



HAL
open science

Ouverture de sultones par l'ion fluorure ou des réactifs polyfluorés pour le développement d'agents d'imagerie TE et IRM

Alice Fortin

► **To cite this version:**

Alice Fortin. *Ouverture de sultones par l'ion fluorure ou des réactifs polyfluorés pour le développement d'agents d'imagerie TE et IRM*. Chimie organique. Normandie Université, 2024. Français. NNT : 2024NORMC237 . tel-04868295

HAL Id: tel-04868295

<https://theses.hal.science/tel-04868295v1>

Submitted on 6 Jan 2025

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

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Ouverture de sultones par l'ion fluorure ou des réactifs polyfluorés pour le développement d'agents d'imagerie TEP et IRM

Présentée et soutenue par
ALICE FORTIN

Thèse soutenue le 18/12/2024
devant le jury composé de :

MME CECILE PERRIO	Directeur de recherche - Université de Caen Normandie (UCN)	Directeur de thèse
M. DOMINIQUE CAHARD	Directeur de recherche - Université de Rouen Normandie (URN)	Président du jury
MME FABIENNE GRELLEPOIS	Maître de conférences HDR - Université de Reims Champagne Ardenne	Rapporteur du jury
M. JULIEN PYTKOWICZ	Professeur des universités - Université de Cergy-Pontoise	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **CECILE PERRIO** (Cyceron)

Remerciements

Je tiens tous d'abord à remercier Madame Fabienne Grellepois et Monsieur Julien Pytkowicz d'avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteur, ainsi que Monsieur Dominique Cahard d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'examinateur.

Je tiens à remercier Mme. Cécile Perrio, ma directrice de thèses, pour son encadrement tout au long de ce projet. Son approche m'a permis de développer une grande autonomie et une résilience à toute épreuve.

Je souhaite exprimer mes remerciements à Monsieur Dominique Cahard pour son investissement dans ce projet. Ses conseils avisés lors des nombreuses réunions ont été d'une grande valeur.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers Benoît Haelewyn, directeur de Cyceron, pour m'avoir accueillie au sein de l'UAR3408 et pour son soutien dans la réalisation de ce projet. Sa contribution a été précieuse pour surmonter les défis rencontrés.

Je remercie également les membres de l'administration, notamment Monsieur Damien Duseigne, DRH Université de Caen et Monsieur Cyril Aubert-Geoffroy DRH CNRS, ainsi que l'École Doctorale EDS08, pour avoir contribué à créer un environnement de travail propice à la réussite de mes recherches. Le soutien du service de santé, en particulier de Mme Anne Guillot-Leclerc, médecin du travail et Mme Barbara Grujard, psychologue du travail, a également été précieux pour préserver mon bien-être durant cette période intense.

Je remercie l'ensemble des membres de l'équipe RadioPETT (par ordre alphabétique) Nacy Alhaddad, Inès Boughdiri, Jordan Collin, Fabien Fillesoye, Amaury Guillou, Stéphane Guillouet, Fabienne Gourrand, Perle Hermant, Meziane Ibazizene, Guillaume Labourdette, Sandrine Lehuan, Cécile Perrio et Olivier Tirel.

Je tiens à remercier le laboratoire LCMT pour m'avoir accueilli et permis de réaliser mes analyses, notamment en RMN, IR et spectrométrie de masse. Je remercie particulièrement Monsieur Hussein El Siblani, Madame Karine Jarsalé et Monsieur Rémi Legay pour leur aide précieuse et leur expertise durant ces travaux. J'adresse également mes remerciements aux équipes du laboratoire pour leur gentillesse, leurs conseils et leur soutien tout au long de ma thèse.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de cette thèse. Vos encouragements et votre soutien, parfois invisibles mais toujours présents, ont été essentiels à la réussite de ce projet.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur Clément Michelin, mon enseignant référent qui a été un phare dans la nuit de ma thèse. Toujours disponible pour répondre à mes questions (avec un petit délai de latence), il m'a guidé avec bienveillance à travers les méandres de la recherche. Il m'a permis de ne jamais me perdre, même dans les moments de doute.

Merci à Fabien, alias « biblioman », pour ses blagues toujours à propos et ses enseignements en biologie, qu'il n'hésitait pas à répéter pour s'assurer que je comprends !

Merci à Audrey et Palma pour leur sourire et leurs précieux conseils, toujours prodigués au bon moment.

Merci à Alexandra, Orlane et Nicolas, stagiaires enthousiastes, qui ont apporté de la joie et des rires au bureau.

Un grand merci à Guillaume et Jordan, pour leur soutien indéfectible, nos nombreux fous rires et tous ces moments inoubliables...

Merci à Bruno, Charlène et Claudine de m'avoir accueillie, nourrie, fait sourire et soutenue tout au long de cette dernière année.

Je remercie également les Pyrénéens pour leur accueil chaleureux et leurs contributions à mon travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à mes chères amies Islem, Fatima, Kelly, Thao et Zita, pour leur soutien incroyable. Vous ne savez pas à quel point vous avez changé ma vie durant cette thèse.

Merci à Mika, mon parrain et à sa famille pour leur soutien constant et leurs conseils avisés.

Je remercie mes parents, qui ont été mes guides tout au long de ce parcours. Leur encouragement sans faille et leurs précieux conseils m'ont permis de trouver ma voie et de mener à bien ce projet.

Merci à Clarice de toujours être présente quelques soit les kilomètres qui nous séparent.

Enfin, une pensée spéciale pour mon fidèle compagnon à quatre pattes, Oscare. Ta présence réconfortante m'a accompagnée tout au long de cette aventure, et tes "commentaires" constructifs, toujours exprimés en légumes et en foin, ont égayé mes journées.

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations	5
Listes des figures	6
Liste des schémas	7
Liste des tableaux	9
Avant-propos	11
Chapitre 1 : Le fluor : propriétés et applications	13
1. Histoire	15
2. Les propriétés de l'atome de fluor	19
3. Impact de l'introduction d'un atome de fluor dans les molécules organiques	21
3.1. Acidité	21
3.2. Modifications conformationnelles	21
3.3. Sélectivité	22
3.4. Lipophilie et transport membranaire	23
3.5. Stabilité métabolique	23
3.6. Biodisponibilité	23
4. L'imagerie par résonance magnétique du fluor-19 (IRM du ^{19}F)	25
4.1. Principe de fonctionnement	25
4.2. Le fluor-19 pour l'IRM	26
4.3. Agents de contraste fluorés	27
5. Le fluor-18 et la TEP	35
5.1. Principe de fonctionnement	35
5.2. Le fluor-18	36
5.3. Radiopharmaceutiques fluorés	37
6. Bimodalité IRM ^{19}F / TEP ^{18}F	40
6.1. Intérêt	40
6.2. Sondes bimodales pour l'IRM du ^{19}F et la TEP	40
7. Conclusion	45
Chapitre 2 : Composés sulfo-poly- et perfluorocarbonés amphiphiles : état de l'art et objectifs	46
1. Le groupement sulfonate dans les molécules d'intérêt biologique	48
2. Composés sulfonates polyfluorocarbonés : exemples et applications	52
3. Synthèse de sulfonates-polyfluorocarbonés par ouverture de sultones	55
3.1. Généralités	55
3.2. Ouverture des sultones par les amines	56
3.3. Ouverture des sultones par les alcools	59
3.4. Ouverture des sultones par les halogénures	61

4. Conclusion.....	66
5. Objectif du travail.....	67
Chapitre 3 : Ouverture de sultones par des nucléophiles oxygénés et azotés poly/perfluorés.....	69
1. Présentation du projet.....	71
2. Mise en œuvre	72
2.1. Synthèse des sultones	72
2.2. Synthèse des alcools polyfluorés	75
2.3. Ouverture des sultones par des alcoolates poly- et perfluorés.....	78
2.4. Ouverture des sultones par des amines poly/perfluorées.....	89
3. Conclusion et perspectives	95
Chapitre 4 : Synthèse et ouverture de sultones polyfluorées par des ions fluorures.....	97
1. Objectifs	99
2. La fluoration nucléophile aliphatique.....	101
2.1. Les sels métalliques	101
2.2. Les sels d'ammonium.....	102
2.3. Complexe HF-Pyridine (réactif d'Olah).....	102
2.4. Les réactifs de désoxyfluoruration.....	103
3. Mise en œuvre	105
3.1. Synthèse des sultones polyfluorées 128 et 129	105
3.2. Ouverture par les ions fluorures	105
3.3. Ouverture par le [¹⁸ F]TBAF	108
3.4. Hydrophilie.....	109
3.5. Stabilité stérique	110
3.6. Imagerie TEP.....	111
4. Conclusion et perspectives	112
Conclusion générale	113
Experimental part	119
Références	157
Annexes.....	167
Annexe 1 : Communication et formations effectuées.....	169
Annexe 2 : Curriculum Vitae.....	170
Résumé.....	172
Abstract	172

Liste des abréviations

¹⁹FIT : ¹⁹ Fluorine Imaging Tracer	MsCl : Chlorure de méthanesulfonyle
5-FU : 5-Fluorouracil	MTBD : 7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
ACN : Acétonitrile	<i>n</i>-BuLi : N-butyllithium
AMM : Autorisation de mise sur le marché	PAD : POSS-Art-DOTA
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament	PEG : Polyéthylène glycol
Art : Artémisinine	PERFECTA : Superfluorinated contrast agent
BnBr : Bromure de propargyle	PFAS : Perfluoroalkyles et polyfluoroalkyles
Bq : Becquerel	PFC : Perfluorocarbone
CFC : Chlorofluorocarbone	PFCE : Perfluoro-15-crown-5 éther
CMAW : chloroforme/méthanol/acide acétique/eau	PFOA : Acide perfluorooctanesulfonique
CR : Conversion radiochimique	PFOB : Bromure de perfluorooctyle
CuAAC : Cycloaddition catalysée au cuivre(I)	PFOS : Acide perfluorooctanesulfonique
DCDHF : Dicyanométhylènedihydrofuran	PFTB : Perfluoro-tert-butanol
DEAD : Azodicarboxylate de diéthyle	POSS : Silsesquioxane oligomérique polyédrique
DMF : <i>N,N</i> -Diméthylformamide	PyFluor : Fluorure de 2-pyridinesulfonyl
DMSO : Diméthylsulfoxyde	RCC : Rendement radiochimique corrigé de la décroissance
DOTA : Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique	RF : Radiofréquence
ED₅₀ : Dose efficace médiane	RMN : Résonance magnétique nucléaire
FBAL : α-Fluoro-β-alanine	SNR : Rapport signal sur bruit
FDA : Food and Drug Administration	SO₂ : Dioxyde de soufre
FDG : Fluorodésoxyglucose	T1 : Relaxation longitudinale
FLT : Fluorothymidine	T2 : Relaxation transversale
FLUSONIM : FluorosulfONItroïMidazole	TBAF : Tétrabutylammonium fluoride
HFC : Hydrofluorocarbones	TBAI : Iodure de tétrabutylammonium
HFIP : 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	TEP : Tomographie par émission de positons
IRM : Imagerie par résonance magnétique	THF : Tétrahydrofurane
K₂₂₂ : 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane	TsCl : Chlorure de 4-toluènesulfonyle

Listes des figures

Figure 1: Structure du PFOS	16
Figure 2: Structures de différents anesthésiants	17
Figure 3: Structure du Fludrocortisone.....	17
Figure 4: Structure du ^{18}F -FDG	17
Figure 5: Le fluor-19 et son isotope le plus courant	19
Figure 6: Exemples d'agents de contraste pour l'IRM ^1H	26
Figure 7: Nombre de publications en lien avec l'IRM du ^{19}F par année d'après le site PubMed.gov.....	27
Figure 8: Comparaison entre le PFCE et le PFOB dans un modèle <i>in vivo</i> d'otite de souris (male C57BL/6, $23,8 \pm 2,1$ g) d'oreille d'après Gden-Silber, <i>Method in Molecular Biology</i> , 2018.....	30
Figure 9: Structures du groupement perfluoro-tert-butoxyle et du PFTB	30
Figure 10: Le ^{19}F IT comme agent de contraste	31
Figure 11: Le PERFECTA comme agent de contraste	32
Figure 12: Nanosonde PERFECTA+PFTD-PEG	33
Figure 13: Principe de l'imagerie TEP (d'après une illustration du CEA)	35
Figure 14: Image IRM et TEP pour le diagnostic d'un cancer de la langue avec injection de $0,14$ mCi/kg de ^{18}F FDG	36
Figure 15: Métabolisation du 5-FU en FBAL ;	41
Figure 16: Nanosonde POSS modifié	42
Figure 17: Mécanisme d'action de la sonde Art-Gd d'après Zeng, <i>Sci Adv</i> , 2023	42
Figure 18: Illustration de la sonde bimodale PAD d'après Gao et Zhou, <i>Mol. Pharmaceutics</i> 2023	43
Figure 19: Structure du complexe $\text{Zn}(\text{Do}2\text{py}2\text{BF}_3)$	43
Figure 20: volution temporelle du signal RMN ^{19}F (7,1 T) du complexe $\text{Zn}(\text{Do}2\text{py}2\text{BF}_3)$ dans un mélange acétonitrile/eau (1:1)  une concentration de $3,2 \times 10^{-2}$ M en complexe.	44
Figure 21: Exemple de molécule naturelle contenant un groupement sulfonate	48
Figure 22: Structures des fluorophores P700H et P700SO₃	49
Figure 23: Biodistribution comparative des fluorophores P700H et P700SO₃ chez des souris CD-1 ou Nudes athymic (10 nmol ; $0,4$ mg kg^{-1}).....	50
Figure 24: Excrétion urinaire des sondes Cy7GalSO₃ et Cy7GalH par des souris.....	51
Figure 25: Exemples de petites molécules sulfo-polyfluorocarbonées et leur domaine d'application.....	53
Figure 26: Exemples d'applications de polymère sulfo-polyfluorocarbonées.....	54
Figure 27: Nomenclature des sultones les plus fréquemment étudiées	55
Figure 28: Quantification du sulfonate 87 par RMN ^{19}F avec un standard interne (HFIP).....	82
Figure 29: Identification d'un sous-produit lors de la synthèse du sulfonate 88 : tude combinée RMN ^{19}F découplé du proton et spectrométrie de masse ESI'	84
Figure 30: Identification du sulfonate monofluoré 114 lors de la synthèse du sulfonate 89 : tude combinée RMN ^{19}F découplé du proton et spectrométrie de masse ESI'	87
Figure 31 : Radiosynthèse automatisée de ^{18}F F140 et ^{18}F F141 avec les tracés HPLC semi-préparative .	109
Figure 32 : Tracés radioCCM (A) et HPLC analytique (B et C) pour la caractérisation des ^{18}F F140 et ^{18}F F141 et leur contrôle qualité	109
Figure 33 : valuation des sondes par image TEP chez la souris saines ($n = 3$),	111

Liste des schémas

Schéma 1 : Édifices sulfopolyfluorés amphiphiles.....	11
Schéma 2 : Synthèse du CFC-12	15
Schéma 3: Exemple d'impact des fluors sur la conformation de la molécule	22
Schéma 4 : Exemple d'impact de la fluoration sur l'ED ₅₀ pour l'Ezetimib	23
Schéma 5 : Différentes stratégies de construction et utilisation du groupement perfluoro-tert-butoxy	34
Schéma 6 : Réactions nucléaires pour la production du fluor-18	37
Schéma 7: Synthèse des sulfonates par différentes méthodes.....	55
Schéma 8: Mécanisme d'ouverture des sultones par des nucléophiles.....	56
Schéma 9 : Ouverture des sultones par des nucléophiles	56
Schéma 10: Exemples d'ouverture de sultones par des amines.....	57
Schéma 11: Réaction d'ouverture de sultones par l'ammoniaque	57
Schéma 12: Polymérisation de la propanesultone 24	58
Schéma 13 : Comparaison de la réactivité de la propanesultone 24 et de la butanesultone 25	58
Schéma 14: Ouverture de sultones par des amines polyfluorocarbonées	59
Schéma 15: Exemples de produits d'ouverture des sultones par des alcools	60
Schéma 16: Ouverture des sultones par des alcools polyfluorocarbonés	61
Schéma 17: Réactions d'ouverture de sultones par des iodures, bromures, chlorures	62
Schéma 18 : Stratégies de synthèse de nouveaux agents de contraste pour l'IRM du ¹⁹ F	67
Schéma 19: Étude de l'ouverture de sultones par des alcools et amines polyfluorés	71
Schéma 20: Stratégies de synthèse classique de sultones.....	72
Schéma 21: Synthèse des sultones substituées.....	75
Schéma 22 : Structure des deux alcools polyfluoro-tert-butoxylés	75
Schéma 23 : Synthèse de l'alcool perfluoré 73	76
Schéma 24: Synthèse de l'ester 80	77
Schéma 25 : Synthèse de l'alcool perfluoré 74	77
Schéma 26 : Instabilité de la butanesultone propargylique 72	79
Schéma 27 : Ouverture du sulfamidate 85 par le HFIP	79
Schéma 28: Proposition de mécanisme pour la formation du sulfonate monofluoré 107	85
Schéma 29: Tentative d'ouverture de la sultone propargylique 72 par l'alcool polyfluoré 74 en présence de Cs ₂ CO ₃	88
Schéma 30: Ouverture de la sultone propargylique 72 par l'alcool polyfluoré synthétisé 73 en présence de KH.....	89
Schéma 31: Structure des deux amines perfluoro-tert-butoxylées synthétisées 117 et 118	89
Schéma 32: Synthèse du chlorhydrate d'ammonium 117' à partir de l'alcool polyfluoré 73	90
Schéma 33 : Synthèse du chlorhydrate d'ammonium 118' à partir de l'alcool polyfluoré 74	91
Schéma 34: Structures des zwitterions 126' et 127'	94
Schéma 35: Ouverture de sultones polyfluorées par les ions fluorures pour l'obtention de sondes bimodale IRM ¹⁹ F/TEP ¹⁸ F	99
Schéma 36: Rétrosynthèse des sultones polyfluorées 128 et 129	99
Schéma 37: Exemple de réaction de Finkelstein.....	101
Schéma 38: Synthèse du [¹⁸ F]FDG	101
Schéma 39: Exemple de fluoration au TBAF	102
Schéma 40: Synthèse du [¹⁸ F]FLT	102
Schéma 41: Exemple de fluoration par le réactif d'Olah	103
Schéma 42 : Exemple de désoxyfluoruration non radioactive par le PyFluor	103
Schéma 43 : Exemple de désoxyfluoruration radioactive par le [¹⁸ F]PyFluor.....	104

Schéma 44: Synthèse des sultones polyfluorées 128 et 129 par réaction CuAAC à partir de la sultone propargylique 72	105
Schéma 45: Fluoration des sultones polyfluorées 128 et 129 par le TBAF	107
Schéma 46 : Stratégies de synthèse de nouveaux agents de contraste pour l'IRM du ^{19}F	115
Schéma 47: Structures des seize sulfonates polyfluorocarbonés isolés.....	115
Schéma 48 : Structures des trois sulfonates perfluoro-tert-butoxylés	116
Schéma 49 : Structures des deux sondes bimodales IRM ^{19}F /TEP ^{18}F	117
Schéma 50: Modularité de la sultone propargylique 72 pour le développement de sondes IRM ^{19}F	117

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Comparaison des propriétés de F, H, C, N, Br et I et de leurs liaisons avec le carbone</i>	19
<i>Tableau 2: Influence du fluor sur l'acidité des molécules organiques.</i>	21
<i>Tableau 3: Exemple d'effet de la fluoration sur la sélectivité d'un antipsychotique</i>	22
<i>Tableau 4: Exemple d'effet de la fluoration sur la biodisponibilité d'un antipsychotique</i>	24
<i>Tableau 5: Comparaison des caractéristiques des noyaux utilisés en IRM</i>	26
<i>Tableau 6: Comparaison des propriétés des principaux PFC utilisés comme agents de contraste en ¹⁹F-IRM</i>	28
<i>Tableau 7: Comparaison des propriétés des principaux radioisotopes en TEP : focus sur le Fluor-18</i>	37
<i>Tableau 8: Radiopharmaceutiques PET ayant l'AMM et leurs domaines d'applications</i>	37
<i>Tableau 9: Comparaison des caractéristiques de l'IRM et de la TEP</i>	40
<i>Tableau 10 : Solubilité dans l'eau des fluorophores DCDHF fonctionnalisés avec différents groupements</i>	48
<i>Tableau 11: Fluoration des sultones</i>	63
<i>Tableau 12: Exemples d'alkylation de sultones</i>	73
<i>Tableau 13: Sensibilité des sultones aux solvants et à la température en présence de Cs₂CO₃ (1,5 éq.) après 22 h</i>	78
<i>Tableau 14 : Optimisation des conditions de réaction de l'ouverture des sultones par un alcool polyfluoré</i>	80
<i>Tableau 15: Ouverture de la propanesultone benzylique 70 par des alcools polyfluorés commerciaux</i>	81
<i>Tableau 16 : Ouverture de la butanesultone benzylique 71 par des alcools polyfluorés commerciaux</i>	82
<i>Tableau 17: Ouverture de la butanesultone propargylique 72 par des alcools polyfluorés commerciaux</i> ..	86
<i>Tableau 18: Essais d'ouverture des sultones 72, 70 et 71 par les deux amines commerciales 44 et 124</i> ...	92
<i>Tableau 19 : Essai de réaction d'ouverture des sultones 70, 71 et 72 par le chlorhydrate d'ammonium polyfluoré 118'</i>	93
<i>Tableau 20: Optimisation des conditions d'ouverture de la sultone polyfluoré 128 par les ions fluorures</i>	106
<i>Tableau 21: Optimisation de la radiofluoruration de la sultone 128 en [¹⁸F]140</i>	108

Avant-propos

L'imagerie moléculaire constitue un domaine de la recherche en pleine expansion, jouant un rôle important dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des cancers et des maladies neurologiques, cardiovasculaires ou infectieuses, constituant les premières causes de mortalité ou de handicap en France et dans le monde. Elle repose sur l'utilisation d'agents d'imagerie spécifiques permettant de visualiser *in vivo* des processus physiopathologiques identifiés. Ces agents d'imagerie sont de nature chimique différente selon la modalité utilisée. Il existe en effet plusieurs techniques d'imagerie moléculaire, chacune dotée de caractéristiques propres, leur conférant des avantages et des inconvénients particuliers. La Tomographie par Émission de Positons (TEP), basée sur l'injection d'un radiopharmaceutique (à une concentration de l'ordre du pM), est reconnue comme la technique de référence pour des raisons de sensibilité et de quantification principalement. Elle permet de suivre la concentration volumique de la radioactivité et la cinétique tissulaire du radiopharmaceutique au cours du temps. Cependant, en raison des courtes demi-vies des radioisotopes (le fluor-18, $t_{1/2} = 109.6$ min, étant le plus utilisé), le suivi ne peut se faire que sur les premières heures post-injection (< 5 heures). La TEP nécessite aussi une infrastructure très coûteuse et une logistique relativement importante avec l'implication de nombreux métiers pour la préparation du radiopharmaceutique (cyclotroniste pour la production du radioisotope, radiochimiste, radiopharmacien pour le contrôle-qualité et la délivrance, personne compétente en radioprotection pour les aspects de sécurité). L'Imagerie moléculaire par Résonance Magnétique (IRM) qui exploite principalement les propriétés magnétiques des atomes d'hydrogène et fait alors intervenir des agents de contraste métalliques spécifiques (à une concentration de l'ordre du mM), présente l'avantage d'une excellente résolution et de l'absence de toute problématique liée aux radiations et à la décroissance radioactive. Cependant, elle souffre d'une faible sensibilité et elle est limitée en termes de quantification. L'IRM du fluor, encore en développement, est proposée comme pouvant rassembler l'essentiel des avantages, c'est-à-dire, résolution, quantification, absence de radiations, voire même sensibilité, sous condition de pouvoir élaborer une sonde fluorée performante.

Ce travail de recherche se concentre sur la synthèse de nouveaux édifices sulfopolyfluorés amphiphiles pour le développement ultérieur de nouvelles sondes potentielles pour l'IRM du fluor-19 (IRM du ^{19}F , Schéma 1). Ces édifices, de petite taille, ont été conçus pour présenter un nombre maximal d'atomes de fluor équivalents pour un signal unique et intense en IRM, permettre l'introduction d'un vecteur spécifique pour des applications en IRM du fluor moléculaire, et éventuellement être incorporés (plusieurs fois) dans des sondes macromoléculaires. Ils offrent également la possibilité de porter un atome de fluor-18 pour la bimodalité IRM du ^{19}F et TEP. Cette approche combinée IRM du ^{19}F et TEP vise à comparer les deux imageries avec la même sonde en termes de résolution mais aussi biodistribution et quantification (les doses injectées n'étant pas du même ordre de grandeur) et à accéder aux données pharmacocinétiques aux temps précoces par TEP dynamique puis tardifs par IRM du fluor.

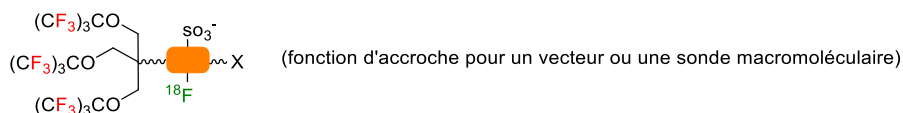


Schéma 1 : Édifices sulfopolyfluorés amphiphiles

Chapitre 1 : Le fluor : propriétés et applications

1. Histoire

En 1886, le chimiste français Henri Moissan réussit à isoler le fluor élémentaire (F₂) par électrolyse d'acide fluorhydrique (HF) rendu conducteur par l'addition de fluorure acide de potassium (KHF₂).¹ Cependant, en raison de sa dangerosité et de ses propriétés hautement corrosives, la manipulation du fluor élémentaire resta limitée pendant plusieurs décennies. Henri Moissan obtint le prix Nobel de chimie en 1906 pour cette prouesse, mais la chimie du fluor ne se développa réellement qu'au début du XX^{ème} siècle.²

En 1892, le chimiste belge Frédéric Swarts réalisa une avancée majeure en chimie organique du fluor en décrivant les premiers échanges d'halogénures chlore/fluor (Cl/F) dans des composés aliphatiques en utilisant du trifluorure d'antimoine (SbF₃).³ Ce travail posa les bases des premiers composés organofluorés, mais la chimie du fluor demeura encore marginale en raison des risques liés à sa manipulation.

En 1927, les chimistes allemands Günter Balz et Günter Schiemman élargirent le champ d'application de ces travaux en développant une méthode d'introduction du fluor dans les composés aromatiques (conversion d'une amine aromatique en fluorure aromatique par l'intermédiaire de fluoroborates de diazonium suivie d'une décomposition thermique).⁴ Leur méthode, connue sous le nom de réaction de Balz-Schiemann, repose sur la conversion de sels d'aryldiazonium en fluorures d'aryle, facilitant ainsi la synthèse de composés fluorés aromatiques. Cette avancée permit la création de nouveaux composés organofluorés, ouvrant de nombreuses perspectives en chimie des matériaux et en pharmacologie.

En 1928, l'ingénieur américain Thomas Midgley développa le Fréon[®] (CFC-12, Schéma 2), un chlorofluorocarbone (CFC) destiné à remplacer les réfrigérants toxiques et inflammables comme l'ammoniac (NH₃) ou le dioxyde de soufre (SO₂). Ce réfrigérant inerte et non toxique a révolutionné l'industrie de la réfrigération et de la climatisation, améliorant la sécurité et la durabilité des systèmes de réfrigération et climatisation. Le succès commercial des CFC perdura pendant plusieurs décennies, jusqu'à ce que des préoccupations environnementales émergent.

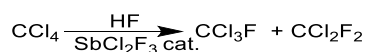


Schéma 2 : Synthèse du CFC-12

Dans les années 1970, les chimistes américains Mario J. Molina et Frank Sherwood Rowland firent une découverte alarmante : les CFC (comme le CFC-12) sont à l'origine de la destruction de la couche d'ozone.⁵ Ces molécules, stables dans l'atmosphère inférieure, se décomposent sous l'effet des rayons ultraviolets dans la stratosphère, libérant le radical chlore (Cl[•]), qui catalyse la destruction des molécules d'ozone (O₃).⁶ En réponse à cette menace, le Protocole de Montréal fut signé en 1987, entraînant l'interdiction progressive des CFC à l'échelle mondiale. Les travaux de Molina et Rowland furent récompensés par le prix Nobel de chimie en 1995.

¹ Moissan, H.; gallica.bnf.fr / BnF; G. Steinheil, 1900, 1900.

² Jean, F.; Alain, T.; FranceArchives, 2006.

³ Dolbier, W. R.; *J Fluorine Chem* **2005**, *126* (2), 157–163.

⁴ Balz, G.; Schiemann, G., *Ber Dtsch Chem Ges* **1927**, *60* (5), 1186–1190.

⁵ Molina, M. J.; Rowland, F. S. *Nature* **1974**, *249* (5460), 810–812.

⁶ *American Chemical Society National Historic Chemical Landmarks*. 2017.

Pour remplacer les CFC, les hydrofluorocarbones (HFC) furent développés. Bien que les HFC ne détruisent pas la couche d'ozone, ils ont un potentiel de réchauffement global très élevé, contribuant ainsi de manière significative au réchauffement climatique. Le 15 octobre 2016, l'amendement de Kigali, intégré au Protocole de Montréal, fut adopté par 197 pays, dont la France, dans le but de réduire de 80 % la production et l'utilisation des HFC d'ici 2050. Cette évolution marqua un tournant majeur dans la gestion des produits fluorés, et des recherches sont en cours pour les remplacer par des alternatives plus respectueuses de l'environnement, comme les hydrofluorooléfines ou des réfrigérants naturels (CO₂, NH₃).^{7,8}

Parallèlement aux avancées industrielles, la Seconde Guerre mondiale et le projet Manhattan accélérèrent la production industrielle de fluor à des fins militaires. Le fluor élémentaire (F₂) et l'acide fluorhydrique (HF) étaient utilisés pour la synthèse de l'hexafluorure d'uranium (UF₆), indispensable à la séparation isotopique de l'uranium (²³⁵U) pour la fabrication des bombes atomiques.⁹ Des procédés industriels comme la fluoration électrochimique et la méthode de Fowler pour produire des perfluorocarbones (PFC) virent le jour dans ce contexte.¹⁰ Ces techniques furent par la suite reprises par des entreprises comme 3M, qui développa des produits fluorés pour des usages variés, dont le Scotchgard[®], un produit hydrofuge et oléofuge découvert par accident en 1952.¹¹ Ce produit, très populaire, a été reformulé en 2003 en raison des préoccupations environnementales liées aux composés perfluorocarbonés, comme l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS, Figure 1).¹²

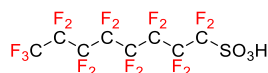


Figure 1: Structure du PFOS

En 1938, Roy Plunkett, un chimiste travaillant pour DuPont, découvrit accidentellement le polytétrafluoroéthylène (PTFE), plus connu sous le nom de Téflon[®].¹³ Alors qu'il recherchait de nouveaux réfrigérants, il créa une substance aux propriétés antiadhésives exceptionnelles. Le Téflon[®] fut commercialisé en 1948 et se popularisa pour des usages variés, notamment dans les ustensiles de cuisine et les vêtements techniques (Gore-Tex[®]).¹⁴ Cependant, le Téflon[®] et d'autres composés polyfluorés à longues chaînes, notamment les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (PFAS), sont critiquées pour leur persistance dans l'environnement et leur toxicité.¹⁵ En 2009, les PFOS, molécules composant initialement le Téflon[®], ont été classées comme polluants organiques persistants lors de la convention de Stockholm, et les réglementations environnementales se sont renforcées pour limiter leur utilisation.¹⁶

La chimie du fluor n'a pas seulement révolutionné l'industrie des réfrigérants et des matériaux de haute performance, mais elle a aussi joué un rôle crucial dans le domaine médical, notamment avec le

⁷Salierno, G. *ChemSusChem* **2024**, *17* (17).

⁸Benhadid-Dib, S.; Benzaoui, A., *Energy Procedia* **2012**, *18*, 807–816.

⁹Goldwhite, H.; *J. Fluorine Chem* **1986**, *33* (1), 109–132.

¹⁰R. Fowler; W. Buford III; J. Hamilton, Jr; R. Sweet; C. Weber; J. Kasper; I. Litant. *Ind Eng Chem* **1947**, *39* (3), 292–298.

¹¹Sherman, P. O.; Smith, S.; US3574791A, April 13, 1971.

¹²Renner, R.; *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40* (1), 12–13.

¹³Roy J Plunkett; US2230654A, February 4, 1941.

¹⁴R.E. Banks; J.C. Tatlow.; *J. Fluorine Chem* **1986**, *33* (1–4), 71–108.

¹⁵Carnero-Ramirez, A.; Lestido-Cardama, A.; Vazquez Loureiro, P.; Barbosa-Pereira, L.; Rodríguez Bernaldo de Quirós, A.; Sendón, R. *Foods* **10**, 1443.

¹⁶UNO environment program, Stockholm convention, 2009.

développement des anesthésiants. En 1953, le fluoroxène, un éther fluoré, fut l'un des premiers composés à être testé comme anesthésiant chez l'humain.¹⁷ Ce composé était 30 fois moins inflammable que le diéthyléther, l'anesthésiant alors couramment utilisé.¹⁸ Cette découverte ouvrit la voie à une nouvelle génération d'anesthésiants fluorés non inflammables, plus sûrs et plus efficaces, tels que l'isoflurane, le desflurane et le sevoflurane.¹⁹ Aujourd'hui, ces trois agents polyfluorés sont largement utilisés dans les blocs opératoires, car ils permettent une meilleure maîtrise de l'anesthésie, grâce à leur faible coefficient de partage sang/gaz et leur faible taux de métabolisation, réduisant les effets secondaires post-opératoires.²⁰



Figure 2: Structures de différents anesthésiants
(Coefficient de partition sang/gaz)

L'introduction du fluor dans la chimie médicinale a également marqué une avancée cruciale. En 1954, la fludrocortisone (9- α -fluorohydrocortisone), un corticostéroïde synthétique, fut le premier médicament fluoré approuvé par la Food and Drug Administration (FDA).²¹ Depuis, les composés fluorés ont pris une place de plus en plus importante dans le développement de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, environ 20 % des médicaments approuvés contiennent au moins un atome de fluor.²² L'ajout de fluor dans les molécules pharmaceutiques améliore souvent la biodisponibilité, la stabilité métabolique, et la sélectivité des médicaments.

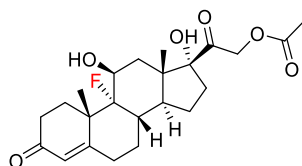


Figure 3: Structure du Fludrocortisone

En 1976, la synthèse du [¹⁸F]-fluorodésoxyglucose ([¹⁸F]-FDG) a marqué un tournant majeur dans le domaine de l'imagerie médicale.²³ Ce composé, marqué au fluor-18 (radioisotope émetteur de positon), est aujourd'hui le radiotracer le plus couramment utilisé en Tomographie par Emission de Positons (TEP). Le [¹⁸F]-FDG permet de suivre l'activité métabolique de cellules cancéreuses, qui consomment plus de glucose que les cellules normales. Cette technologie a transformé le diagnostic et la gestion des cancers, permettant une détection précoce et une évaluation précise de la réponse au traitement.

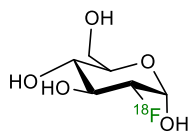


Figure 4: Structure du ¹⁸F-FDG

¹⁷ Krantz, J. C.; Carr, C. J.; Lu, G.; Bell, F. K.; *J Pharmacol Exp Ther* **1953**, *108* (4), 488–495.

¹⁸ Chenoweth, M. B. *Modern Inhalation Anesthetics*; Springer Science & Business Media, **2012**.

¹⁹ Filler, R.; Saha, R.; *Future Med. Chem.* **2009**, *1* (5), 777–791.

²⁰ Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; 1994.

²¹ *Fludrocortisone*. Elsevier's DrugInformation.

²² Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N.; *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640.

²³ Alavi, A.; Reivich, M.; *Semin Nucl Med* **2002**, *32* (1), 2–5.

L'histoire de la chimie du fluor est marquée par des découvertes majeures et des innovations ayant profondément transformé l'industrie et la médecine. Les composés fluorés font actuellement l'objet de nouveaux développements pour des applications en IRM du ^{19}F , un domaine de recherche récent qui sera présenté plus en détail dans une section ultérieure de cette thèse. Pendant ma thèse, le contexte autour des composés PFAS, a considérablement évolué. En 2022, la grave pollution aux perfluorocarbonés révélées autour de deux usines dans la région lyonnaise, a suscité une réaction politique forte. En 2024, l'Assemblée Nationale et le Sénat ont adopté une proposition de loi visant à restreindre la fabrication et la vente de produits contenant des PFAS à partir de janvier 2026, avec des exceptions pour certains usages.²⁴

²⁴ Assemblée Nationale.

