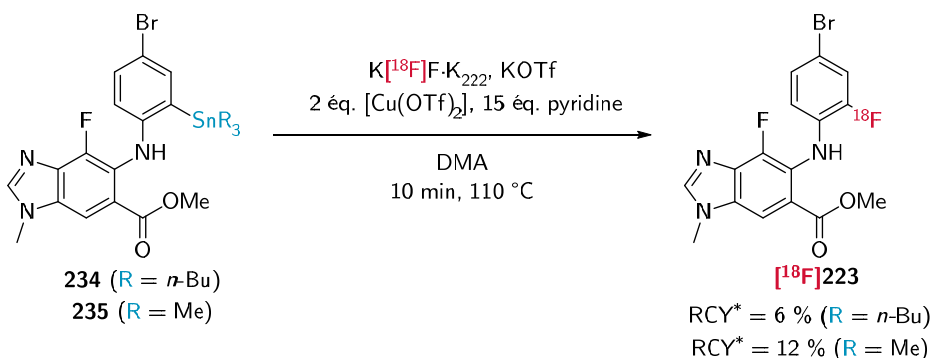
Copper catalysed radiofluorination of boronic ester 231:



Previously prepared K[^{18}F]F·K₂₂₂ complex was dissolved in 2 mL of DMA and transferred in a shielded container to be used as a stock [^{18}F]fluoride solution for manual synthesis performed in shielded glovebox. In a capped glass test tub (Vacutainers) containing **231** (4 μmol), [Cu(OTf)₂(py)₄] (6 μmol) and 60 MBq

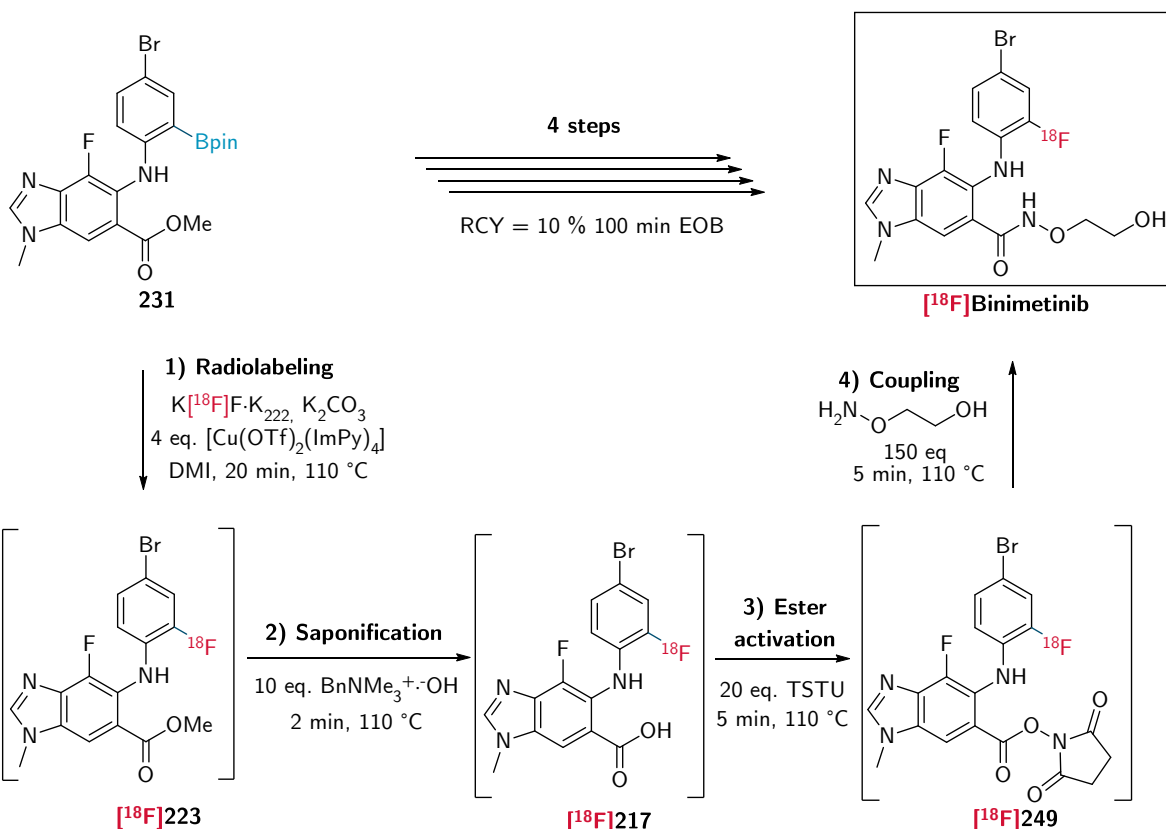
from $[^{18}\text{F}]$ fluorides solution in DMA (250 μL). Reaction was heated at 110 $^{\circ}\text{C}$. After 10 min, reaction media was quenched with water (250 μL) and then spotted on TLC eluted with AcOEt. A part of the quenched reaction mixture was filtrated over neutral alumina and injected for radio-HPLC analysis. $[^{18}\text{F}]\mathbf{223}$ was obtained with a non-isolated radiochemical yield of 28%.

Copper catalysed radiofluorination of stannylated precursors **234 and **235**:**



Previously prepared $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}\cdot\text{K}_{222}$ complex was dissolved in 2 mL of DMA and transferred in a shielded container to be used as a stock $[^{18}\text{F}]$ fluoride solution for manual synthesis performed in shielded glovebox. In capped glass test tubes containing appropriate stannylated precursor (4 μmol), $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ (8 μmol) and pyridine (60 μmol) were dissolved in a solution of $[^{18}\text{F}]$ fluorides (60 MBq) in DMA (250 μL). Reaction was heated at 110 $^{\circ}\text{C}$. After 10 min, reaction media were then spotted on TLC eluted with AcOEt. A fraction of the quenched reaction mixtures were filtrated over neutral alumina and injected for radio-HPLC analysis. $[^{18}\text{F}]\mathbf{223}$ was obtained with respectively 6% and 12% non isolated radiochemical yields (RCY*) from **234** and **235**.

(2) Automated radiosynthesis of [¹⁸F]binimetinib



In a radiosynthesizer, K[¹⁸F]F·K₂₂₂ complex with K₂CO₃ was prepared according to standard procedure. Then, boronic ester **231** (10 mg) and [Cu(OTf)₂(ImPy)₄] (35 mg) in 500 μL of dry DMI were transferred to the reactor. The resulting solution was stirred at 110 °C for 15 min. Then, 80 μL of TMBAOH 40%_wt in 0.5 mL of DMI was added and the resulting mixture was stirred for additional 2 min. Afterward, TSTU (120 mg) in MeCN (0.5 mL) was added and the reaction media was stirred for additional 5 min. Finally, hydroxylamine **251** (200 mg) in MeCN (0.5 mL) was added and the reaction media was stirred for 5 min at 110 °C. The reactor was cooled to 40 °C and the reaction media was transferred to HPLC tube. Reactor and tubings were flushed with 2.5 mL of HPLC solvent transferred to HPLC tube. The diluted mixture was purified by preparative HPLC (Reverse phase C18, 60% H₂O/40% MeOH + 0.1% de TFA. Radioactive product was typically collected between 25 min and 30 min of elution (cf. Figure 242)

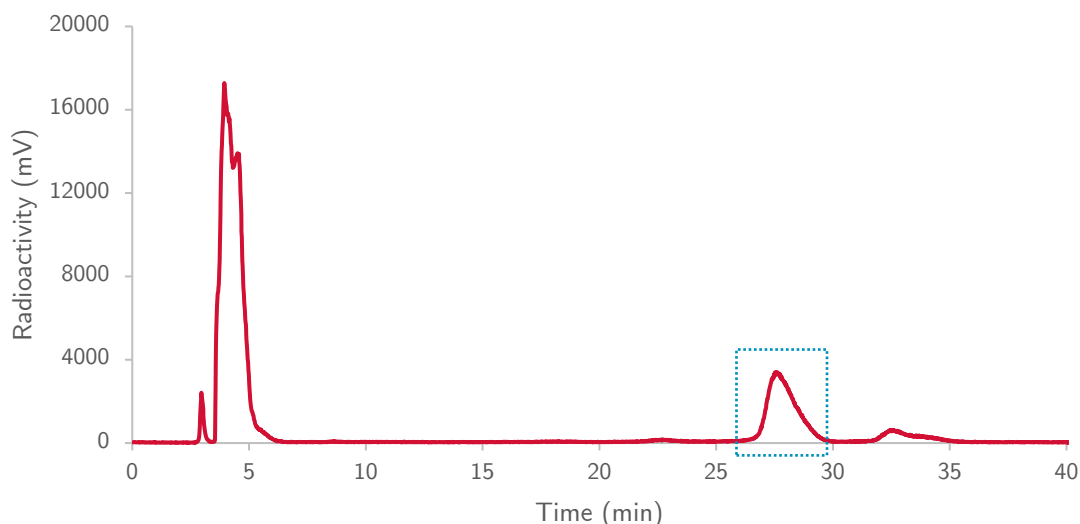


Figure 242 – Typical chromatogram of preparative HPLC for $[^{18}\text{F}]$ binimetinib purification
 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (60:40) + 0,1 %v/v TFA.

Collected fraction was diluted in 40 mL in dilution bolus and passed through a C18 Sep-Pak short (Waters) and to be formulated in 1.5 mL of EtOH. $[^{18}\text{F}]$ Binimetinib was analyzed in radio-HPLC (cf. Figure 243) for purity and molar activity measurement using calibration curve Figure 244.