2. Les propriétés de l'atome de fluor

Le fluor appartient à la 2^{ème} ligne et à la 17^{ème} colonne du tableau périodique, celle des halogènes, avec le numéro atomique $Z = 9$ (Figure 5). Bien qu'il soit le treizième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, il est rare dans les molécules organiques naturelles.²⁵ Le fluor est naturellement présent sous la forme de son isotope stable, le fluor-19 (^{19}F), qui possède un spin nucléaire de $1/2$, lui conférant des propriétés magnétiques exploitables en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Ces propriétés ouvrent des perspectives pour des applications en IRM. De plus, un radioisotope artificiel, le fluor-18 (^{18}F), est couramment utilisé en imagerie médicale pour la TEP. Les utilisations du fluor en IRM et en TEP seront détaillées respectivement dans les sections 4 et 5 de ce chapitre.



Figure 5: Le fluor-19 et son isotope le plus courant

Le rayon de van der Waals du fluor (1,47 Å) se situe entre ceux de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å) (Tableau 1).²⁶ Cette proximité en termes de taille atomique permet des substitutions isostériques de l'hydrogène par le fluor sans modifier significativement le volume moléculaire global. Par conséquent, ces substitutions n'altèrent généralement pas la reconnaissance moléculaire par les récepteurs enzymatiques. De plus, la liaison covalente C-F est l'une des plus fortes en chimie organique, avec une énergie de liaison moyenne de 485 kJ/mol conférant aux composés fluorés une stabilité chimique et thermique exceptionnelle.

Tableau 1: Comparaison des propriétés de F, H, C, N, Br et I et de leurs liaisons avec le carbone

	H	C	N	O	F	Cl	Br	I
Rayon de Van der Waals à l'équilibre (Å)	1,20	1,70	1,55	1,52	1,47	1,75	1,85	1,98
Longueur de liaison C-X (Å)	1,07	1,54	1,47	1,43	1,35	1,77	1,91	2,11
Energie moyenne de liaison simple C-X (KJ/ mol)	413	348	293	358	485	328	276	240
Electronégativité selon l'échelle de Pauling	2,20	2,55	3,04	3,44	3,98	3,16	2,96	2,66

Le fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique (3,98 selon l'échelle de Pauling). Cette électronégativité entraîne une attraction forte des électrons de la liaison vers lui. En raison de cette électronégativité, la liaison C-F adopte un caractère partiellement ionique, modifiant les propriétés électroniques des molécules. Cette polarisation peut également renforcer les interactions dipolaires dans

²⁵ Harper, D. B.; O'Hagan, D.; *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123.

²⁶ Batsanov, S. S.; *Inorganic Materials* **2001**, *37* (9), 871–885.

des environnements biologiques, modifiant la manière dont la molécule interagit avec les enzymes et les récepteurs.

Grâce à ses propriétés uniques, le fluor confère aux molécules dans lesquelles il est introduit des caractéristiques particulièrement intéressantes.

3. Impact de l'introduction d'un atome de fluor dans les molécules organiques

3.1. Acidité

La substitution d'hydrogènes par des atomes de fluor dans une molécule entraîne une augmentation de l'acidité, que la molécule soit aliphatique ou aromatique.²⁷ Par exemple, chaque substitution d'un hydrogène par un atome de fluor dans l'acide éthanoïque diminue son pK_a, rendant la molécule plus acide (Tableau 2).²⁸

Tableau 2: Influence du fluor sur l'acidité des molécules organiques.

Acides carboxyliques	pK _a	Alcools	pK _a	Amines	pK _a
CH ₃ CO ₂ H	4,8	CH ₃ CH ₂ OH	15,9	CH ₃ CH ₂ NH ₂	10,7
CH ₂ FCO ₂ H	2,6	CF ₃ CH ₂ OH	5,4	CH ₂ FCH ₂ NH ₂	9,0
CH ₂ F ₂ CO ₂ H	1,3	(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	17,1	CHF ₂ CH ₂ NH ₂	7,3
CF ₃ CO ₂ H	0,5	(CF ₃) ₂ CH ₂ OH	12,4	CF ₃ CH ₂ NH ₂	5,7
C ₆ H ₅ CO ₂ H	4,2	C ₆ H ₅ OH	10,0	Pyrrolidine	11,4
C ₆ F ₅ CO ₂ H	1,7	C ₆ F ₅ OH	5,5	3-Fluoropyrrolidine	9,4

3.2. Modifications conformationnelles

L'introduction d'un atome de fluor peut induire des modifications conformationnelles dans une molécule, influençant ses interactions avec des cibles biologiques, comme le montre le remplacement d'un groupement tétrafluoroéthyle **A** par un groupement éthyle **B** dans un inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol (molécule **1**), réduisant ainsi l'affinité de la molécule pour cette protéine d'un facteur 8 (Schéma 3).²⁹ Le groupement fluoré modifie les interactions non covalentes de la molécule, induisant une conformation plus favorable à la liaison au récepteur.³⁰

²⁷ Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A.; *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.

²⁸ Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K.; *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115.

²⁹ Massa, M. A.; Spangler, D. P.; Durley, R. C.; Hickory, B. S.; Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A.; *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (13), 1625–1628.

³⁰ Hunter, L.; *Beilstein J Org Chem* **2010**, *6*, 38.

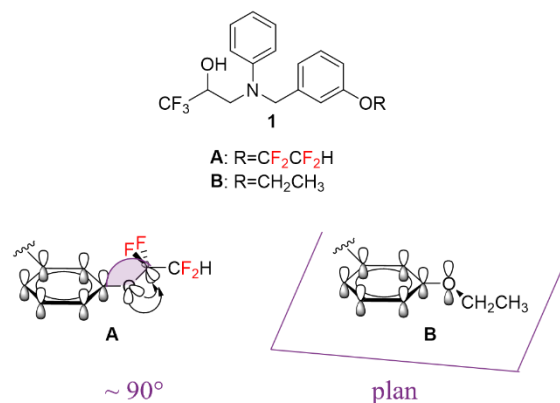


Schéma 3: Exemple d'impact des fluors sur la conformation de la molécule

3.3. Sélectivité

La fluoruration joue également un rôle dans l'amélioration de l'affinité et/ou la sélectivité des médicaments pour leurs cibles biologiques. Les dérivés du 3-pipéridinylindole, qui constituent une classe de médicaments antipsychotiques, illustrent cet effet.³¹ En effet, la fluoruration de l'amine en position γ dans ces composés permet de renforcer la sélectivité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} par rapport aux récepteurs dopaminergiques D₂ (Tableau 3). Cette sélectivité permet d'agir plus spécifiquement sur les symptômes psychotiques tout en réduisant le risque d'effets extrapyramidaux, typiquement associés à une forte interaction avec les récepteurs D₂ dans les traitements antipsychotiques de première génération.

Tableau 3: Exemple d'effet de la fluoruration sur la sélectivité d'un antipsychotique

Molécule	K _i 5-HT _{2A} ^a (nM)	K _i D ₂ ^a (nM)	pKa
	0,99	> 1300	10,4
	0,43	>1700	8,5
	0,06	> 1600	n.d. ^c

^aK_i constante d'inhibition, inversement proportionnelle à l'affinité; ^cnon déterminée

³¹ Rowley, M.; Hallett, D. J.; Goodacre, S.; Moyes, C.; Crawforth, J.; Sparey, T. J.; Patel, S.; Marwood, R.; Patel, S.; Thomas, S.; Hitzel, L.; O'Connor, D.; Szeto, N.; Castro, J. L.; Hutson, P. H.; MacLeod, A. M.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (10), 1603–1614.

3.4. Lipophilie et transport membranaire

La présence d'atome(s) de fluor influence la lipophilie des molécules, mesurée par le coefficient de partage octanol-eau (logP). La fluoration des molécules aromatiques ou des systèmes conjugués entraîne une augmentation de la lipophilie. Cependant, cet effet peut varier pour les molécules aliphatiques. Dans certains cas, la fluoration diminue la lipophilie, comme pour le propanol (logP = 0,30) où la substitution d'un atome d'hydrogène du groupe méthyle terminal par un atome de fluor diminue le logP (logP = -0,26). En revanche, la substitution de trois atomes d'hydrogène par des atomes de fluors entraîne une augmentation de la lipophilie (logP = 0,41).³²

3.5. Stabilité métabolique

La fluoration est une stratégie clé pour renforcer la stabilité métabolique des médicaments, limitant leur dégradation par les enzymes hépatiques et prolongeant ainsi leur durée d'action. Par exemple, dans le cas de l'Ezetimib, un médicament destiné à réduire le taux de cholestérol, la fluoration permet de limiter la dégradation enzymatique, diminuant par trois la dose efficace médiane (ED₅₀, Schéma 4).³³

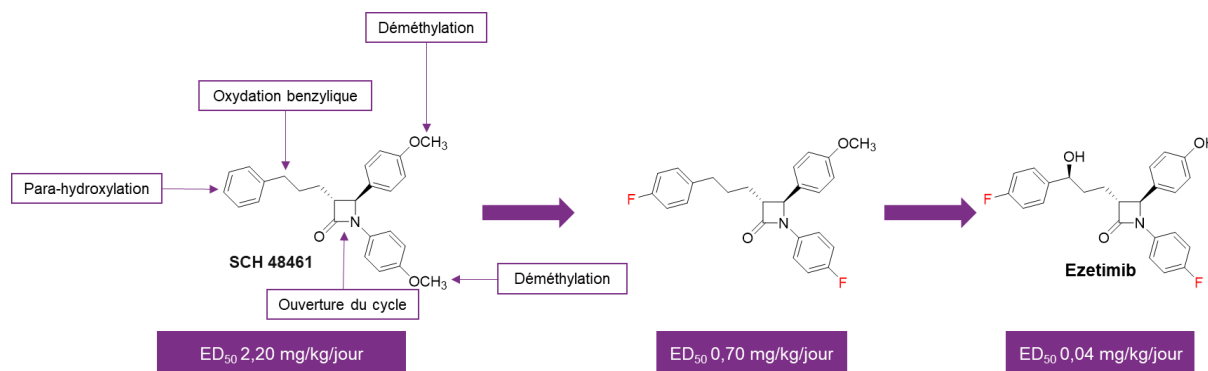


Schéma 4 : Exemple d'impact de la fluoration sur l'ED₅₀ pour l'Ezetimib

3.6. Biodisponibilité

La présence d'atome(s) de fluor modifie plusieurs caractéristiques des molécules, notamment leur acidité, leur conformation, leur sélectivité, leur lipophilie et leur stabilité métabolique. Ces changements augmentent l'affinité des molécules pour leurs cibles biologiques, facilitent leur passage à travers les membranes cellulaires et améliorent leur biodisponibilité.^{34,35} La présence d'atomes de fluor dans les médicaments antipsychotiques dérivés du 3-pipéridinylindole, par exemple, a permis d'augmenter considérablement leur biodisponibilité passant d'une biodisponibilité faible à une biodisponibilité de 80 % chez le rat.³¹

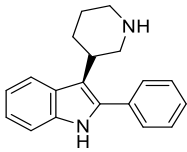
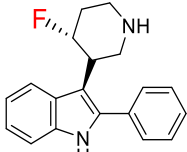
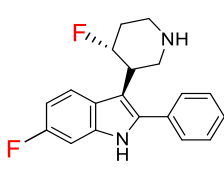
³² Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. ; *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (3), 1002–1031.

³³ Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (6), 973–980.

³⁴ Fujita, Toshio.; Iwasa, Junkichi.; Hansch, Corwin.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (23), 5175–5180.

³⁵ Nassar, A.-E. F.; Kamel, A. M.; Clarimont, C.; *Drug Discovery Today* **2004**, *9* (23), 1020–1028.

Tableau 4: Exemple d'effet de la fluoration sur la biodisponibilité d'un antipsychotique

Molécule	Biodisponibilité ^a (%)
	Faible
	18
	80

^aCalculée à partir d'un dosage de 0,5 à 2 mg/kg pour le rat

4. L'imagerie par résonance magnétique du fluor-19 (IRM du ^{19}F)

4.1. Principe de fonctionnement

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN), s'appuyant sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques ayant un spin non nul. La réalisation d'une IRM implique plusieurs étapes clés :

1. **Alignement dans un champ magnétique externe** : Lorsqu'un échantillon est soumis à un champ magnétique statique, les noyaux atomiques s'alignent selon la direction de ce champ. Cependant, cet alignement n'est pas parfait, et les noyaux précessent autour de l'axe du champ magnétique à une fréquence spécifique connue sous le nom de fréquence de Larmor, qui est déterminée par la relation $f = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$, où γ est le rapport gyromagnétique du noyau et B_0 l'intensité du champ.
2. **Résonance magnétique** : Lors d'une séquence d'acquisition d'images, une impulsion radiofréquence (RF) d'une durée précise et à la fréquence de Larmor est appliquée. Cette impulsion fournit l'énergie nécessaire pour exciter les noyaux, qui passent à un état d'énergie supérieur, induisant une perturbation de l'aimantation nette du système.
3. **Relaxation après excitation** : À la fin de l'impulsion RF, les noyaux commencent à retourner à leur état de repos, un phénomène décrit par deux mécanismes de relaxation :
 - **Relaxation longitudinale (T1)** : Représente le temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale atteigne environ 63 % de sa valeur d'équilibre. Ce processus reflète les interactions entre les spins et leur environnement mélangé.
 - **Relaxation transversale (T2)** : Correspond au temps caractéristique durant lequel les spins perdent leur cohérence de phase transversale, influencé par des interactions spin-spin et les hétérogénéités locales du champ magnétique.
4. **Reconstruction de l'image** : Les signaux RF émis lors de la relaxation sont captés par des bobines réceptrices et transformés via des algorithmes de reconstruction d'image, tels que la transformée de Fourier. L'application de gradients de champ magnétique pendant la période d'acquisition codifie l'information spatiale dans le signal enregistré, permettant ainsi de générer des images en fonction des différents contrastes résultant des variations de T1, T2 et de la densité protonique.

En clinique, l'IRM repose essentiellement sur les propriétés magnétiques des protons présents dans les molécules d'eau du corps humain, qui représentent environ 60 % de la masse corporelle. Cependant, dans environ 30 % des examens, l'injection d'un agent de contraste est nécessaire pour améliorer la distinction entre les différents types de tissus et obtenir des images de meilleure qualité. Les agents de contraste peuvent être classés en deux groupes : les agents de contraste non spécifiques, utilisés pour l'imagerie anatomique, et les agents de contraste spécifiques, utilisés pour l'IRM ^1H moléculaire. Les agents non spécifiques, principalement à base de gadolinium, tels que l'acide gadolinium-tétraazacyclododécane tétra acétique (Gd-DOTA, Figure 6), permettent d'améliorer les contrastes en IRM en se répartissant de manière homogène dans les tissus.³⁶ À l'inverse, les agents de contraste spécifiques ciblent des structures ou des molécules précises, permettant une imagerie ciblée des

³⁶ Kim, H.-K.; Lee, G. H.; Chang, Y.; *Future Med Chem* **2018**, *10* (6), 639–661.

processus biologiques à l'échelle cellulaire ou moléculaire, et fournissent des informations fonctionnelles ou biomoléculaires plus détaillées. Par exemple, le MPIOs- α VCAM-1 (micro-sized particles of iron oxide) est un agent de contraste spécifique permettant d'évaluer l'inflammation cérébrovasculaire après un accident vasculaire cérébral en ciblant les molécule d'adhésion cellulaire VCAM-1.³⁷

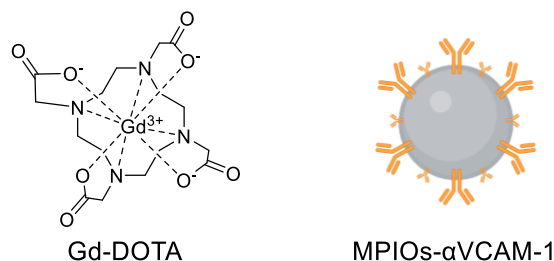


Figure 6: Exemples d'agents de contraste pour l'IRM ^1H

4.2. Le fluor-19 pour l'IRM

Parmi les noyaux couramment utilisés dans ce domaine, on trouve en priorité l'hydrogène (^1H), mais également carbone (^{13}C), le fluor (^{19}F), l'hélium (^3He), le sodium (^{23}Na), le phosphore (^{31}P) et le xénon (^{129}Xe).³⁸ Le fluor-19 présente des caractéristiques très intéressantes pour l'imagerie médicale : une abondance isotopique naturelle de 100 %, une réceptivité de 83 % par rapport à celle du proton, et une fréquence de résonance très proche de celle du proton (Tableau 5).^{38,39} Ces caractéristiques facilitent l'utilisation du fluor-19 dans des appareillages d'IRM conçus initialement pour les protons, sans nécessiter de modifications majeures.

Tableau 5: Comparaison des caractéristiques des noyaux utilisés en IRM

Caractéristiques	^1H	^3He	^{13}C	^{19}F	^{23}Na	^{31}P	^{129}Xe
Abondance isotopique naturelle N (%)	99,98	$1,3 \cdot 10^{-4}$	1,07	100	100	100	26,44
Nombre de spin I	1/2	1/2	1/2	1/2	3/2	1/2	1/2
Réceptivité (% par rapport à l'hydrogène) ^a	100	44,2	1,6	83,2	9,3	0,3	2,2
Fréquence de Larmor (MHz/T)	42,6	32,4	10,7	40,1	17,0	17,2	11,8

^aAptitude de divers noyaux à la RMN, $\gamma^3\text{NI}(I+1)$ rapporté à celle du proton⁴⁰

De plus, la concentration de fluor endogène libre dans le corps humain est très faible, généralement inférieure à la limite de détection (environ 10^{-3} $\mu\text{mol/g}$ de tissus humides).⁴¹ En effet, le fluor se retrouve principalement dans les os et les dents sous forme fixée, avec un temps de relaxation T_2 très court, quasiment indétectable en IRM. Ces caractéristiques confèrent à l'IRM du ^{19}F un excellent rapport signal sur bruit (SNR), supérieur à celui de l'IRM ^1H , offrant la possibilité d'obtenir des images de meilleure qualité et avec un contraste amélioré, en particulier pour les applications en imagerie moléculaire.⁴¹

³⁷ Gauberti, M.; Montagne, A.; Marcos-Contreras, O. A.; Béhot, A. L.; Maubert, E.; Vivien, D.; *Stroke* 2013, 44 (7), 1988–1996.

³⁸ Zalewski, M.; Janasik, D.; Wierzbicka, A.; Krawczyk, T.; *Inorg. Chem.* 2022, 61 (48), 19524–19542.

³⁹ Bruker. NMR Frequency Tables, 2012.

⁴⁰ Harris, R. K.; *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5, 1–22.

⁴¹ Ruiz-Cabello, J.; Barnett, B. P.; Bottomley, P. A.; Bulte, J. W. M.; *NMR Biomed* 2011, 24 (2), 114–129.

Cependant, l'IRM du ^{19}F souffre d'une faible sensibilité. Pour obtenir un signal détectable, il est nécessaire d'utiliser des concentrations significativement élevées de sondes fluorées, souvent de l'ordre du millimolaire. Ces niveaux de concentration peuvent dépasser les doses considérées comme non toxiques pour l'organisme humain, généralement dans la gamme du micromolaire ou inférieure, limitant l'utilisation de l'IRM du ^{19}F pour du suivi moléculaire *in vivo*.

Pour surmonter ces contraintes, diverses stratégies ont été envisagées, incluant l'optimisation des paramètres d'acquisition (tels que l'allongement des temps d'acquisition et l'utilisation de séquences d'impulsions spécifiques), ainsi que l'amélioration des systèmes d'IRM, et aussi le développement de nouveaux agents fluorés caractérisés par des concentrations de fluor maximisées.⁴² Malgré ces défis, l'intérêt pour l'IRM du ^{19}F a connu un regain d'intérêt ces dernières années, comme en témoigne le nombre croissant de publications récentes dans ce domaine (Figure 7).

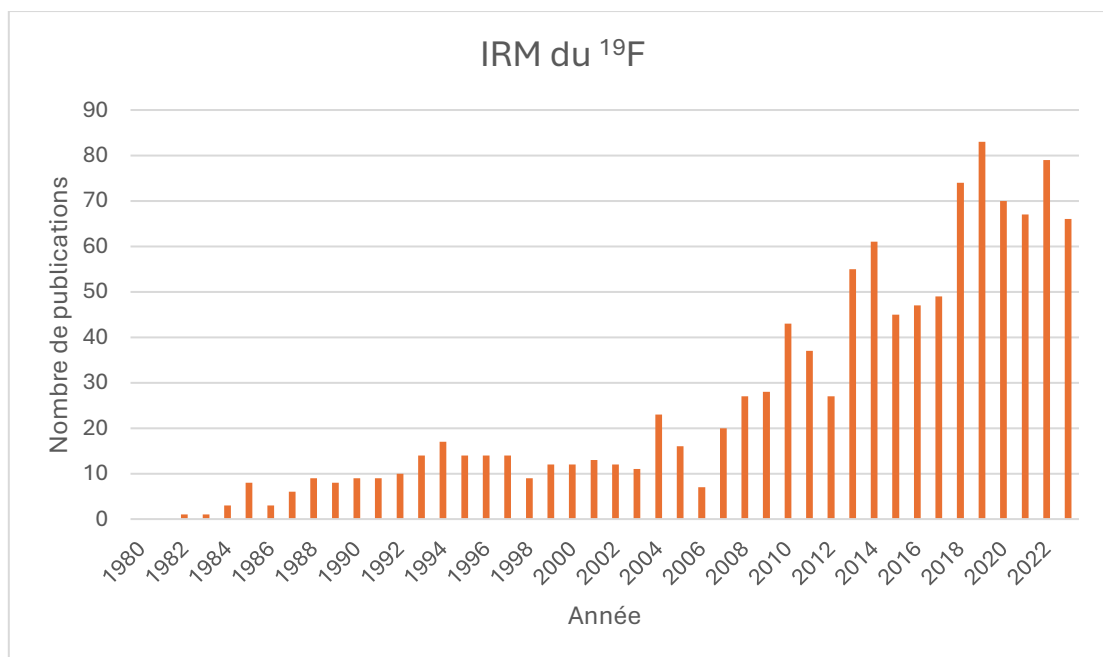


Figure 7: Nombre de publications en lien avec l'IRM du ^{19}F par année d'après le site PubMed.gov
Critères de recherche: (((((19F) OR 19-F) OR Fluor-19) OR Fluoro 19)) AND MRI

4.3. Agents de contraste fluorés

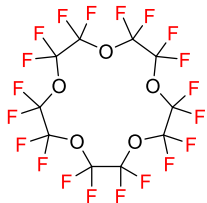
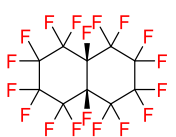
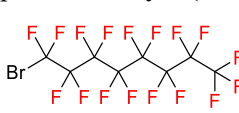
4.3.1. Les perfluorocarbones

Les perfluorocarbones (PFC) sont des composés chimiques dans lesquels tous les atomes d'hydrogène liés à un atome de carbone sont remplacés par des atomes de fluor. En raison de leur forte teneur en fluor, les PFC sont particulièrement étudiés comme agents de contraste pour l'IRM du ^{19}F . Le Tableau 6 présente les principaux PFC utilisés en IRM du ^{19}F ainsi que des exemples d'applications.⁴³

⁴² Li, A.; Luo, X.; Chen, D.; Li, L.; Lin, H.; Gao, J.; *Anal. Chem.* **2023**, *95* (1), 70–82.

⁴³ Jacoby, C.; Temme, S.; Mayenfels, F.; Benoit, N.; Krafft, M. P.; Schubert, R.; Schrader, J.; Flögel, U. *Probing; NMR Biomed* **2014**, *27* (3), 261–271.

Tableau 6: Comparaison des propriétés des principaux PFC utilisés comme agents de contraste en ^{19}F -IRM

Nom	Durée de demi-vie biologique (jours)	Signaux en RMN	Exemple d'application	Réf
Pefluoro-15-crown-5 éther (PFCE) 	250	1	<ul style="list-style-type: none"> Suivi cellulaire Applications oncologiques Évaluation de la pression intravasculaire en oxygène 	Ahrens <i>et al.</i> ^{44,45} Constantinides <i>et al.</i> ⁴⁶ Srinivas <i>et al.</i> ⁴⁷ Wickline <i>et al.</i> ^{48,49} Ruiz-Cabello <i>et al.</i> ⁵⁰ Wu <i>et al.</i> ^{51,52}
Perfluorodécaline (PFD) 	9	1	<ul style="list-style-type: none"> Distribution anatomique 	Mason <i>et al.</i> ⁵³
Bromure de perfluorooctyle (PFOB) 	12	8	<ul style="list-style-type: none"> Suivi cellulaire Application oncologique Protéines $\alpha\beta 3$ 	Goette <i>et al.</i> ⁵⁴ Ratner <i>et al.</i> ⁵⁵ Wickline <i>et al.</i> ⁴⁹ Kjems <i>et al.</i> ⁵⁶

⁴⁴ Ahrens, E. T.; Flores, R.; Xu, H.; Morel, P. A.; *Nat Biotechnol* **2005**, *23* (8), 983–987.

⁴⁵ Kadayakkara, D. K. K.; Janjic, J. M.; Pusateri, L. K.; Young, W.-B.; Ahrens, E. T. *Magn Reson Med* **2010**, *64* (5), 1252–1259.

⁴⁶ Constantinides, C.; Maguire, M.; McNeill, E.; Carnicer, R.; Swider, E.; Srinivas, M.; Carr, C. A.; Schneider, J. E.; *PLoS ONE* **2018**, *13* (1), e0190558.

⁴⁷ Koshkina, O.; Lajoinie, G.; Baldelli Bombelli, F.; Swider, E.; Cruz, L. J.; White, P. B.; Schweins, R.; Dolen, Y.; van Dinther, E. A. W.; van Riessen, N. K.; Rogers, S. E.; Fokkink, R.; Voets, I. K.; van Eck, E. R. H.; Heerschap, A.; Versluis, M.; de Korte, C. L.; Figdor, C. G.; de Vries, I. J. M.; Srinivas; *Adv Funct Mater* **2019**, *29* (19), 1806485.

⁴⁸ Hu, L.; Chen, J.; Yang, X.; Caruthers, S. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A.; *Magn. Reson. Med.* **2013**, *70* (1),

⁴⁹ Partlow, K. C.; Chen, J.; Brant, J. A.; Neubauer, A. M.; Meyerrose, T. E.; Creer, M. H.; Nolte, J. A.; Caruthers, S. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. *FASEB j.* **2007**, *21* (8), 1647–1654.

⁵⁰ Ruiz-Cabello, J.; Walczak, P.; Kedziorek, D. A.; Chacko, V. P.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M.; Bulte, J. W. M.; *Magn. Reson. Med.* **2008**, *60* (6), 1506–1511.

⁵¹ Wu, L.; Wen, X.; Wang, X.; Wang, C.; Sun, X.; Wang, K.; Zhang, H.; Williams, T.; Stacy, A. J.; Chen, J.; Schmieder, A. H.; Lanza, G. M.; Shen, B.; *Theranostics* **2018**, *8* (2), 563–574.

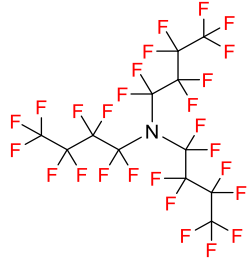
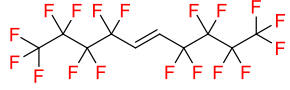
⁵² Xu, X.; Yan, Y.; Liu, F.; Wu, L.; Shao, M.; Wang, K.; Sun, X.; Li, Y.; Beinpuo, E. S. W.; Shen, B.; *J. Magn. Reson. Imaging* **2018**, *48* (6), 1617–1625.

⁵³ Mason, R. P.; Antich, P. P.; Babcock, E. E.; Gerberich, J. L.; Nunnally, R. L.; *Magn Reson Imaging* **1989**, *7* (5), 475–485.

⁵⁴ Goette, M. J.; Schmieder, A. H.; Williams, T. A.; Allen, J. S.; Keupp, J.; Lanza, G.; Wickline, S. A.; Caruthers, S. D. *J Cardiovasc Magn* **2012**, *14* (1), M8.

⁵⁵ Ratner, A. V.; Hurd, R.; Muller, H. H.; Bradley-Simpson, B.; Pitts, W.; Shibata, J. D.; Sotak, C.; Young, S. W.; *Magn. Reson. Med.* **1987**, *5* (6), 548–554.

⁵⁶ Vu-Quang, H.; Vinding, M. S.; Nielsen, T.; Ullisch, M. G.; Nielsen, N. Chr.; Kjems, J. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* **2016**, *12* (7), 1873–1884.

Perfluorotributylamine (PFTBA) 	n.d.	4	<ul style="list-style-type: none"> • Distribution anatomique • Applications oncologiques 	Mason <i>et al.</i> ⁵³ Shimizu <i>et al.</i> ⁵⁷
<i>Trans</i> -bis-perfluorobutyl éthylène (F-44E) 	28	3	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation • Application oncologiques 	Flögel <i>et al.</i> ⁵⁸ Haase <i>et al.</i> ⁵⁹

n.d. : non-déterminé

En raison de leur structure, les PFC sont hydrophobes, nécessitant ainsi une formulation spécifique avant injection, souvent sous forme d'émulsions, de capsules ou de nanoparticules, pour assurer leur biocompatibilité. De plus, leur stabilité chimique élevée les rend résistants à la métabolisation, compliquant ainsi leur dégradation et leur élimination. Cette stabilité est notamment illustrée par la durée de demi-vie du perfluoro-15-crown-5 éther (PFCE), qui est de 250 jours, entraînant une accumulation prolongée dans certains organes comme le foie, la rate et les poumons.⁴³ Une telle accumulation soulève des préoccupations quant à sa potentielle toxicité pour l'organisme et peut entraîner un bruit de fond élevé dans les images lors d'exams d'imagerie successifs.^{60,61}

Par ailleurs, certains PFC, comme le bromure de perfluorooctyle (PFOB), présentent des atomes de fluor non équivalents, ce qui nuit à la qualité des images en IRM du ¹⁹F. La présence de plusieurs signaux en RMN réduit l'intensité du signal détecté en IRM du ¹⁹F, même à concentration injectée équivalente. Ce phénomène est bien illustré dans un modèle d'otite de souris, où l'intensité du signal avec le PFOB (huit signaux en RMN) est inférieure à celle obtenue avec le PFCE, dans lequel tous les atomes de fluor sont équivalents (Figure 8).⁵⁸

⁵⁷ Shimizu, M.; Kobayashi, T.; Morimoto, H.; Matsuura, N.; Shimano, T.; Nomura, N.; Itoh, S.; Yamazaki, M.; Iriguchi, N.; Yamamoto, T.; Yamai, S.; Furuta, T.; Maki, T.; Mori, T.; *Magn Reson Med* **1987**, 5 (3), 290–295.

⁵⁸ Güden-Silber, T.; Temme, S.; Jacoby, C.; Flögel, U. *Methods in Molecular Biology*; Springer New York: New York, NY, 2018; Vol. 1718, pp 235–257.

⁵⁹ Nöth, U.; Gröhn, P.; Jork, A.; Zimmermann, U.; Haase, A.; Lutz, J.; *Magn Reson Med* **1999**, 42 (6), 1039–1047.

⁶⁰ Schmieder, A. H.; Caruthers, S. D.; Keupp, J.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M.; *Engineering (Beijing)* **2015**, 1 (4), 475–489.

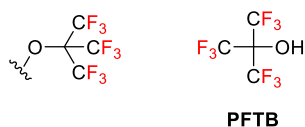
⁶¹ Gross, U.; Rüdiger, St.; Reichelt, H.; *J Fluorine Chem* **1991**, 53 (2), 155–161.

Figure 8: Comparaison entre le PFCE et le PFOB dans un modèle in vivo d'otite de souris (male C57BL/6, 23,8 ± 2,1 g) d'oreille d'après Guden-Silber, Method in Molecular Biology, 2018
 Injection intraveineuse de 500 µL d'émulsion de PFC (PFCE : 10% m/m de PFCE et 4% m/m de lécithine d'œuf E80S dans un tampon isotonique ; PFOB : 70% m/v de PFOB et 4% m/v de phospholipides d'œuf dans un tampon phosphate) A) Spectre RMN des deux agents de contraste B) IRM ¹H (gris) et ¹⁹F (rouge)

Enfin, ces agents de contraste fluorés présentent une accumulation non spécifique dans les organes, limitant leur capacité à cibler de manière précise des tissus ou des processus biologiques spécifiques. Cette accumulation non spécifique réduit leur potentiel en imagerie moléculaire.

4.3.2. Le perfluoro-*tert*-butoxyle : un motif clé pour la synthèse d'agents de contraste

Dans la recherche d'agents de contraste fluorés plus performants et mieux adaptés à l'imagerie IRM du ¹⁹F, le groupement perfluoro-*tert*-butoxyle a été identifié comme un motif prometteur. Grâce à ses 9 atomes de fluor équivalents, ce motif permet un signal intense en IRM du ¹⁹F, tout en restant facile à synthétiser à partir du perfluoro-*tert*-butanol (PFTB), un réactif commercial.



*Figure 9: Structures du groupement perfluoro-*tert*-butoxyle et du PFTB*

4.3.2.1. Les agents de contrastes perfluoro-*tert*-butoxylé

Le ¹⁹FIT (¹⁹F Imaging Tracer), est le premier agent de contraste perfluoro-*tert*-butoxylé développé pour surmonter les limites des PFC en termes de solubilité et de rétentions dans les organes (Figure 10, Images A).⁶² Cette molécule hydrosoluble, de structure bi-sphérique, possède une entité fluorée comportant 27 atomes de fluor équivalents (par la présence de trois groupes perfluoro-*tert*-butoxylés), optimisant ainsi la sensibilité en IRM du ¹⁹F (Figure 10, Images B) et une autre entité avec quatre chaînes de polyéthylène glycol (PEG) apportant l'hydrophilie, facilitant ainsi sa dispersion en milieu aqueux. Avec une demi-vie

⁶² Jiang, Z.-X.; Liu, X.; Jeong, E.-K.; Yu, Y. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121* (26), 4849–4852.

biologique d'environ 12 heures et une faible rétention tissulaire, le ^{19}F FIT semble plus prometteur que les PFC.⁶³

Les résultats d'IRM du ^{19}F *in vivo* avec le ^{19}F FIT montrent qu'à 6 minutes après injection, les signaux sont principalement visibles dans les poumons, le foie et la vessie. À 2 heures post-injection, il ne reste qu'une trace résiduelle de signal dans la vessie, ce qui confirme l'élimination rapide du ^{19}F FIT par voie urinaire, en accord avec son hydrophilie. Cependant, tout comme les PFC, le ^{19}F FIT manque de spécificité pour cibler des tissus ou des cellules spécifiques (Figure 10, Image D), ce qui réduit son potentiel en tant qu'agent d'imagerie moléculaire.

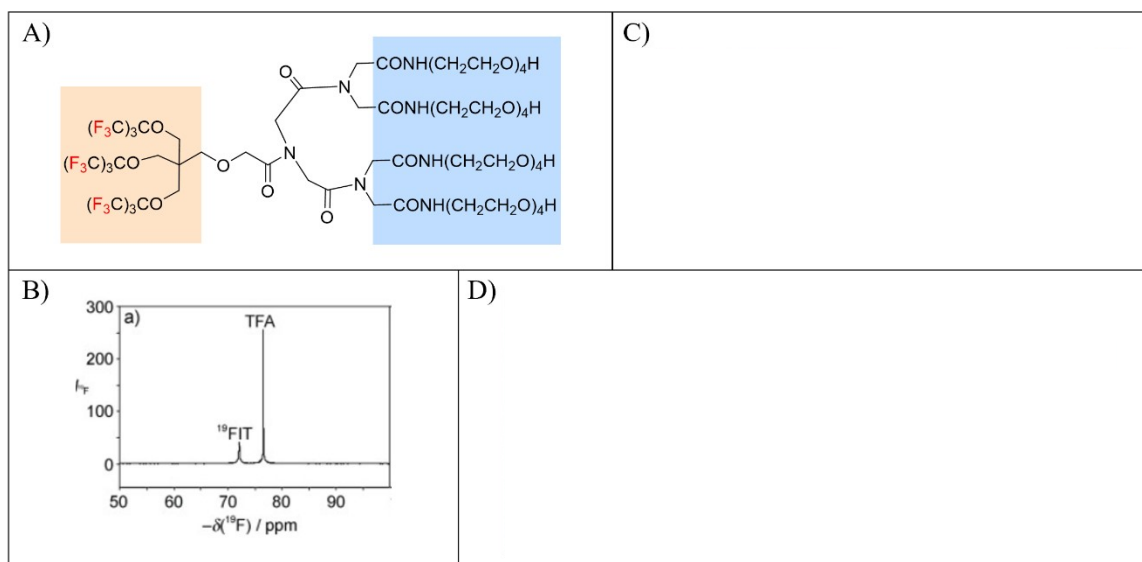


Figure 10: Le ^{19}F FIT comme agent de contraste

A) Structure du ^{19}F FIT, B) RMN ^{19}F du ^{19}F FIT avec du TFA comme référence, C) Comparaison d'image de fantômes entre l'IRM ^1H (à gauche) et ^{19}F (à droite ; les fantômes sont remplis de ^{19}F FIT dans le PBS (concentration respective de 0 à 8 : eau uniquement, 4050 mM, 2025 mM, 1012 mM, 506 mM, 253 mM, 126 mM, 63mM, and 32 mM). D) Superposition des images IRM ^1H (en gris) et ^{19}F (en rouge) de souris (male 16 semaines BALB ou souris blanche) à laquelle on a injecté 400 μL (60 mmol/kg de ^{19}F) of d'une solution de ^{19}F FIT dans le PBS (150 mM). Les images sont issues de Jiang ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**

En 2014, Resnati *et al.* développent le PERFECTA (pour suPERFluorinatEd ContrasT Agent), une molécule hydrophobe superfluorée présentant, avec 4 motifs perfluoro-*tert*-butoxy un nombre record de 36 atomes de fluor équivalents sur un squelette moléculaire compact (Figure 11, A et B).⁶⁴ Resnati *et al.* ont montré que le PERFECTA permet un marquage cellulaire stable et une excellente sensibilité de détection des cellules dendritiques *in vivo*, soulignant ainsi son potentiel pour le suivi cellulaire en imagerie médicale. En effet, ils ont acquis des images IRM du ^{19}F chez les rats Lewis (4 à 8 semaines) 48 heures après l'injection de cellules dendritiques marquées avec une nanoémulsion de PERFECTA à 4,96 mM (2×10^6 cellules par injection) dans le muscle gastrocnémien gauche, permettant de visualiser distinctement les cellules marquées dans le muscle ciblé (Figure 11, C).

⁶³ Liu, X.; Jiang, Z.-X.; Yu, B. Y.; Jeong, E.-K.; *Magn Reson Mater Phys, Biol Med* **2019**, 32 (1), 97–103.

⁶⁴ Tirota, I.; Mastropietro, A.; Cordiglieri, C.; Gazzera, L.; Baggi, F.; Baselli, G.; Bruzzone, M. G.; Zucca, I.; Cavallo, G.; Terraneo, G.; Baldelli Bombelli, F.; Metrangolo, P.; Resnati, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (24), 8524–8527.

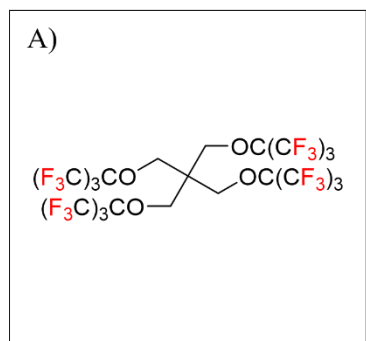


Figure 11: Le PERFECTA comme agent de contraste

A) Structure du PERFECTA ; B) Spectre RMN ^{19}F , C) Superposition IRM ^{19}F (en rouge) et IRM ^1H (en gris) *in vivo* 48 h après l'injection de de 2×10^6 cellules dendritiques marquées au ^{19}F (4,96 mM de PERFECTA, $1,92 \times 10^{13}$ atomes de fluor-19 par cellules dendritiques) dans le muscle gastrocnémien gauche de rates Lewis de 6 à 8 semaines. Les images sont issues de Resnati, JACS, 2014

Contrairement aux travaux précédents où le PERFECTA a été étudié sous forme de nanoémulsion et injecté dans des cellules dendritiques, qui ont ensuite été injectées *in vivo*, Doris, Gravel et Mériaux *et al.* ont intégré le PERFECTA à un système micellaire qu'ils ont pu injecter *in vivo* par voie.⁶⁵ Ces sondes micellaires nanométriques, ont été conçus à partir de polymères amphiphiles comportant deux unités: (i) une chaîne perfluorée (PFTD) formant le noyau hydrophobe central de la micelle, spécialement conçu pour encapsuler le PERFECTA, et (ii) un « tête » hydrophile constitué PEG (Figure 12, Image A). Les chaînes PEG assurent la stabilisation des micelles en milieu aqueux et favorise leur biocompatibilité. Les nanoparticules pégylées sont connus pour avoir un temps de circulation prolongé après injection intraveineuse, permettant ainsi une meilleure distribution systémique et un ciblage accru des tissus tumoraux par effet EPR (Enhanced Permeability and Retention).⁶⁶ Les micelles sont formées, grâce à l'autoassemblage du PFTD-PEG en solution aqueuse, leur cœur hydrophobe se regroupant naturellement.

L'encapsulation du PERFECTA se fait par simple sonication, en raison de la forte hydrophobicité de cette molécule polyfluorée (Figure 12, Image B). Ce processus permet au PERFECTA de s'intégrer dans le cœur hydrophobe des micelles préformées. Cette architecture permet à la fois une protection efficace de la sonde polyfluorée, une accumulation sélective dans les tumeurs, et une prolongation du temps de circulation dans le système sanguin, minimisant les interactions non spécifiques avec les tissus sains.

Les résultats des tests précliniques réalisés sur des modèles murins (souris immunocompétentes C57Bl/6 porteuses de tumeurs de cellules MC38 de cancer du côlon greffées par voie sous-cutanée) ont révélé la détection tumorale, avec une accumulation non-spécifique des nanosondes dans différents organes (Figure 12, Image D). Le contraste marqué observé entre les tissus sains et tumoraux est attribuable à l'accumulation préférentielle des micelles chargées de PERFECTA dans les tumeurs. Cette approche a permis de déterminer avec précision le volume tumoral, avec une accumulation de 3,6 % de la dose injectée dans les tissus cancéreux. Néanmoins, comme pour d'autres agents de contraste fluorés, une accumulation hépatique significative a été observée.

⁶⁵ Jamgotchian, L.; Vaillant, S.; Selingue, E.; Doerflinger, A.; Belime, A.; Vandamme, M.; Pinna, G.; Ling, W. L.; Gravel, E.; Mériaux, S.; Doris, E.; *Nanoscale* **2021**, *13* (4), 2373–2377.

⁶⁶ Salmaso, S.; Caliceti, P. Stealth; *J Drug Delivery* **2013**, *2013* (1), 374252.

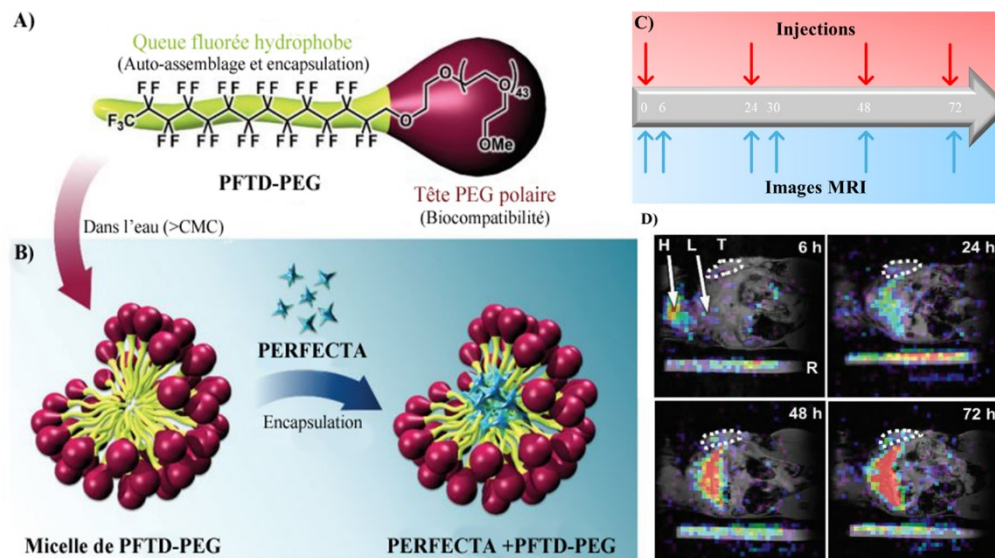


Figure 12: Nanosonde PERFECTA+PFTD-PEG

A) Structure du vecteur, B) Formation de micelle et encapsulation PERFECTA, C) Protocole d'imagerie avec le PERFECTA+PFTD-PEG, D) IRM $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ d'une souris porteuse d'une tumeur après injection de PERFECTA + PFTD-PEG (H : cœur, L : foie, T : tumeur, injection intraveineuse de 150 μL d'une solution contenant 14 mg de PERFECTA, 20 mg de micelles PFTD-PEG et 0,9 % de NaCl dans 1 mL d'eau, $[\text{}^{19}\text{F}_{\text{PERFECTA}}] = 0,5 \text{ M}$.) Les images sont issues de Doris, Gravel et Meriaux, *Nanoscale* **2021**.

4.3.2.2. La construction et l'introduction du motif perfluoro-*tert*-butoxy

Le motif perfluoro-*tert*-butoxy est stable et résistant à de nombreuses conditions réactionnelles et est introduit principalement via le perfluoro-*tert*-butanol commercial (PFTB).⁶⁷

Plusieurs méthodes permettent d'introduire ce groupement perfluoro-*tert*-butoxy à partir du PFTB (Schéma 5) :⁶⁸

- **Réaction de Williamson:**^{69–72} La déprotonation du PFTB par une base comme l'hydroxyde de sodium conduit à la formation d'un sel de sodium stable ($\text{NaOC}(\text{CF}_3)_3$, molécule **2**). Ce sel peut ensuite réagir avec des halogénures d'alkyle ou d'aryle dans une réaction de Williamson classique. Jiang et ses collaborateurs ont ainsi fonctionnalisé un sulfate macrocyclique avec un excellent rendement (Schéma 5, 1).⁷³
- **Réaction de Mitsunobu :** Pour convertir les groupements hydroxyles primaires en perfluoro-*tert*-butoxyle, la réaction de Mitsunobu offre une alternative plus douce. Cette réaction implique

⁶⁷ Csóka, T.; Nemes, A.; Szabó, D.; *Tetrahedron Lett* **2013**, 54 (13), 1730–1733.

⁶⁸ Wu, T.; Li, A.; Chen, K.; Peng, X.; Zhang, J.; Jiang, M.; Chen, S.; Zheng, X.; Zhou, X.; Jiang, Z.-X.; *Chem. Commun.* **2021**, 57 (63), 7743–7757.

⁶⁹ Szabó, D.; Mohl, J.; Bálint, A.-M.; Bodor, A.; Rábai, J.; *J. Fluorine Chem* **2006**, 127 (11), 1496–1504.

⁷⁰ Jiang, Z.-X.; Feng, Y.; Yu, Y. B.; *Chem. Commun.* **2011**, 47 (25), 7233–7235.

⁷¹ Kasper, J. J.; Hitro, J. E.; Fitzgerald, S. R.; Schnitter, J. M.; Rutowski, J. J.; Heck, J. A.; Steinbacher, J. L.; *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (17), 8095–8103.

⁷² Zhao, X.; Ng, W. Y.; Lau, K.-C.; Collis, A. E. C.; Horváth, I. T.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14 (11), 3909–3914.

⁷³ Zhang, H.; Li, X.; Shi, Q.; Li, Y.; Xia, G.; Chen, L.; Yang, Z.; Jiang, Z.-X.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (12), 3763–3767.

généralement la formation d'un intermédiaire phosphonium, qui réagit ensuite avec le sel de sodium du PFTB (Schéma 5, 2).^{64,71,74}

- **Décomposition thermique de sels de diazonium ou iodonium:** Les sels d'aryldiazonium **6** peuvent être décomposés thermiquement en présence de PFTB pour former des composés aromatiques fluorés (Schéma 5, 3).^{75,76} Cependant, la réactivité élevée et le caractère explosif de ces sels limitent leur utilisation. Zhao et ses collègues ont proposé une alternative plus sûre en utilisant des sels de diaryliodonium **8** (Schéma 5, 4).⁷⁷

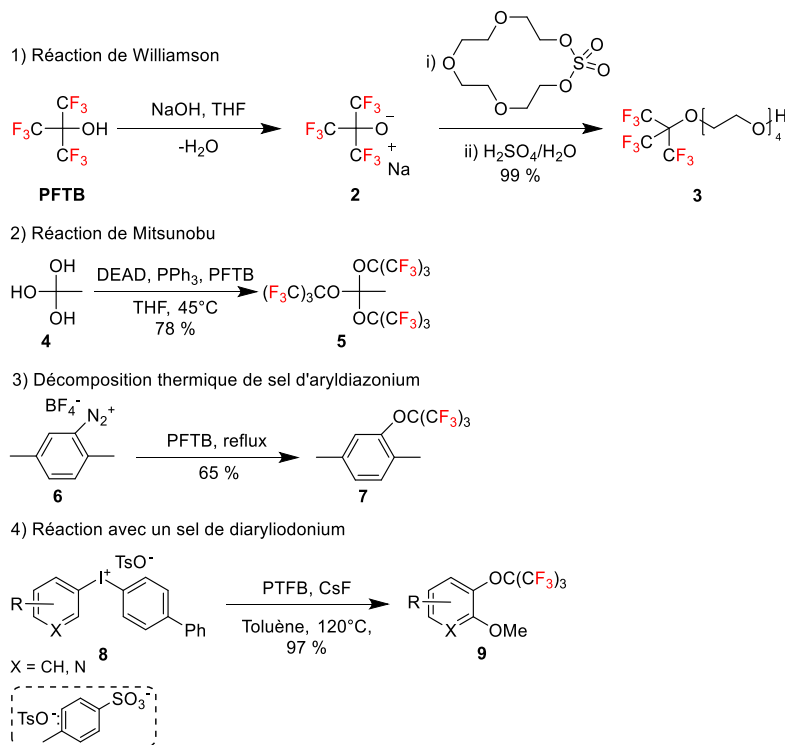


Schéma 5 : Différentes stratégies de construction et utilisation du groupement perfluoro-*tert*-butoxy

Dans les agents de contraste fluorés précédemment décrits, le motif perfluoro-*tert*-butoxy est exclusivement introduit par la réaction de Mitsunobu.

Bien que de nombreux agents de contraste à base de perfluoro-*tert*-butoxyle et de PFC aient été développés en recherche pour l'IRM du ¹⁹F, seuls 11 essais cliniques ont été menés, et 2 sont en cours aux États-Unis, tous utilisant des PFC, selon ClinicalTrials.gov. Aucun essai n'a été lancé en Europe, d'après Euclinicaltrials.eu. Ce constat s'explique par plusieurs facteurs limitants : leur manque de spécificité, leur accumulation excessive dans certains organes et leurs potentielles toxicités.

⁷⁴ Jiang, Z.-X.; Yu, Y. B.; *Tetrahedron* **2007**, *63* (19), 3982–3988.

⁷⁵ Tressler, C. M.; Zondlo, N. J.; *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6240–6243.

⁷⁶ Nabuurs, R. J. A.; Kapoerchan, V. V.; Metaxas, A.; de Jongh, S.; de Backer, M.; Welling, M. M.; Jiskoot, W.; Windhorst, A. D.; Overkleef, H. S.; van Buchem, M. A.; Overhand, M.; van der Weerd, L.; *Bioorg Med Chem* **2014**, *22* (8), 2469–2481.

⁷⁷ Meng, H.; Wen, L.; Xu, Z.; Li, Y.; Hao, J.; Zhao, Y.; *Org. Lett.* **2019**, *21* (13), 5206–5210.

5. Le fluor-18 et la TEP

5.1. Principe de fonctionnement

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie non invasive, fonctionnelle et quantitative.^{78,79} Elle repose sur le principe de la détection de photons gamma issus de l'annihilation d'un positon avec un électron (Figure 13).⁷⁹ Lors de la désintégration d'un radioisotope, un positon est émis avec une énergie cinétique lui permettant de parcourir une courte distance dans les tissus biologiques. Ce positon s'annihile rapidement avec un électron, produisant ainsi deux photons gamma (γ) d'énergie équivalente (511 keV) émis dans des directions diamétralement opposées. Ces photons gamma sont détectés en coïncidence par des anneaux de détecteurs entourant le patient. Grâce à la connaissance de la position des points de détection sur la couronne de détecteurs et au temps d'arrivée des photons, un algorithme de reconstruction permet de localiser avec précision l'origine de l'annihilation et donc la distribution tridimensionnelle du radiotraceur au sein de l'organisme.

La TEP permet de suivre l'évolution temporelle de l'activité du radiotraceur dans les différents tissus de l'organisme. L'activité, mesurée en becquerels (Bq), correspond au nombre de désintégrations radioactives par seconde dans les tissus cibles. Elle dépend de la dose administrée, ajustée en fonction du poids du patient et de la molécule radiomarquée utilisée. Par exemple, pour le [^{18}F]FDG, l'activité injectée est généralement comprise entre 185 et 370 MBq. La distribution du radiotraceur et sa clairance dans l'organisme influencent directement la qualité des images obtenues.

L'analyse quantitative de ces images permet ensuite d'évaluer précisément la répartition du radiotraceur au sein des tissus, fournissant des informations essentielles sur les processus physiologiques ou pathologiques étudiés.

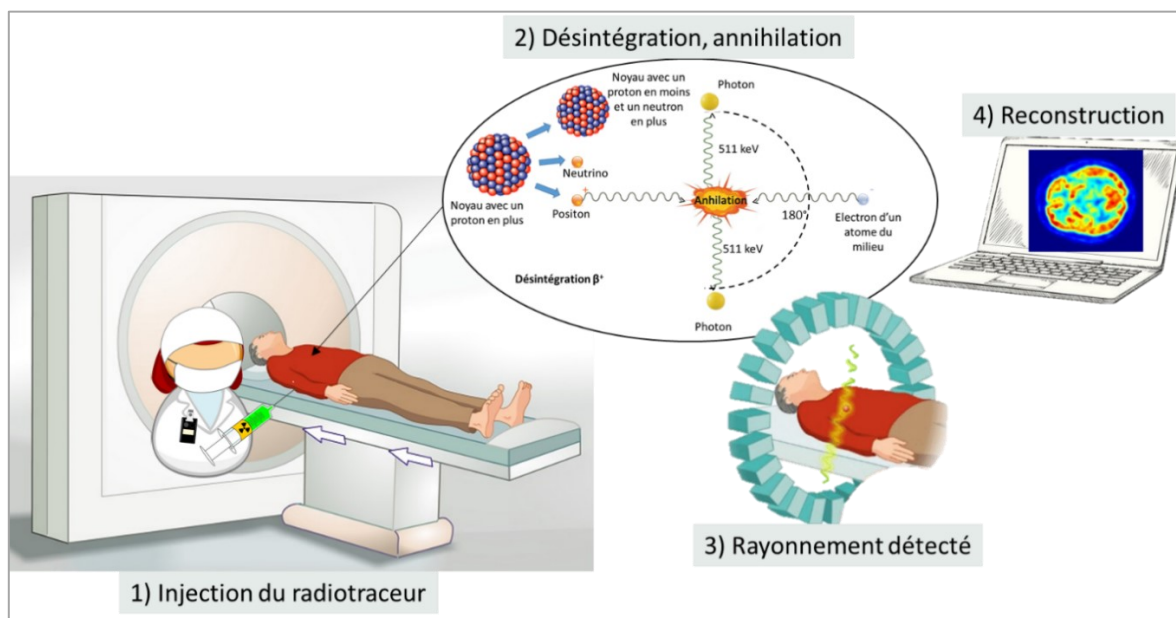


Figure 13: Principe de l'imagerie TEP (d'après une illustration du CEA)

⁷⁸ Vodovar, D.; Aboab, J.; Silva, S.; Tournier, N.; *Méd. Intensive Réa.* **2019**, 28 (4), 347–352.

⁷⁹ CEA. *L'imagerie médicale*. CEA/Découvrir & Comprendre.

La TEP excelle dans la détection de processus biologiques, grâce à sa sensibilité exceptionnelle (10^{-11} à 10^{-12} mol/L). Cependant, sa résolution spatiale (1 à 2 mm) relativement faible limite la précision de la localisation des phénomènes étudiés. Pour pallier cette limitation la TEP est souvent couplée à d'autres techniques d'imagerie médicale comme la tomodensitométrie ou l'IRM, qui offrent une meilleure résolution spatiale et des informations anatomiques détaillées. Par exemple, dans le cas d'un cancer de la langue, l'IRM permet de détecter une lésion suspecte à la base de la langue (indiquée par une flèche blanche, Figure 14, A).⁸⁰ L'imagerie TEP, réalisée 50 minutes après l'injection de [¹⁸F]FDG, révèle une hypermétabolisation dans certaines régions, indiquant la présence de cellules cancéreuses (Figure 14, B). La superposition des images IRM et TEP confirme alors le diagnostic de cancer de la langue avec des métastases cervicales bilatérales, offrant un diagnostic plus précis et une meilleure évaluation de l'étendue de la maladie (Figure 14, C).

*Figure 14: Image IRM et TEP pour le diagnostic d'un cancer de la langue avec injection de 0,14 mCi/kg de [¹⁸F]FDG
(A) image IRM, (B) image TEP, (C) fusion des images TEP/IRM d'après Scientific reports, 2020*

Pour obtenir des images TEP de haute qualité, une logistique rigoureuse est nécessaire. En raison de la courte demi-vie des radioisotopes utilisés, chaque étape du processus, de la production du radioisotope dans un cyclotron jusqu'à la synthèse du radiotracer, doit être optimisée. Une fois le radiotracer prêt, il est injecté au patient, suivi par l'acquisition des images.

5.2. Le fluor-18

Le fluor-18 est considéré comme le radioisotope de choix pour la TEP, bien que d'autres radioisotopes tels que le carbone 11, le cuivre 64 et le gallium 68 soient également utilisés dans des contextes spécifiques (Tableau 7). Sa demi-vie d'environ 110 minutes offre un compromis idéal pour les applications cliniques : elle est suffisamment longue pour permettre la synthèse et l'administration du radiopharmaceutique, tout en étant assez courte pour limiter l'exposition aux radiations. De plus, le fluor-18 émet presque exclusivement des positons (97 %), minimisant les phénomènes de désintégration concurrents et optimisant ainsi la qualité des images. Enfin, l'énergie relativement faible des positons émis (635 keV) favorise une bonne résolution spatiale, en limitant la distance parcourue par les positons avant annihilation.

⁸⁰ Park, J.; Pak, K.; Yun, T. J.; Lee, E. K.; Ryoo, I.; Lee, J. Y.; Hwang, I.; Yoo, R.-E.; Kang, K. M.; Choi, S. H.; Sohn, C.-H.; Cheon, G. J.; Kim, J.; *Scientific Reports* **2020**, *10* (1), 9490.

Tableau 7: Comparaison des propriétés des principaux radioisotopes en TEP : focus sur le Fluor-18

Radioisotope	t _{1/2} (min)	Mode de désintégration	E _{max} β ⁺ (keV)	Mode de production
¹¹ C	20,4	β ⁺ (100 %)	961	cyclotron
¹⁸ F	109,7	β ⁺ (97 %) CE (3 %)	634	cyclotron
⁶⁴ Cu	768,0	β ⁺ (19 %) CE (41 %) β ⁻ (40 %)	656	cyclotron
⁶⁸ Ga	67,6	β ⁺ (89 %) CE (11 %)	1899	générateur

CE : capture électronique

Le mode principal de production du fluor-18 se fait par réaction nucléaire, dans un cyclotron, où il est obtenu sous forme d'ion fluorure [¹⁸F]F⁻ (Schéma 6). Cette méthode de production est efficace, permettant d'atteindre de hautes activités molaires grâce à l'utilisation de cyclotrons biomédicaux commerciaux facilement implantables.

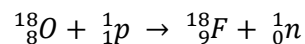
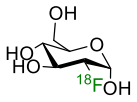


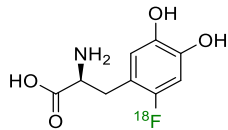
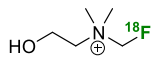
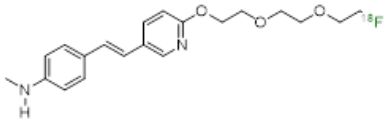
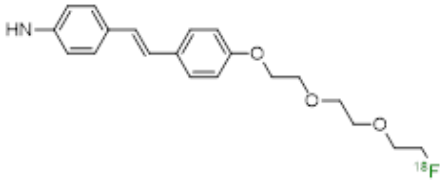
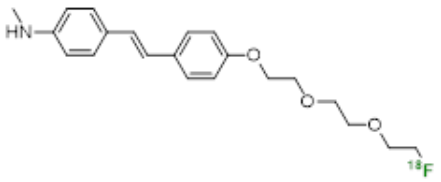
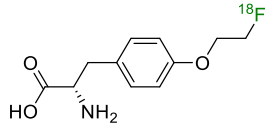
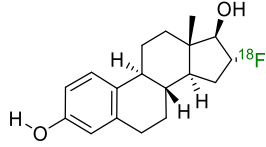
Schéma 6 : Réactions nucléaires pour la production du fluor-18

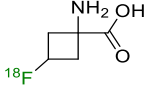
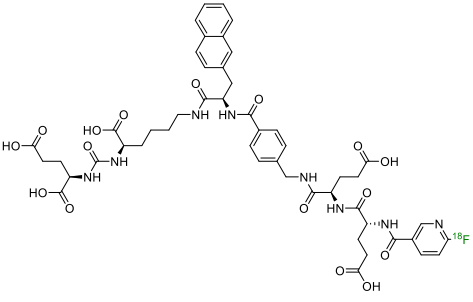
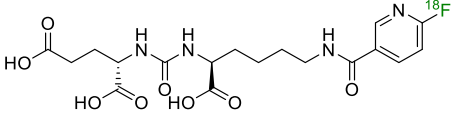
5.3. Radiopharmaceutiques fluorés

Depuis la loi de du 11 décembre 1992, les radiopharmaceutiques sont considérés comme des médicaments et nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour être commercialisés en France (article L601). Actuellement, douze radiotraceurs marqués au fluor-18 ont l'AMM d'après l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Ils sont répertoriés dans le Tableau 8, avec leur structure chimique, leurs noms commerciaux et leurs domaines d'application.

Tableau 8: Radiopharmaceutiques PET ayant l'AMM et leurs domaines d'applications

Radiopharmaceutique	Année 1 ^{ère} AMM	Nom commercial	Domaine d'application
Fluoro-desoxy-glucose ([¹⁸ F]FDG) 	1998	Efdege [®] Flucis [®] Fludesoxyglucose (¹⁸ F) curium 185 [®] Glucotep [®] Glucotrace [®] Gluscan [®] Metatrace FDG [®]	Cardiologie Inflammation et infections Oncologie Neurologie
Fluorodopa	2006	Dopacis [®]	Oncologie

<p>($[^{18}\text{F}]$DOPA)</p> 		<p>Dopaview[®]</p> <p>Iasodopa[®]</p>	Neurologie
Fluorure de sodium ($[^{18}\text{F}]$ Na)	2008	<p>Cisnaf[®]</p> <p>Iasoflu[®]</p> <p>Naf metatrace[®]</p>	<p>Oncologie</p> <p>Rhumatologie</p>
<p>Chlorure de fluorocholine</p> <p>($[^{18}\text{F}]$FCH)</p> 	2010	<p>Fluorochol[®]</p> <p>Fluorocholine[®]</p> <p>Iasocholine[®]</p> <p>Prostatep[®]</p>	<p>Endocrinologie</p> <p>Oncologie</p>
<p>Florbétapir</p> <p>($[^{18}\text{F}]$AV45)</p> 	2013	Amyvid [®]	Neurologie
<p>Florbétabène ($[^{18}\text{F}]$AV1)</p>  <p>Flutémetamol ($[^{18}\text{F}]$FPIB)</p> 	2014	<p>Neuraceq[®]</p> <p>Vizamyl[®]</p>	Neurologie
<p>Fluoroéthyl-L tyrosine ($[^{18}\text{F}]$FET)</p> 	2015	Iasoglio [®]	Oncologie
<p>Fluoroestradiol ($[^{18}\text{F}]$FES)</p> 	2016	Estrotep [®]	Oncologie
$[^{18}\text{F}]$ Fluciclovine	2017	Axumin [®]	Oncologie

			
<p data-bbox="204 309 411 340">$[^{18}\text{F}]$PSMA-1007</p> 	2021	Radelumin [®]	Oncologie
<p data-bbox="204 672 539 703">Piflufolastat ($[^{18}\text{F}]$DCFPyL)</p> 	2023	Pylclari [®]	Oncologie

Parmi les 12 radiopharmaceutiques ayant l'AMM, le $[^{18}\text{F}]$ FDG est le plus utilisé représentant 89 % des examens TEP réalisés en clinique en 2022, d'après la Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire.⁸¹

En résumé, la TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative permettant de visualiser des processus biologiques en temps réel, contribuant ainsi au diagnostic et au suivi thérapeutique dans des domaines variés tels que l'oncologie et la neurologie et la cardiologie

⁸¹ Janneau, I.; Couturier, O. ; *Médecine nucléaire française 2022*; Enquête nationale; SFMN, cnpmn, 2023.

6. Bimodalité IRM ^{19}F / TEP ^{18}F

6.1. Intérêt

L'imagerie bimodale, qui combine l'IRM au ^{19}F et la TEP au ^{18}F , repose sur la complémentarité des deux techniques, permettant d'exploiter au mieux leurs avantages respectifs (Tableau 9). La TEP se distingue par sa sensibilité exceptionnelle, capable de détecter des concentrations extrêmement faibles de radiotraceurs (de l'ordre du picomolaire), tout en fournissant des images fonctionnelles. Cependant, elle nécessite une infrastructure coûteuse et une logistique lourde et compliquée, de par la manipulation et la gestion de la radioactivité (de la production du radioisotope à l'examen d'imagerie). La décroissance radioactive rapide peut égarer constituer des limites pour des radiopharmaceutiques à pharmacocinétique lente. L'IRM au ^{19}F , quant à elle, offre une excellente résolution spatiale sans émission de radiation ionisante, un atout majeur pour le suivi à long terme des patients.

La combinaison de l'IRM ^{19}F et de la TEP ^{18}F est donc particulièrement prometteuse pour corrélérer la distribution des agents de contraste avec l'activité biologique ou la pathologique observée. Malgré les limitations actuelles de l'IRM au ^{19}F , notamment sa faible sensibilité, cette approche bimodale améliorerait ainsi la qualité des diagnostics et le suivi thérapeutique dans des contextes cliniques complexes.⁸²

Tableau 9: Comparaison des caractéristiques de l'IRM et de la TEP

Critères	IRM	TEP
Résolution spatiale	25-100 μm	1 à 2 mm
Sensibilité	mM à μM (faible)	pM (élevé)
Pénétrabilité tissulaire	Pas de limite	Pas de limite
Rayonnement	Non ionisant (onde radio)	Ionisant (rayonnement γ)

Des recherches récentes se concentrent sur le développement de nouvelles sondes bimodales qui pourraient surmonter ces obstacles. Les avancées dans ce domaine montrent que la combinaison IRM ^{19}F et la TEP ^{18}F constitue une approche prometteuse dans le domaine de l'imagerie médicale, car elle permet d'associer la haute sensibilité de la TEP à la résolution spatiale de l'IRM.

6.2. Sondes bimodales pour l'IRM du ^{19}F et la TEP

Les médicaments existants comme le 5-fluorouracile (5-FU) ont été explorés pour leurs potentialités dans l'imagerie bimodale (Figure 15).

⁸² Morsing, A.; Hildebrandt, M. G.; Vilstrup, M. H.; Wallenius, S. E.; Gerke, O.; Petersen, H.; Johansen, A.; Andersen, T. L.; Høilund-Carlsen, P. F.; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2019**, *46* (10), 2138–2151.

Brix *et al.* ont ainsi démontré en 1996 la faisabilité de suivre le 5-FU radiomarqué au fluor-18 par TEP et de visualiser sa métabolisation en α -fluoro- β -alanine (FBAL) par RMN du fluor-19 *in vivo*.⁸³ Cependant, la quantité de 5-FU (100 mg/kg, supérieure à la limite de toxicité du médicament) nécessaire pour obtenir un signal IRM du ^{19}F suffisant était élevée, limitant l'application clinique de cette approche.

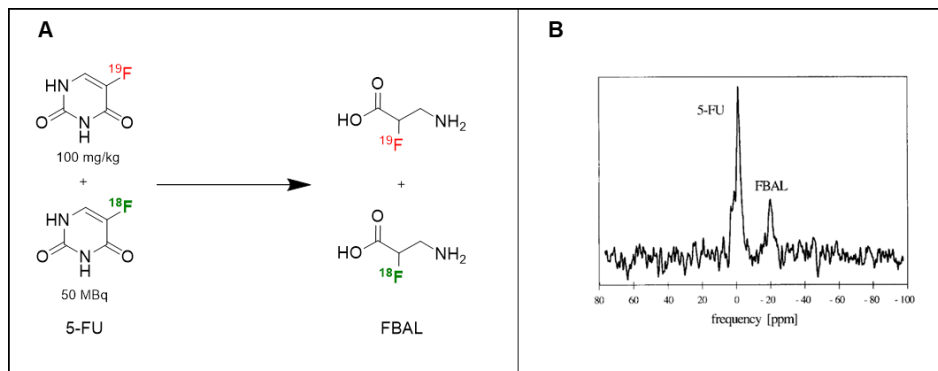


Figure 15: Métabolisation du 5-FU en FBAL ;

(A): Schéma réactionnel, (B): Spectre ^{19}F MR à travers la tumeur d'un rat AC1 porteur d'un hépatome MH3924 d'après Brix Nucl Med Biol 1996

Dans un contexte plus récent, l'étude de Gao, Zhou *et al.* a mis en évidence, en 2023, un intérêt clinique significatif pour une nouvelle nanosonde bimodale IRM du ^{19}F /TEP dénommée POSS-Art-DOTA (PAD, Figure 18).⁸⁴ Cette sonde combine dans sa structure des groupements trifluorométhyles pour la détection en IRM du ^{19}F et un atome de gallium-68 pour la détection en TEP. Elle est conçue pour cibler la ferroptose dans des modèles d'insuffisance rénale aiguë, une forme de mort cellulaire liée au taux de fer. Leur étude a été réalisée sur des souris femelles C57BL/6 âgées de 6 à 8 semaines, présentant des lésions aiguës du rein induites par traitement à la cisplatine, auxquelles on a injecté par voie intraveineuse 200 μL d'une solution de PAD à 8 mM (environ 3,2 mmol/kg pour les noyaux ^{19}F). La nanosonde PAD est composée de trois éléments principaux :

1. Le cluster POSS (silsesquioxane oligomérique polyédrique), modifié pour contenir des groupes fluorés, assure la détection par IRM du ^{19}F (Figure 16). Sa haute teneur en fluor optimise les contrastes T1 et T2, et son unique signal en RMN du ^{19}F évite les artefacts de déplacement chimique, garantissant des images précises. De plus, la concentration de la sonde injectée est directement proportionnelle à l'intensité du signal obtenu en IRM.⁸⁵

⁸³ Brix, G.; Bellemann, M. E.; Haberkorn, U.; Gerlach, L.; Lorenz, W. J.; *Nucl Med Biol* **1996**, *23* (7), 897–906.

⁸⁴ Nijjati, S.; Zeng, F.; Zuo, C.; Zhang, Q.; Du, C.; Shi, C.; Gao, J.; Zhou; *Mol. Pharmaceutics* **2023**, *20* (10), 5185–5194.

⁸⁵ Tang, X.; Li, A.; Zuo, C.; Liu, X.; Luo, X.; Chen, L.; Li, L.; Lin, H.; Gao, J.; *ACS Nano* **2023**, *17* (5), 5014–5024.