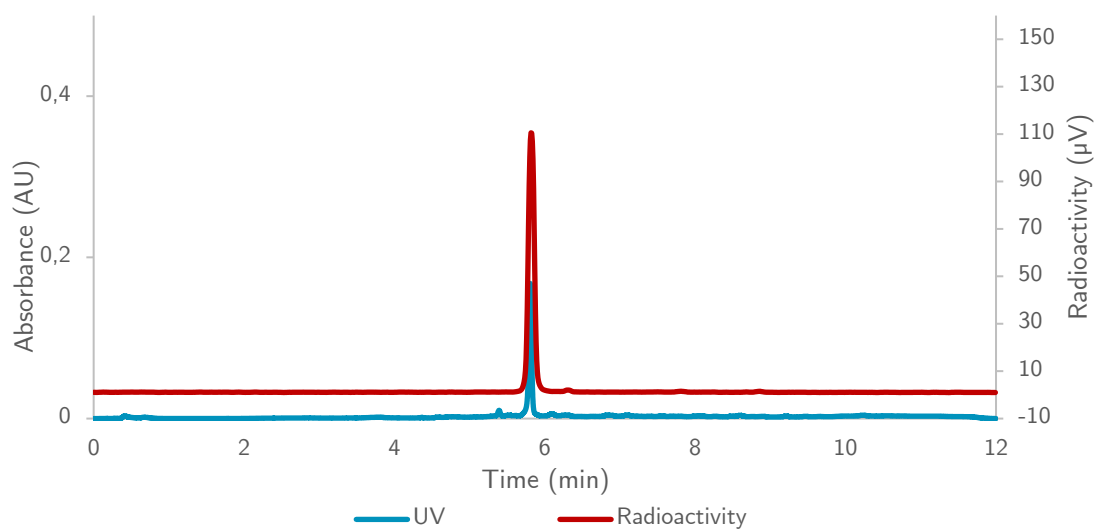


Figure 243 – Typical analytical chromatogram of isolated $[^{18}\text{F}]$ binimetinib

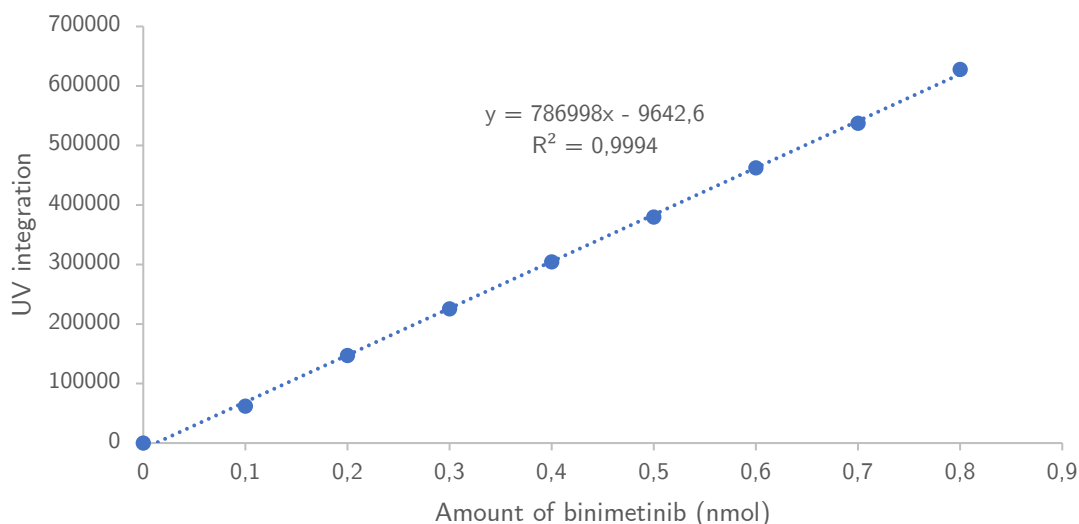


Figure 244 – Calibration curve established for $[^{18}\text{F}]$ binimetinib molar activity determination

III. Biological assays

1. Cell culture

H1975 cells (ATCC, CRL-5908) and H358 cells (ECACC, 95111733) were cultured in RPMI1640, 2 mM Glutamine, supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), and 1% penicillin-streptomycin at 37 °C in a humidified atmosphere containing 95% air and 5% carbon dioxide (CO_2).

2. Binding assays

Binding experiments were performed using cell harvester system (Perkin, 24 samples, D961241). $[^{18}\text{F}]$ binimetinib (123 000 cpm) was incubated with cells (230 000 H1975 cells and 200 000 H358 cells), in buffer composed of 50 mM Tris·HCl, pH = 7.4, 10 mM MgCl_2 , and 0.5% BSA at 37 °C or at 4 °C. Different incubation times have been tested: 30 min, 60 min and 150 min. Nonspecific binding was measured in the presence of binimetinib excess concentration (1000x excess, prepared from 1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ binimetinib solution in 50% EtOH). One control condition was used with the incubation of $[^{18}\text{F}]$ binimetinib without cells (nonspecific binding on filters). Incubation was stopped by filtration through a Whatman[®] glass microfiber filters GF/C (Sigma, WHA2822-047) preincubated with 0.5% polyethylenimine. Filters were washed 3 times with cold PBS with 0.5%

BSA. Then the filters were transferred into vials and the radioactivity of each filter samples was quantified on a Wizard2 2-Detector Gamma Counter (Perkin). Radioactivity of each samples was corrected considering the ^{18}F decay overtime. Binding assay data were presenting using GraphPad Prism (San Diego, USA). Data represent at least $n = 4$ and are presented as mean \pm standard deviation.

Références

Bibliographiques

Bibliographie

- (1) Röntgen, W. C. Ueber Eine Neue Art von Strahlen. *Annalen der Physik* **1898**, *300* (1), 12–17. <https://doi.org/10.1002/andp.18983000103>.
- (2) The Nobel Prize in Physics 1901 <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1901/summary/> (accessed Apr 23, 2020).
- (3) Chen, J.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. Quantitative Magnetic Resonance Fluorine Imaging: Today and Tomorrow. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **2010**, *2* (4), 431–440. <https://doi.org/10.1002/wnan.87>.
- (4) Donald, I.; Macvicar, J.; Brown, T. G. INVESTIGATION OF ABDOMINAL MASSES BY PULSED ULTRASOUND. *The Lancet* **1958**, *271* (7032), 1188–1195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(58\)91905-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(58)91905-6).
- (5) The Nobel Prize in Chemistry 1935 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1935/summary/> (accessed May 4, 2020).
- (6) F.R.S, P. S. E. R. LIV. Collision of α Particles with Light Atoms. IV. An Anomalous Effect in Nitrogen. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1919**, *37* (222), 581–587. <https://doi.org/10.1080/14786440608635919>.
- (7) F.R.S, E. R.; M.Sc, T. R. XXIV. Spectrum of the Radium Emanation. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1908**, *16* (92), 313–317. <https://doi.org/10.1080/14786440808636511>.
- (8) Brownell, G. L. A HISTORY OF POSITRON IMAGING. **1999**, 11.
- (9) Colom, M.; Costes, N.; Redouté, J.; Dailler, F.; Gobert, F.; Le Bars, D.; Billard, T.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. 18F-F13640 PET Imaging of Functional Receptors in Humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2020**, *47* (1), 220–221. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04473-7>.
- (10) Ratib, O.; Lord, M.; Becker, M.; Viallon, M.; Vallée, J.-P.; Loubeyre, P.; Willi, J.-P.; Rager, O.; Garibotto, V.; Zaidi, H.; Fleury, E.; Figueiral, A.; Becker, C. Applications cliniques de l'imagerie hybride TEP-IRM. *Médecine Nucléaire* **2012**, *36* (10), 605–614. <https://doi.org/10.1016/j.med-nuc.2012.07.009>.
- (11) WesselMar. 17, L.; 2017; Am, 10:45. World's first full-body PET scanner could aid drug development, monitor environmental toxins <https://www.sciencemag.org/news/2017/03/world-s-first-full-body-pet-scanner-could-aid-drug-development-monitor-environmental> (accessed May 13, 2020).
- (12) Badawi, R. D.; Shi, H.; Hu, P.; Chen, S.; Xu, T.; Price, P. M.; Ding, Y.; Spencer, B. A.; Nardo, L.; Liu, W.; Bao, J.; Jones, T.; Li, H.; Cherry, S. R. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner*. *J Nucl Med* **2019**, *60* (3), 299–303. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226498>.
- (13) Spencer, B. EXPLORER <https://explorer.ucdavis.edu/news> (accessed May 13, 2020).
- (14) The Nobel Prize in Chemistry 1943 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1943/summary/> (accessed May 6, 2020).
- (15) Moissan, H. (1852-1907) A. du texte. *Recherches sur l'isolement du fluor / par M. Henri Moissan*; 1887.
- (16) The Nobel Prize in Chemistry 1906 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1906/summary/> (accessed May 13, 2020).
- (17) Le fluor : un élément incontournable en chimie médicinale - L'Actualité Chimique <https://www.lactualitechimique-org.proxy.scd.u-psud.fr/Le-fluor-un-element-incontournable-en-chimie-medicinale> (accessed May 13, 2020).
- (18) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>.
- (19) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330. <https://doi.org/10.1039/B610213C>.
- (20) Jeschke, P. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 570–589. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300833>.
- (21) Jeschke, P. The Unique Role of Halogen Substituents in the Design of Modern Agrochemicals. *Pest Management Science* **2010**, *66* (1), 10–27. <https://doi.org/10.1002/ps.1829>.
- (22) Top Pharmaceuticals Poster | Njardarson <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster> (accessed May 14, 2020).
- (23) Guillaume, M.; Luxen, A.; Nebeling, B.; Argentini, M.; Clark, J. C.; Pike, V. W. Recommendations for Fluorine-18 Production. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation*.

- Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1991**, *42* (8), 749–762. [https://doi.org/10.1016/0883-2889\(91\)90179-5](https://doi.org/10.1016/0883-2889(91)90179-5).
- (24) Nickles, R. J.; Daube, M. E.; Ruth, T. J. An $^{18}\text{O}_2$ Target for the Production of $^{18}\text{F}[\text{F}2]$. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, *35* (2), 117–122. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(84\)90194-7](https://doi.org/10.1016/0020-708X(84)90194-7).
- (25) Pretze, M.; Wängler, C.; Wängler, B. 6- ^{18}F Fluoro-L-DOPA: A Well-Established Neurotracer with Expanding Application Spectrum and Strongly Improved Radiosyntheses. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/674063>.
- (26) Arlicot, N.; Vercoullie, J.; Ribeiro, M.-J.; Tauber, C.; Venel, Y.; Baulieu, J.-L.; Maia, S.; Corcia, P.; Stabin, M. G.; Reynolds, A.; Kassiou, M.; Guilloteau, D. Initial Evaluation in Healthy Humans of ^{18}F DPA-714, a Potential PET Biomarker for Neuroinflammation. *Nuclear Medicine and Biology* **2012**, *39* (4), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.10.012>.
- (27) Zischler, J.; Kolks, N.; Modemann, D.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. Alcohol-Enhanced Cu-Mediated Radiofluorination. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (14), 3251–3256. <https://doi.org/10.1002/chem.201604633>.
- (28) Research, C. for D. E. and. FDA Approves Encorafenib and Binimetinib in Combination for Unresectable or Metastatic Melanoma with BRAF Mutations. *FDA* **2018**.
- (29) Laubenheimer, Aug. Ueber Orthodinitroverbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1876**, *9* (2), 1826–1829. <https://doi.org/10.1002/cber.187600902236>.
- (30) Jackson, C. L.; Gazzolo, F. H. On Certain Colored Substances Derived from Nitro Compounds. Third Paper. *Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences* **1900**, *35* (14), 263–281. <https://doi.org/10.2307/25129930>.
- (31) Crampton, M. R.; Gold, V. Reactions of Aromatic Nitro-Compounds in Alkaline Media. Part X. The Relationship between Hydrogen Exchange and Colour Formation in m-Dinitrobenzene and Related Compounds. *J. Chem. Soc. B* **1966**, No. 0, 498–503. <https://doi.org/10.1039/J29660000498>.
- (32) Destro, R.; Gramaccioli, C. M.; Simonetta, M. The Crystal and Molecular Structure of the Complexes of 2,4,6-Trinitrophenetole with Caesium or Potassium Ethoxide (Meisenheimer Salts). *Acta Cryst B* **1968**, *24* (10), 1369–1386. <https://doi.org/10.1107/S0567740868004322>.
- (33) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **1951**, *49* (2), 273–412. <https://doi.org/10.1021/cr60153a002>.
- (34) Hughes, E. D.; Ingold, C. K. The Mechanism and Kinetics of Elimination Reactions. *Trans. Faraday Soc.* **1941**, *37* (0), 657–685. <https://doi.org/10.1039/TF9413700657>.
- (35) Bunnett, J. F.; Garbisch, E. W.; Pruitt, K. M. The “Element Effect” as a Criterion of Mechanism in Activated Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions^{1,2}. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (2), 385–391. <https://doi.org/10.1021/ja01559a040>.
- (36) Cacace, F.; Speranza, M.; Wolf, A. P.; Macgregor, R. R. Nucleophilic Aromatic Substitution; Kinetics of Fluorine-18 Substitution Reactions in Polyfluorobenzenes. Isotopic Exchange between $^{18}\text{F}^-$ and Polyfluorobenzenes in Dimethylsulfoxide. A Kinetic Study. *Journal of Fluorine Chemistry* **1982**, *21* (2), 145–158. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)81238-5](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)81238-5).
- (37) Berridge, M. S.; Crouzel, C.; Comar, D. Aromatic Fluorination with N.C.A. F-18 Fluoride: A Comparative Study. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1985**, *22* (7), 687–694. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580220708>.
- (38) Farrokhzad, S.; Diksic, M. The Syntheses of No-Carrier-Added and Carrier-Added ^{18}F -Labelled Haloperidol. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1985**, *22* (7), 721–733. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580220713>.
- (39) Wagner, F. M.; Ermert, J.; Coenen, H. H. Three-Step, “One-Pot” Radiosynthesis of 6-Fluoro-3,4-Dihydroxy-l-Phenylalanine by Isotopic Exchange. *J Nucl Med* **2009**, *50* (10), 1724–1729. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.063297>.
- (40) Sharninghausen, L. S.; Brooks, A. F.; Winton, W. P.; Makaravage, K. J.; Scott, P. J. H.; Sanford, M. S. NHC-Copper Mediated Ligand-Directed Radiofluorination of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c02637>.
- (41) Mu, X.; Zhang, H.; Chen, P.; Liu, G. Copper-Catalyzed Fluorination of 2-Pyridyl Aryl Bromides. *Chem. Sci.* **2013**, *5* (1), 275–280. <https://doi.org/10.1039/C3SC51876K>.
- (42) Attinà, M.; Cacace, F.; Wolf, A. P. Labeled Aryl Fluorides from the Nucleophilic Displacement of Activated Nitro Groups by $^{18}\text{F}^-$. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1983**, *20* (4), 501–514. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580200408>.

- (43) Thal, D. R.; Beach, T. G.; Zanjette, M.; Heurling, K.; Chakrabarty, A.; Ismail, A.; Smith, A. P. L.; Buckley, C. [18F]Flutemetamol Amyloid Positron Emission Tomography in Preclinical and Symptomatic Alzheimer's Disease: Specific Detection of Advanced Phases of Amyloid- β Pathology. *Alzheimer's & Dementia* **2015**, *11* (8), 975–985. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.018>.
- (44) Quednow, B. B.; Treyer, V.; Hasler, F.; Dörig, N.; Wyss, M. T.; Burger, C.; Rentsch, K. M.; Westera, G.; Schubiger, P. A.; Buck, A.; Vollenweider, F. X. Assessment of Serotonin Release Capacity in the Human Brain Using Dexfenfluramine Challenge and [18F]Altanserin Positron Emission Tomography. *NeuroImage* **2012**, *59* (4), 3922–3932. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.045>.
- (45) Guillouet, S.; Patin, D.; Tirel, O.; Delamare, J.; Gourand, F.; Deloye, J. B.; Leporrier, M.; Barré, L. Fully Automated Radiosynthesis of 2-[18F]Fludarabine for PET Imaging of Low-Grade Lymphoma. *Mol Imaging Biol* **2014**, *16* (1), 28–35. <https://doi.org/10.1007/s11307-013-0657-4>.
- (46) Massaweh, G.; Schirmacher, E.; la Fougere, C.; Kovacevic, M.; Wängler, C.; Jolly, D.; Gravel, P.; Reader, A. J.; Thiel, A.; Schirmacher, R. Improved Work-up Procedure for the Production of [18F]Flumazenil and First Results of Its Use with a High-Resolution Research Tomograph in Human Stroke. *Nuclear Medicine and Biology* **2009**, *36* (7), 721–727. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.05.008>.
- (47) Kilbourn, M. R.; Welch, M. J.; Dence, C. S.; Tewson, T. J.; Saji, H.; Maeda, M. Carrier-Added and No-Carrier-Added Syntheses of [18F]Spiroperidol and [18F]Haloperidol. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, *35* (7), 591–598. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(84\)90101-7](https://doi.org/10.1016/0020-708X(84)90101-7).
- (48) Cole, E. L.; Stewart, M. N.; Littich, R.; Scott, R. H. and P. J. H. Radiosyntheses using Fluorine-18: The Art and Science of Late Stage Fluorination <http://www.eurekaselect.com/120141/article> (accessed Apr 1, 2020).
- (49) Haka, M. S.; Kilbourn, M. R.; Watkins, G. L.; Toorongian, S. A. Aryltrimethylammonium Trifluoromethanesulfonates as Precursors to Aryl [18F]Fluorides: Improved Synthesis of [18F]GBR-13119. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1989**, *27* (7), 823–833. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580270711>.
- (50) GESTIS Substance database [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/490961.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/490961.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0) (accessed Apr 14, 2020).
- (51) Tang, G.; Zeng, W.; Yu, M.; Kabalka, G. Facile Synthesis of N-Succinimidyl 4-[18F]Fluorobenzoate ([18F]SFB) for Protein Labeling. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2008**, *51* (1), 68–71. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1481>.
- (52) Kiesewetter, D. O.; Jacobson, O.; Lang, L.; Chen, X. Automated Radiochemical Synthesis of [18F]FBEM: A Thiol Reactive Synthon for Radiofluorination of Peptides and Proteins. *Appl Radiat Isot* **2011**, *69* (2), 410–414. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.09.023>.
- (53) Hu, B.; Vävere, A. L.; Neumann, K. D.; Shulkin, B. L.; DiMugno, S. G.; Snyder, S. E. A Practical, Automated Synthesis of Meta-[18F]Fluorobenzylguanidine for Clinical Use. *ACS Chem Neurosci* **2015**, *6* (11), 1870–1879. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00202>.
- (54) Libert, L. C.; Franci, X.; Plenevaux, A. R.; Ooi, T.; Maruoka, K.; Luxen, A. J.; Lemaire, C. F. Production at the Curie Level of No-Carrier-Added 6-18F-Fluoro-L-Dopa. *J Nucl Med* **2013**, *54* (7), 1154–1161. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112284>.
- (55) Bolto, B. A.; Miller, J. The SN Mechanism in Aromatic Compounds. XVII. Cationic Replaced Groups in Aromatic SN Reactions. *Aust. J. Chem.* **1956**, *9* (1), 74–82. <https://doi.org/10.1071/ch9560074>.
- (56) Bartoli, G.; Todesco, P. E. Nucleophilic Substitution. Linear Free Energy Relations between Reactivity and Physical Properties of Leaving Groups and Substrates. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10* (4), 125–132. <https://doi.org/10.1021/ar50112a004>.
- (57) Maeda, M.; Fukumura, T.; Kojima, M. Dimethylsulfonium Salts as Substrates in Aromatic Nucleophilic Substitution with Fluoride Ions. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1985**, *33* (3), 1301–1304. <https://doi.org/10.1248/cpb.33.1301>.
- (58) Angelini, G.; Speranza, M.; Wolf, A. P.; Shiue, C.-Y. Nucleophilic Aromatic Substitution of Activated Cationic Groups by 18F-Labeled Fluoride. A Useful Route to No-Carrier-Added (NCA) 18F-Labeled Aryl Fluorides. *Journal of Fluorine Chemistry* **1985**, *27* (2), 177–191. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)84987-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)84987-8).
- (59) Kumar Narayanam, M.; Ma, G.; Champagne, P. A.; Houk, K. N.; Murphy, J. M. Synthesis of [18F]Fluoroarenes via Nucleophilic Radiofluorination of N-Arylsydnone. *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, *56* (42), 13006–13010. <https://doi.org/10.1002/anie.201707274>.