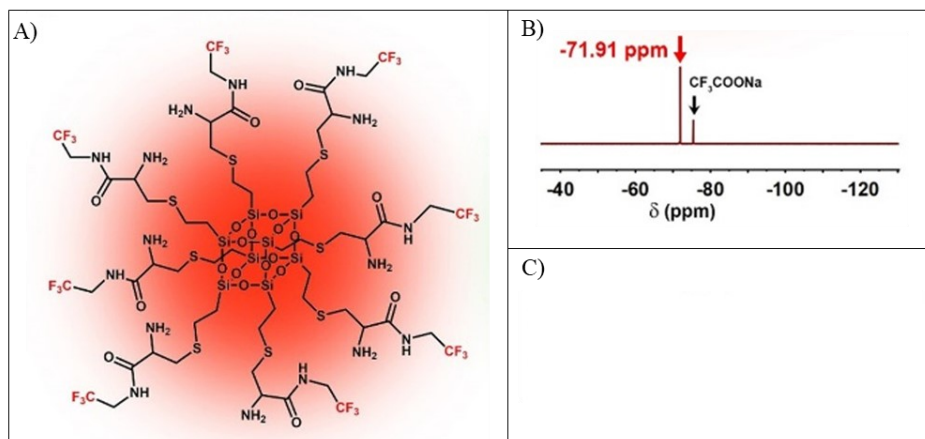


Figure 16: Nanosonde POSS modifiée

(A) Structure, (B) Spectre RMN ^{19}F avec CF_3COOH comme référence (-75,42 ppm), (C) représentation de fantôme en IRM ^{19}F d'après Tang, ACS Nano, 2023

2. L'artémisinine (Art), un agent bien connu pour ses propriétés antipaludiques, est ici utilisé pour cibler le Fe(II) , un marqueur important de la ferroptose (Figure 17).⁸⁶ Son couplage au DOTA, décrit ci-dessous, permet d'assurer le ciblage des zones d'intérêt dans les tissus.

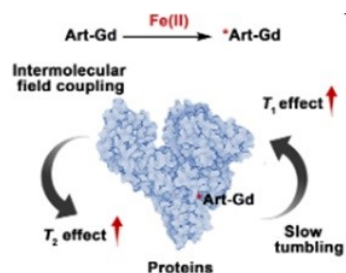


Figure 17: Mécanisme d'action de la sonde Art-Gd d'après Zeng, Sci Adv, 2023

3. Le DOTA (acide 1,4,7,10-tétrazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique), utilisé comme chélateur, peut être marqué avec du gallium-68 pour la détection en TEP.

⁸⁶ Zeng, F.; Nijjati, S.; Liu, Y.; Yang, Q.; Liu, X.; Zhang, Q.; Chen, S.; Su, A.; Xiong, H.; Shi, C.; Cai, C.; Lin, Z.; Chen, X.; Zhou, Z; *Sci Adv* 2023, 9 (10).

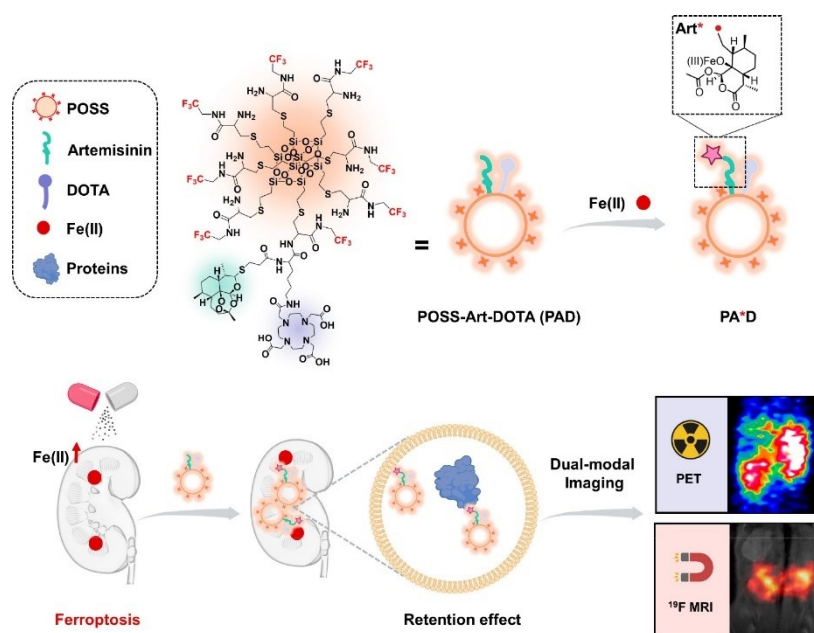


Figure 18: Illustration de la sonde bimodale PAD d'après Gao et Zhou, *Mol. Pharmaceutics* 2023

Gao, Zhou *et al.* ont montré que cette nanosonde PAD permettait de visualiser des lésions rénales aiguës provoquées par la cisplatine au moins 24 heures avant les techniques actuellement disponibles en clinique (dosage de la créatinine ou évaluation du débit urinaire).⁸⁴ Cette avancée représente un pas significatif vers une imagerie plus précoce et plus précise des dommages rénaux induits par la chimiothérapie.

Troade *et al.* ont très récemment développé un nouveau complexe azamacrocyclique fluoré $\text{Zn}(\text{Do}2\text{py}2\text{BF}_3)$, portant des groupements BF_3 , capable de combiner les isotopes ^{18}F et ^{19}F dans une seule structure pour une double utilisation en IRM et en TEP (Figure 19).⁸⁷ L'échange isotopique tardif entre le ^{18}F et le ^{19}F dans ce chélateur, avec un rendement radiochimique atteignant 68 %, en fait une option très attractive pour des applications *in vivo*. La présence du métal a été envisagée dans l'optique d'améliorer la sensibilité de l'IRM du ^{19}F tout en minimisant la dose de sonde injectée. Cette approche a pour but de réduire la quantité de sonde injectée tout en diminuant le temps de relaxation. Le zinc dans cette étude a été choisi pour évaluer la stabilité du chélateur, mais d'autres métaux, comme les lanthanides ou d'autres métaux paramagnétiques, sont envisagés pour les applications finales afin d'améliorer encore la sensibilité en IRM.

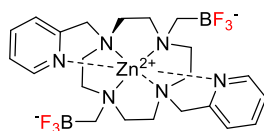


Figure 19: Structure du complexe $\text{Zn}(\text{Do}2\text{py}2\text{BF}_3)$

Ce chélateur, de taille compacte, réduit les interférences avec les processus biologiques, améliorant ainsi la pharmacocinétique. Troade *et al.* ont également montré que les unités trifluoroborates demeurent stables après 72 heures dans des solutions tampons à pH variés (2, 7,3, et 9,7), renforçant leur potentiel

⁸⁷ Sire, C.; Meneyrol, V.; Saffon-Merceron, N.; Terreno, E.; Garello, F.; Tei, L.; Jestin, E.; Tripier, R.; Troade, T.; *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 13550–13557.

pour des applications *in vivo*. En parallèle, l'évaluation par RMN ^{19}F a révélé une limite de détection de 40 mM comparable à celle des agents perfluorocarbonés, actuellement en phase test clinique et préclinique (Figure 20).

Figure 20: Évolution temporelle du signal RMN ^{19}F (7,1 T) du complexe $\text{Zn}(\text{Do2py2BF}_3)$ dans un mélange acétonitrile/eau (1:1) à une concentration de $3,2 \times 10^{-2}$ M en complexe.

Les spectres ont été acquis à différents temps (10, 45 et 60 minutes). À gauche, le signal ^1H de l'eau ; au centre, le signal ^{19}F du complexe ; et à droite, la superposition des deux signaux. La concentration en ^{19}F (mM) est indiquée à côté de chaque fantôme. Ces images sont issues de Troadec, Chem. Scie., **2024**.

A pH acide, une décooordination rapide du cation zinc a été observée, ce qui pourrait affecter l'efficacité du chélateur dans des environnements intracellulaires acides comme les lysosomes. La solubilité limitée du complexe $\text{Zn}(\text{Do2py2BF}_3)$ dans l'eau est également un obstacle, mais des améliorations sont en cours, notamment par l'ajout de biomolécules hydrosolubles.

Enfin, cette étude constitue une preuve de concept sans vecteurs biologiques spécifiques comme des peptides ou des anticorps. Troadec *et al.* envisagent dans leurs travaux futurs d'intégrer des vecteurs biologiques spécifiques, afin de permettre le ciblage des tissus pathologiques et d'accroître la spécificité *in vivo*.

7. Conclusion

L'IRM du ^{19}F présente un potentiel prometteur pour l'imagerie moléculaire, mais elle nécessite encore des développements significatifs. En effet, il est crucial de concevoir des sondes riches en atomes de fluor équivalents, faciles à formuler, capables d'être éliminées rapidement et spécifiques pour les cibles visées. Pour développer d'avantage l'IRM du ^{19}F , la bimodalité IRM du ^{19}F /TEP pourrait être une solution efficace, alliant la haute sensibilité de la TEP à la haute résolution spatiale de l'IRM. La TEP pourrait ainsi servir de référence pour accéder rapidement à la concentration et à la localisation à un temps donné de la sonde injecté.

Les recherches récentes menées par Gao, Zhou *et al.* ont établi la faisabilité de l'imagerie bimodale IRM du ^{19}F /TEP *in vivo* grâce à une nanoparticule polyfluorée et marquée au ^{68}Ga . Dernièrement, Troadec *et al.* ont prouvé qu'il est possible d'accroître la sensibilité de l'IRM du ^{19}F en incorporant un métal paramagnétique dans une structure qui intègre à la fois du ^{18}F et du ^{19}F , permettant ainsi une utilisation en TEP et IRM. Ces avancées ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement sondes fluorées plus efficaces, renforçant ainsi le potentiel de l'imagerie du fluor sous sa forme stable (^{19}F) ou radioactive (^{18}F) pour le diagnostic et le suivi thérapeutique.

**Chapitre 2 : Composés sulfo-poly- et
perfluorocarbonés amphiphiles : état de l'art et objectifs**

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence que le développement de l'IRM du ^{19}F est limité par le manque d'agents de contraste suffisamment performants, à la fois en termes de signal et de biodistribution. Ce chapitre porte sur les composés sulfo-polyfluorocarbonés, dont les caractéristiques amphiphiles, pourraient constituer une réponse à ces limitations. Le caractère amphiphile de ces composés résulte de la présence concomitante d'une tête hydrophobe caractérisée par une haute densité d'atomes de fluor et d'une fonction sulfonate chargée (SO_3^-) conférant un pôle hydrophile.

1. Le groupement sulfonate dans les molécules d'intérêt biologique

Le groupement sulfonate (RSO_3^-) est rencontré dans des molécules naturelles telles la taurine, un acide organique dérivé de la cystéine (Figure 21).

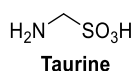
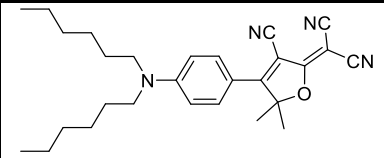
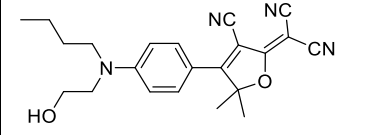
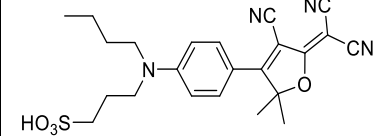


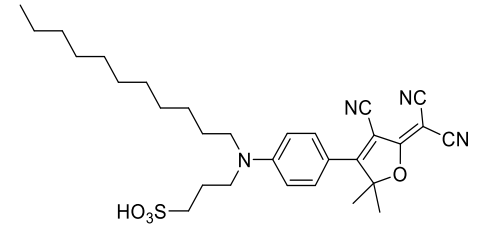
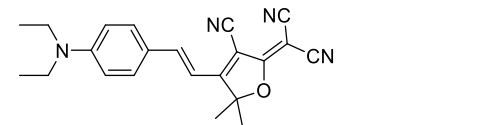
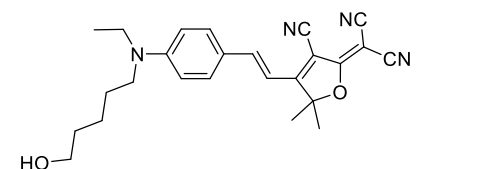
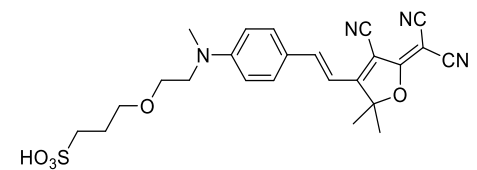
Figure 21: Exemple de molécule naturelle contenant un groupement sulfonate

Le groupement sulfonate est bien connu pour apporter de l'hydrophilie. L'étude de Twieg *et al.* illustre cet effet en analysant la solubilité d'une série de fluorophores à base de dicyanométhylènedihydrofuran (DCDHF), dans lesquels ils ont modifié à la fois la fonctionnalisation (par un groupement alcool ou sulfonate) et la structure des chaînes carbonées (Tableau 10).⁸⁸ L'introduction d'un groupement sulfonate augmente significativement la solubilité dans l'eau par rapport aux structures non fonctionnalisées et à celles contenant un groupement alcool (Entrées 1 à 3 et 5 à 7, Tableau 10). De plus, bien que les chaînes carbonées réduisent en général la solubilité aqueuse, l'effet hydrophile du sulfonate reste prédominant, maintenant une solubilité élevée même en présence de longues chaînes carbonées (Entrées 4, Tableau 10).

Tableau 10 : Solubilité dans l'eau des fluorophores DCDHF fonctionnalisés avec différents groupements

Entrée	Structure	Solubilité dans l'eau (ppm)
1		< 0,001
2		0,400
3		> 2 x 10 ⁴

⁸⁸ Wang, H.; Lu, Z.; Lord, S. J.; Moerner, W. E.; Twieg, R. J.; *Tetrahedron Lett* **2007**, 48 (19), 3471–3474.

4		$> 2 \times 10^4$
5		$< 0,001$
6		$\sim 0,001$
7		$> 2 \times 10^4$

Outre son effet hydrophile, le groupement sulfonate améliore la biodistribution des molécules. Dans une étude de Choi *et al.*, l'incorporation d'un groupement sulfonate dans la structure du fluorophore **P700** a non seulement accru la solubilité de la molécule, mais a également amélioré sa spécificité pour le tissu osseux en limitant la captation non spécifique (Figure 22).⁸⁹

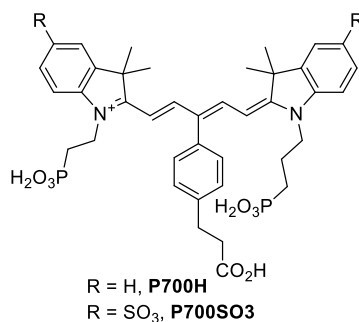


Figure 22: Structures des fluorophores **P700H** et **P700SO₃**

La comparaison des fluorophores sulfonaté **P700SO₃** et non sulfonaté **P700H** a révélé une localisation accrue dans le tissu osseux pour **P700SO₃**, associée à une intensité de signal plus élevée et une distribution plus ciblée (Figure 23). Par ailleurs, la présence du sulfonate prolonge la demi-vie sanguine

⁸⁹ Hyun, H.; Wada, H.; Bao, K.; Gravier, J.; Yadav, Y.; Laramie, M.; Henary, M.; Frangioni, J. V.; Choi, H. S. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (40), 10668–10672.

de P700SO₃ (50 minutes contre 26,6 minutes pour P700H), ce qui augmente sa biodisponibilité et facilite son accumulation au niveau osseux.

Figure 23: Biodistribution comparative des fluorophores P700H et P700SO₃ chez des souris CD-1 ou Nudes athymic (10 nmol ; 0,4 mg kg⁻¹)

Les images sont réalisées 4 et 24 heures après injection intraveineuse et sont issues de Choi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**. (BD = canal biliaire, BI = vessie, Du = duodénum, He = cœur, In = intestin, JB = mâchoire, Ki = reins, Li = foie, Lu = poumons, Mu = muscle, Pa = pancréas, SJ = articulation de l'épaule, Sp = rate, St = estomac)

Le groupement sulfonate favorise également une élimination rénale rapide. Fariñas et Martínez-Máñez *et al.* ont comparé une sonde fluorogène sulfonquée (**Cy7GalSO₃**) et sa version non sulfonquée (**Cy7GalH**, Figure 24) dans un modèle murin (souris BALB/cByJ porteuse de tumeur mammaires 4T1, après traitement avec la chimiothérapie) en les injectant par voie intrapéritonéale à une dose de 2,5 μmol par souris (23.3 mg/mL pour **Cy7GalSO₃** et 19.7 mg/mL pour **Cy7GalH**). Ils ont montré que la sonde sulfonquée était excrétée dans l'urine de manière bien plus efficace (environ 95 % de la dose injectée en moins de 24 heures) par rapport à la version non sulfonquée (environ 1 %).⁹⁰ Cette excrétion urinaire est attribuée à la charge négative et à l'hydrophilie apportées par le sulfonate, favorisant une diffusion efficace vers les reins suivie d'une filtration glomérulaire rapide.

⁹⁰ Rojas-Vázquez, S.; Lozano-Torres, B.; García-Fernández, A.; Galiana, I.; Perez-Villalba, A.; Martí-Rodrigo, P.; Palop, M. J.; Domínguez, M.; Orzáez, M.; Sancenón, F.; Blandez, J. F.; Fariñas, I.; Martínez-Máñez, R.; *Nat Commun* **2024**, *15* (1), 775.

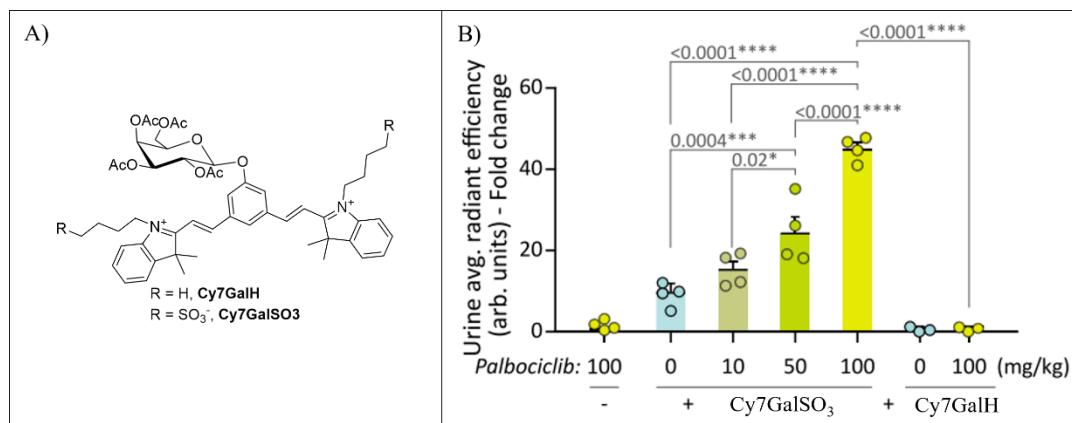


Figure 24: Excrétion urinaire des sondes **Cy7GalSO₃** et **Cy7GalH** par des souris.

(A) Structures des sondes fluorogènes **Cy7GalH** et **Cy7GalSO₃** ; (B) Niveaux de fluorescence dans l'urine de souris BALB/cByJ portant des tumeurs mammaires 4T1, traitées avec différentes doses de palbociclib pour induire la sénescence cellulaire (injection des sondes par voie intrapéritonéale à une dose de 2,5 μ mol par souris)

Le groupement sulfonate améliore la solubilité, la biodistribution et la clairance rénale des molécules d'intérêt, ce qui en fait un choix pertinent pour la conception de nouveaux composés dédiés à l'imagerie médicale.

2. Composés sulfonates polyfluorocarbonés : exemples et applications

Plusieurs exemples de composés amphiphiles sulfo-poly- ou perfluorocarbonés sont décrits dans la littérature. Ces composés peuvent être classés selon leur poids moléculaire, avec des applications variées aussi bien pour les petites molécules que pour les polymères. Les principaux domaines d'application et quelques exemples représentatifs sont présentés ci-dessous.

Parmi les petites molécules, on retrouve plusieurs applications intéressantes classées par ordre d'utilisation (Figure 25) :

- **Les tensioactifs** : Les tensioactifs amphiphiles, comme les molécules **10** à **13**, sont employés dans les détergents spéciaux, les agents moussants et les stabilisateurs de mousse.⁹¹⁻⁹⁵

La catalyse : Amberlyst-15[®], une résine de catalyse acide, est utilisée dans une large gamme de réactions, dont l'estérification, la transestérification, l'addition de Michael, les réactions de substitution nucléophile dans les alcools allyliques et les réactions de Friedel-Crafts, parmi de nombreuses autres applications.⁹⁶ En complément, il existe d'autres catalyseurs, comme le complexe **14** ou l'acide triflique **15**, qui ont des applications plus spécifiques, respectivement dans la polymérisation d'oléfines et dans l'acylation de Friedel-Crafts de composés aromatiques notamment.^{97,98}

- **La chimie médicinale** : L'estrone fluorosulfonyldifluorométhylée **16** est un puissant inhibiteur de la stéroïde sulfatase, étudié pour le traitement du cancer du sein hormonodépendant.⁹⁹ De plus, les molécules **17** à **22**, combinant un groupement aminoalkyl sulfonate et une partie polyfluorocarbonée, ont démontré leur utilité dans le traitement et la prévention des maladies liées à l'amyloïde, comme la maladie d'Alzheimer, et sont également utilisées en imagerie diagnostique.¹⁰⁰

⁹¹ Verdia, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Goh, T. Y.; Jacquemin, J.; Blesic, M.; *Green Chem.* **2016**, *18* (5), 1234–1239.

⁹² Riess, J. G.; *Curr Opin Colloid Interface Sci* **2009**, *14* (5), 294–304.

⁹³ Krafft, M. P.; *Adv Drug Delivery Rev* **2001**, *47* (2), 209–228.

⁹⁴ Kapláněk, R.; Paleta, O.; *J Fluorine Chem* **2007**, *128* (7), 789–796.

⁹⁵ Bodduri, V. D. V.; Chirumarry, S.; Lim, J.-M.; Lee, Y.-I.; Jang, K.; Choi, B.-I.; Chung, S.-Y.; Shin, D.-S.; *J Fluorine Chem* **2014**, *163*, 42–45.

⁹⁶ Pal, R.; Sarkar, T.; Khasnobis, S.; *Arkivoc* **2012**, *2012* (1), 570–609.

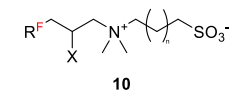
⁹⁷ Hicks, J. C.; Mullis, B. A.; Jones, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (27), 8426–8427.

⁹⁸ Wilsdorf, M.; Lechnitz, D.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2013**, *15* (10), 2494–2497.

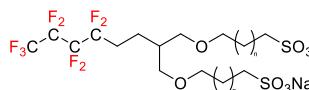
⁹⁹ Lapiere, J.; Ahmed, V.; Chen, M.-J.; Ispahany, M.; Guillemette, J. G.; Taylor, S. D.; *Bioorg Med Chem Lett* **2004**, *14* (1), 151–155.

¹⁰⁰ Kong, X.; Wu, X.; Bouzide, A.; Valade, I.; Migneault, D.; Bellini, F. WO2006059252A3, 2006.

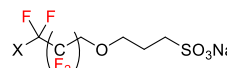
Tensioactifs :



n = 1, 2
 X = H; R^F = C₆F₁₃; C₈F₁₇
 X = OH; R^F = C₄F₉; C₆F₁₃; C₈F₁₇

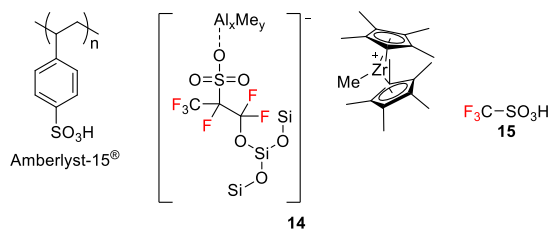


n = 1 11
 n = 2 12



13a: X = H, n = 3
 13b: X = F, n = 3
 13c: X = F, n = 4
 13d: X = F, n = 5

Catalyse :



Chimie médicinale :

Inhibiteur de la stéroïde sulfatase :

Traitement et la prévention des maladies liées à l'amyloïde

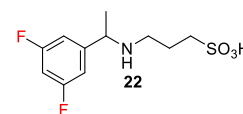
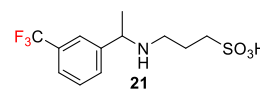
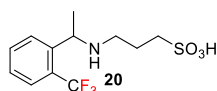
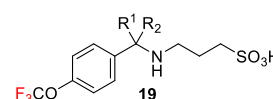
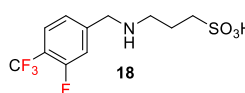
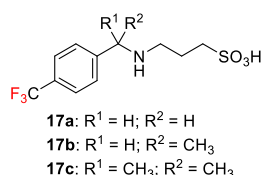
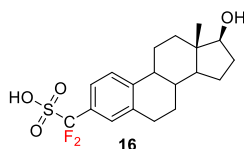


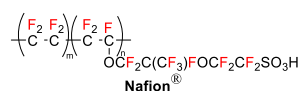
Figure 25: Exemples de petites molécules sulfo-polyfluorocarbonées et leur domaine d'application

En ce qui concerne les polymères, leur rôle est particulièrement important dans les technologies de séparation ionique, telles que les membranes d'échange de protons pour les piles à combustible. Le Nafion[®] (Figure 26) est l'un des polymères sulfo-polyfluorocarbonés les plus connus, utilisé dans ces membranes en raison de sa grande stabilité chimique, thermique et oxydative, qui lui permet de maintenir des performances élevées dans des environnements extrêmes.¹⁰¹ Bien que des applications médicales, comme l'inhibition du VIH avec des copolymères sulfo-polyfluorocarbonés (molécule **23**, Figure 26), aient également été rapportées, elles restent plus anecdotiques par rapport à leur utilisation en ingénierie des matériaux.¹⁰²

¹⁰¹ Resnick, P. R.; **2006**, No. 301–302, 145–147.

¹⁰² Sawada, H.; Ohashi, A.; Baba, M.; Kawase, T.; Hayakawa, Y.; *J Fluorine Chem* **1996**, 79 (2), 149–155.

Technologie de séparation ionique :



Chimie médicinale :

Inhibiteur du VIH :

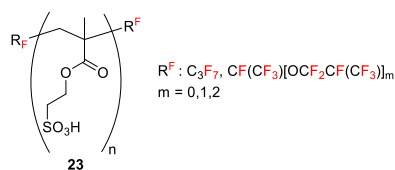


Figure 26: Exemples d'applications de polymère sulfo-polyfluorocarbonés

En résumé, bien que ces composés soient utilisés dans divers domaines, leur application la plus courante reste celle de tensioactifs, grâce à leur capacité à réduire la tension de surface entre deux phases.

3. Synthèse de sulfonates-polyfluorocarbonés par ouverture de sultones

3.1. Généralités

Les sulfonates (RSO_3^-) peuvent être obtenus par différentes méthodes. Parmi celles-ci, on trouve la sulfonation radicalaire d'alcènes terminaux, ou encore la réaction d'ouverture des sultones par des nucléophiles, qui a été particulièrement étudiée dans notre laboratoire (Schéma 7).^{103,104} Cette dernière méthode présente l'avantage de former un sulfonate polaire et hydrophile à partir d'une sultone apolaire et hydrophobe, facilitant ainsi la séparation des produits.

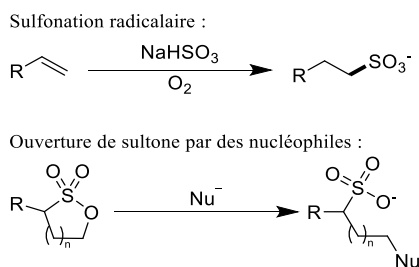


Schéma 7: Synthèse des sulfonates par différentes méthodes

Les sultones, ou esters sulfoniques cycliques, sont des hétérocycles saturés comportant un atome de soufre sous forme de sulfonyle (SO_2) adjacent à un atome d'oxygène (Figure 27). Ils ont été introduits par le chimiste prussien Hugo Erdmann en 1888.¹⁰⁵ Ce type de composé s'est révélé être un hétérocycle clé, largement utilisé comme élément de base en chimie médicinale.^{106,107} Les sultones décrites contiennent entre 4 et 15 chaînons et leur nomenclature peut varier selon différents systèmes : l'utilisation de chiffres arabes ou de lettres grecques pour désigner les positions des atomes, ou des préfixes basés sur les hétéroatomes (comme "oxa" pour l'oxygène, "thia" pour le soufre) combinés à des suffixes tels qu'éthane, olane, ane, ou épane selon la taille du cycle. Dans la suite de ce manuscrit, les termes simplifiés de propane-sultone et butane-sultone seront utilisés.

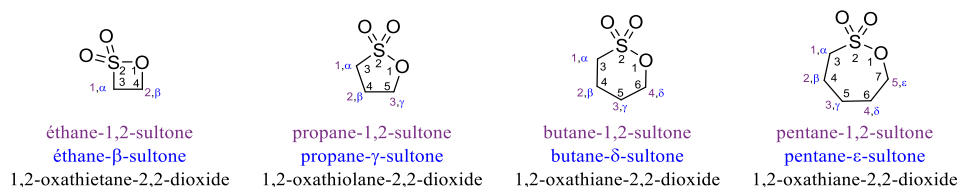


Figure 27: Nomenclature des sultones les plus fréquemment étudiées

Dans la littérature, il y a de nombreux exemples d'ouverture des sultones par divers nucléophiles, tels que les amines, les alcoolates, les halogénures, et dans une moindre mesure, les thiolates, les cyanures, les thiourées et les phosphines (Schéma 8 et Schéma 9).^{104,108–111}

¹⁰³ Han, B.; Ding, X.; Zhang, Y.; Gu, X.; Qi, Y.; Liang, S.; *Org. Lett.* **2022**, *24* (44), 8255–8260.

¹⁰⁴ Schmitt, S.; Bouteiller, C.; Barré, L.; Perrio, C. *Chem. Commun.* 2011, *47* (41), 11465–11467.

¹⁰⁵ Erdmann, H.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1888**, *247* (3), 306–366.

¹⁰⁶ Mondal, S.; *Chem. Rev.* **2012**, *112* (10), 5339–5355.

¹⁰⁷ Xu, H.-W.; Zhao, L.-J.; Liu, H.-F.; Zhao, D.; Luo, J.; Xie, X.-P.; Liu, W.-S.; Zheng, J.-X.; Dai, G.-F.; Liu, H.-M.; Liu, L.-H.; Liang, Y.-B.; *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24* (10), 2388–2391.

¹⁰⁸ Mustafa, A.; **1954**, *54* (2), 195–223.

¹⁰⁹ Willems, J.; *Bull Soc Chim Belg* **1955**, *64* (11–12), 747–771.

¹¹⁰ Roberts, D. W.; Williams, D. L.; *Tetrahedron* **1987**, *43* (6), 1027–1062.

¹¹¹ Fischer, R. F.; *Ind. Eng. Chem.* **1964**, *56* (3), 41–45.

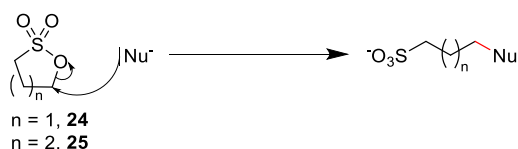


Schéma 8 : Mécanisme d'ouverture des sultones par des nucléophiles

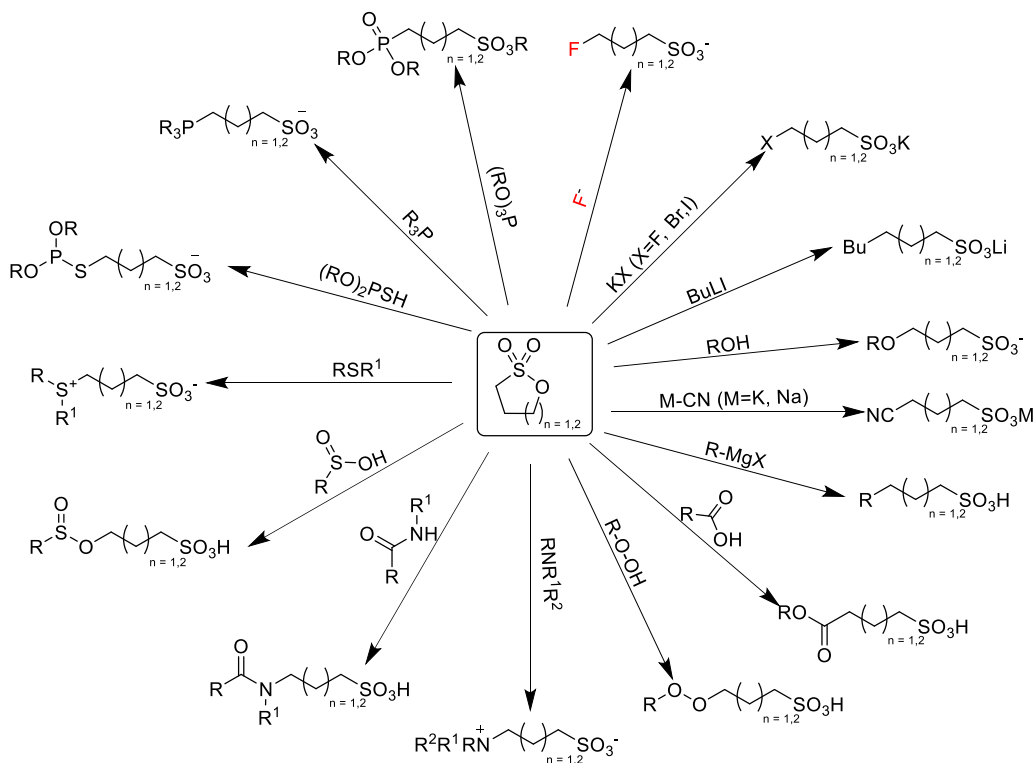


Schéma 9 : Ouverture des sultones par des nucléophiles

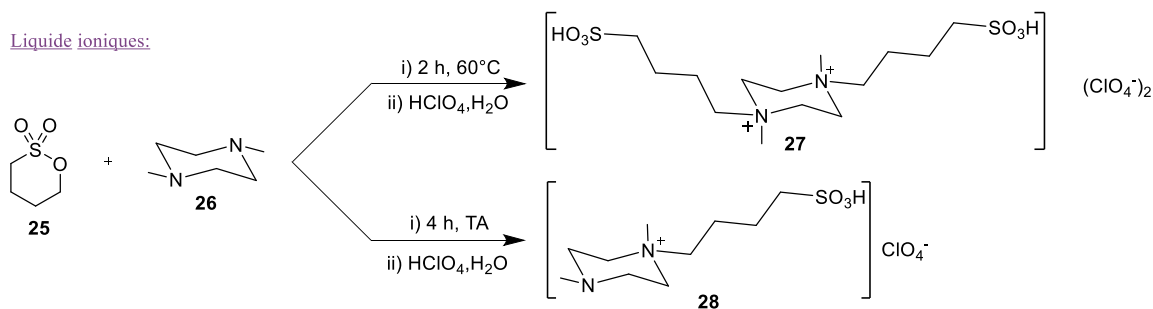
Dans la littérature, les réactions d'ouverture de la propanesultone **24** sont bien plus étudiées que celles de la butanesultone **25**. Cette prédominance s'explique par la réactivité accrue de la propanesultone **24** comparée à la butanesultone **25**. En effet, dans le cas de la propanesultone **24**, les angles de liaison sont contraints entre 104° et 105° , inférieurs à l'angle idéal de $109,5^\circ$ pour un carbone en hybridation sp^3 . Cette contrainte entraîne une forte tension de cycle. En revanche, pour la butanesultone **25**, la conformation tridimensionnelle en bateau permet d'adopter des angles proches de $109,5^\circ$, minimisant ainsi la tension de cycle. Ainsi, la tension de cycle plus élevée de la propanesultone, comparée à celle de la butanesultone, la rend plus susceptible de s'ouvrir lors d'une attaque nucléophile.

3.2. Ouverture des sultones par les amines

3.2.1. Généralités

La réaction d'ouverture par les amines primaires, secondaires ou tertiaires est généralement effectuée à température ambiante ou à reflux, avec ou sans solvant sur des durées de 1 heure à plusieurs jours. Le solvant choisi, lorsque nécessaire, est principalement, un solvant polaire aprotique tel que l'acétone, l'acétonitrile (ACN) ou le *N,N*-diméthylformamide (DMF). Cette réaction offre d'excellents rendements, généralement supérieurs à 80 %. À titre d'exemples, les composés **27** et **28**, produits par

cette réaction, sont utilisés comme liquides ioniques, tandis que les sulfobétaïnes **29** servent de tensioactifs zwitterioniques (Schéma 10).^{112,113}



Tensioactifs zwitterioniques :

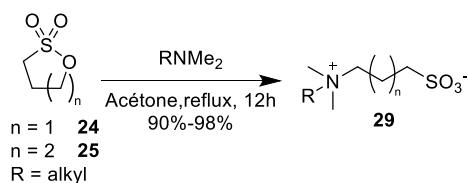


Schéma 10: Exemples d'ouverture de sultones par des amines

Bien que l'ouverture des sultones avec les amines semble assez simple, plusieurs réactions non-désirées peuvent se produire. Istvan *et al.* ont étudié la réaction entre la propanesultone **24** et l'ammoniaque (30 %).¹¹⁴ Dans ces conditions, deux composés sont obtenus : le sulfonate **30** et le sulfonamide **11** avec un ratio 100/14 selon qu'il y ait clivage de la liaison carbone-oxygène (C-O) ou soufre-oxygène (S-O) (Schéma 11). Le clivage de la liaison C-O est donc plus facile que celui de la liaison S-O. Même en utilisant un nucléophile plus fort, tel que l'amidure de sodium (NaNH₂), le sulfonate reste majoritaire. Cependant, la même réaction avec la 1,8-naphtosultone **32** conduit exclusivement au sulfonamide **33** par clivage de la liaison S-O.

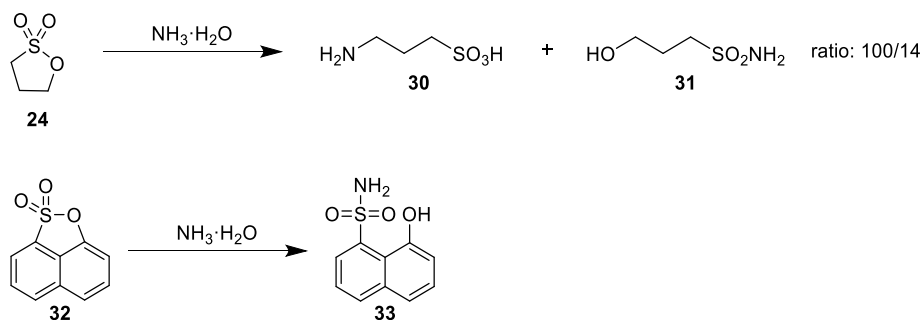


Schéma 11: Réaction d'ouverture de sultones par l'ammoniaque

La réaction de la propanesultone **24** avec la quinoline **34** conduit à la formation du zwitterion **35**, qui amorce le processus de polymérisation dans des conditions de température entre 70 et 110 °C, d'après

¹¹² Arian, F.; Keshavarz, M.; Sanaeishoar, H.; Hasanzadeh, N.; *J Mol Struct* **2021**, 1229, 129599.

¹¹³ Qu, G.; Cheng, J.; Wei, J.; Yu, T.; Ding, W.; Luan, H.; *J Surfact & Detergents* **2011**, 14 (1), 31–35.

¹¹⁴ Zhou, X.; Chen, J.; Zeng, X.; Liu, J.; Istvan, E. M.; *Chin J Chem Eng* **2014**, 22 (4), 405–410.

les travaux de Hashimoto *et al.* (Schéma 12).¹¹⁵ Cependant, cette polymérisation n'est pas observée pour la butanesultone **25** qui est moins réactive que la propanesultone **24**.^{116,117}

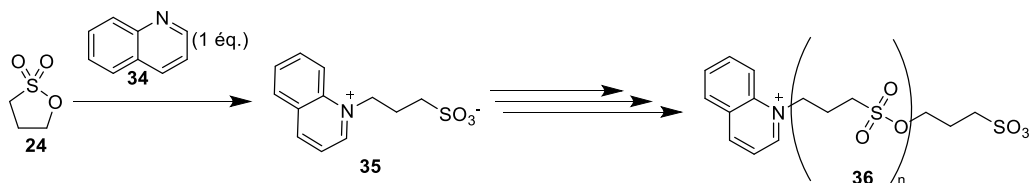


Schéma 12: Polymérisation de la propanesultone **24**

En étudiant l'ouverture du cycle sultone par la diméthylamine **37** dans l'eau, on observe que la réaction est beaucoup plus rapide avec la propanesultone **24** qu'avec la butanesultone **25** (Schéma 13), ce qui confirme la plus grande réactivité de la propanesultone **24** par rapport à la butanesultone **25**.¹¹⁴ Ces deux réactions donnent d'excellents rendements (> 90 %). De plus, lors de la seconde étape (l'ouverture de la sultone par l'ion ammonium **39** formé), on utilise de l'ACN anhydre à la place de l'eau avec la propanesultone **24** pour éviter son hydrolyse. Cette précaution n'est pas nécessaire pour la butanesultone **25**, en raison de sa plus faible réactivité.

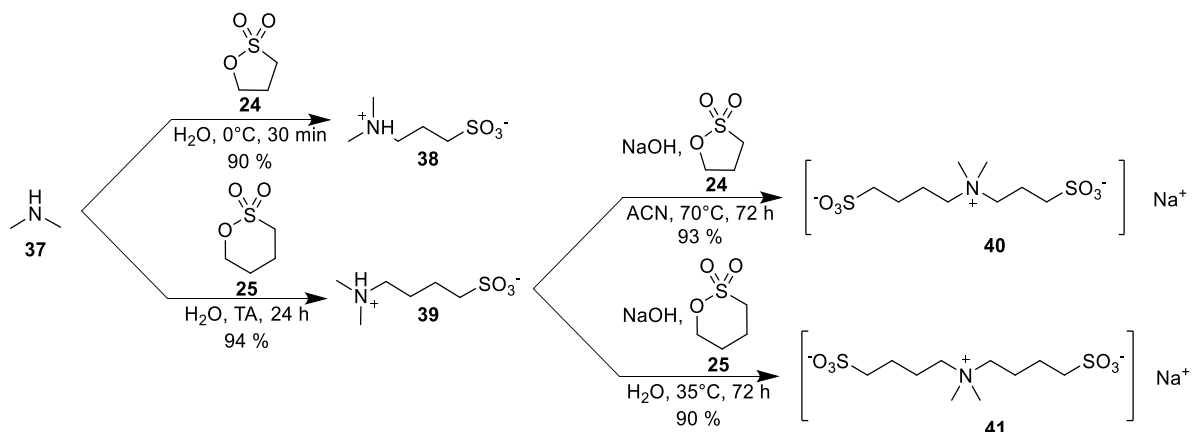


Schéma 13 : Comparaison de la réactivité de la propanesultone **24** et de la butanesultone **25**

3.2.2. Le cas particulier des amines polyfluorocarbonées

Dans la littérature, bien que peu d'études concernent l'ouverture des sultones par des amines polyfluorocarbonées (Schéma 14), la plupart décrivent des réactions avec la propanesultone **24**, plus réactive que la butanesultone **25**.^{94,100} Les réactions avec ces amines polyfluorocarbonées sont réalisées pour la plupart au reflux du solvant, avec des solvants tels que l'ACN, l'acétone, ou des mélanges acétone/toluène ou ACN/toluène, probablement pour améliorer la solubilité des nucléophiles polyfluorés, souvent peu solubles en milieux polaires. Les réactions avec les amines polyfluorocarbonées synthétisées **42** et les dérivés de benzylamines trifluorométhylées **43b** et **43c** ont donné d'excellents rendements, compris entre 89 % et 100 % en 4 à 20 heures. En revanche, la réaction

¹¹⁵ Hashimoto, S.; Yamashita, T.; Kaneda, M.; *Polym J* **1974**, *6* (3), 238–241.

¹¹⁶ Forero-Saboya, J.; Hosseini-Bab-Anari, E.; Abdelhamid, M. E.; Moth-Poulsen, K.; Johansson, P.; *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 632–635.

¹¹⁷ Elham Hosseini-Bab-Anari; Andrea Boschini; Toshihiko Mandai; Masu, H.; Kasper Moth-Poulsen; Johansson, P.; *RSC Advances* **2016**, *6* (88), 85194–85201.

avec la benzylamine trifluorométhylée **43a** a donné un rendement plus faible de 48 % après 4 heures de réaction. Le cas particulier de la trifluoroéthylamine **44** montre l'impact de l'effet inductif attracteur des trois atomes de fluor en position β , qui diminue la nucléophilie de la fonction amine, expliquant le rendement très faible observé (4 %) lors de la réaction à température ambiante.

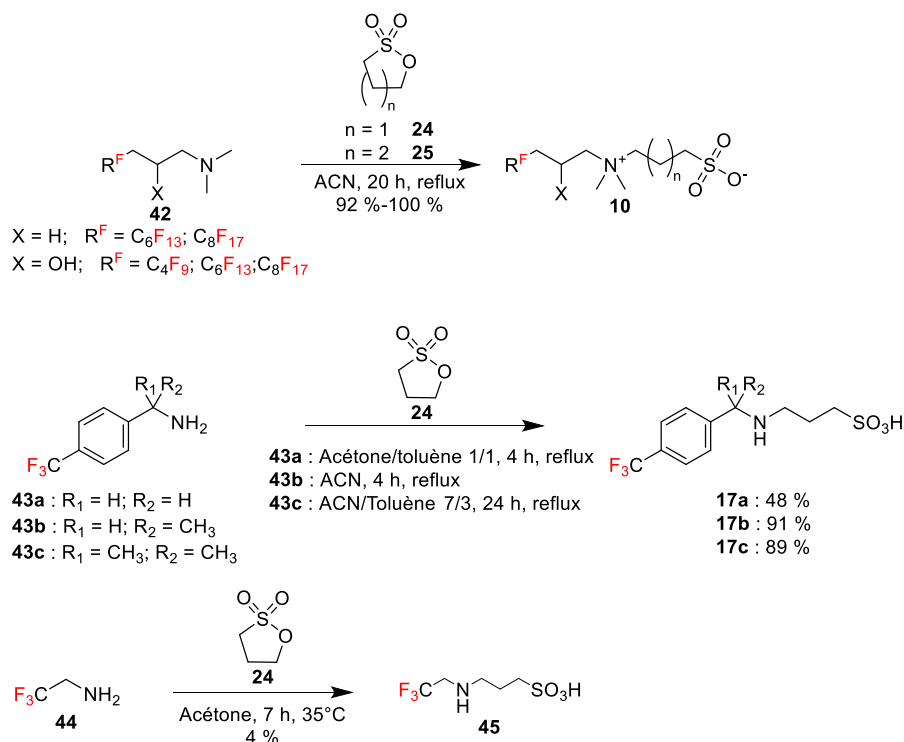


Schéma 14: Ouverture de sultones par des amines polyfluorocarbonées

En conclusion, bien que l'ouverture de sultones par des amines soit largement étudiée et donne de très bons rendements, il existe très peu d'exemples utilisant des amines polyfluorocarbonées et tous avec des sultones non substituées, ce qui représente une opportunité pour de futures recherches.

3.3. Ouverture des sultones par les alcools

3.3.1. Généralités

L'ouverture des sultones par des alcools repose sur l'activation préalable de la nucléophilie de l'alcool, qui doit être déprotoné pour former un alcoolate (Schéma 15). Cette déprotonation est généralement effectuée avec des bases telles que le carbonate de césium (Cs_2CO_3), le *tert*-butylate de sodium (NaOtBu) ou l'hydruide de sodium (NaH). Comme pour les réactions avec les amines, les solvants polaires aprotiques tels que l'ACN, le DMF ou le diméthylsulfoxyde (DMSO) sont privilégiés en raison de leur capacité à solubiliser à la fois l'alcoolate et la sultone. La réaction peut se dérouler à température ambiante ou sous chauffage, selon la réactivité de la sultone. Les rendements sont généralement compris entre 70 % et 95 %. À titre d'exemples, cette réaction permet de synthétiser des composés antibactériens

tels que le chitosan sulfonaté **47** et des fluorophores, comme les molécules de type BODIPY ou bore-dipyrrrométhène (molécule **49**, Schéma 15).^{118,119}

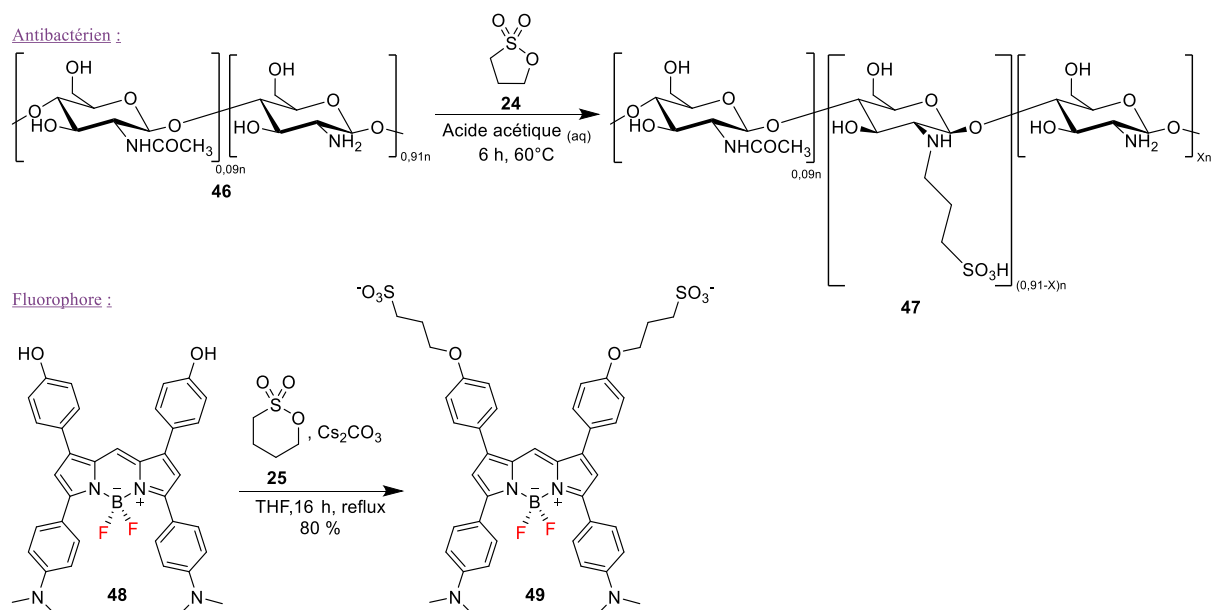


Schéma 15: Exemples de produits d'ouverture des sultones par des alcools

3.3.2. Le cas particulier des alcools polyfluorocarbonés

Comme pour les amines polyfluorocarbonées, il existe très peu d'exemples dans la littérature décrivant l'ouverture des sultones par des alcools polyfluorocarbonés. Il est à noter que seules les deux sultones non substituées, **24** et **25**, ont été étudiées dans ce contexte. Sept alcools polyfluorocarbonés ont principalement été étudiés : le diol **50**, l'octafluoropentanol **51a**, une série de quatre perfluoroalcools (molécules **51b** à **51d**), le perfluoro-*tert*-butanol (PFTB), une hydroxyphénylméthanone **53** (Schéma 16).^{91,95,120,121} L'ouverture des sultones par ces alcoolates polyfluorocarbonés a été exclusivement réalisée dans du tétrahydrofurane (THF). La réaction est systématiquement conduite sous chauffage (entre 50 °C et 70 °C) et nécessite un temps de réaction prolongé, allant de 12 heures à 24 heures. Les rendements, lorsqu'ils sont donnés, varient entre 60 % et 90 %. Ces résultats traduisent une réaction plus lente que celle observée pour l'ouverture des sultones par les amines polyfluorocarbonées.

¹¹⁸ Sun, Z.; Shi, C.; Wang, X.; Fang, Q.; Huang, J.; *Carbohydr Polym* **2017**, *155*, 321–328.

¹¹⁹ Daly, H. C.; Sampedro, G.; Bon, C.; Wu, D.; Ismail, G.; Cahill, R. A.; O'Shea, D. F.; *Eur J Med Chem* **2017**, *135*, 392–400.

¹²⁰ Sagisaka, M.; Saito, T.; Yoshizawa, A.; Rogers, S. E.; Guittard, F.; Hill, C.; Eastoe, J.; Blesic, M.; *Langmuir* **2019**, *35* (9), 3445–3454.

¹²¹ Krishnan, P.; Advani, S. G.; Prasad, A. K. A.; *J Appl Polym Sci* **2012**, *123* (6), 3331–3336.

(Schéma 17).^{122–130} Ces réactions se déroulent généralement dans des solvants tels que l'ACN, le DMF, l'eau et le méthanol, avec des rendements variant de 36 % à des rendements quantitatifs. La plupart des réactions nécessitent un chauffage pour favoriser l'ouverture du cycle.

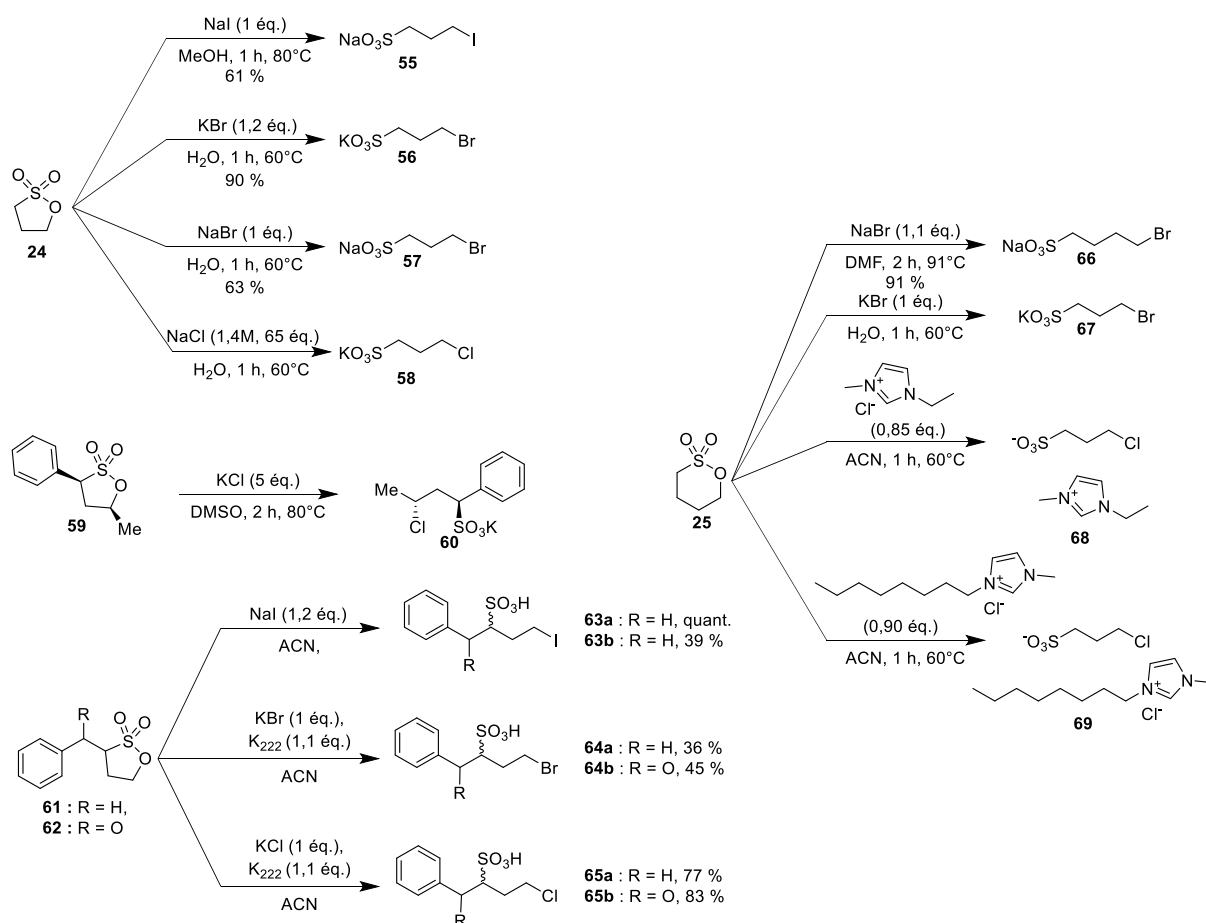


Schéma 17: Réactions d'ouverture de sultones par des iodures, bromures, chlorures

- ¹²² Betancort, Juan; Makings, Lew; Wiemann, Torsten; Hoey, Robert J.; WO 2022/216978 A1, 2022.
- ¹²³ Zhiyuan Zhang; Wenhui Li; Hanying Ruan; Yang Liu; Fengfeng Mao; Ying Li; Zhongmin Zhou; WO 2019/196953 A1, 2019.
- ¹²⁴ Ryu, T.; Ahmed, F.; Sutradhar, S. C.; Lopa, N. S.; Yang, H.; Yoon, S.; Lee, S.; Choi, I.; Kim, W., *Int J Hydrogen Energy* **2018**, *43* (26), 11862–11871.
- ¹²⁵ King, J. F.; Khemani, K. C.; *Can. J. Chem.* **1989**, *67* (12), 2162–2172.
- ¹²⁶ Miclotte, M. P. J.; Lawrenson, S. B.; Varlas, S.; Rashid, B.; Chapman, E.; O'Reilly, R. K.; *ACS Polymers Au* **202AD**, *1* (1), 47–58.
- ¹²⁷ Candito, D.; Childers, M.; Demong, D.; Fischer, C.; Fradera, X.; Jewell, J.; Kawamura, S.; Liu, P.; Yeung C.; Zheng, X. M.; Logan, K. M.; Otte, R.; Huang, C.; Schneider, S.; WO 2023/121939 A1, 2023
- ¹²⁸ Enders, D.; Iffland, D.; *Synthesis* **2007**, *2007*, 1837–1840.
- ¹²⁹ Priem, T.; Bouteiller, C.; Camporese, D.; Romieu, A.; Renard, P.-Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (5), 1068–1078.
- ¹³⁰ Niedermaier, I.; Kolbeck, C.; Taccardi, N.; Schulz, P. S.; Li, J.; Drewello, T.; Wasserscheid, P.; Steinrück, H.-P.; Maier, F.; *ChemPhysChem* **2012**, *13* (7), 1725–1735.

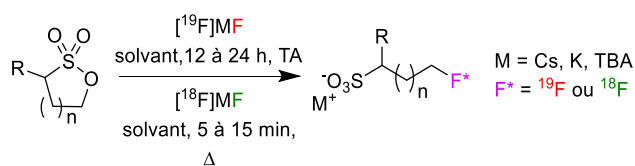
3.4.2. $^{19/18}\text{F}$ -Fluorure

Notre laboratoire a été le premier à réaliser la synthèse de $^{19/18}\text{F}$ fluorosulfonates par une réaction d'ouverture de cycle de sultones à l'aide d'ions $^{19/18}\text{F}$ fluorures dans l'ACN, ouvrant ainsi la voie à la synthèse de nouveaux radiotraceurs pour la TEP, tels que le ^{18}F Flusonim (FLUoroSulfONItroimidazole).^{104,131} La majorité des réactions de fluoration (radioactive ou non) des sultones se déroulent dans l'ACN (Tableau 11). Il est à noter que, dans la littérature, les réactions de fluoration sont décrites pour un choix plus large de sultones que les réactions d'iodation, de bromation et de chloration.

Les réactions de fluoration non radioactive s'effectuent à température ambiante, à l'exception de la référence froide du ^{18}F Flusonim (Tableau 11, Entrée 12), sur une durée de 12 à 24 heures, avec des rendements généralement supérieurs à 80 %. En revanche, la fluoration de la bisultone benzaldéhyde et de la sultone benzaldéhyde présente des rendements plus faibles, respectivement de 32 % et 63 % (Tableau 12, Entrées 7 et 8). Les principaux réactifs de fluoration utilisés sont le tétrabutylammonium fluoride (TBAF) et, dans deux cas, le complexe fluorure de potassium et le Kryptofix 2.2.2 (KF/K₂₂₂). Les réactions ayant donné des rendements plus faibles ont été réalisées avec le KF/K₂₂₂, suggérant que le TBAF est un réactif plus efficace pour la fluoration non radioactive des sultones.

Pour la radiofluoration, les réactions sont menées sous chauffage (entre 75 et 110 °C) afin de limiter la durée de réaction à 15 minutes, ce qui permet de minimiser la perte d'activité radioactive. Les rendements radiochimiques varient entre 15 % et 98 %. Trois réactifs de fluoruration ont été employés pour ces réactions : ^{18}F CsF (fluorure de césium), ^{18}F KF/K₂₂₂, et ^{18}F TBAF.

Tableau 11: Fluoration des sultones



Entrée	Précurseur	Solvant	Réactif	Sulfonate fluoré	Rdt ^a (%)	Référence
1		THF	^{19}F TBAF	TBA^+ ${}^{-}\text{O}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	^{19}F :75	Wasserscheid <i>et al.</i> ¹³²
2		ACN	^{19}F TBAF ^{18}F KF/ K ₂₂₂		n=1, ^{18}F :83 n=2, ^{18}F :65	Perrio <i>al.</i> ¹⁰⁴ <i>et</i>
3		ACN	^{19}F TBAF ^{18}F KF/ K ₂₂₂		n=1, ^{18}F :45 n=2, ^{18}F :60	

¹³¹Lafargue, A.-E.; Perrio, C; FR3068695B1, 2019.

¹³² Wasserscheid, P.; Paape, N.; Boesmann A.; Schulz P.; WO2009152902, December 23, 2009.

4		ACN	[¹⁹ F]TBAF [¹⁸ F]KF/ K ₂₂₂		[¹⁸ F] :15	
5		ACN	[¹⁹ F]TBAF [¹⁸ F]KF/ K ₂₂₂		[¹⁸ F] :85	
6		ACN	[¹⁸ F/ ¹⁹ F] TBAF		[¹⁹ F] :94 [¹⁸ F] :67	
7		ACN	[¹⁸ F/ ¹⁹ F]KF/ K ₂₂₂		[¹⁹ F] :32 [¹⁸ F] :25	Bouteiller <i>et al.</i> ¹²⁹
8		ACN iPrOH	[¹⁹ F]KF/ K ₂₂₂ [¹⁸ F]CsF/ K ₂₂₂		[¹⁹ F] :63 [¹⁸ F] :90	Bouteiller <i>et al.</i> ¹³³
9		ACN	[¹⁹ F]TBAF [¹⁸ F]KF/ K ₂₂₂		n=1, [¹⁹ F] :93 [¹⁸ F] :98 n=2, [¹⁹ F] :93 [¹⁸ F] :97	Lafargue and Perrio ¹³¹
10		ACN	[¹⁸ F/ ¹⁹ F] TBAF		[¹⁹ F] :92 [¹⁸ F] :98	
11		ACN	[¹⁸ F/ ¹⁹ F] TBAF		[¹⁹ F] :93 [¹⁸ F] :98	
12		ACN	[¹⁹ F]TBAF [¹⁸ F]KF/ K ₂₂₂		[¹⁹ F] :84 ^b [¹⁸ F] :92	

^a Rendements radiochimique corrigés de la décroissance déterminés par radio-HPLC pour les [¹⁸F]; b : chauffage à 90°C

Bien que le TBAF soit souvent le réactif de choix pour la fluoration « à froid », son efficacité n'est pas toujours garantie dans le cadre des fluorations radioactives. Les résultats montrent que le réactif de fluoration à froid ne s'avère pas systématiquement le plus performant pour la fluoration radioactive. Il

¹³³ Priem, T.; Bouteiller, C.; Camporese, D.; Brune, X.; Hardouin, J.; Romieu, A.; Renard, P.-Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11* (3), 469–479.

est donc crucial de tester l'efficacité des réactifs dans les deux contextes afin de déterminer celui qui donnera les meilleurs rendements dans chaque type de réaction.

4. Conclusion

Ce chapitre met en évidence le potentiel du groupement sulfonate (RSO_3^-) comme solution prometteuse pour compenser le nombre élevé d'atomes de fluor généralement requis pour le développement de sondes destinées à l'IRM du ^{19}F . Le sulfonate présente, en effet, plusieurs avantages : il améliore l'hydrophilie et donc la biodistribution des molécules et facilite leur élimination rénale.

Le sulfonate peut être obtenu par ouverture d'une sultone par un nucléophile. Cette réaction est particulièrement intéressante, car elle génère un produit de nature différente du réactif (sultone apolaire, hydrophobe, sulfonate polaire, hydrophile), facilitant les étapes de purification. Cette réaction est très documentée dans la littérature, notamment avec des alcools et des amines et offre généralement de bons rendements, particulièrement avec la propanesultone **24** et, dans des conditions plus énergiques avec la butanesultone **25**. L'utilisation de solvants anhydres est toutefois nécessaire pour limiter les réactions d'hydrolyse de la sultone.

Dans la littérature, on trouve quelques composés sulfo-poly- et perfluorocarbonés amphiphiles, notamment utilisés comme tensioactifs et dans les membranes échangeuses de protons pour les piles à combustible. Cependant, peu d'entre eux sont synthétisés par ouverture de sultone, et les exemples disponibles concernent uniquement des sultones non substituées. Par ailleurs, des études sur les ouvertures de sultones, qu'elles soient substituées ou non, par des $^{19/18}\text{F}$ fluorures ouvrent des perspectives d'application en imagerie bimodale, associant l'IRM du ^{19}F et la TEP au ^{18}F .

5. Objectif du travail

Le présent travail vise à développer de nouveaux édifices basés sur des composés sulfo-polyfluorocarbonés amphiphiles de petite taille pour l'élaboration d'agents de contraste ou sondes pour l'IRM du ^{19}F . L'accès à ses composés a été envisagé soit par l'ouverture de sultones fonctionnalisées à l'aide de nucléophiles polyfluorés (voie 1, Schéma 18), soit par l'ouverture de sultones polyfluorées avec des ions fluorure $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$, pour des applications en bimodalité IRM ^{19}F et TEP ^{18}F (voie 2, Schéma 18). Cette approche permet d'obtenir des molécules associant une forte densité d'atomes de fluor pour un signal IRM intense et un groupement sulfonate pour améliorer la biocompatibilité.

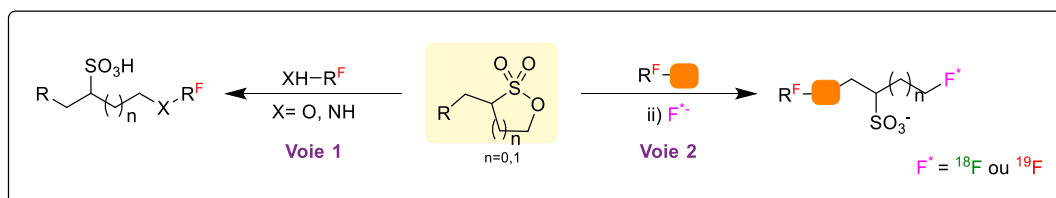


Schéma 18 : Stratégies de synthèse de nouveaux agents de contraste pour l'IRM du ^{19}F

Ce travail se scinde en deux chapitres :

1. **Chapitre 3** : Étude de la réaction d'ouverture de sultones par des alcools et des amines polyfluorés.
2. **Chapitre 4** : Synthèse de sultones polyfluorées puis étude de leur ouverture par les ions fluorures ($^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$) dans le cadre d'une étude combinée IRM du ^{19}F et TEP.

**Chapitre 3 : Ouverture de sultones par des nucléophiles
oxygénés et azotés poly/perfluorés**

1. Présentation du projet

Dans le chapitre précédent, l'état de l'art quant à l'ouverture de sultones par des nucléophiles oxygénés et azotés polyfluorocarbonés a montré que seules des sultones non-substituées avaient été jusqu'alors exploitées. Nous proposons d'étendre l'étude à trois sultones substituées : la propanesultone benzylique **70**, la butanesultone benzylique **71** et la butanesultone propargylique **72** (Schéma 19). Les deux sultones benzyliques **70** et **71** ont été choisies comme substrats modèles. La sultone **72** a été envisagée pour sa fonction alcyne terminale pouvant être impliquées dans des réactions de chimie click pour des couplages ultérieurs à des vecteurs spécifiques. Divers alcools et amines poly/perfluorés, commerciaux et synthétisés, seront engagés dans cette réaction d'ouverture de sultones. Cette étude est destinée à mettre en évidence les paramètres clés influençant la réaction d'ouverture du cycle.

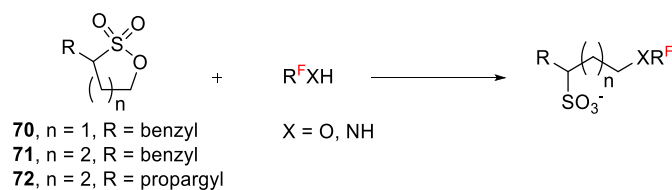


Schéma 19: Étude de l'ouverture de sultones par des alcools et amines polyfluorés

2. Mise en œuvre

2.1. Synthèse des sultones

2.1.1. État de l'art : alkylation de sultones

La synthèse des sultones est généralement réalisée soit par cyclisation d'acides halo- ou hydroxy-alcanesulfoniques appropriés, soit par sulfonation d'oléfines avec du trioxyde de soufre dans le dioxane (Schéma 20).^{134,135} Ces deux méthodes sont assez limitées, souffrant de l'absence de préparation facile des précurseurs.

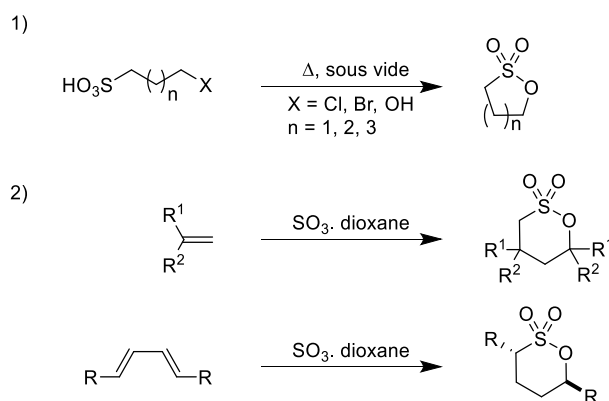


Schéma 20: Stratégies de synthèse classique de sultones

Une autre approche couramment utilisée pour diversifier la structure des sultones « nues » est la fonctionnalisation, notamment par alkylation du carbone en α du soufre. Dans cette réaction, la lithiation du carbone en α du soufre génère un anion réactif, qui peut ensuite être alkylé avec divers électrophiles. Des exemples d'alkylation de propane- et butanesultones **24** et **25** sont regroupés dans le Tableau 12. Les premières alkylations de sultones ont été décrites par Durst dès 1969, qui a utilisé divers électrophiles (composés carbonylés, halogénures d'alkyles) avec des rendements allant de 25 à 88 %.¹³⁶ Il est important de noter que les rendements des réactions d'alkylation peuvent varier considérablement en fonction des conditions opératoires. Un ajout trop rapide de la base peut conduire à une sur-lithiation ou à des réactions secondaires indésirables, tandis qu'un ajout trop lent peut limiter la réactivité de l'anion. Les paliers de température sont également cruciaux afin de limiter les réactions secondaires (Entrées 1-6, Tableau 12). Ainsi, notre laboratoire a rapporté une méthode efficace pour introduire un groupement benzyle sur la propanesultone **24** et la butanesultone **25** avec des rendements supérieurs à 70 % en utilisant le bromure de benzyle comme électrophile (Entrées 3-5, Tableau 12). En 2015, Chang *et al.* ont été pionniers dans la synthèse de sultones propargyliques (Entrée 8, Tableau 12).¹³⁷ La propargylation de la propanesultone **24** avec le bromure de propargyle silylé a ouvert la voie à la construction de molécules complexes possédant une fonction alcyne très utile pour des réactions ultérieures de couplage ou de cycloaddition. Les travaux de Lafargue *et al.* ont montré que l'utilisation du bromure de propargyle non silylé permettait d'obtenir les sultones propargyliques souhaitées avec des rendements supérieurs en une seule étape (Entrée 9, Tableau 12).¹³⁸ La butanesultone propargylique

¹³⁴ Bordwell, F. G.; Peterson, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (8), 2000–2002.

¹³⁵ Durst, T.; Tin, K.-C.; *Can. J. Chem.* **1970**, *48* (5), 845–851.

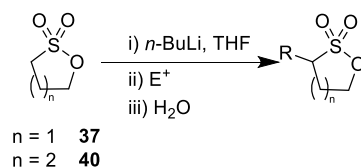
¹³⁶ Durst, T.; Manoir, J. D.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47* (7), 1230–1233.

¹³⁷ Chang, C.-C.; Letteri, R.; Hayward, R. C.; Emrick, T.; *Macromolecules* **2015**, *48* (21), 7843–7850.

¹³⁸ Lafargue, A.-E.; Normandie Université, **2016**.