- (60) Narayanam, M. K.; Ma, G.; Champagne, P. A.; Houk, K. N.; Murphy, J. M. Nucleophilic 18F-Fluorination of Anilines via N-Arylsydnone Intermediates. *Synlett* **2018**, *29* (09), 1131–1135. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591948>.
- (61) Gao, Z.; Lim, Y. H.; Tredwell, M.; Li, L.; Verhoog, S.; Hopkinson, M.; Kaluza, W.; Collier, T. L.; Passchier, J.; Huiban, M.; Gouverneur, V. Metal-Free Oxidative Fluorination of Phenols with [18F]Fluoride. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (27), 6733–6737. <https://doi.org/10.1002/anie.201201502>.
- (62) Bienvenu, A.; Barthelemy, A.; Boichut, S.; Marquet, B.; Billard, T.; Langlois, B. R. Synthesis of 4-Fluorophenols from 4-*Tert*-Butylphenols and Fluoride Sources Under Oxidative Conditions. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67* (10), 1467–1478. <https://doi.org/10.1135/cccc20021467>.
- (63) Gouverneur, V.; Li, L.; Lim, Y.-H.; Huiban, M. Fluorine Radiolabelling Process. WO2012004567 (A2).
- (64) Buckingham, F.; Calderwood, S.; Checa, B.; Keller, T.; Tredwell, M.; Collier, T. L.; Newington, I. M.; Bhalla, R.; Glaser, M.; Gouverneur, V. Oxidative Fluorination of N-Arylsulfonamides. *Journal of Fluorine Chemistry* **2015**, *180*, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.07.030>.
- (65) Meyer, V.; Ambühl, G. Zur Kenntniss Der Gemischten Azoverbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1875**, *8* (2), 1073–1078. <https://doi.org/10.1002/cber.18750080256>.
- (66) Balz, G.; Schiemann, G. Über Aromatische Fluorverbindungen, I.: Ein Neues Verfahren Zu Ihrer Darstellung. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, *60* (5), 1186–1190. <https://doi.org/10.1002/cber.19270600539>.
- (67) Nozaki, T.; Tanaka, Y. The Preparation of F18-Labelled Aryl Fluorides. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1967**, *18* (2), 111–119. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(67\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0020-708X(67)90040-3).
- (68) Waters, W. A. 50. Decomposition Reactions of the Aromatic Diazo-Compounds. Part X. Mechanism of the Sandmeyer Reaction. *J. Chem. Soc.* **1942**, No. 0, 266–270. <https://doi.org/10.1039/JR9420000266>.
- (69) DeTar, D. F.; Sagmanli, S. V. The Mechanism of the Cyclization Reaction in the Decomposition of Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (2), 965–969. <https://doi.org/10.1021/ja01158a083>.
- (70) Hale, W. J.; Britton, E. C. Development of Synthetic Phenol from Benzene Halides ¹. *Ind. Eng. Chem.* **1928**, *20* (2), 114–124. <https://doi.org/10.1021/ie50218a006>.
- (71) Moelwyn-Hughes, E. A.; Johnson, P. The Kinetics of the Decomposition of Benzene Diazonium Chloride in Water. *Trans. Faraday Soc.* **1940**, *36* (0), 948–956. <https://doi.org/10.1039/TF9403600948>.
- (72) Crossley, M. L.; Kienle, R. H.; Benbrook, C. H. Chemical Constitution and Reactivity. I. Phenyl-diazonium Chloride and Its Mono Substituted Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62* (6), 1400–1404. <https://doi.org/10.1021/ja01863a019>.
- (73) Wallach, O. Ueber Das Verhalten Einiger Diazo- Und Diazoamidoverbindungen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1886**, *235* (3), 233–255. <https://doi.org/10.1002/jlac.18862350302>.
- (74) Hoyte, R. M. Organic Radiopharmaceuticals Labeled with Short-Lived Nuclides. III. 18F-Labeled Phenylalanines. *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* **8**.
- (75) Kook, C. S.; Reed, M. F.; Digenis, G. A. Preparation of Fluorine-18-Labeled Haloperidol. *J. Med. Chem.* **1975**, *18* (5), 533–535. <https://doi.org/10.1021/jm00239a023>.
- (76) Firnau, G.; Nahmias, C.; Garnett, S. The Preparation of [18F]5-Fluoro-DOPA with Reactor-Produced Fluorine-18. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1973**, *24* (3), 182–184. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(73\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0020-708X(73)90008-2).
- (77) Knöchel, A.; Zwernemann, O. Development of a No-Carrier-Added Method for 18F-Labeling of Aromatic Compounds by Fluorodediazotation. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1996**, *38* (4), 325–336. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1344\(199604\)38:4<325::AID-JLCR843>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1344(199604)38:4<325::AID-JLCR843>3.0.CO;2-9).
- (78) Tewson, T. J.; Welch, M. J. Preparation of Fluorine-18 Aryl Fluorides: Piperidyl Triazenes as a Source of Diazonium Salts. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 24, 1149–1150. <https://doi.org/10.1039/C39790001149>.
- (79) Rosenfeld, M. N.; Widdowson, D. A. A Mild and Efficient Method of Aromatic Fluorination. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 20, 914–916. <https://doi.org/10.1039/C39790000914>.
- (80) Handel, H.; Pasquini, M. A.; Pierre, J. L. Effets de cryptands et activation de bases—VIII11Partie précédente Réf. 1.: Réduction des halogénures de phényle par l'hydrure de potassium. *Tetrahedron* **1980**, *36* (22), 3205–3208. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)80166-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)80166-9).
- (81) Neumann, C. N.; Hooker, J. M.; Ritter, T. Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution with 19F- and 18F-. *Nature* **2016**, *534* (7607), 369–373. <https://doi.org/10.1038/nature17667>.

- (82) Beyzavi, M. H.; Mandal, D.; Strebl, M. G.; Neumann, C. N.; D'Amato, E. M.; Chen, J.; Hooker, J. M.; Ritter, T. ¹⁸F-Deoxyfluorination of Phenols via Ru π -Complexes. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (9), 944–948. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00195>.
- (83) Rickmeier, J.; Ritter, T. Site-Specific Deoxyfluorination of Small Peptides with [¹⁸F]Fluoride. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (43), 14207–14211. <https://doi.org/10.1002/anie.201807983>.
- (84) Der Puy, M. V. Conversion of Diaryliodonium Salts to Aryl Fluorides. *Journal of Fluorine Chemistry* **1982**, *21* (3), 385–392. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)81524-9](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)81524-9).
- (85) Pike, V. W.; Aigbirhio, F. I. Reactions of Cyclotron-Produced [¹⁸F]Fluoride with Diaryliodonium Salts—a Novel Single-Step Route to No-Carrier-Added [¹⁸F]Fluoroarenes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, No. 21, 2215–2216. <https://doi.org/10.1039/C39950002215>.
- (86) Lee, Y.-S.; Chun, J.-H.; Hodošček, M.; Pike, V. W. Crystal Structures of Diaryliodonium Fluorides and Their Implications for Fluorination Mechanisms. *Chemistry* **2017**, *23* (18), 4353–4363. <https://doi.org/10.1002/chem.201604803>.
- (87) Lucas, H. J.; Kennedy, E. R.; Wilmot, C. A. The Decomposition of Di-Ortho-Tolyliodonium Iodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58* (1), 157–160. <https://doi.org/10.1021/ja01292a045>.
- (88) Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. Fast and High-Yield Microreactor Syntheses of Ortho-Substituted [¹⁸F]Fluoroarenes from Reactions of [¹⁸F]Fluoride Ion with Diaryliodonium Salts. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3332–3338. <https://doi.org/10.1021/jo100361d>.
- (89) Moon, B. S.; Kil, H. S.; Park, J. H.; Kim, J. S.; Park, J.; Chi, D. Y.; Lee, B. C.; Kim, S. E. Facile Aromatic Radiofluorination of [¹⁸F]Flumazenil from Diaryliodonium Salts with Evaluation of Their Stability and Selectivity. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (24), 8346–8355. <https://doi.org/10.1039/C1OB06277H>.
- (90) Kwon, Y.-D.; Son, J.; Chun, J.-H. Chemoselective Radiosyntheses of Electron-Rich [¹⁸F]Fluoroarenes from Aryl(2,4,6-Trimethoxyphenyl)Iodonium Tosylates. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3678–3686. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00019>.
- (91) Carroll, M. A.; Jones, C.; Tang, S.-L. Fluorination of 2-Thienyliodonium Salts. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2007**, *50* (5–6), 450–451. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1189>.
- (92) 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>.
- (93) Maisonia-Besset, A.; Serre, A.; Ouadi, A.; Schmitt, S.; Canitrot, D.; Léal, F.; Miot-Noirault, E.; Brasse, D.; Marchand, P.; Chezal, J.-M. Base/Cryptand/Metal-Free Automated Nucleophilic Radiofluorination of [¹⁸F]FDOPA from Iodonium Salts: Importance of Hydrogen Carbonate Counterion. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, *2018* (48), 7058–7065. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801608>.
- (94) Ichiishi, N.; Canty, A. J.; Yates, B. F.; Sanford, M. S. Cu-Catalyzed Fluorination of Diaryliodonium Salts with KF. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5134–5137. <https://doi.org/10.1021/ol4025716>.
- (95) Canty, A. J.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F. Mechanism of Pd-Catalyzed Ar–Ar Bond Formation Involving Ligand-Directed C–H Arylation and Diaryliodonium Oxidants: Computational Studies of Orthopalladation at Binuclear Pd(II) Centers, Oxidation To Form Binuclear Palladium(III) Species, and Ar–Ar Reductive Coupling. *Organometallics* **2013**, *32* (2), 544–555. <https://doi.org/10.1021/om301013w>.
- (96) Chen, B.; Hou, X.-L.; Li, Y.-X.; Wu, Y.-D. Mechanistic Understanding of the Unexpected Meta Selectivity in Copper-Catalyzed Anilide C–H Bond Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (20), 7668–7671. <https://doi.org/10.1021/ja201425e>.
- (97) Ichiishi, N.; Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Rodnick, M. E.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. Copper-Catalyzed [¹⁸F]Fluorination of (Mesityl)(Aryl)Iodonium Salts. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3224–3227. <https://doi.org/10.1021/ol501243g>.
- (98) Satyamurthy, N.; Barrio, J. No-Carrier-Added Nucleophilic [¹⁸F] Fluorination of Aromatic Compounds, October 14, 2010.
- (99) Cardinale, J.; Ermert, J.; Humpert, S.; Coenen, H. H. Iodonium Ylides for One-Step, No-Carrier-Added Radiofluorination of Electron Rich Arenes, Exemplified with 4-((¹⁸F)Fluorophenoxy)-Phenylmethyl)Piperidine NET and SERT Ligands. *RSC Adv.* **2014**, *4* (33), 17293–17299. <https://doi.org/10.1039/C4RA00674G>.
- (100) Rotstein, B. H.; Stephenson, N. A.; Vasdev, N.; Liang, S. H. Spirocyclic Hypervalent Iodine(III)-Mediated Radiofluorination of Non-Activated and Hindered Aromatics. *Nat Commun* **2014**, *5* (1), 4365. <https://doi.org/10.1038/ncomms5365>.