70 ainsi obtenue constitue un intermédiaire de synthèse très intéressant pour la préparation de nouveaux radiotraceurs de l'hypoxie comme le [^{18}F]Flusonim.¹³¹

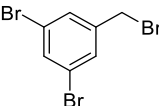
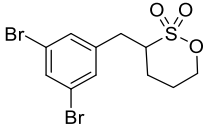
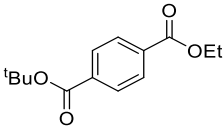
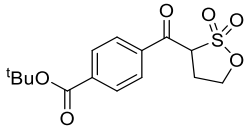
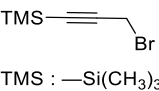
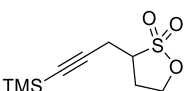

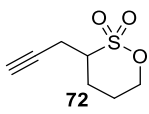
Tableau 12: Exemples d'alkylation de sultones



Entrée	E ⁺	Conditions	Produit	Rendement (%)	Référence
1		<i>n</i> -BuLi (1,0 éq), 15-30 min, -78°C E ⁺ (2 éq.), 2 h, -78°C <i>n</i> -BuLi (1,1 éq), 5 min, -78°C E ⁺ (R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = H) (1 éq.), 10 min, -78°C	 R ¹ = <i>i</i> Pr, R ² = H R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = H R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = C ₆ H ₅	35 88 87	136,139
2		<i>n</i> -BuLi (1,0 éq), 10 min, -78°C E ⁺ (0,45 éq.), 15 min, -78°C 9 h, -60°C		19	140
3		<i>n</i> -BuLi (1,0 éq), 15 min, -78°C E ⁺ (1,0 éq.), 2 h, -78°C		30	104
4		<i>n</i> -BuLi (1,0 éq), 15 min, -78°C E ⁺ (1,0 éq.), 2 h, -78°C		74	104
5		<i>n</i> -BuLi (1,0 éq), 15 min, -78°C E ⁺ (1,0 éq.),		90	104,136

¹³⁹ Smith, M. B.; Wolinsky, J.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (1), 101–106.

¹⁴⁰ Margelefsky, E. L.; Zeidan, R. K.; Dufaud, V.; Davis, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13691–13697.

		2 h, -78°C			
6		<i>n</i> -BuLi (1,1 éq.), 30 min, -78°C E ⁺ (1,2 éq.), 3 h, -78°C		63	141
7		<i>n</i> -BuLi (1,05 éq.), 1 h, -78°C E ⁺ (0,48 éq.), 2 h 30, -78°C		51	133
8	 TMS : -Si(CH ₃) ₃	<i>n</i> -BuLi (0,9 éq.), 20 min, -78°C E ⁺ (0,9 éq.), -78°C		39	137
9		<i>n</i> -BuLi (1,2 éq.), 15 min, -78°C E ⁺ (1,0 éq.), 2 h, -78°C Puis 2 h, -40°C	 72	40	138,142

2.1.2. Synthèse des sultones benzyliques **70** et **71** et de la sultone propargylique **72**

La synthèse des sultones benzyliques **70** et **71** repose sur la déprotonation de la propanesultone **24** et de la butanesultone **25**, respectivement, en alpha du soufre par le *n*-butyllithium (*n*-BuLi, 1,1 éq.) à -78 °C dans le THF, puis l'alkylation par le bromure de propargyle (BnBr, 1,0 éq.). La propanesultone benzylique **70** a été préparée avec 51 % de rendement et la butanesultone benzylique **71** avec un rendement de 37 % (Schéma 21, a).¹⁰⁴

La synthèse de la butanesultone propargylique **72** a été développée au laboratoire, elle consiste en la déprotonation de la butanesultone **25** commerciale par le *n*-BuLi (1,2 éq.) à -78 °C dans le THF, puis l'alkylation avec le BnBr (1,0 éq.) pendant 2 heures. La sultone **72** est obtenue avec un rendement de 50 % (Schéma 21, b).¹⁴²

¹⁴¹ Chu, Y.-H.; Chen, P.-H.; Huang, H.-H.; *Mater. Adv.* **2023**, 4 (7), 1740–1745.

¹⁴² Maingueneau, C. Normandie Université, 2019.

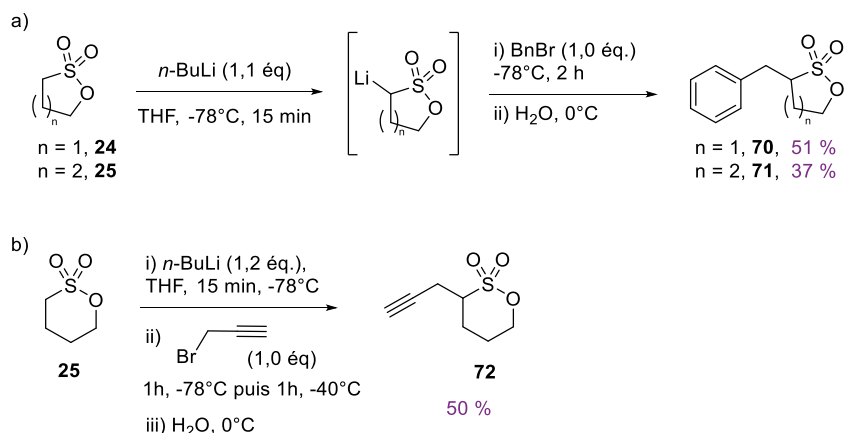


Schéma 21: Synthèse des sultones substituées

2.2. Synthèse des alcools polyfluorés

Outre l'utilisation d'alcools fluorés commerciaux, nous avons besoin d'alcools polyfluorés présentant 27 atomes de fluor identiques en spectroscopie RMN du fluor pour répondre à notre objectif de développer des sondes moléculaires fluorées adaptées. Pour cela, nous avons synthétisé les deux alcools **73** et **74** décrits dans la littérature (Schéma 22).^{74,143}

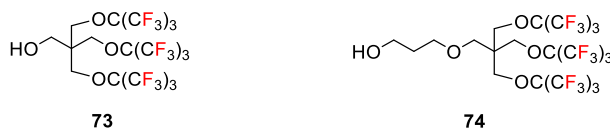


Schéma 22 : Structure des deux alcools polyfluoro-tert-butoxylés

2.2.1. Synthèse de l'alcool polyfluoré **73**

L'alcool polyfluoré **73** est préparé selon la publication de Jiang et Yu (Schéma 23).⁷⁴ La synthèse commence par la modification du pentaérythritol **75** disponible commercialement. Afin de protéger sélectivement l'un des quatre groupes hydroxyle, le pentaérythritol **75** a d'abord été converti en orthoester hydroxyméthyle **76**. Après avoir protégé le groupe hydroxyle restant par le groupe benzyle, l'orthoester intermédiaire **77** a ensuite été hydrolysé pour donner le pentaérythritol monobenzylé **78** avec un bon rendement global de 55 % sur ces trois étapes. Le pentaérythritol monobenzylé **78** a ensuite été engagé dans la réaction de Mitsunobu avec le perfluoro-*tert*-butanol (PFTB) en présence d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh_3) pour obtenir le pentaérythritol monobenzylé polyfluoré **79**. La purification de **79**, selon la méthode de Jiang et Yu, implique une décantation de la phase fluoreuse suivie d'une évaporation du PFTB en excès. Cette méthode, efficace à l'échelle de 6 g décrite par les auteurs, semble moins adaptée à des échelles plus réduites (500 mg) où la dispersion de la phase fluoreuse complique la séparation. Afin d'optimiser la purification, nous avons opté pour une chromatographie sur colonne, malgré la difficulté de visualisation du produit sur CCM, et avons obtenu un rendement de 56 %. À l'échelle de 2 g, la séparation de phase rend possible la purification mais le rendement n'a pas dépassé 56 %. Enfin, la déprotection du groupe benzyle de **79** dans le dichlorométhane à 0°C en présence de chlorure d'aluminium et d'anisole conduit à l'alcool polyfluoré **73** avec un rendement de 97 %. Il est à souligner que l'alcool polyfluoré **73** se sublime assez

¹⁴³ Rosati, M.; Acocella, A.; Pizzi, A.; Turtu, G.; Neri, G.; Demitri, N.; Raffaini, G.; Donnio, B.; Zerbetto, F.; Bombelli, F. B.; Metrangolo, P.; *Macromolecules* **2022**, 55 (7), 2486–2496.

facilement sous vide à température ambiante ce qui a nécessité une attention particulière lors des étapes de purification et de caractérisation. Au bilan, l'alcool polyfluoré **73** a été obtenu à partir du pentaérythritol **75** avec un rendement global de 30 % en cinq étapes.

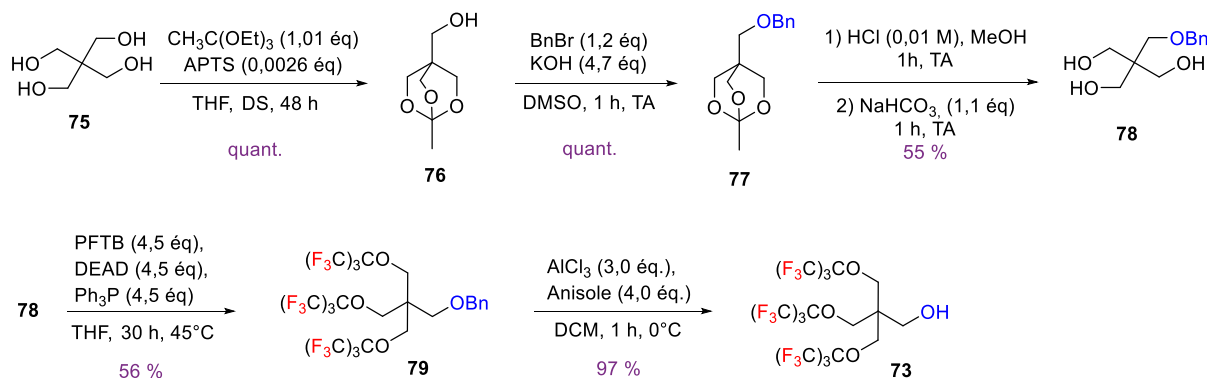


Schéma 23 : Synthèse de l'alcool perfluoré **73**

Une voie alternative pour la protection sélective d'un seul groupement hydroxyle du pentaérythritol **75** pour donner le pentaérythritol monobenzylé **78** a été décrite par Brard *et al.* qui utilise l'hydruure de sodium (NaH, 0,25 éq.) et BnBr (0,25 éq.) avec un rendement de 72 %.¹⁴⁴ Nous avons reproduit cette réaction de Williamson et avons observé la formation du pentaérythritol monobenzylé **78** et du pentaérythritol dibenzylé **78'** avec un ratio 1/1 ; **78** a été isolé avec un rendement de 49 %.

2.2.2. Synthèse de l'alcool polyfluoré **74**

À la différence de l'alcool polyfluoré **73**, l'alcool **74** possède un chaînon hydroxypropyl additionnel. Sa synthèse met à nouveau en jeu le pentaérythritol **75** et l'acrylate de *tert*-butyle pour constituer le chaînon. Deux voies de synthèses ont été explorées pour obtenir l'ester intermédiaire **80** (Schéma 24). La première voie, décrite par Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* avec un rendement de 47 %, comporte une seule étape d'alkylation directe d'un des groupes hydroxyle du pentaérythritol **75** par l'acrylate de *tert*-butyle (1,2 éq.) en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (NaOH) dans le DMSO.¹⁴³ Cependant, l'application de ce protocole nous a conduit à un mélange de pentaérythritol monoalkylé **80**, dialkylé **80'** et trialkylé **80''** (détecté en spectrométrie de masse) avec un rendement limité en pentaérythritol monoalkylé **80** de 20 %. La séparation de ces trois molécules **80**, **80'**, **80''** s'est avérée difficile.

¹⁴⁴ Brard, M.; Lainé, C.; Réthoré, G.; Laurent, I.; Neveu, C.; Lemiègre, L.; Benvegna, T.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (22), 8267–8279.

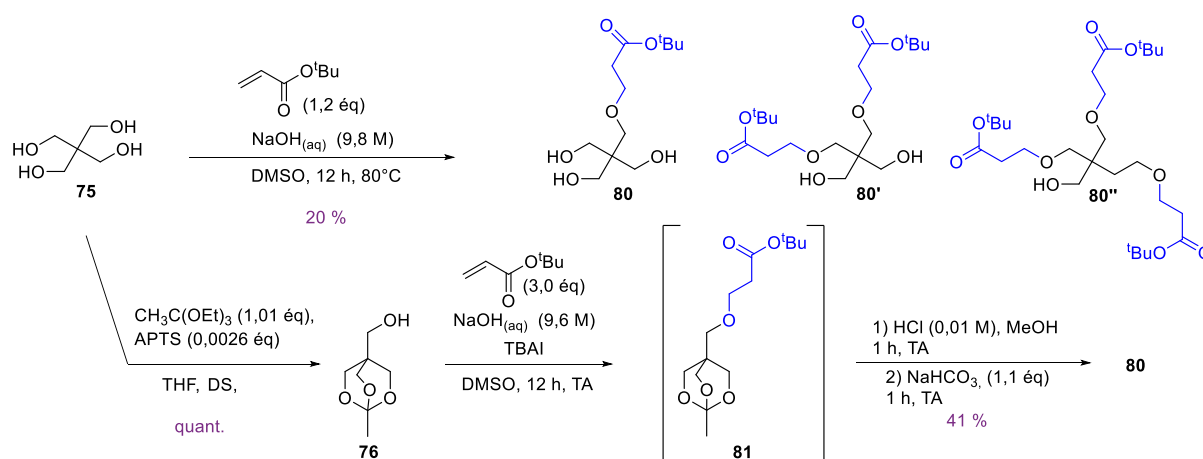


Schéma 24: Synthèse de l'ester 80

Afin d'augmenter la sélectivité et le rendement pour obtenir **80**, nous avons mis en œuvre une seconde voie en trois étapes, inspirée de celle utilisée pour le pentaérythritol monobenzylé **78**. La première étape est la conversion du pentaérythritol **75** en hydroxyorthoester **76** comme précédemment présenté. Ensuite, une addition nucléophile 1,4 de l'acrylate de *tert*-butyle a été réalisée en présence de NaOH dans le DMSO, conduisant au *tert*-butyl orthoester **81** avec un rendement quantitatif. L'ajout d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) comme catalyseur de transfert de phase s'est avéré essentiel pour cette étape, permettant la formation du *tert*-butyl orthoester **81**. Enfin, l'hydrolyse de **81** en milieu légèrement acide (HCl, 0,01 M) a permis d'obtenir le pentaérythritol monoalkylé **80** avec un rendement de 41 %. Le rendement global de cette seconde voie d'accès à **80** en trois étapes est de 41 % versus 20 % pour la première voie, elle est donc adoptée.

Il nous faut maintenant condenser les motifs perfluorés et réduire la fonction ester *tert*-butylique en alcool. Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* ont décrit la synthèse du pentaérythritol monoalkylé polyfluoré **82** par une réaction de Mitsunobu avec le PFTB en présence de diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) et de PPh₃ avec un rendement de 53 %.¹⁴³ Pour notre part, nous avons décidé d'adapter le protocole décrit par Jiang et Yu déjà utilisé pour la synthèse de l'alcool perfluoré **73**. Ainsi, le pentaérythritol monoalkylé polyfluoré **82** est obtenu par réaction avec le PFTB en présence de DEAD et de PPh₃ (Schéma 25).⁷⁴ Le rendement obtenu pour cette réaction est de 60 % contre 53 % par Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.*

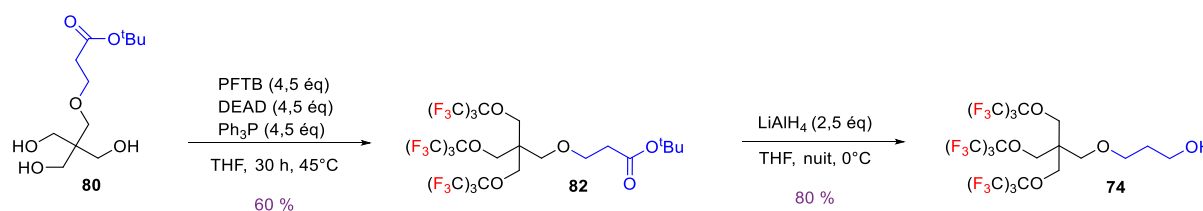


Schéma 25 : Synthèse de l'alcool perfluoré 74

La purification du pentaérythritol monoalkylé polyfluoré **82** a été délicate du fait notamment de la présence de l'oxyde de triphénylphosphine, qui est difficile à séparer et de la dispersion de la phase fluoreuse lors de la réaction à une échelle de 500 mg. Le pentaérythritol monoalkylé polyfluoré **82** a été purifié préférentiellement par recristallisation dans le méthanol. Enfin, la réduction de **82** en alcool polyfluoré **74** a été réalisée dans les conditions décrites par Yu *et al.* au moyen de tétrahydroaluminat

de lithium (LiAlH_4) dans le THF.¹⁴⁵ À petite échelle (500 mg), la formation d'une phase fluoreuse dispersée a compliqué la récupération du produit, conduisant à un rendement de seulement 40 %. En augmentant l'échelle à 6 g, la phase fluoreuse est devenue plus facilement manipulable, permettant d'améliorer significativement le rendement à 80 %. Ces résultats suggèrent que l'optimisation des conditions réactionnelles, notamment en ce qui concerne la gestion de la phase fluoreuse, est essentielle pour maximiser le rendement de cette transformation.

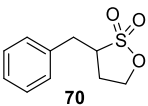
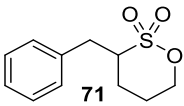
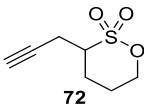
Le rendement global pour l'obtention de l'alcool polyfluoré **74** est de 20 % en cinq étapes, qui est proche de celui obtenu par Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* (23 %).

2.3. Ouverture des sultones par des alcoolates poly- et perfluorés

2.3.1. Étude de la stabilité des sultones

Nous avons tout d'abord étudié l'influence de divers paramètres réactionnels (température, solvant et base) sur la stabilité des sultones **70**, **71** et **72**. L'objectif était d'identifier d'éventuelles réactions secondaires pouvant entrer en compétition avec la réaction d'ouverture (Tableau 13).

Tableau 13: Sensibilité des sultones aux solvants et à la température en présence de Cs_2CO_3 (1,5 éq.) après 22 h

Entrée	Sultone	Solvant anhydre	T (°C)		
			82	100	153
1		ACN	✓		
2		DMF	×	×	×
3		ACN	✓		
4		DMF	×	×	×
5		ACN	~		
6		DMF	×	×	×

✓: sultone inchangée, ~: sultone partiellement dégradée, ×: sultone totalement dégradée

Comme le montre le Tableau 13, les sultones benzyliques **70** et **71** ont démontré une excellente stabilité thermique dans l'ACN à reflux (Entrées 1 et 3). En revanche, la butanesultone propargylique **72** s'est révélée moins stable dans ces conditions (Entrée 5). Par ailleurs, l'ensemble des sultones étudiées se sont dégradées en présence DMF, quelle que soit la température 82, 100 ou 152°C, (Entrées 2, 4, 6).

La butanesultone propargylique **72** ($\text{PM} = 174 \text{ g mol}^{-1}$) se décompose partiellement à 82 °C dans l'ACN comme l'indique les spectres de RMN ^1H avec la diminution de l'intensité des signaux caractéristiques

¹⁴⁵ Yue, X.; Taraban, M. B.; Hyland, L. L.; Yu, Y. B.; *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (20), 8879–8887.

de **72** et l'apparition de nombreux signaux non attribués dans la zone 5-7 ppm. L'analyse UPLC-MS montre un produit à m/z 190 qui suggère la formation du produit d'ouverture de la sultone **72** par l'eau malgré l'utilisation de solvant anhydre (molécule **83**, Schéma 26). Alors que l'analyse par RMN ^1H suggère une dégradation partielle, celle-ci est amplifiée en UPLC-MS du fait de l'utilisation de conditions acides pour le gradient d'éluion (eau / ACN + 0,1 % acide acétique).

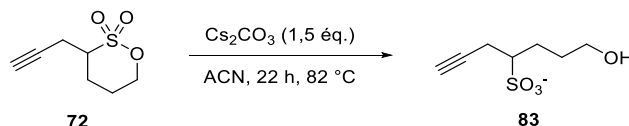


Schéma 26 : Instabilité de la butanesultone propargylique **72**

Les résultats de cette étude révèlent que l'ACN est un solvant à privilégier et que le DMF entraîne des réactions secondaires indésirables. Néanmoins, si l'ouverture des sultones par les alcoolates est plus rapide que la dégradation, le DMF pourrait être compatible si un chauffage à 100 °C et plus s'avère nécessaire.

2.3.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous nous sommes inspirés des travaux de Cahard *et al* en 2022 sur l'ouverture de sulfamidates cycliques par des alcoolates tel le 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) en présence de Cs_2CO_3 en 3 heures à température ambiante (Schéma 27).¹⁴⁶

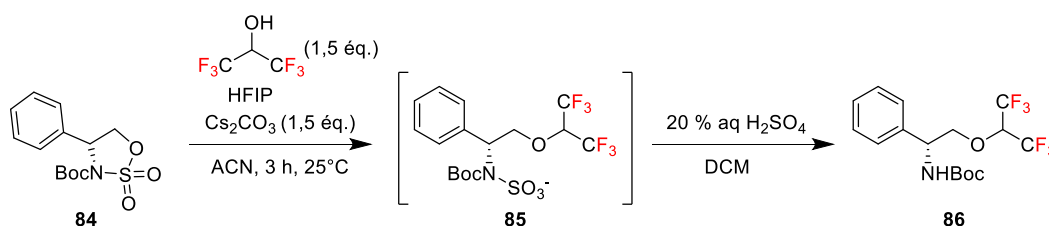


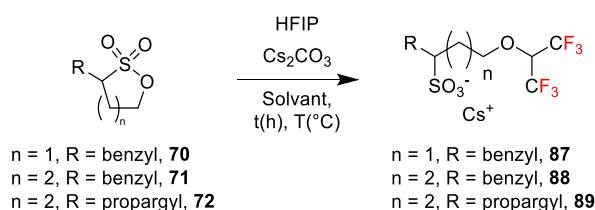
Schéma 27 : Ouverture du sulfamidate **85** par le HFIP

Les sultones **70**, **71**, **72** sont des composés structurellement proches des sulfamidates pour lesquelles nous avons appliqué des conditions similaires d'ouverture de cycle (Tableau 14). L'ouverture de la propanesultone benzylique **70** à l'aide du HFIP, dans les conditions décrites pour les sulfamidates (1,5 équ. d'HFIP, 1,5 équ. de Cs_2CO_3 dans l'ACN à température ambiante pendant 3 heures), donne une conversion de 50 % du substrat de départ (Entrée 1, Tableau 14). Il a fallu chauffer à reflux de l'ACN pendant 22 heures pour obtenir une conversion complète (Entrée 3, Tableau 14). Ces résultats indiquent que la propanesultone benzylique **70** est moins réactive que le sulfamidate **84**.

Les butanesultones **71** et **72** se sont avérées encore moins réactives et il a fallu chauffer à 153 °C dans le DMF pour atteindre 100 % de conversion sans dégradation importante des substrats (Entrées 5 à 6 et 8 à 10, Tableau 14). En raison de la volatilité du HFIP, nous en avons utilisé deux 2 équivalents dans le DMF. La quantité de Cs_2CO_3 a été réduite à 1,05 équivalent sans affecter le taux de conversion (Entrées 6 et 10, Tableau 14). Enfin, nous avons tenté d'ouvrir la butanesultone propargylique **72** en utilisant du NaH comme base dans l'ACN à reflux, mais cette approche s'est avérée infructueuse (Entrée 11, Tableau 14).

¹⁴⁶ Marie, N.; Ma, J.-A.; Cahard, D., *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (24), 16665–16675.

Tableau 14 : Optimisation des conditions de réaction de l'ouverture des sultones par un alcool polyfluoré



Entrée	Sultone	HFIP Eq.	Base	Eq.	Solvant	Durée (h)	T (°C)	Conversion (%) ^a
1	 70	1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	ACN	3	25	50
2		1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	ACN	3	55	86
3		1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	ACN	22	82	100
4	 71	1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	ACN	26	82	26
5		2,00	Cs ₂ CO ₃	1,50	DMF	22	153	100
6		2,00	Cs ₂ CO ₃	1,05	DMF	22	153	100
7	 72	1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	ACN	22	82	100*
8		1,50	Cs ₂ CO ₃	1,50	DMF	22	153	100
9		2,00	Cs ₂ CO ₃	1,50	DMF	22	153	100
10		2,00	Cs ₂ CO ₃	1,05	DMF	22	153	100
11		1,00	NaH	1,00	ACN	22	82	0

^aConversion (disparition de la sultone) estimée par RMN ¹H ; *Dégradation de la sultone

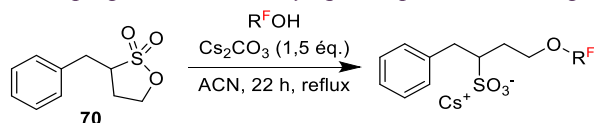
2.3.3. Étendue de la réaction

2.3.3.1. Ouverture de la propanesultone benzylique **70** par des alcools polyfluorés

Nous avons étudié la réaction d'ouverture de la propanesultone benzylique **70** avec notre panel de sept alcools commerciaux (molécules **90** à **94**, HFIP et PFTB Tableau 15). Ces alcools ont été soumis aux conditions réactionnelles optimales identifiées précédemment pour la propanesultone benzylique **70**, à savoir 1,5 équivalent de Cs₂CO₃, pendant 22 heures au reflux de l'ACN. La purification des sulfonates obtenus a été réalisée par filtration sur coton afin d'éliminer l'excès de Cs₂CO₃, suivie d'une concentration sous pression réduite pour éliminer l'alcool lorsque ce dernier est volatil (Entrées 1 à 4, Tableau 15). Pour les alcools non-volatils, une purification supplémentaire par chromatographie sur colonne a été nécessaire. Les sulfonates **98** et **99** ont été élués avec un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique/eau (CMAW), tandis que le sulfonate **100** issu de l'alcool aromatique a nécessité un mélange ACN/HCl aqueux (75/25) pour une élution efficace. Les rendements en sulfonates, après purification, varient entre 25 et 97 %. Étant donné la conversion totale observée en RMN, les pertes peuvent principalement être attribuées aux étapes de purification.

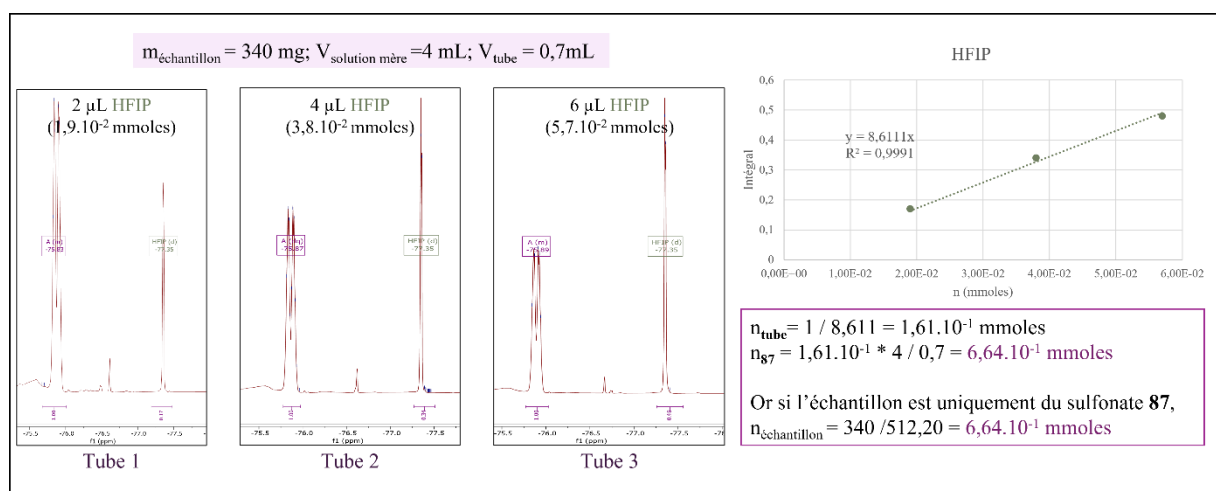
L'acquisition des spectres RMN des sulfonates polyfluorés s'est révélée délicate en raison de leur faible solubilité dans les solvants organiques et de leur caractère hygroscopique.

Tableau 15: Ouverture de la propanesultone benzylque **70** par des alcools polyfluorés commerciaux



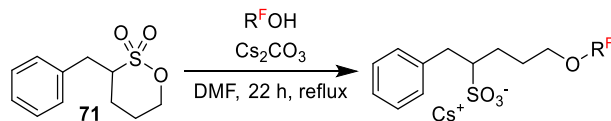
Entrée	R ^F OH	(éq.)	Sulfonate	Rdt (%)
1	 90	1,50	 95	58
2	 HFIP	1,50	 87	97
3	 PFTB	2,00	 96	68
4	 91	1,50	 97	44
5	 92	1,50	 98	57
6	 93	1,05	 99	82
7	 94	1,05	 100	25

Afin de vérifier l'efficacité de la filtration pour éliminer l'intégralité du carbonate de césium, une analyse par RMN ¹⁹F a été réalisée sur le sulfonate **87** (Figure 28). En utilisant l'HFIP comme standard interne et en établissant une courbe d'étalonnage, nous avons pu quantifier la quantité de sulfonate présent dans l'échantillon. Les résultats obtenus montrent une excellente corrélation linéaire entre l'intégrale du signal RMN ¹⁹F du sulfonate et la quantité d'HFIP ajoutée ($R^2 = 0,9990$). En extrapolant à partir de cette droite, nous avons déterminé que la quantité de sulfonate **87** dans l'échantillon était très proche de la valeur théorique, avec une erreur inférieure à 1 %. Cette faible différence peut être attribuée aux incertitudes liées aux pesées et aux prélèvements de volume. Ces résultats confirment donc l'efficacité de la filtration pour éliminer l'excès de Cs₂CO₃ et l'obtention d'un produit pur. Une mesure par spectroscopie d'émission optique à plasma à couplage inductif (ICP-OES) aurait permis une quantification absolue du césium résiduel mais cette technique n'est pas à notre disposition.

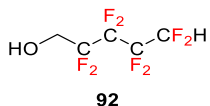
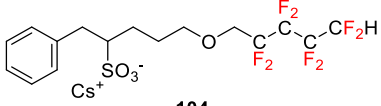

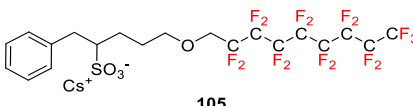
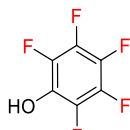
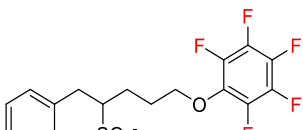

 Figure 28: Quantification du sulfonate **87** par RMN ^{19}F avec un standard interne (HFIP)

 2.3.3.2. Ouverture de la butanesultone benzylique **71** par des alcools polyfluorés

Les résultats précédents démontrent l'efficacité de l'ouverture de la propanesultone benzylique **70** par différents alcools polyfluorés dans les conditions réactionnelles optimisées. Dans le cas de la butanesultone benzylique **71**, les conditions ont été ajustées en remplaçant l'ACN par du DMF et en augmentant la température de 82°C à 153°C . Cette modification est nécessaire car la butanesultone, présentant une plus faible tension de cycle que la propanesultone, est plus difficile à ouvrir. Nous nous intéressons maintenant à l'ouverture de la butanesultone benzylique **71** par ces mêmes alcools afin d'évaluer l'influence de la taille du cycle sur la réactivité et la sélectivité de la réaction (Tableau 16).

 Tableau 16 : Ouverture de la butanesultone benzylique **71** par des alcools polyfluorés commerciaux


Entrée	$\text{R}^{\text{F}}\text{OH}$	(éq.)	Cs_2CO_3 (éq.)	Sulfonate	Rdt (%)
1	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 90	1,50	1,50	 101	81
2	$\text{HO}-\text{C}(\text{CF}_3)_2$ HFIP	2,00	1,05	 88	n.d.
3	$\text{HO}-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ PFTB	2,00	1,05	 102	49
4	$\text{HO}-\text{C}(\text{CF}_2\text{H})_2$ 91	1,50	1,50	 103	72

5	 92	1,05	1,50	 104	77
6	 93	1,05	1,05	 105	n.d.
7	 94	1,50	1,50	 106	52*

n.d. : non-déterminé ; * impureté détectée en RMN ^{19}F

Les sulfonates **101**, **102** et **103** issus des alcools volatils **90**, PFTB et **91** ont été isolés avec des rendements compris entre 49 et 81 %, après une simple filtration et concentration (Entrées 1, 3 et 4, Tableau 16). Le sulfonate **88** obtenu à partir de l'HFIP, a posé des difficultés de purification. L'analyse par RMN ^{19}F a mis en évidence un signal à -220,9 ppm pour le brut réactionnel du sulfonate **88**, caractéristique d'un atome de fluor lié à un carbone (Figure 29). Ce résultat suggère fortement une ouverture du cycle de la butanesultone benzylique **71** par un ion fluorure provenant de l'HFIP, formant ainsi le sous-produit **107**. De plus, la spectrométrie de masse ESI par infusion a confirmé cette hypothèse. Le spectre a révélé deux pics moléculaires : l'un à m/z 393,0591 correspondant au sulfonate **88** attendu (m/z calculé : 393,0595) et l'autre à m/z 245,0647 attribuable au produit d'ouverture de la butanesultone benzylique **71** par un fluorure (calculé : 245,0648).

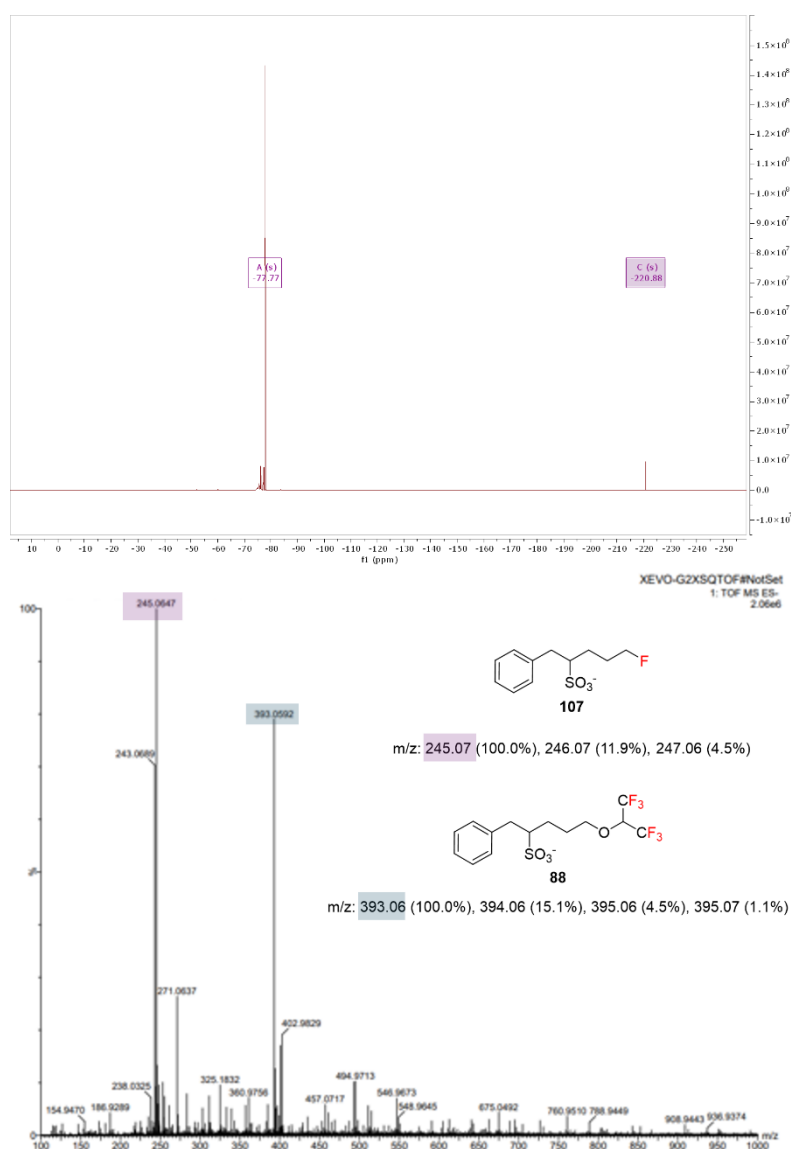
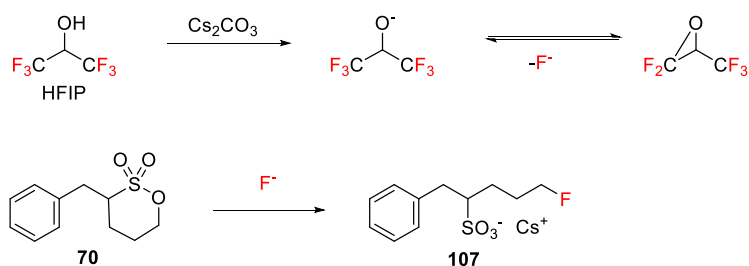


Figure 29: Identification d'un sous-produit lors de la synthèse du sulfonate **88** : étude combinée RMN ^{19}F découplé du proton et spectrométrie de masse ESI

L'analyse comparative des spectres RMN ^1H du brut réactionnel avec celui du sulfonate monofluoré **107** décrit par Anne-Elodie-Lafargue (avec un contre-ion tétrabutylammonium) a révélé une très forte similitude, confirmant l'identité de ce sous-produit **107**.¹³⁸ Une analyse UPLC-MS réalisée après une tentative de purification sur colonne chromatographique (éluant CMAW 60/20/15/5) a mis en évidence un mélange équimolaire du sulfonate désiré **88** et du sulfonate monofluoré **107** dans la première fraction. La deuxième fraction était quant à elle majoritairement constituée du sulfonate monofluoré **107**. Malheureusement, la forte similitude structurale entre ces deux composés rend leur séparation chromatographique extrêmement difficile.

La formation du sulfonate monofluoré **107** suggère l'implication d'un anion fluorure issu du HFIP en présence de Cs_2CO_3 via la formation d'un époxyde et l'élimination du fluorure (Schéma 28). Le fluorure ainsi généré pourrait alors attaquer la sultone, conduisant à l'ouverture du cycle et à la formation du sulfonate monofluoré **107**. Il est à noter que cette réaction de fluoration n'a pas été observée avec la propanesultone benzylque **70**, probablement en raison de l'absence de libération de fluorure à partir du HFIP dans des conditions plus douces (ACN, 82°C).

Schéma 28: Proposition de mécanisme pour la formation du sulfonate monofluoré **107**

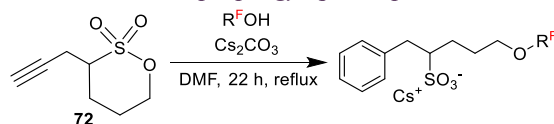
Les sulfonates **104**, **105** et **106**, issus des alcools polyfluorés moins volatils **92**, **93** et **94**, ont nécessité une purification par chromatographie sur colonne utilisant un mélange CMAW comme éluant. Les sulfonates **104** et **106** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77 % et 52 % (Entrées 5 et 7, Tableau 16). Les rendements obtenus pour les sulfonates **104** et **106** sont comparables à ceux rapportés pour l'ouverture de la propanesultone benzyle **70** par les mêmes alcools, témoignant de l'efficacité de la méthode utilisée et de la faible présence de réactions secondaires.

Les résultats obtenus sont encourageants pour l'ouverture de la butanesultone benzyle **71** par les alcools commerciaux. Bien que la formation d'un sulfonate monofluoré inattendu lors de la réaction avec l'HFIP nécessite des investigations supplémentaires, l'impact global de la taille du cycle sultone et de la dégradation de la butanesultone benzyle **71** en présence de Cs_2CO_3 au reflux du DMF semble limité, ce qui est encourageant pour la suite de notre étude. Les conditions de purification de certains sulfonates devront être optimisées.

2.3.3.3. Ouverture de la butanesultone propargylique **72** par des alcools polyfluorés

Nous poursuivons nos études avec la butanesultone propargylique **72** afin d'évaluer l'impact du groupement propargyl sur le déroulement des réactions d'ouverture de cycle, par rapport aux résultats obtenus avec le groupement benzyle. Nous avons étudié la réaction d'ouverture de cycle de la butanesultone propargylique **72** en présence des sept alcools commerciaux. Les conditions réactionnelles optimales, identifiées au préalable et identiques à celles de l'ouverture de la butanesultone benzyle **71**, sont au reflux du DMF pendant 22 heures en présence de Cs_2CO_3 .

La conversion complète de la sultone **72** en produits de réaction a été confirmée par RMN ^1H pour l'ensemble des sulfonates (Tableau 17). La HRMS a de nouveau permis de confirmer la formation de tous les sulfonates attendus. Cependant, la présence de sous-produits, issus de la dégradation de la sultone **72**, a non seulement réduit les rendements en sulfonates par rapports aux études précédentes avec les mêmes alcools polyfluorés commerciaux, mais a aussi rendu la purification des produits particulièrement délicates.

Tableau 17: Ouverture de la butanesultone propargylique **72** par des alcools polyfluorés commerciaux

Entrée	R ^F OH	(éq.)	Cs ₂ CO ₃ (éq.)	Sulfonate	Rdt (%)
1	 90	1,50	1,05	 108	n.d.
2	 HFIP	2,00	1,5	 89	33 ^a
3	 PFTB	2,00	1,5	 109	22
4	 91	1,50	1,50	 110	n.d.
5	 92	1,05	1,05	 111	n.d.
6	 93	1,05	1,05	 112	30
7	 94	1,05	1,50	 113	54 [*]

n.d. : non-déterminé ; ^aprésence de monofluoré ; ^{*}impureté détectée en RMN ¹⁹F

Les sulfonates **89**, **109**, **112** et **113** ont été isolés avec des rendements modérés de 22 à 54 % après purification sur colonne chromatographique, utilisant soit un éluant CMAW, soit un mélange ACN/HCl (C=1.31.10⁻²mol/L⁻¹ dans l'eau, 75/25) (Entrées 2, 3, 6 et 7, Tableau 17). Ces rendements sont inférieurs à ceux obtenus précédemment avec les sultones benzyliques **70** et **71**.

Comme dans le cas de l'ouverture de la butanesultone benzylique **71** par le HFIP, l'ouverture de la butanesultone propargylique **72** par le HFIP conduit aussi à la formation d'un sulfonate monofluoré **114** (signal à -220 ppm, Figure 30).

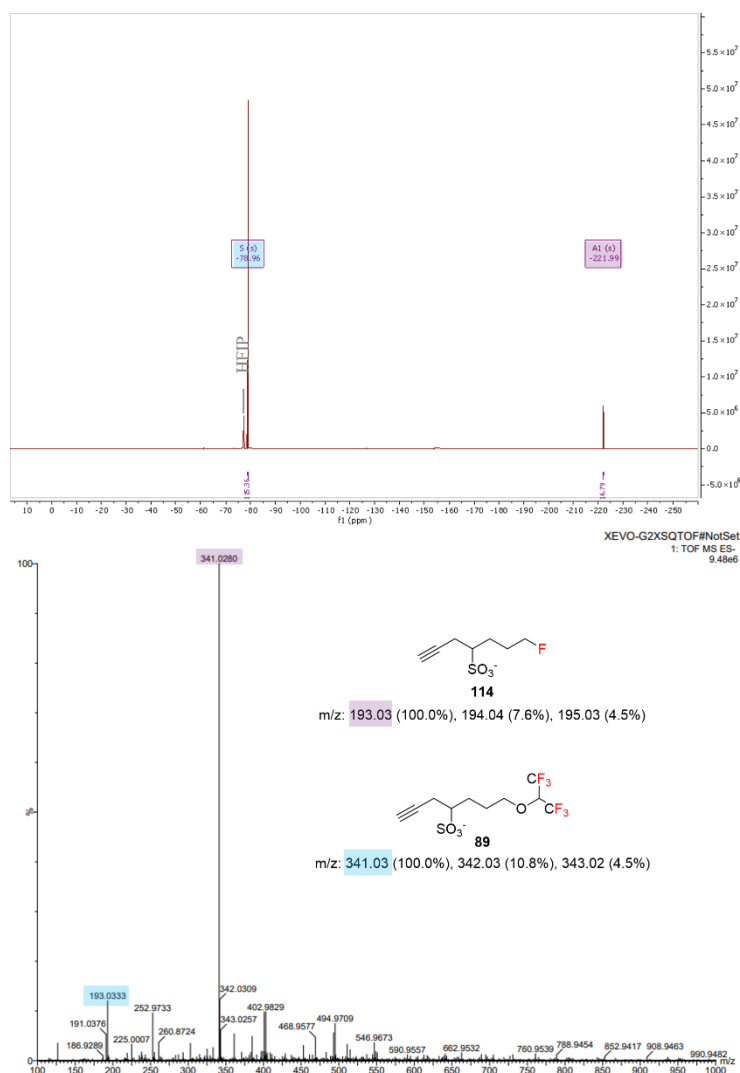


Figure 30: Identification du sulfonate monofluoré **114** lors de la synthèse du sulfonate **89** : étude combinée RMN ^{19}F découplé du proton et spectrométrie de masse ESI

Par ailleurs, l'analyse comparative des spectres RMN ^1H du brut réactionnel avec celui du sulfonate monofluoré **114** (avec un contre-ion tétrabutylammonium) décrit par Clémence Maingueneau suggère la présence de ce dernier dans notre mélange.¹⁴² Une synthèse spécifique de **114** avec un contre-ion Cs^+ permettrait de confirmer sans ambiguïté cette attribution.

Les analyses UPLC-MS de la fraction 1, obtenue après purification sur colonne chromatographique (éluant CMAW 70/15/12/3), ont confirmé la présence prédominante du sulfonate **89** (HRMS), corroborée par le signal caractéristique à -79 ppm en RMN ^{19}F . La haute sensibilité de l'UPLC-MS et de l'HRMS a permis de détecter des traces de sulfonate monofluoré **114**, se manifestant principalement par le signal à -220 ppm en RMN ^{19}F . Ces résultats démontrent la haute pureté de la fraction 1, constituée essentiellement du sulfonate **89**. À l'inverse, la deuxième fraction, constituée d'un mélange équimolaire des deux sulfonates, explique le rendement modéré en sulfonate **89** pur (33 %, Entré 2, Tableau 17).

Les sulfonates issus des alcools volatils ont nécessité des étapes de purification plus complexes que celles mises en œuvre pour les dérivés des sultones benzyliques **70** et **71** (Entrées 1, 2 et 3, Tableau 17). En effet, la présence d'impuretés de dégradation de la sultone propargylique **72**, a considérablement compliqué la séparation des produits. Ces impuretés ont déjà été observées lors de l'étude de la stabilité de la sultone **72** dans les conditions réactionnelles (partie 2.3.2). De plus, la similitude structurale,

notamment en termes de polarité, rend la séparation chromatographique extrêmement difficile, malgré l'utilisation de différents éluants.

L'étude de l'ouverture de la butanesultone propargylique **72** par différents alcools commerciaux a permis de synthétiser les sulfonates cibles, bien que des difficultés liées à la formation de sous-produits aient été rencontrées. La présence d'impuretés, notamment issues de la dégradation de la sultone **72**, a complexifié la purification et réduit les rendements. Les analyses spectroscopiques ont permis d'identifier certaines de ces impuretés et de proposer des mécanismes de formation.

Les résultats obtenus soulignent la nécessité d'optimiser les conditions réactionnelles et de développer de nouvelles stratégies de purification pour améliorer les rendements. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la réactivité de la sultone propargylique **72** et limiter la formation de sous-produits.

2.3.3.4. Ouverture de la butanesultone propargylique **72** par les alcools polyfluorés **73** et **74**

Les études préliminaires, menées avec des alcools polyfluorés commerciaux, ont permis d'établir des protocoles efficaces pour l'ouverture des sultones dans le but de développer de nouveaux agents de contraste IRM du ^{19}F notamment grâce à l'ouverture de la sultone propargylique **72**. Nous avons poursuivi notre étude avec l'alcool polyfluoré **74** car les groupements perfluoro-*tert*-butoxy sont plus éloignés de l'alcool par rapport à l'alcool polyfluoré **73**, limitant ainsi l'effet stérique et devant favoriser l'accès du nucléophile à l'atome de carbone électrophile de la sultone propargylique **72** (Schéma 29) dans les conditions optimales précédemment développées (reflux du DMF avec 1,5 éq. de Cs_2CO_3).

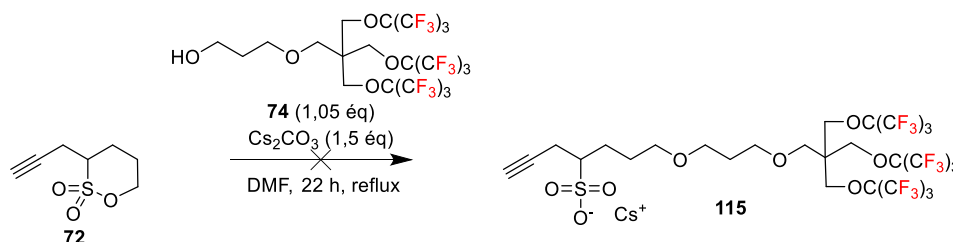
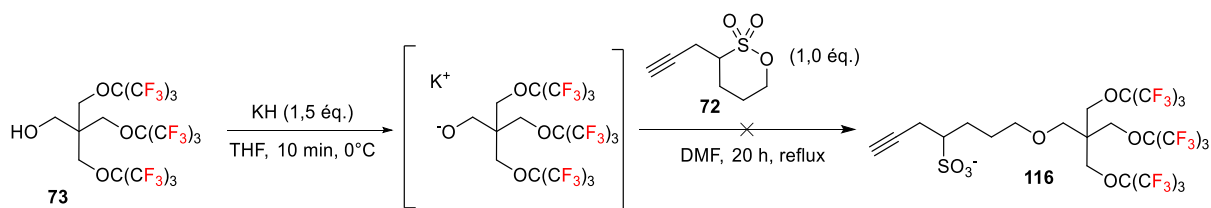


Schéma 29: Tentative d'ouverture de la sultone propargylique **72** par l'alcool polyfluoré **74** en présence de Cs_2CO_3

Contrairement à nos attentes, les analyses RMN ^1H n'ont révélé aucune formation du sulfonate **115** attendu. Bien que la spectrométrie de masse ait permis de détecter une trace de sulfonate **115**, l'alcool **74** de départ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) est resté largement majoritaire. Le produit d'ouverture de la sultone par l'eau (m/z 190) est également observé. Cette faible conversion pourrait s'expliquer par une déprotonation incomplète de l'alcool **74**.

Nous avons alors déprotoné l'alcool **73** en présence d'une base plus forte, l'hydrure de potassium (KH, 1,0 éq.), dans le THF puis nous avons ajouté la sultone propargylique **72** (1,0 éq.) dans du DMF et mis au reflux de ce dernier (Schéma 30).

Schéma 30: Ouverture de la sultone propargylique **72** par l'alcool polyfluoré synthétisé **73** en présence de KH

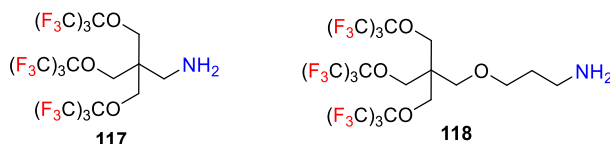
Malgré l'utilisation de cette base forte, cette réaction ne n'a pas conduit à la formation du sulfonate **116** en quantité et en pureté suffisantes. Le composé **116** a bien été détecté par RMN ^{19}F et en UPLC-MS, mais sa purification n'a pas été possible. Une étude complémentaire avec la propanesultone benzylique **71** plus réactive serait intéressante. En effet, nous avons vu précédemment que la propanesultone benzylique ne se dégradait pas en 22 heures au reflux de l'ACN. Une autre piste à explorer serait l'amélioration de la solubilité de l'alcoolate dans le milieu réactionnel. Dans ce cas, le THF semblerait être un solvant plus adapté que le DMF. Enfin, l'influence du contre-ion ne doit pas être négligée. Le remplacement du potassium par du césium pourrait modifier la nucléophilie de l'alcoolate et favoriser la réaction.

2.4. Ouverture des sultones par des amines poly/perfluorées

Les résultats d'ouvertures de sultones par les alcools polyfluorés ouvrent des perspectives intéressantes pour l'extension de la réaction aux amines polyfluorées.

2.4.1. Synthèse de deux nouvelles amines polyfluorées à 27 atomes de fluor

En plus des amines commerciales, nous avons besoin d'amines avec le motif à 27 atomes de fluors équivalents pour répondre aux objectifs de développement de nouvelles sondes polyfluorées pour l'IRM du ^{19}F . Nous avons donc synthétisé deux amines polyfluorées **117** et **118** analogues à partir des alcools polyfluorés **73** et **74**.

Schéma 31: Structure des deux amines perfluoro-tert-butoxylées synthétisées **117** et **118**

2.4.1.1. Synthèse de l'amine polyfluorée **117**

La synthèse du chlorhydrate d'ammonium **117'** à partir de l'alcool polyfluoré **73** est décrite sur le Schéma 32. La formation du sel d'ammonium, qui précipite facilement, a été privilégiée à la forme amine libre pour faciliter la purification et obtenir une substance plus stable. Dans un premier temps, la conversion du groupement hydroxyle en nucléofuge est nécessaire. Des essais de tosylation et de mésylation ont été effectués sur l'alcool polyfluoré **73**. La tosylation, utilisant du chlorure de 4-toluènesulfonyle (TsCl, 2 équ.) dans la pyridine, s'est avérée infructueuse, probablement en raison de l'encombrement stérique important autour du groupe hydroxyle, induit par les 27 atomes de fluor environnants. La mésylation, quant à elle, s'est révélée plus efficace. En adaptant le protocole de Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.*, nous avons obtenu le mésylate **120** avec un rendement de 85 % en présence de chlorure de méthanesulfonyle (MsCl, 3 équ.) et de triéthylamine (NEt₃, 5 équ.).¹⁴³ L'utilisation d'un excès de base a permis d'améliorer significativement notre rendement (de 25 % à 85 %) et de réduire considérablement le temps de réaction (de 4 à 2 jours). Le mésylate **120** a ensuite été converti en azoture **121** par réaction avec l'azoture de sodium (NaN₃, 2,2 équ.) avec un rendement de 30 % en suivant le protocole décrit par

Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* En optimisant les conditions réactionnelles, notamment en augmentant la quantité de NaN_3 à 5,6 équivalents et en travaillant à plus grande échelle (4 g au lieu de 500 mg), nous avons obtenu l'azoture **121** avec un rendement amélioré de 82 %. Enfin, la réduction de l'azoture **121** en amine via la réaction de Staudinger, suivie d'une acidification par HCl (1M) pour former le chlorhydrate d'ammonium **117'**, a conduit à un rendement de 26 %. Bien que la RMN ^1H ait confirmé la conversion complète de l'azoture **121** en amine, le rendement de la réaction reste faible. Cette observation suggère que la précipitation du chlorhydrate d'ammonium est incomplète. Pour optimiser ce rendement, il serait judicieux d'étudier plus en détail les conditions de précipitation. En effet, il est primordial de s'assurer que l'acidification est suffisante pour protoner toutes les molécules d'amine, ce qui peut être vérifié par une titration acido-basique.

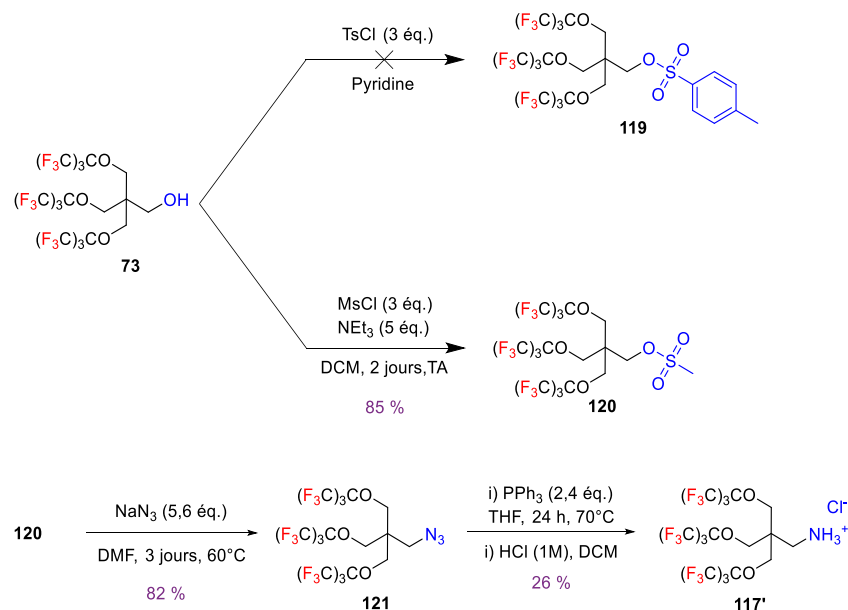


Schéma 32: Synthèse du chlorhydrate d'ammonium **117'** à partir de l'alcool polyfluoré **73**

La synthèse en trois étapes du chlorhydrate d'ammonium **117'** a conduit à un rendement global de 60 %. Les optimisations réalisées ont permis d'améliorer les rendements intermédiaires, mais des études complémentaires sont nécessaires pour augmenter le rendement global en portant notre attention sur l'acidification après la réaction de Staudinger.

2.4.1.2. Synthèse de l'amine polyfluorée **118**

La synthèse du chlorhydrate d'ammonium **118'** a été réalisée en suivant la méthode générale décrite par Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* comme ci-dessus utilisée (Schéma 33).¹⁴³ La première étape est la méthyloxylation de l'alcool polyfluoré **74** offrant le mésylate **122** avec un rendement brut de 67 % en suivant le protocole de la littérature. Cependant, en augmentant la quantité de NEt_3 à 5 équivalents, et en réduisant le temps de réaction de quatre à deux jours, nous avons réussi à augmenter le rendement à 98 %. Cette amélioration peut être attribuée à une déprotonation plus efficace de l'alcool et à une neutralisation plus complète de l'acide chlorhydrique formé. De plus, une étape de purification supplémentaire par séparation de phase par décantation grâce à une augmentation d'échelle (de 500 mg à 6 g) a été introduite pour éliminer les impuretés non fluorées, conduisant à un produit plus pur.

La conversion du mésylate **122** en azoture **123** a également été optimisée. Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.* ont décrit un rendement de 87 % pour cette étape (2,2 équivalents de NaN_3), tandis que nous avons obtenu un rendement quantitatif en utilisant 5,6 équivalents de NaN_3 et en augmentant l'échelle de réaction (passage de 1 g à 2 g) pour permettre l'apparition d'une phase fluoreuse.

Enfin, la réduction de l'azoture **123** en amine, via la réaction de Staudinger en présence de PPh₃ (2,2 éq.) suivie d'une acidification par HCl (1M) pour former le chlorhydrate d'ammonium **118'**, a conduit à un rendement de 54 %. Cette forme a été à nouveau privilégiée car la formation du sel d'ammonium permet une purification simple par précipitation. Cette étape, bien que classique, a présenté un rendement légèrement inférieur aux valeurs généralement rapportées pour cette transformation. Cela peut s'expliquer par une précipitation partielle du chlorhydrate d'ammonium **118'**.

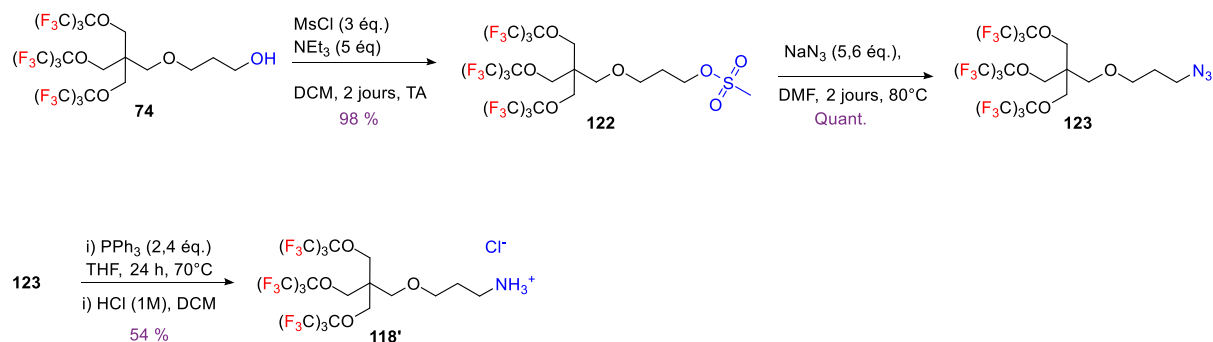


Schéma 33 : Synthèse du chlorhydrate d'ammonium **118'** à partir de l'alcool polyfluoré **74**.

La synthèse en trois étapes du chlorhydrate d'ammonium **118'** a été réalisée avec succès, conduisant à un rendement global de 53 %. Les optimisations apportées aux protocoles initiaux, notamment l'augmentation de la quantité de NEt₃ lors de la mésylation et l'utilisation d'un excès de NaN₃ lors de la formation de l'azoture, ont permis d'améliorer significativement les rendements intermédiaires et de raccourcir les temps de réaction. Le rendement global reste perfectible, notamment en raison du rendement modéré de la réaction de Staudinger.

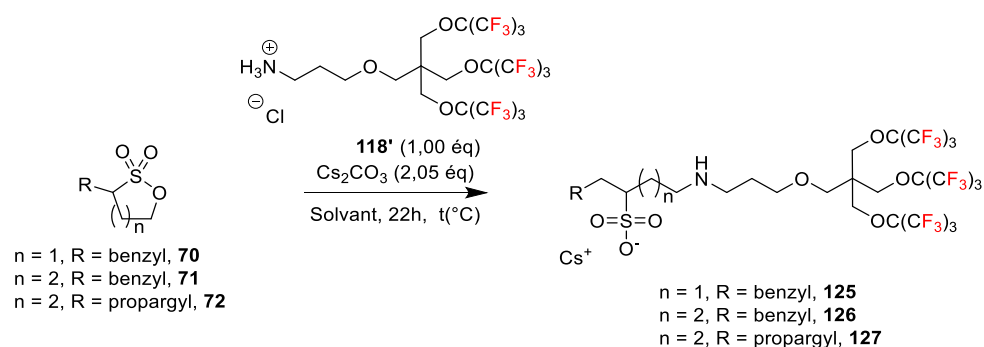
2.4.2. Essais d'ouverture des sultones par des amines polyfluorées

De manière similaire à l'étude d'ouverture de nos trois sultones **70**, **71**, **72** par des alcools polyfluorés, nous avons étudié deux amines polyfluorées commerciales : la 2,2,2-trifluoroéthylamine **44** et la 2,3,4,5,6-pentafluoroaniline **124** (Tableau 18). L'objectif était de déterminer si les conditions optimales établies pour les alcools polyfluorés, notamment l'utilisation d'une base telle que le Cs₂CO₃, étaient également adaptées aux amines polyfluorées. L'HRMS a permis à nouveau de confirmer la formation des sulfonates attendus.

butanesultones **71** et **72** (Entrées 6 et 7, Tableau 18). Toutefois, des produits d'hydrolyse des sultones ont été observés. Lors de l'ouverture des trois sultones par les amines, des produits d'hydrolyse de sultones sont systématiquement présents. Les rendements bruts obtenus pour les sultones **71** et **72** sont respectivement de 48 % et 40 % (Entrées 6 et 7, Tableau 18), des valeurs plus faibles que celles obtenues avec la propanesultone benzyle **70**, confirmant ainsi la réactivité plus faible des butanesultones **71** et **72**.

Toujours dans l'objectif de synthétiser de nouvelles sondes moléculaires pour l'IRM du ^{19}F , nous avons étudié l'ouverture des trois sultones par le chlorhydrate d'ammonium perfluoro-*tert*-butoxylé **118'**, qui comporte l'espaceur oxypropylène. Une conversion complète des trois sultones a été observé dans les conditions optimisées avec 2,05 équivalents de Cs_2CO_3 pour régénérer l'amine libre **118**. Cependant, l'amine **118** n'a pas été entièrement consommée malgré une proportion équimolaire avec la sultone, ce qui suggère une compétition avec l'hydrolyse des sultones (Tableau 19). Les produits d'hydrolyse des sultones ont été détectés en HRMS et en RMN ^1H .

Tableau 19 : Essai de réaction d'ouverture des sultones **70**, **71** et **72** par le chlorhydrate d'ammonium polyfluoré **118'**



Entrée	Sultone	Solvant	T (°C)	Conv. ^a (%)	Acidification
1		ACN	82	100	Non
2		DMF	153	100	Oui (H_2SO_4)
3		DMF	153	100	Oui (H_2SO_4)

^aConversion estimée par RMN ^1H

Pour les sulfonates issus des sultones **71** et **72**, une acidification avec H_2SO_4 pendant 24 h à 60 °C suivie d'un lavage aqueux a permis d'éliminer efficacement le produit d'hydrolyse. La formation des deux zwitterions **126'** et **127'** et l'absence de produit d'hydrolyse ont été confirmées par HRMS (Schéma 34). Malgré l'élimination réussie du produit d'hydrolyse, les deux zwitterions n'ont pas été isolé, et des études sur les techniques de purification doivent encore être menées. Par ailleurs, les paramètres de la réaction

devront être optimisés afin d'obtenir une consommation complète de l'amine **118**. Après ces optimisations, l'étude pourra être étendue à l'autre chlorhydrate d'ammonium **117'**.

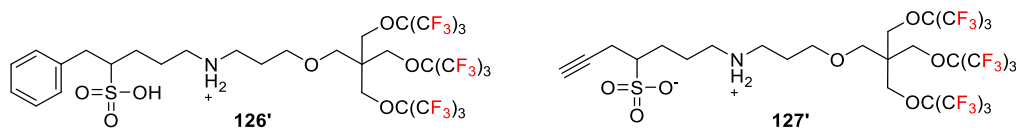


Schéma 34: Structures des zwitterions **126'** et **127'**

Ces résultats mettent en évidence une contradiction avec la littérature, qui décrit généralement l'ouverture des sultones par des amines comme une réaction simple et efficace, sans mention de réactions secondaires. Cependant, nos expériences révèlent une part importante d'hydrolyse en parallèle de la réaction principale, ce qui suggère une complexité sous-estimée dans le cas des amines polyfluorées. Par ailleurs, les travaux de Kong *et al.* rapportent un rendement de seulement 4 % pour l'ouverture de la propanesultone non substituée **24** par la trifluoroéthylamine **44**.¹⁰⁰ Bien que ce rendement soit nettement inférieur aux nôtres (rendements bruts compris entre 40 % et 74 % pour la trifluoroéthylamine), il illustre également la difficulté de cette réaction. La présence de substituants fluorés en position β ou γ de l'amine semble réduire la nucléophilie de l'azote en raison de l'effet inductif attracteur des atomes de fluore, ralentissant la réaction d'ouverture des sultones par les amines et favorisant la formation de produits secondaires, notamment par hydrolyse des sultones.

En conclusion, malgré des conditions anhydres, la faible nucléophilie des amines polyfluorées entraîne une compétition entre l'ouverture de la sultone par l'amine polyfluorée et l'hydrolyse. La présence de Cs₂CO₃, bien qu'essentielle pour augmenter la nucléophilie de l'amine, pourrait aussi catalyser l'hydrolyse via la déprotonation de l'eau résiduelle. Une optimisation rigoureuse des conditions anhydres, incluant des techniques de Schlenk ou l'usage de boîte à gants, est recommandée pour minimiser l'hydrolyse et favoriser l'ouverture sélective de la sultone par les amines.

3. Conclusion et perspectives

Les travaux de ce chapitre ont mis en évidence les paramètres clés influençant l'ouverture des sultones substituées par des nucléophiles oxygénés et azotés polyfluorocarbonés: le choix du solvant, la température et la présence de Cs₂CO₃. L'ouverture de la propanesultone benzylique **70** s'est révélée efficace au reflux de l'acétonitrile, tandis que les butanesultones benzylique **71** et propargylique **72** ont nécessité des conditions plus énergétiques (reflux du DMF).

Les réactions d'ouverture des sultones par des alcools polyfluorés commerciaux ont permis d'obtenir les sulfonates cibles. Avec la propanesultone benzylique **70**, les sulfonates sont obtenus en l'absence de sous-produits. En revanche, l'ouverture des butanesultones **71** et **72** par l'HFIP a généré un sous-produit indésirable, un sulfonate monofluoré. De plus, des produits de dégradation de la butanesultone propargylique **72** ont été observés, réduisant les rendements et compliquant la purification. Les conditions optimales développées avec les alcools commerciaux n'ont pas permis d'obtenir les sulfonates perfluoro-*tert*-butoxylés issus des alcools perfluoro-*tert*-butoxylés, soulignant la différence de réactivité et/ou de solubilité de ces nucléophiles.

Les réactions d'ouverture des sultones par les amines polyfluorées commerciales ont été entravées par une réaction concurrente d'hydrolyse des sultones, complexifiant la purification des sulfonates cibles. La réaction d'ouverture des sultones par les amines perfluoro-*tert*-butoxylées semble prometteuse, car les sulfonates ont été formés mais n'ont pas pu être isolés. Une consommation partielle de l'amine et une légère hydrolyse des sultones ont été observées lors de ces réaction, compliquant la purification des sulfonates cibles.

Enfin, l'optimisation des conditions de réactions et le développement de méthodes de purification efficaces des sulfonates perfluoro-*tert*-butoxylés représenterait une première étape vers la synthèse de sondes moléculaires pour l'IRM du ¹⁹F. Les autres sulfonates obtenus pourraient également être valorisés dans d'autres domaines tels que les tensioactifs, grâce à leurs propriétés amphiphiles. L'exploration d'alternatives au Cs₂CO₃ pourrait également être une option pour simplifier les étapes de purification.

**Chapitre 4 : Synthèse et ouverture de sultones
polyfluorées par des ions fluorures**

1. Objectifs

Dans ce chapitre, nous nous sommes attachés à développer une sonde polyfluorée et radiomarquée au fluor-18 pour l'imagerie bimodale associant l'IRM du ^{19}F et la TEP. L'objectif principal est de comparer, avec la même sonde, les deux modalités d'imagerie, d'exploiter leur complémentarité pour améliorer la sensibilité, et éventuellement de faciliter l'optimisation de l'IRM du fluor après suivi du devenir *in vivo* par TEP dynamique. En effet, comme rappelé dans le chapitre 1, la TEP reste la technique de référence en termes de résolution temporelle et de quantification pour accéder à la pharmacocinétique (biodistribution et élimination au cours du temps) d'une sonde, permettant ainsi de connaître sa concentration et sa localisation à un temps donné. Nous avons alors envisagé d'exploiter l'ouverture de sultones déjà munies de trois groupements perfluoro-*tert*-butoxyles équivalents requis pour l'IRM du ^{19}F , par des ions fluorures comme étape clé permettant d'introduire le fluor-18 pour la TEP (Schéma 35).

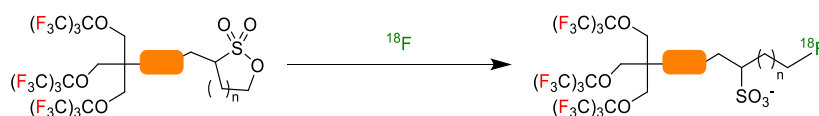


Schéma 35: Ouverture de sultones polyfluorées par les ions fluorures pour l'obtention de sondes bimodale IRM ^{19}F /TEP ^{18}F

Pour atteindre cet objectif, nous entrepris de synthétiser les deux sultones **128** et **129** par une réaction de chimie click entre les azotures polyfluorés **121** et **123** et la butanesultone propargylique **72**, obtenus dans le chapitre précédent (Schéma 36). Cette approche valorise les intermédiaires synthétisés précédemment pour la conception des nouvelles sondes d'imagerie. Les deux sultones **128** et **129** obtenues se différencient par la présence d'une chaîne oxypropylène ajoutée sur **129**, dont l'impact sur les propriétés physico-chimiques et le comportement *in vivo* sera examiné.

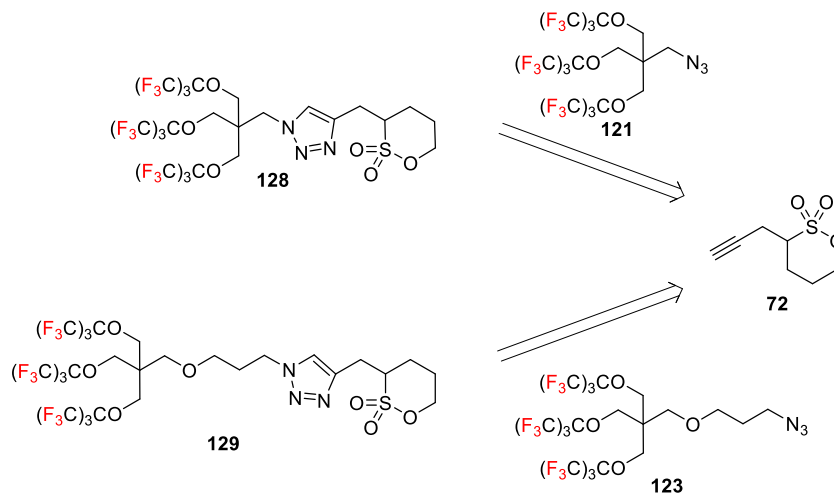


Schéma 36: Rétrosynthèse des sultones polyfluorées **128** et **129**

En préambule à l'utilisation de ^{18}F -fluorures, l'ouverture des sultones **128** et **129** sera réalisée avec des fluorures non radioactifs afin d'une part de valider la faisabilité de la réaction, et d'autre part d'obtenir les sulfonates non radioactifs qui seront exploités en IRM du fluor et également nécessaires comme références des analogues marqués au fluor-18, et d'autre part de valider la faisabilité de la réaction. Après validation de la synthèse et caractérisation des composés, la radiofluoruration sera mise au point pour l'obtention des sondes radioactives. Cette étape permettra de réaliser les expérimentations *in vivo* et l'acquisition des images TEP pour déterminer des données pharmacocinétiques.