- (101) Rotstein, B. H.; Wang, L.; Liu, R. Y.; Patteson, J.; Kwan, E. E.; Vasdev, N.; Liang, S. H. Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (7), 4407–4417. <https://doi.org/10.1039/C6SC00197A>.
- (102) Jakobsson, J. E.; Grønnevik, G.; Riss, P. J. Organocatalyst-Assisted Ar–18F Bond Formation: A Universal Procedure for Direct Aromatic Radiofluorination. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (96), 12906–12909. <https://doi.org/10.1039/C7CC07211B>.
- (103) Mu, L.; Fischer, C. R.; Holland, J. P.; Beaud, J.; Schubiger, P. A.; Schibli, R.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Dinkelborg, L. M.; Lehmann, L. 18F-Radiolabeling of Aromatic Compounds Using Triarylsulfonium Salts. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012* (5), 889–892. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101730>.
- (104) Richarz, R.; Krapf, P.; Zarrad, F.; Urusova, E. A.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D. Neither Azeotropic Drying, nor Base nor Other Additives: A Minimalist Approach to 18F-Labeling. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (40), 8094–8099. <https://doi.org/10.1039/C4OB01336K>.
- (105) Way, J. D.; Wuest, F. Automated Radiosynthesis of No-Carrier-Added 4-[18F]Fluoriodobenzene: A Versatile Building Block in 18F Radiochemistry. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2014**, *57* (2), 104–109. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3137>.
- (106) Yagi, Y.; Kimura, H.; Arimitsu, K.; Ono, M.; Maeda, K.; Kusuhara, H.; Kajimoto, T.; Sugiyama, Y.; Saji, H. The Synthesis of [18F]Pitavastatin as a Tracer for HOATP Using the Suzuki Coupling. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (4), 1113–1121. <https://doi.org/10.1039/C4OB01953A>.
- (107) Sander, K.; Gendron, T.; Yiannaki, E.; Cybulska, K.; Kalber, T. L.; Lythgoe, M. F.; Årstad, E. Sulfonium Salts as Leaving Groups for Aromatic Labelling of Drug-like Small Molecules with Fluorine-18. *Sci Rep* **2015**, *5* (1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/srep09941>.
- (108) Sander, K.; Galante, E.; Gendron, T.; Yiannaki, E.; Patel, N.; Kalber, T. L.; Badar, A.; Robson, M.; Johnson, S. P.; Bauer, F.; Mairinger, S.; Stanek, J.; Wanek, T.; Kuntner, C.; Kottke, T.; Weizel, L.; Dickens, D.; Erlandsson, K.; Hutton, B. F.; Lythgoe, M. F.; Stark, H.; Langer, O.; Koepf, M.; Årstad, E. Development of Fluorine-18 Labeled Metabolically Activated Tracers for Imaging of Drug Efflux Transporters with Positron Emission Tomography. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (15), 6058–6080. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00652>.
- (109) Gendron, T.; Sander, K.; Cybulska, K.; Benhamou, L.; Sin, P. K. B.; Khan, A.; Wood, M.; Porter, M. J.; Årstad, E. Ring-Closing Synthesis of Dibenzothiophene Sulfonium Salts and Their Use as Leaving Groups for Aromatic ¹⁸F-Fluorination. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (35), 11125–11132. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b06730>.
- (110) Chun, J.-H.; Morse, C.; Chin, F.; Pike, V. No-Carrier-Added [18F]Fluoroarenes from the Radiofluorination of Diaryl Sulfoxides. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2013**, *49*. <https://doi.org/10.1039/c3cc37795d>.
- (111) Kwan, E. E.; Zeng, Y.; Besser, H. A.; Jacobsen, E. N. Concerted Nucleophilic Aromatic Substitutions. *Nature Chem* **2018**, *10* (9), 917–923. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0079-7>.
- (112) Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J. H.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S.; Murphy, J. A. Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (46), 16368–16388. <https://doi.org/10.1002/anie.201902216>.
- (113) Ussing, B. R.; Singleton, D. A. Isotope Effects, Dynamics, and the Mechanism of Solvolysis of Aryldiazonium Cations in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (9), 2888–2899. <https://doi.org/10.1021/ja043918p>.
- (114) Lee, E.; Kamlet, A. S.; Powers, D. C.; Neumann, C. N.; Boursalian, G. B.; Furuya, T.; Choi, D. C.; Hooker, J. M.; Ritter, T. A Fluoride-Derived Electrophilic Late-Stage Fluorination Reagent for PET Imaging. *Science* **2011**, *334* (6056), 639–642. <https://doi.org/10.1126/science.1212625>.
- (115) Furuya, T.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Strom, A. E.; Tang, P.; Goddard, W. A.; Ritter, T. Mechanism of C–F Reductive Elimination from Palladium(IV) Fluorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (11), 3793–3807. <https://doi.org/10.1021/ja909371t>.
- (116) Lee, E.; Hooker, J. M.; Ritter, T. Nickel-Mediated Oxidative Fluorination for PET with Aqueous [18F] Fluoride <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ja3084797> (accessed Apr 15, 2020). <https://doi.org/10.1021/ja3084797>.
- (117) Zlatopolskiy, B. D.; Zischler, J.; Urusova, E. A.; Endepols, H.; Kordys, E.; Frauendorf, H.; Mottaghy, F. M.; Neumaier, B. A Practical One-Pot Synthesis of Positron Emission Tomography (PET) Tracers via Nickel-Mediated Radiofluorination. *ChemistryOpen* **2015**, *4* (4), 457–462. <https://doi.org/10.1002/open.201500056>.
- (118) Schimmler, S. D.; Froese, R. D. J.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. Reactions of Arylsulfonate Electrophiles with NMe₄F: Mechanistic Insight, Reactivity, and Scope. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (18), 11178–11190. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01762>.

- (119) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic Conversion of Aryl Triflates to Aryl Fluorides. *Science* **2009**, *325* (5948), 1661–1664. <https://doi.org/10.1126/science.1178239>.
- (120) Cardinale, J.; Ermert, J.; Kügler, F.; Helfer, A.; Brandt, M. R.; Coenen, H. H. Carrier-Effect on Palladium-Catalyzed, Nucleophilic ¹⁸F-Fluorination of Aryl Triflates. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2012**, *55* (12), 450–453. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2973>.
- (121) Milner, P. J.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. Studying Regioisomer Formation in the Pd-Catalyzed Fluorination of Aryl Triflates by Deuterium Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (44), 15757–15766. <https://doi.org/10.1021/ja509144r>.
- (122) Sergeev, M. E.; Morgia, F.; Lazari, M.; Wang, C.; van Dam, R. M. Titania-Catalyzed Radiofluorination of Tosylated Precursors in Highly Aqueous Medium. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5686–5694. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02659>.
- (123) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2937–2940. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00502-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00502-4).
- (124) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2933–2936. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6).
- (125) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. New Aryl/Heteroaryl C–N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (19), 2941–2944. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00504-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8).
- (126) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. Copper-Promoted/Catalyzed C–N and C–O Bond Cross-Coupling with Vinylboronic Acid and Its Utilities. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (26), 4927–4931. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01037-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01037-2).
- (127) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. Copper Promoted C–N and C–O Bond Cross-Coupling with Phenyl and Pyridylboronates. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (19), 3863–3865. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00739-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00739-1).
- (128) Casitas, A.; Canta, M.; Solà, M.; Costas, M.; Ribas, X. Nucleophilic Aryl Fluorination and Aryl Halide Exchange Mediated by a CuI/CuIII Catalytic Cycle. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (48), 19386–19392. <https://doi.org/10.1021/ja2058567>.
- (129) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. Copper-Mediated Fluorination of Aryl Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (26), 10795–10798. <https://doi.org/10.1021/ja304410x>.
- (130) Furuya, T.; Ritter, T. Fluorination of Boronic Acids Mediated by Silver(I) Triflate. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2860–2863. <https://doi.org/10.1021/ol901113t>.
- (131) Ye, Y.; Sanford, M. S. Mild Copper-Mediated Fluorination of Aryl Stannanes and Aryl Trifluoroborates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (12), 4648–4651. <https://doi.org/10.1021/ja400300g>.
- (132) Ye, Y.; Schimmler, S. D.; Hanley, P. S.; Sanford, M. S. Cu(OTf)₂-Mediated Fluorination of Aryltrifluoroborates with Potassium Fluoride. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (44), 16292–16295. <https://doi.org/10.1021/ja408607r>.
- (133) 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. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (30), 7751–7755. <https://doi.org/10.1002/anie.201404436>.
- (134) Mossine, A. V.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Miller, J. M.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. Synthesis of [¹⁸F]Arenes via the Copper-Mediated [¹⁸F]Fluorination of Boronic Acids. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5780–5783. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02875>.
- (135) Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V. Derisking the Cu-Mediated ¹⁸F-Fluorination of Heterocyclic Positron Emission Tomography Radioligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (24), 8267–8276. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b03131>.
- (136) West, M. J.; Fyfe, J. W. B.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. Mechanistic Development and Recent Applications of the Chan–Lam Amination. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (24), 12491–12523. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00491>.
- (137) Blevins, D. W.; Kabalka, G. W.; Osborne, D. R.; Akula, M. R. Effect of Added Cu(OTf)₂ on the Cu(OTf)₂(Py)₄-Mediated Radiofluorination of Benzoyl and Phthaloylglycinates. *Natural Science* **2018**, *10* (3), 125–133. <https://doi.org/10.4236/ns.2018.103013>.
- (138) Antuganov, D.; Zykov, M.; Timofeeva, K.; Antuganova, Y.; Orlovskaya, V.; Krasikova, R. Effect of Pyridine Addition on the Efficiency of Copper-Mediated Radiofluorination of Aryl Pinacol Boronates. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (26), 7909–7912. <https://doi.org/10.1002/slct.201701628>.

- (139) Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. One-Pot Synthesis of High Molar Activity 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by Cu-Mediated Fluorination of a BPin Precursor. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (38), 8701–8705. <https://doi.org/10.1039/C9OB01758E>.
- (140) Mossine, A. V.; Tanzey, S. S.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Ichiishi, N.; Miller, J. M.; Henderson, B. D.; Erhard, T.; Bruetting, C.; Skaddan, M. B.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. Synthesis of High-Molar-Activity [¹⁸F]6-Fluoro-1-DOPA Suitable for Human Use via Cu-Mediated Fluorination of a BPin Precursor. *Nat Protoc* **2020**, *15* (5), 1742–1759. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0305-9>.
- (141) Dolle, F.; Demphel, S.; Hinnen, F.; Fournier, D.; Vaufrey, F.; Crouzel, C. 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by Radiofluorodestannylation: A Short and Simple Synthesis of a New Labelling Precursor. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1998**, *41* (2), 105–114. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1344\(199802\)41:2<105::AID-JLCR65>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1344(199802)41:2<105::AID-JLCR65>3.0.CO;2-H).
- (142) Gamache, R. F.; Waldmann, C.; Murphy, J. M. Copper-Mediated Oxidative Fluorination of Aryl Stannanes with Fluoride. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4522–4525. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02125>.
- (143) Makaravage, K. J.; Brooks, A. F.; Mossine, A. V.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. Copper-Mediated Radiofluorination of Arylstannanes with [¹⁸F]KF. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5440–5443. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02911>.
- (144) Zarrad, F.; Zlatopolskiy, B. D.; Krapf, P.; Zischler, J.; Neumaier, B. A Practical Method for the Preparation of ¹⁸F-Labeled Aromatic Amino Acids from Nucleophilic [¹⁸F]Fluoride and Stannyl Precursors for Electrophilic Radiohalogenation. *Molecules* **2017**, *22* (12), 2231. <https://doi.org/10.3390/molecules22122231>.
- (145) Bhalla, R.; Darby, C.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Reid, G.; Sanderson, G.; Zhang, W. Triaza-Macrocyclic Complexes of Aluminium, Gallium and Indium Halides: Fast ¹⁸F and ¹⁹F Incorporation via Halide Exchange under Mild Conditions in Aqueous Solution. *Chem. Sci.* **2013**, *5* (1), 381–391. <https://doi.org/10.1039/C3SC52104D>.
- (146) Blower, P. J.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Monzittu, F. M.; Mules, T. O.; Reid, G.; Subhan, M. N. Exploring Transition Metal Fluoride Chelates – Synthesis, Properties and Prospects towards Potential PET Probes. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (20), 6767–6776. <https://doi.org/10.1039/C8DT03696A>.
- (147) Winfield, J. M. Radiotracers in Fluorine Chemistry. Part 1V.1 Fluorine-¹⁸F Exchange between Labeled Alkylfluorosilanes and Fluorides, or Fluoride Methoxides, of Tungsten(vi), Molybdenum(vi), Tellurium(vi), and Iodine(v) f. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, *4*.
- (148) Bernard-Gauthier, V.; Wängler, C.; Schirmacher, E.; Kostikov, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Schirmacher, R. ¹⁸F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals. *BioMed Research International* **2014**, *2014*, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2014/454503>.
- (149) Rosenthal, M. S.; Bosch, A. L.; Nickles, R. J.; Gatley, S. J. Synthesis and Some Characteristics of No-Carrier Added [¹⁸F]Fluorotrimethylsilane. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1985**, *36* (4), 318–319. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(85\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0020-708X(85)90094-8).
- (150) Schirmacher, R.; Bradtmöller, G.; Schirmacher, E.; Thews, O.; Tillmanns, J.; Siessmeier, T.; Buchholz, H. G.; Bartenstein, P.; Wängler, B.; Niemeyer, C. M.; Jurkschat, K. ¹⁸F-Labeling of Peptides by Means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (36), 6047–6050. <https://doi.org/10.1002/anie.200600795>.
- (151) Lindner, S.; Michler, C.; Leidner, S.; Rensch, C.; Wängler, C.; Schirmacher, R.; Bartenstein, P.; Wängler, B. Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25* (4), 738–749. <https://doi.org/10.1021/bc400588e>.
- (152) Balentova, E.; Collet, C.; Lamandé-Langle, S.; Chrétien, F.; Thonon, D.; Aerts, J.; Lemaire, C.; Luxen, A.; Chapleur, Y. Synthesis and Hydrolytic Stability of Novel 3-[¹⁸F]Fluoroethoxybis(1-Methylethyl)Silyl]Propanamine-Based Prosthetic Groups. *Journal of Fluorine Chemistry* **2011**, *132* (4), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.01.011>.
- (153) Höhne, A.; Mu, L.; Honer, M.; Schubiger, P. A.; Ametamey, S. M.; Graham, K.; Stellfeld, T.; Borkowski, S.; Berndorff, D.; Klar, U.; Voigtmann, U.; Cyr, J. E.; Friebe, M.; Dinkelborg, L.; Srinivasan, A. Synthesis, ¹⁸F-Labeling, and in Vitro and in Vivo Studies of Bombesin Peptides Modified with Silicon-Based Building Blocks. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19* (9), 1871–1879. <https://doi.org/10.1021/bc800157h>.

- (154) Ericsson, Y. Skeletal Uptake of Simultaneously Ingested Fluoride and Calcium in the Rat. *Calc. Tiss Res.* **1969**, *3* (1), 340–347. <https://doi.org/10.1007/BF02058676>.
- (155) Studenov, A. R.; Adam, M. J.; Wilson, J. S.; Ruth, T. J. New Radiolabelling Chemistry: Synthesis of Phosphorus-[18F]Fluorine Compounds. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2005**, *48* (7), 497–500. <https://doi.org/10.1002/jlcr.946>.
- (156) Vabre, B.; Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wang, H.; Li, Z.; Gabbai, F. P. Radiofluorination of a NHC–PF₅ Adduct: Toward New Probes for 18F PET Imaging. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (62), 8657–8659. <https://doi.org/10.1039/C7CC04402J>.
- (157) Hong, H.; Zhang, L.; Xie, F.; Zhuang, R.; Jiang, D.; Liu, H.; Li, J.; Yang, H.; Zhang, X.; Nie, L.; Li, Z. Rapid One-Step 18 F-Radiolabeling of Biomolecules in Aqueous Media by Organophosphine Fluoride Acceptors. *Nature Communications* **2019**, *10* (1), 989. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08953-0>.
- (158) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. A Novel Method of 18F Radiolabeling for PET. *J Nucl Med* **2009**, *50* (6), 991–998. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060418>.
- (159) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M. Radiofluorination Using Aluminum-Fluoride (Al18F). *EJNMMI Res* **2013**, *3* (1), 36. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-36>.
- (160) Bhalla, R.; Levason, W.; Luthra, S. K.; McRobbie, G.; Sanderson, G.; Reid, G. Radiofluorination of a Pre-Formed Gallium(III) Aza-Macrocyclic Complex: Towards Next-Generation Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agents. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (12), 4688–4694. <https://doi.org/10.1002/chem.201405812>.
- (161) Wade, C. R.; Broomsgrove, A. E. J.; Aldridge, S.; Gabbai, F. P. Fluoride Ion Complexation and Sensing Using Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (7), 3958–3984. <https://doi.org/10.1021/cr900401a>.
- (162) Hudnall, T. W.; Melaïmi, M.; Gabbai, F. P. Hybrid Lewis Acid/Hydrogen-Bond Donor Receptor for Fluoride. *Org. Lett.* **2006**, *8* (13), 2747–2749. <https://doi.org/10.1021/ol060791v>.
- (163) Zhao, H.; Gabbai, F. P. On the Synergy of Coulombic and Chelate Effects in Bidentate Diboranes: Synthesis and Anion Binding Properties of a Cationic 1,8-Diborylnaphthalene. *Organometallics* **2012**, *31* (6), 2327–2335. <https://doi.org/10.1021/om2012216>.
- (164) Lee, M. H.; Gabbai, F. P. Synthesis and Properties of a Cationic Bidentate Lewis Acid. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (20), 8132–8138. <https://doi.org/10.1021/ic700360a>.
- (165) Hoefelmeyer, J. D.; Solé, S.; Gabbai, F. P. Reactivity of the Dimesityl-1,8-Naphthalenediylborate Anion: Isolation of the Borataalkene Isomer and Synthesis of 1,8-Diborylnaphthalenes. *Dalton Trans.* **2004**, No. 8, 1254–1258. <https://doi.org/10.1039/B316505A>.
- (166) Solé, S.; Gabbai, F. P. A Bidentate Borane as Colorimetric Fluoride Ion Sensor. *Chem. Commun.* **2004**, No. 11, 1284–1285. <https://doi.org/10.1039/B403596H>.
- (167) Melaimi, M.; Gabbai, F. P. A Heteronuclear Bidentate Lewis Acid as a Phosphorescent Fluoride Sensor. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (27), 9680–9681. <https://doi.org/10.1021/ja053058s>.
- (168) Zhao, H.; Kim, Y.; Park, G.; Gabbai, F. P. Controlling the Fluorophilicity of Sulfonium Boranes via Chelation, Coulombic and Hydrophobic Effects. *Tetrahedron* **2019**, *75* (9), 1123–1129. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.035>.
- (169) Wade, C. R.; Zhao, H.; Gabbai, F. P. Stabilization of Zwitterionic Aryltrifluoroborates against Hydrolysis. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (34), 6380–6381. <https://doi.org/10.1039/C0CC02117B>.
- (170) Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. Ammonium Boranes for the Selective Complexation of Cyanide or Fluoride Ions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (39), 11978–11986. <https://doi.org/10.1021/ja073793z>.
- (171) Zhao, H.; Gabbai, F. P. Nucleophilic Fluorination Reactions Starting from Aqueous Fluoride Ion Solutions. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1444–1446. <https://doi.org/10.1021/ol200129q>.
- (172) Park, G.; Gabbai, F. P. Phosphonium Boranes for the Selective Transport of Fluoride Anions across Artificial Phospholipid Membranes. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (13), 5298–5302. <https://doi.org/10.1002/anie.201914958>.
- (173) Hudnall, T. W.; Chiu, C.-W.; Gabbai, F. P. Fluoride Ion Recognition by Chelating and Cationic Boranes. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (2), 388–397. <https://doi.org/10.1021/ar8001816>.
- (174) Ting, R.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Arylfluoroborates and Alkylfluorosilicates as Potential PET Imaging Agents: High-Yielding Aqueous Biomolecular 18F-Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (38), 13094–13095. <https://doi.org/10.1021/ja053293a>.
- (175) Liu, Z.; Pourghiasian, M.; Radtke, M. A.; Lau, J.; Pan, J.; Dias, G. M.; Yapp, D.; Lin, K.-S.; Bénard, F.; Perrin, D. M. An Organotrifluoroborate for Broadly Applicable One-Step 18F-Labeling.

- Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (44), 11876–11880. <https://doi.org/10.1002/anie.201406258>.
- (176) Liu, Z.; Pourghasian, M.; Bénard, F.; Pan, J.; Lin, K.-S.; Perrin, D. M. Preclinical Evaluation of a High-Affinity 18F-Trifluoroborate Octreotate Derivative for Somatostatin Receptor Imaging. *J Nucl Med* **2014**, *55* (9), 1499–1505. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.137836>.
- (177) Liu, Z.; Radtke, M. A.; Wong, M. Q.; Lin, K.-S.; Yapp, D. T.; Perrin, D. M. Dual Mode Fluorescent 18F-PET Tracers: Efficient Modular Synthesis of Rhodamine-[CRGD]2-[18F]-Organotrifluoroborate, Rapid, and High Yielding One-Step 18F-Labeling at High Specific Activity, and Correlated in Vivo PET Imaging and Ex Vivo Fluorescence. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25* (11), 1951–1962. <https://doi.org/10.1021/bc5003357>.
- (178) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Liu, S.; Wu, Z.; Yuan, H.; Conti, P. S.; Li, Z.; Gabbai, F. P. Synthesis and in Vivo Stability Studies of [18F]-Zwitterionic Phosphonium Aryltrifluoroborate/Indomethacin Conjugates. *RSC Adv.* **2016**, *6* (28), 23126–23133. <https://doi.org/10.1039/C5RA26323A>.
- (179) Yamaguchi, Y.; Kashiwabara, T.; Ogata, K.; Miura, Y.; Nakamura, Y.; Kobayashi, K.; Ito, T. Synthesis and Reactivity of Triethylborane Adduct of N-Heterocyclic Carbene: Versatile Synthons for Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chem. Commun.* **2004**, No. 19, 2160. <https://doi.org/10.1039/b405459h>.
- (180) Nerkar, S.; Curran, D. P. Synthesis and Suzuki Reactions of N-Heterocyclic Carbene Difluoro(Aryl)-Boranes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3394–3397. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01101>.
- (181) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wu, Z.; Zaman, R.; Li, Z.; Gabbai, F. P. [18F]-NHC-BF₃ Adducts as Water Stable Radio-Prosthetic Groups for PET Imaging. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (62), 12439–12442. <https://doi.org/10.1039/C5CC04545B>.
- (182) Chansaenpak, K.; Wang, M.; Wang, H.; Giglio, B. C.; Gabbai, F. P.; Wu, Z.; Li, Z. Preparation of [18F]-NHC-BF₃ Conjugates and Their Applications in PET Imaging. *RSC Adv.* **2017**, *7* (29), 17748–17751. <https://doi.org/10.1039/C6RA28806E>.
- (183) Hudnall, T. W.; Lin, T.-P.; Gabbai, F. P. Substitution of Hydroxide by Fluoride at the Boron Center of a BODIPY Dye. *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, *131* (11), 1182–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.06.012>.
- (184) Li, Z.; Lin, T.-P.; Liu, S.; Huang, C.-W.; Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P.; Conti, P. S. Rapid Aqueous [18F]-Labeling of a Bodipy Dye for Positron Emission Tomography/Fluorescence Dual Modality Imaging. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (33), 9324–9326. <https://doi.org/10.1039/C1CC13089G>.
- (185) Liu, S.; Li, D.; Zhang, Z.; Prakash, G. K. S.; Conti, P. S.; Li, Z. Efficient Synthesis of Fluorescent-PET Probes Based on [18F]BODIPY Dye. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (55), 7371–7373. <https://doi.org/10.1039/C4CC01411A>.
- (186) Chansaenpak, K.; Wang, H.; Wang, M.; Giglio, B.; Ma, X.; Yuan, H.; Hu, S.; Wu, Z.; Li, Z. Synthesis and Evaluation of [18F]-Ammonium BODIPY Dyes as Potential Positron Emission Tomography Agents for Myocardial Perfusion Imaging. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (34), 12122–12129. <https://doi.org/10.1002/chem.201601972>.
- (187) Kim, H.; Kim, K.; Son, S.-H.; Choi, J. Y.; Lee, K.-H.; Kim, B.-T.; Byun, Y.; Choe, Y. S. 18F-Labeled BODIPY Dye: A Potential Prosthetic Group for Brain Hybrid PET/Optical Imaging Agents. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10* (3), 1445–1451. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00480>.
- (188) Perrio, C.; Schmitt, S.; Pla, D.; Gabbai, F. P.; Chansaenpak, K.; Mestre-Voegtle, B.; Gras, E. [18F]-Fluoride Capture and Release: Azeotropic Drying Free Nucleophilic Aromatic Radiofluorination Assisted by a Phosphonium Borane. *Chem. Commun.* **2016**, *53* (2), 340–343. <https://doi.org/10.1039/C6CC05168E>.
- (189) Crouzel, C.; Venet, M.; Irie, T.; Sanz, G.; Boullais, C. Labeling of a Serotonergic Ligand with 18F: [18F] Setoperone. *J Label Compd Radiopharm* **1988**, *25* (4), 403–414. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580250407>.
- (190) Xiong, H.; Hoye, A. T.; Fan, K.-H.; Li, X.; Clemens, J.; Horchler, C. L.; Lim, N. C.; Attardo, G. Facile Route to 2-Fluoropyridines via 2-Pyridyltrialkylammonium Salts Prepared from Pyridine N-Oxides and Application to 18F-Labeling. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3726–3729. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01703>.
- (191) Richard, M.; Specklin, S.; Roche, M.; Hinnen, F.; Kuhnast, B. Original Synthesis of Radiolabeling Precursors for Batch and on Resin One-Step/Late-Stage Radiofluorination of Peptides. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (16), 2507–2510. <https://doi.org/10.1039/C9CC09434B>.
- (192) Ring-Opening Reactions. The Reactivity of Pyrrolidinium and Piperidinium Ions in Solution. *Tetrahedron* **1993**, *49* (46), 10733–10738. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81562-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81562-3).

- (193) Hinkes, S. P. A.; Klein, C. D. P. Virtues of Volatility: A Facile Transesterification Approach to Boronic Acids. *Org. Lett.* **2019**, *21* (9), 3048–3052. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00584>.
- (194) Wang, Y.-L.; Liu, S.; Yu, Z.-J.; Lei, Y.; Huang, M.-Y.; Yan, Y.-H.; Ma, Q.; Zheng, Y.; Deng, H.; Sun, Y.; Wu, C.; Yu, Y.; Chen, Q.; Wang, Z.; Wu, Y.; Li, G.-B. Structure-Based Development of (1-(3'-Mercaptopropanamido)Methyl)Boronic Acid Derived Broad-Spectrum, Dual-Action Inhibitors of Metallo- and Serine- β -Lactamases. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (15), 7160–7184. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00735>.
- (195) Cortes-Clerget, M.; Akporji, N.; Zhou, J.; Gao, F.; Guo, P.; Parmentier, M.; Gallou, F.; Berthon, J.-Y.; Lipshutz, B. H. Bridging the Gap between Transition Metal- and Bio-Catalysis via Aqueous Micellar Catalysis. *Nat Commun* **2019**, *10* (1), 2169. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09751-4>.
- (196) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4379–4391. <https://doi.org/10.1021/jo101974u>.
- (197) Isley, N. A.; Linstadt, R. T. H.; Kelly, S. M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions in Water Enabled by Micellar Catalysis. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4734–4737. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02240>.
- (198) Cancer statistics, 2020 - Siegel - 2020 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590> (accessed Sep 22, 2020).
- (199) Lièvre, A.; Laurent-Puig, P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérodig.* **2010**, *II* (1). <https://doi.org/10.4267/2042/30747>.
- (200) VIDAL - Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases : Classification Vidal <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:3284/n:Inhibiteurs%2Bdes%2Bprot%25C3%25A9ine-tyrosine%2Bkinases/> (accessed Sep 21, 2020).
- (201) Greaves, W. O.; Verma, S.; Patel, K. P.; Davies, M. A.; Barkoh, B. A.; Galbincea, J. M.; Yao, H.; Lazar, A. J.; Aldape, K. D.; Medeiros, L. J.; Luthra, R. Frequency and Spectrum of BRAF Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* **2013**, *15* (2), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.10.002>.
- (202) Cox, A. D.; Fesik, S. W.; Kimmelman, A. C.; Luo, J.; Der, C. J. Drugging the Undruggable RAS: Mission Possible? *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13* (11), 828–851. <https://doi.org/10.1038/nrd4389>.
- (203) Misale, S.; Yaeger, R.; Hobor, S.; Scala, E.; Janakiraman, M.; Liska, D.; Valtorta, E.; Schiavo, R.; Buscarino, M.; Siravegna, G.; Bencardino, K.; Cercek, A.; Chen, C.-T.; Veronese, S.; Zanoni, C.; Sartore-Bianchi, A.; Gambacorta, M.; Gallicchio, M.; Vakiani, E.; Boscaro, V.; Medico, E.; Weiser, M.; Siena, S.; Di Nicolantonio, F.; Solit, D.; Bardelli, A. Emergence of KRAS Mutations and Acquired Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer. *Nature* **2012**, *486* (7404), 532–536. <https://doi.org/10.1038/nature11156>.
- (204) Shimoda, Y.; Yui, J.; Fujinaga, M.; Xie, L.; Kumata, K.; Ogawa, M.; Yamasaki, T.; Hatori, A.; Kawamura, K.; Zhang, M.-R. [11C-Carbonyl]CEP-32496: Radiosynthesis, Biodistribution and PET Study of Brain Uptake in P-Gp/BCRP Knockout Mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24* (15), 3574–3577. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.045>.
- (205) Jiang, C.; Xie, L.; Zhang, Y.; Fujinaga, M.; Mori, W.; Kurihara, Y.; Yamasaki, T.; Wang, F.; Zhang, M.-R. Pharmacokinetic Evaluation of [11C]CEP-32496 in Nude Mice Bearing BRAFV600E Mutation-Induced Melanomas: *Molecular Imaging* **2018**. <https://doi.org/10.1177/1536012118795952>.
- (206) Wang, M.; Gao, M.; Miller, K. D.; Zheng, Q.-H. Synthesis of 2,6-Difluoro-N-(3-[11C]Methoxy-1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridine-5-Yl)-3-(Propylsulfonamido)Benzamide as a New Potential PET Agent for Imaging of B-RafV600E in Cancers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (4), 1017–1021. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.027>.
- (207) Slobbe, P.; Windhorst, A. D.; Adamzek, K.; Bolijn, M.; Schuit, R. C.; Heideman, D. A. M.; Dongen, G. A. M. S. van; Poot, A. J. Development of [11 C]Vemurafenib Employing a Carbon-11 Carbonylative Stille Coupling and Preliminary Evaluation in Mice Bearing Melanoma Tumor Xenografts. *Oncotarget* **2017**, *8* (24), 38337–38350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16321>.
- (208) Dornan, M. H.; Petrenyov, D.; Simard, J.-M.; Boudjemline, M.; Mititelu, R.; DaSilva, J. N.; Belanger, A. P. Synthesis of a 11C-Isotopologue of the B-Raf-Selective Inhibitor Encorafenib Using In-Loop [11C]CO₂ Fixation. *ACS Omega* **2020**, *5* (33), 20960–20966. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02419>.

- (209) Pratt, E. C.; Isaac, E.; Stater, E.; Yang, G.; Ouerfelli, O.; Pillarsetty, N. V. K.; Grimm, J. Synthesis of Novel PET Tracer 124I-Trametinib for MAPK/ERK Kinase Distribution and Resistance Monitoring. *J Nucl Med* **2020**, jnumed.120.241901. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.241901>.
- (210) EMA/CHMP/554701/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP. Mektovi Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/004579/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed Mar 31, 2020).
- (211) Gavrin, L. K.; Saiah, E. Approaches to Discover Non-ATP Site Kinase Inhibitors. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *4* (1), 41–51. <https://doi.org/10.1039/C2MD20180A>.
- (212) Wallace, E., M.; Lyssikatos, J., P.; Hurley, B., T.; Marlow, A., L. N3 Alkylated Benzimidazole Derivatives as MEK Inhibitors. WO 03/077914 A1, June 25, 2003.
- (213) Commissioner, O. of the. FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (accessed Sep 14, 2020).
- (214) Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=213756> (accessed Sep 14, 2020).
- (215) Demattei, J.; Shakya, S.; Piscopio, A. D.; Hache, B. P.; Evans, M. C.; Ford, J. G.; Pointon, S. M.; Peeters, K.; Lilley, T. J.; Leonard, J. Process for Preparing Benzimidazole Compounds. WO2007002157 (A2), January 4, 2007.
- (216) Samowitz, W. S.; Sweeney, C.; Herrick, J.; Albertsen, H.; Levin, T. R.; Murtaugh, M. A.; Wolff, R. K.; Slattery, M. L. Poor Survival Associated with the *BRAF* V600E Mutation in Microsatellite-Stable Colon Cancers. *Cancer Res* **2005**, *65* (14), 6063–6069. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0404>.
- (217) Grierson, J. R.; Adam, M. J. A Practical Preparative Scale Synthesis of d/l-6-Fluorodopa. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1986**, *23* (9), 1019–1028. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580230914>.
- (218) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510. <https://doi.org/10.1021/jo00128a024>.
- (219) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. Electrophilic Displacement Reactions. X. General Acid Catalysis in the Protodeboronation of Areneboronic Acids 1-3. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (9), 2159–2163. <https://doi.org/10.1021/ja01470a028>.
- (220) Kuivila, H. G.; Reuwer Jr., J. F.; Mangravite, J. A. Electrophilic Displacement Reactions: Xv. Kinetics and Mechanism of the Base-Catalyzed Protodeboronation of Areneboronic Acids. *Can. J. Chem.* **1963**, *41* (12), 3081–3090. <https://doi.org/10.1139/v63-451>.
- (221) Oikawa, A.; Kindaichi, G.; Shimotori, Y.; Okimoto, M.; Hoshi, M. Simple Preparation of Aryltributylstannanes and Its Application to One-Pot Synthesis of Diaryl Ketones. *Tetrahedron* **2015**, *71* (11), 1705–1711. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.01.048>.
- (222) Amberger, E.; Kula, M.-R. Methoxide Des Zinns. *Chemische Berichte* **1963**, *96* (10), 2562–2565. <https://doi.org/10.1002/cber.19630961007>.
- (223) Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. Fast and High-Yield Microreactor Syntheses of Ortho-Substituted [18F]Fluoroarenes from Reactions of [18F]Fluoride Ion with Diaryliodonium Salts. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3332–3338. <https://doi.org/10.1021/jo100361d>.
- (224) Kim, D. W.; Jeong; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y. Facile Nucleophilic Fluorination Reactions Using Tert-Alcohols as a Reaction Medium: Significantly Enhanced Reactivity of Alkali Metal Fluorides and Improved Selectivity. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (3), 957–962. <https://doi.org/10.1021/jo7021229>.
- (225) Orlovskaya, V. V.; Modemann, D. J.; Kuznetsova, O. F.; Fedorova, O. S.; Urusova, E. A.; Kolks, N.; Neumaier, B.; Krasikova, R. N.; Zlatopolskiy, B. D. Alcohol-Supported Cu-Mediated 18F-Fluorination of Iodonium Salts under “Minimalist” Conditions. *Molecules* **2019**, *24* (17), 3197. <https://doi.org/10.3390/molecules24173197>.
- (226) Guibbal, F.; Isenegger, P. G.; Wilson, T. C.; Pacelli, A.; Mahaut, D.; Sap, J. B. I.; Taylor, N. J.; Verhoog, S.; Preshlock, S.; Huetting, R.; Cornelissen, B.; Gouverneur, V. Manual and Automated Cu-Mediated Radiosynthesis of the PARP Inhibitor [18F]Olaparib. *Nat Protoc* **2020**. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0295-7>.
- (227) *Thin-Layer Chromatography: Reagents and Detection Methods*; Jork, H., Ed.; VCH: Weinheim (Federal Republic of Germany); New York, NY (USA), 1990.
- (228) Lawrence, K.; Flower, S. E.; Kociok-Kohn, G.; Frost, C. G.; James, T. D. A Simple and Effective Colorimetric Technique for the Detection of Boronic Acids and Their Derivatives. *Anal. Methods* **2012**, *4* (8), 2215–2217. <https://doi.org/10.1039/C2AY25346A>.

- (229) Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F.; Olofsson, B. Facile Synthesis of Koser's Reagent and Derivatives from Iodine or Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7416–7419. <https://doi.org/10.1021/jo101227j>.

Titre : Nouvelles approches de marquage au fluor 18 et développement d'un radiotraceur pour l'imagerie TEP en l'oncologie

Mots clés : Imagerie moléculaire, TEP, Fluor 18, Binimetinib, Bore, Fluoruration aromatique

Résumé : La Tomographie par Emission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale utilisant des atomes radioactifs émetteurs de positons. Un des principaux isotopes utilisés en TEP est le fluor 18, qui présente encore aujourd'hui des difficultés pour le marquage de certains composés compte tenu de la faible réactivité de l'anion $[^{18}\text{F}]$ fluorure. En particulier, l'introduction de fluor sur un noyau aromatique non-activé reste un défi de radiosynthèse, limitant le développement de radiotraceurs comportant ce motif.

La première partie de ces travaux est consacrée au développement de nouvelles stratégies de radiofluoruration basées sur l'utilisation du bore qui possède une forte affinité pour le fluor. Deux approches ont en particulier été étudiées. La première a consisté à utiliser un atome de bore afin de diriger la fluoruration aromatique et de réaliser une substitution nucléophile aromatique concertée.

La seconde a été la mise en oeuvre des composés borylés fluorophiles pour le transfert des $[^{18}\text{F}]$ fluorures aqueux produits par le cyclotron vers un solvant organique dans le but de s'affranchir des étapes de préparation et de séchage des $[^{18}\text{F}]$ fluorures classiquement requises.

La seconde partie de ces travaux est consacrée au radiomarquage isotopique du binimetinib, un médicament pour le traitement des mélanomes BRAF mutants. Le binimetinib est un inhibiteur de l'enzyme MAPK présentant deux atomes de fluor. Au-delà du défi qu'a représenté la synthèse du $[^{18}\text{F}]$ binimetinib, cette molécule pourrait être un outil clef pour la stratification des populations de patients atteints de cancers mettant en jeu des mutations spécifiques entraînant la dérégulation de la voie de signalisation RAS, impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire.

Title: New approaches for fluorine-18 labeling and development of a radiotracer for PET imaging in oncology

Keywords: Molecular imaging, PET, Fluorine-18, Binimetinib, Boron, Aromatic fluorination

Abstract: PET is a medical imaging technique that uses positron-emitting radioactive atoms. One of the most common isotope used for PET imaging is fluorine-18, but the low reactivity of $[^{18}\text{F}]$ fluoride anion is still associated with labelling issues of some specific compounds. The introduction of fluorine on a non-activated aromatic ring remains a radiosynthesis challenge, limiting the development of radiotracers involving such scaffold.

The first part of this work deals with the development of new strategies of radiofluorination using boron, known to have a high affinity with fluorine. Two approaches have been studied. The first one is based on the use of a boron atom to guide aromatic fluorination through a concerted nucleophilic aromatic substitution.

The second one was the use of the fluorophilic borylated compounds aiming to transfer aqueous $[^{18}\text{F}]$ fluorides anions produced in the cyclotron to an organic solvent to eliminate drying steps of the $[^{18}\text{F}]$ fluorides usually required.

The second part of this work describes the radiolabeling of binimetinib, a drug prescribed for the treatment of BRAF mutant melanomas. Binimetinib is an inhibitor of the MAPK enzyme carrying two fluorine atoms. Beyond the challenge of $[^{18}\text{F}]$ binimetinib synthesis, this compound could be a key for the stratification of patients suffering from cancers involving specific mutations deregulating the RAS signalling pathway involved in cell survival and proliferation mechanism.