Les rappels bibliographiques concernant strictement l'ouverture des sultones par les ions fluorures ont été présentés dans le chapitre 2. Cependant, avant de présenter la mise en œuvre des travaux envisagés, une présentation générale des réactifs de fluoration nucléophile avec leur implication dans les réactions de substitution aliphatique en chimie non radioactive et en chimie du fluor-18 sera introduite. Ce rappel justifiera les choix qui ont été faits pour la réalisation des fluorations et radiofluorations.

2. La fluoration nucléophile aliphatique

Le marquage au fluor-18 en série aliphatique repose généralement sur une réaction de substitution nucléophile entre le fluorure ^{18}F et un substrat doté d'un groupe nucléofuge, tel qu'un halogène (I, Br ou Cl) ou un ester sulfonique (tosylate, nosylate, triflate, mésylate). L'ion $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ est produit par le cyclotron et récupéré en solution aqueuse d'eau enrichie. En raison de sa forte énergie de solvation ($>100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), l'ion fluorure est faiblement nucléophile dans cet état, car il interagit fortement avec les molécules d'eau environnantes, formant un réseau de liaisons hydrogène.¹⁴⁷ Pour renforcer sa nucléophilie, l'ion $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ est transformé en sel anhydre avec un cation volumineux ou stabilisé par un cryptand, puis introduit dans un solvant polaire aprotique pour limiter toute réhydratation.

2.1. Les sels métalliques

Les sels métalliques comme le fluorure de potassium (KF), le fluorure de césium (CsF), et le fluorure d'argent (AgF) sont couramment utilisés pour les réactions de fluoration nucléophile.^{148–150} Un exemple est la réaction de Finkelstein, qui permet d'échanger un halogène, généralement le chlore ou le brome, par un fluor dans des solvants polaires aprotiques tels que l'acétone, le sulfolane ou le DMSO, limitant ainsi les sous-produits indésirables. Par exemple, l'échange de l'atome de chlore du chloroacétate **130** en atome de fluor a lieu en présence de KF dans du sulfolane à 200 °C avec un rendement de 80 % (Schéma 37).¹⁵¹

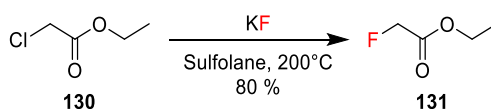


Schéma 37: Exemple de réaction de Finkelstein

En radiochimie, le fluorure de potassium $[^{18}\text{F}]\text{KF}$, associé à un cryptand comme le Kryptofix 2.2.2 (K_{222} , 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane) est le réactif privilégié car il améliore la solubilité et la réactivité du fluorure en milieu organique, permettant la synthèse de radiotraceurs comme le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, avec un rendement radiochimique non corrigé de la décroissance de $44 \pm 4 \%$ en 45 à 50 minutes (purification HPLC incluse, Schéma 38).¹⁵²

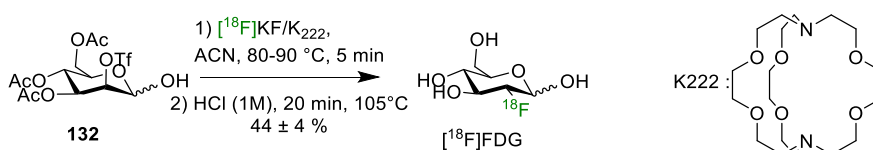


Schéma 38: Synthèse du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

¹⁴⁷ Coenen, H. H.; In *PET Chemistry*; Schubiger, P. A., Lehmann, L., Friebe, M., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: 2007; Vol. 64, pp 15–50.

¹⁴⁸ Ishikawa, N.; Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Mochida, Y.; Tatsuno, T., *Chem Lett* **1981**, 10 (6), 761–764.

¹⁴⁹ Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Chi, D. Y.; *Tetrahedron* **2008**, 64 (19), 4209–4214.

¹⁵⁰ Mizuta, S.; Kitamura, K.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, T.; Ishikawa, T.; *Chem Eur J* **2021**, 27 (19), 5930–5935.

¹⁵¹ Sudhindra N. Misra; P. K. Ghosh; Mahendrasinh S. Gohil; Ashok D. Jethva; G. Ramachandraiah.; *Main Group Met Chem* **2003**, 26 (1), 13–26

¹⁵² Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G.; *J Nucl Med* **1986**, 27 (2), 235–238.

Toutefois, l'utilisation de sels métalliques nécessite parfois des températures élevées, pouvant entraîner des réactions secondaires d'élimination produisant des alcènes non désirés, phénomène observé aussi bien en chimie radioactive que non radioactive.

2.2. Les sels d'ammonium

Les sels d'ammonium, tels que le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) et le fluorure de tétrabutylammonium triphényl difluorosilicate (TBAT) sont des exemples de sels d'ammonium utilisés en fluoration pour leur solubilité dans un large éventail de solvants, en particulier l'ACN et le THF.^{153–156} Le TBAF est l'un des réactifs les plus connus de cette catégorie, utilisé non seulement pour les fluorations mais aussi pour le clivage des groupes protecteurs comme les éthers silylés. Sun et DiMagno ont notamment étudié la fluoration du bromooctane **133** par le TBAF anhydre dans le THF, atteignant un rendement de 48 % (Schéma 39).¹⁵³ Cependant, lors de cette réaction, une réaction secondaire est observée avec la formation d'octanol (40 %), issue de l'hydrolyse partielle du bromooctane limitant le rendement final en produit fluoré.

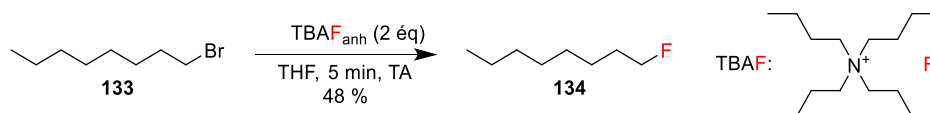


Schéma 39: Exemple de fluoration au TBAF

En radiofluoration, le [¹⁸F]TBAF a notamment été employé lors de la synthèse de la [¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT), un radiotracer d'imagerie utilisé pour évaluer la prolifération cellulaire, avec un rendement corrigé de la décroissance (RCC) de 65,5 ± 5,4 % et une durée de synthèse de 70 minutes (purification incluse, Schéma 40).¹⁵⁷

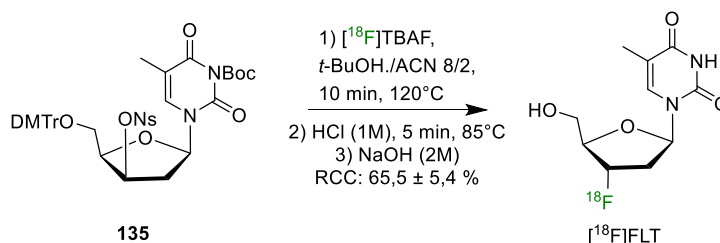


Schéma 40: Synthèse du [¹⁸F]FLT

2.3. Complexe HF-Pyridine (réactif d'Olah)

Le réactif d'Olah libère les ions fluorures sous des conditions douces, favorisant ainsi la fluoration de substrats variés, tels que les alcènes, alcools, époxydes, composés aliphatiques, alcynes, amines et

¹⁵³ Sun, H.; DiMagno, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (7), 2050–2051.

¹⁵⁴ Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, 47 (44), 8404–8406.

¹⁵⁵ Haufe, G. (2019). In: Hu, J., Umemoto, T. (eds) Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry. Springer, Singapore.

¹⁵⁶ Trojan, M.; Kučnirová, K.; Bouzková, Š.; Cvačka, J.; Čejka, J.; Tavčar, G.; Rybáčková, M.; Kvičala, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22 (5), 1047–1056.

¹⁵⁷ Kim, D. W.; Ahn, D.-S.; Oh, Y.-H.; Lee, S.; Kil, H. S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Ryu, J. S.; Moon, D. H.; Chi, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (50), 16394–16397.

halogénoalcanes.¹⁵⁸ Par exemple, la fluoration du butan-2-ol **136** réalisée à température ambiante pendant une heure a atteint un rendement de 70 % (Schéma 41).¹⁵⁹

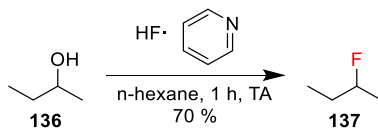


Schéma 41: Exemple de fluoration par le réactif d'Olah

À notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de radiofluoration avec ce réactif.

2.4. Les réactifs de désoxyfluoration

La réaction de désoxyfluoration est une méthode efficace pour convertir un groupement hydroxyle en atome de fluor. Grâce à une grande variété de précurseurs hydroxylés disponibles et à des conditions généralement douces et sélectives, la désoxyfluoration est devenue une méthode de choix en synthèse organique non radioactive. Plusieurs réactifs de désoxyfluoration commerciaux ont été développés pour cette réaction, tels que le trifluorure de diéthylaminosulfur (DAST[®]) et le fluorure de 2-pyridinesulfonyl (PyFluor[®]).^{160,161} Doyle *et al.* ont par exemple étudié la désoxyfluoration radioactive et non radioactive d'un glucide, le 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose **138**, par le PyFluor[®] avec la 7-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (MTBD) comme base.¹⁶¹ La version non radioactive, réalisée dans le toluène en 48 heures à température ambiante, a permis d'obtenir un rendement de 90 % (Schéma 42).

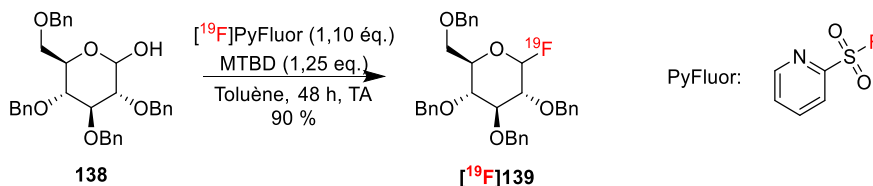


Schéma 42 : Exemple de désoxyfluoration non radioactive par le PyFluor

Dans un contexte radioactif, le [¹⁸F]PyFluor a été préparé en faisant réagir le [¹⁹F]PyFluor avec [¹⁸F]KF/K₂₂₂ dans de l'ACN à 80°C pendant 5 minutes, avec une conversion radiochimique (CR) de 88 %. La désoxyfluoration radioactive du glucide a ensuite été réalisée en présence de e MTBD dans l'ACN à 80°C pendant 20 minutes, avec une CR de 15 %.

¹⁵⁸ Wang, F. In *Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry*; Hu, J., Umemoto, T., Eds.; Springer Singapore: Singapore, 2018; pp 1–12.

¹⁵⁹ Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (22), 3872–3881.

¹⁶⁰ Markovskij, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. V.; *Synthesis* **2002**, 1973, 787–789.

¹⁶¹ Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (30), 9571–9574.

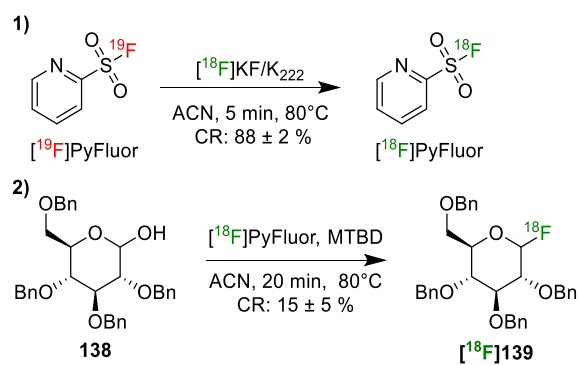


Schéma 43 : Exemple de désoxyfluoruration radioactive par le $[^{18}\text{F}]\text{PyFluor}$

En chimie radioactive, les exemples de désoxyfluoruration restent rares, car cette approche nécessite une étape supplémentaire chronophage de synthèse du réactif de désoxyfluoruration radioactif, suivie d'un séchage.

3. Mise en œuvre

3.1. Synthèse des sultones polyfluorées **128** et **129**

Les sultones polyfluorées **128** et **129** ont été obtenue par cycloaddition catalysée au cuivre(I) (CuAAC) entre la butanesultone propargylique **72** (1,0 éq.) et les azotures **121** et **123** (1,1 éq.). Les réactions ont été effectuées en présence de CuI dans le DMF à 55 °C pendant 24 heures avec des rendements respectifs de 81 % et 73 % (Schéma 44).

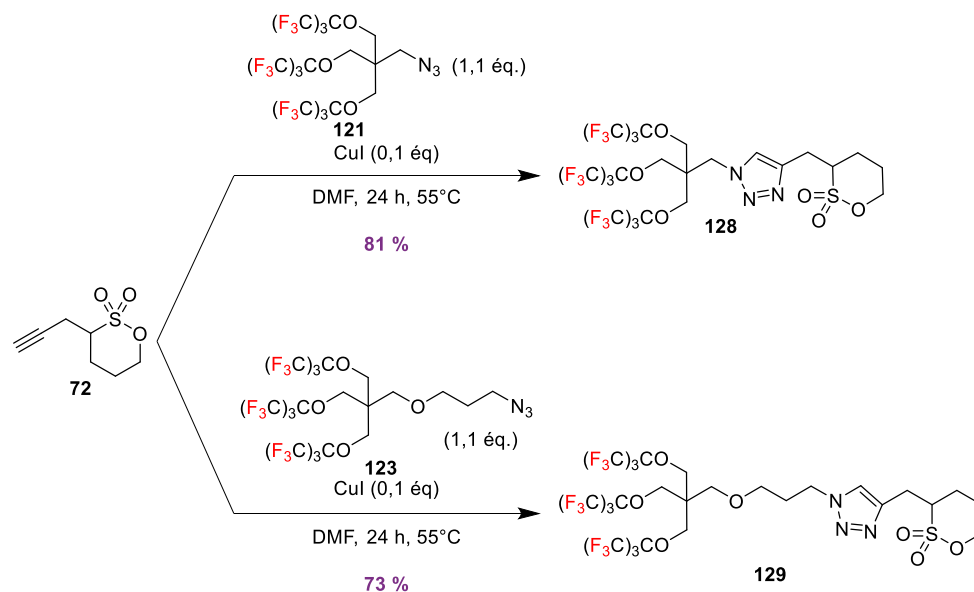


Schéma 44: Synthèse des sultones polyfluorées **128** et **129** par réaction CuAAC à partir de la sultone propargylique **72**

3.2. Ouverture par les ions fluorures

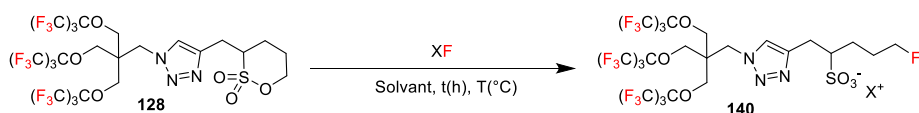
Nous avons commencé par chercher à optimiser les conditions d'ouverture de la sultone polyfluorée **128**. Trois réactifs de fluoration nucléophile ont été testés : CsF, KF et TBAF (Tableau 20). Avec un excès (5 équivalents) de CsF au reflux du méthanol ou de l'ACN pendant 24 heures, la sultone polyfluorée **128** n'a subi aucune transformation (Entrées 1 et 2). Après un ajout de 5 ou 10 équivalents supplémentaires de CsF et une durée de réaction prolongée de 24 heures supplémentaires (soit une durée totale de 48 heures), la conversion est de seulement 20 % (Entrées 3 et 4). L'utilisation de 5 équivalents de KF dans le méthanol au reflux (65 °C) pendant 48 heures n'ont pas permis la fluoration de la sultone **128** (Entrée 5).

Les essais avec le TBAF ont d'abord été réalisés dans l'ACN en variant l'échelle, la durée de réaction et le nombre d'équivalents de TBAF (Tableau 22). À petite échelle (0,01 mmol de sultone), une première tentative avec 1,3 équivalent de TBAF dans l'ACN deutéré (CD₃CN) pendant 5 heures à 55 °C a permis d'atteindre une conversion de 80 % (Entrée 6). La durée de la réaction a un impact significatif sur la fluoration : avec 1,1 équivalent de TBAF au reflux de l'ACN, la conversion augmente de 76 % en 24 heures à 86 % en prolongeant la réaction de 24 heures supplémentaires, soit une durée totale de 48 heures (Entrées 7 et 8).

En comparant les essais avec 1,05 équivalent de TBAF, nous avons observé une différence notable selon l'échelle de réaction. Avec 0,05 mmol, une conversion de 93 % est atteinte en 24 heures (Entrée 9).

Cependant, en augmentant l'échelle la quantité de sultone à 0,20 mmol et en prolongeant la durée à 48 heures, la conversion reste inférieure à 90 % (Entrée 10). Pour remédier à cette diminution de conversion, un ajout supplémentaire de 0,10 équivalent de TBAF après 24 heures supplémentaires a permis d'atteindre une conversion supérieure à 90 % (Entrée 11). Finalement, une conversion de 100 % a été obtenue au reflux de l'ACN pendant 48 heures avec 1,15 équivalent de TBAF à une échelle de 0,10 mmol (Entrée 12). Afin de réduire le temps de réaction et de limiter la quantité de TBAF engagée, nous avons procédé à une ouverture dans le DMF à reflux, en utilisant 1,05 équivalent de TBAF, permettant d'atteindre une conversion totale en 24 heures (Entrée 13). Ces dernières conditions ont été conservées pour la suite.

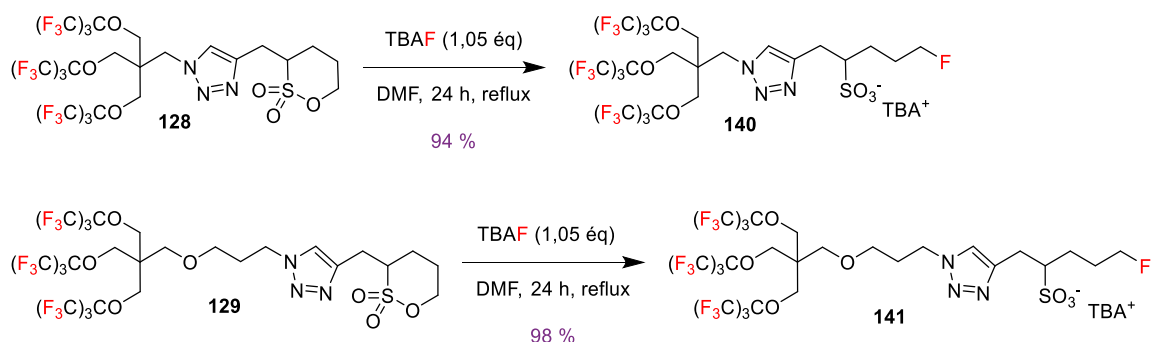
Tableau 20: Optimisation des conditions d'ouverture de la sultone polyfluoré **128** par les ions fluorures



Entrée	128 (mmoles)	XF	Equivalent	Solvant	t (h)	T (°C)	Conversion ^a (%)
1	0,05	CsF	5	MeOH	24	55	0
2	0,05	CsF	5	ACN	24	82	0
3	0,05	CsF	5+5	ACN	24+24	82	20
4	0,05	CsF	5+10	ACN	24+24	82	20
5	0,05	KF	5	MeOH	48	65	0
6	0,01	TBAF	1,3	ACN-d ₃	5	55	80
7	0,05	TBAF	1,1	ACN	24	82	76
8	0,05	TBAF	1,1	ACN	48	82	86
9	0,05	TBAF	1,05	ACN	24	82	93
10	0,20	TBAF	1,05	ACN	48	82	87
11	0,20	TBAF	1,05+0,10	ACN	48+24	82	94
12	0,10	TBAF	1,15	ACN	48	82	100
13	0,10	TBAF	1,05	DMF	24	153	100

^a Conversion estimée par RMN ¹H

Nous avons réalisé alors la fluoration nucléophile des sultones polyfluorées **128** et **129** dans les conditions optimisées (TBAF, 1,05 éq., DMF, 24 h, reflux) et isolé les sulfonates correspondants **140** et **141** avec des rendements respectifs de 94 % et 98 % (Schéma 45). La principale difficulté de cette réaction réside dans l'élimination du TBAF résiduel. Les sulfonates **140** et **141** sont solubles à la fois dans les phases aqueuses et organiques, compliquant la purification.

Schéma 45: Fluoration des sultones polyfluorées **128** et **129** par le TBAF

L'élimination du TBAF a été confirmée par les spectres de RMN ^{19}F qui montrent exclusivement le pic à environ - 220 ppm correspondant à l'atome de fluor du groupe fluorométhyle terminal (confirmant ainsi la fluoration) ainsi que le signal intense vers -72 ppm correspondant aux 27 atomes de fluor équivalents sur lequel il sera possible de s'appuyer pour l'IRM du ^{19}F . Cependant, lors des analyses par RMN 1H , un excès d'intégration a été observé pour le cation ammonium par rapport à l'anion sulfonate désiré, malgré des lavages répétés. Ceci implique la présence d'autres ammoniums tel que l'hydroxyde. Une purification par HPLC (semi)préparative sera envisagée pour les obtenir avec la pureté nécessaire (> 95 %) avant d'entreprendre dans les investigations *in vitro* et *in vivo* par IRM du ^{19}F . Les sulfonates **140** et **141** synthétisés ont pu toutefois être utilisés comme références des analogues radioactifs pour la suite des études.

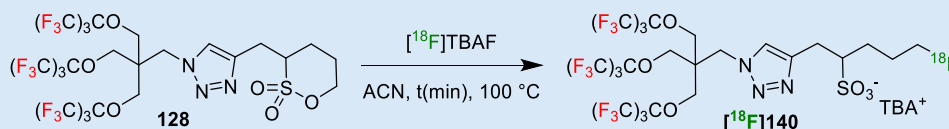
Les travaux ci-dessous ont été réalisés par Dr F. Gourand, Dr. A. Guillou et Dr C. Perrio

3.3. Ouverture par le [^{18}F]TBAF

3.3.1. Optimisation de la radiofluoration

L'ouverture de la sultone **128** par le [^{18}F]TBAF a été étudiée à 100 °C dans l'ACN (plus facile et plus rapide à éliminer que le DMF), en s'inspirant à la fois des conditions établies en chimie non radioactive et des conditions de radiosynthèse du [^{18}F]FLUSONIM.¹⁶² Cette étude a été conduite en chimie faiblement radioactive ([^{18}F]TBAF pris en quantité de l'ordre de 37 MBq), en mode manuel. Seulement deux paramètres ont été changés : la quantité de sultone **128** (5 ou 8 mg) ainsi que la durée de réaction (jusqu'à 30 minutes) (Tableau 21). Les résultats montrent que la conversion radiochimique augmente avec la durée de réaction, passant de 10 ± 3 % après 10 minutes à 78 ± 11 % après 30 minutes, pour une quantité de 5 mg de sultone (Entrées 1,3, Tableau 21). De même, les conversions sont améliorées avec la quantité de sultone **128** augmentée à 8 mg, atteignant 66 ± 8 % après 20 minutes, comparé à 26 ± 6 % avec seulement 5 mg dans les mêmes conditions (Entrées 2 et 5, Tableau 21). Ces observations montrent que l'optimisation de ces paramètres est cruciale pour améliorer l'efficacité de la radiofluoration. Les conditions optimales ont été déterminées en chauffant 8 mg de sultone **128** avec le [^{18}F]TBAF dans 1 mL d'ACN à 100°C, permettant d'obtenir un très bon taux de conversion de 78 ± 11 % (Entrée 6, Tableau 21).

Tableau 21: Optimisation de la radiofluoration de la sultone **128** en [^{18}F]140



Entrée	Sultone 128 (mg)	t (min)	Conversion ^a (%)
1	5	0	0
2		10	10 ± 3
3		20	26 ± 6
4		30	43 ± 9
5	8	0	0
6		10	22 ± 5
7		20	66 ± 8
8		30	78 ± 11

^a Déterminée par radioCCM (n = 3)

Dans ces conditions optimisées, la radiofluoration de la sultone **129** a été réalisée avec une conversion radiochimique de 74 ± 9 % (n=3).

3.3.2. Radiosynthèse automatisée

La radiosynthèse des ^{18}F -fluorosulfonates [^{18}F]140 et [^{18}F]141 ont été transposées sur un automate GE TRACERLab FXFN, et réalisées avec [^{18}F]TBAF à hauteur de 10 GBq, en utilisant 8 mg de sultone **128**

ou **129** dans 1 mL d'ACN, avec un chauffage de 30 minutes à 100 °C. Après la radiofluoruration, la purification a été effectuée par HPLC semi-préparative, et les composés finaux [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** ont été formulés dans une solution aqueuse contenant 10 % d'éthanol.

Les tracés HPLC semi-préparative montrent que les conversions radiochimiques pour la radiofluoruration automatisée sont supérieures à celles obtenues en mode manuel, avec des taux de conversion supérieurs à 90 % pour les deux sultones **128** et **129** (Figure 31). Les rendements radiochimiques (non corrigé de la décroissance) des sulfonates radiofluorés isolés, atteignent 18 à 25 % pour le [¹⁸F]**140** et 12 à 18 % pour le [¹⁸F]**141** (n = 5 pour chacun des sulfonates), après un temps total de radiosynthèse de 75 minutes, incluant les étapes de purification et de formulation. La formulation a engendré une perte très significative des sulfonates [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141**, en raison de leur solubilité probablement très limitée dans l'eau même avec 10 % d'éthanol.

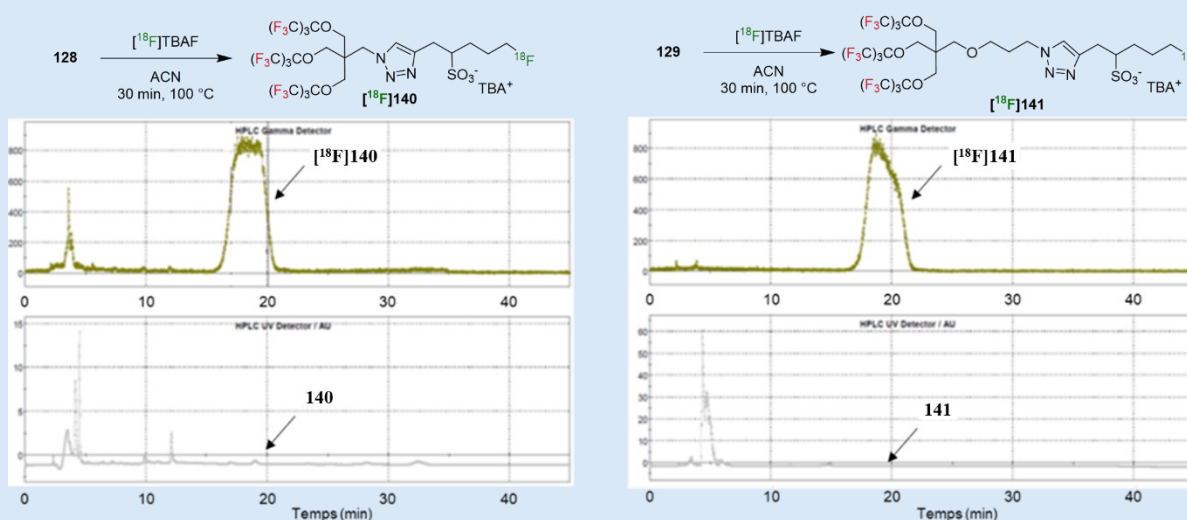


Figure 31 : Radiosynthèse automatisée de [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** avec les tracés HPLC semi-préparative. En haut, détection radioactive ; en bas, détection UV.

Les analyses de contrôle-qualité par radioCCM et HPLC des sulfonates [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** formulés ont révélé des puretés chimiques et radiochimiques > 98 (Figure 32).

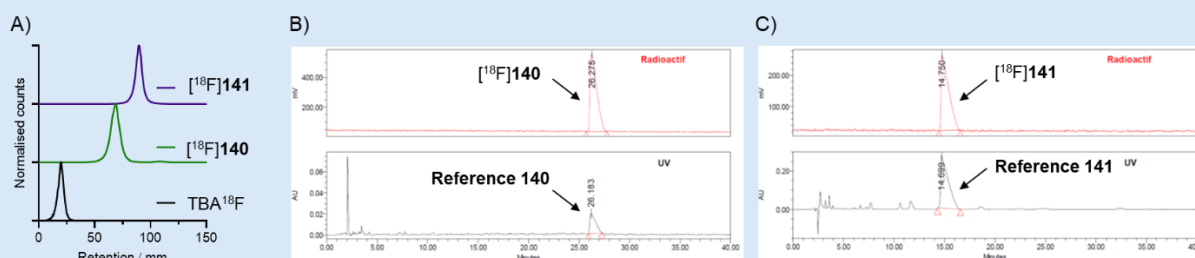


Figure 32 : Tracés radioCCM (A) et HPLC analytique (B et C) pour la caractérisation des [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** et leur contrôle qualité

3.4. Hydrophilie

L'hydrophilie des composés a été évaluée en mesurant les valeurs de LogP et LogD_{pH7.0} selon la méthode standard par agitation en flacon décrite par Fujita *et al.*³⁴ Les mesures (n = 9) ont conduit aux valeurs suivantes :

- pour [¹⁸F]**140** : LogP = 2,30 ± 0,05 ; LogD_{pH7.0} = 1,95 ± 0,05
- pour [¹⁸F]**141** : LogP = 2,85 ± 0,09 ; LogD_{pH7.0} = 2,48 ± 0,02.

Ces valeurs montrent que les deux sulfonates [^{18}F]140 et [^{18}F]141 sont davantage lipophiles qu'hydrophiles, comme pressenti avec les difficultés de formulation rencontrées. Le sulfonate [^{18}F]141 présente une lipophilie légèrement plus élevée que celle de [^{18}F]140, en accord avec la présence du chaînon oxypropylène.

3.5. Stabilité stérique

La stabilité sérique des deux sulfonates [^{18}F]140 et [^{18}F]141 a été évaluée par radioCCM après 2 heures d'incubation à 37 °C dans du sérum humain. Les sondes [^{18}F]140 et [^{18}F]141 ont montré une stabilité totale, sans signes de dégradation ou de modification chimique détectable, indiquant qu'elles conservent leur intégrité dans des conditions physiologiques. Cette stabilité est essentielle pour les applications in vivo, car elle réduit le risque de dégradation prématurée dans la circulation sanguine, minimisant ainsi le risque de signal non spécifique avant d'atteindre les tissus cibles.

3.6. Imagerie TEP

Les sondes $[^{18}\text{F}]\mathbf{140}$ et $[^{18}\text{F}]\mathbf{141}$ ont été injectées chez des souris SWISS saines pour une évaluation par imagerie TEP dynamique pendant 30 minutes. Dès les premières minutes, les deux sondes se sont accumulées quasi exclusivement dans le foie, sans différence notable entre elles (Figure 33). Cette rétention hépatique est restée stable jusqu'à 30 minutes sans captation significative dans d'autres organes (cœur, poumons, reins) et sans élimination rénale. Ces résultats sont en accord avec la nature lipophile des sondes, l'accumulation hépatique plutôt que rénale. Une imagerie à 75 minutes a montré des images strictement similaires à celles de 30 minutes, avec une détection des sondes $[^{18}\text{F}]\mathbf{140}$ et $[^{18}\text{F}]\mathbf{141}$ exclusivement dans le foie (résultats non présentés).

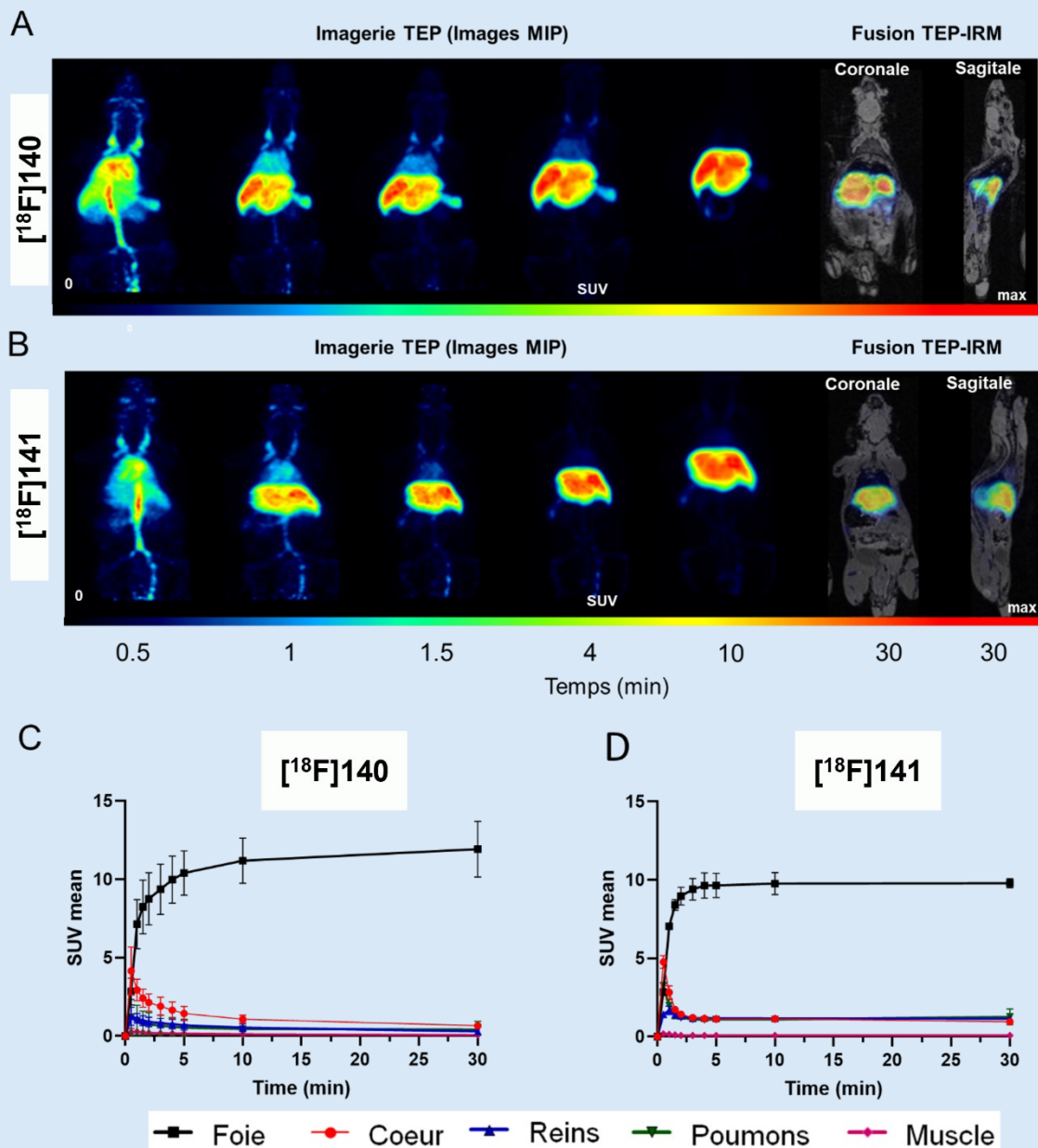


Figure 33 : Évaluation des sondes par image TEP chez la souris saines ($n = 3$),

A) Imagerie TEP et TEP/IRM corps entier avec $[^{18}\text{F}]\mathbf{140}$; B) Imagerie TEP et TEP/IRM corps entier avec $[^{18}\text{F}]\mathbf{141}$; C) Courbe d'activité en fonction du temps et de l'organe pour $[^{18}\text{F}]\mathbf{140}$; D) Courbe d'activité en fonction du temps et de l'organe pour $[^{18}\text{F}]\mathbf{141}$

4. Conclusion et perspectives

Les précurseurs sultones **128** et **129** utilisés pour la synthèse des sondes ont été obtenus avec de bons rendements à partir de la sultone acétylénique **72** et des azotures **121** et **123** préparés précédemment. Ces sultones **128** et **129** ont été fluorées avec le TBAF pour conduire aux sulfonates **140** et **141** correspondants avec des excellents rendements (> 90 %). La purification des sulfonates **140** et **141** reste à être améliorée pour garantir une pureté optimale. La fluoration radioactive des deux sultones **128** et **129**, réalisée avec le TBA¹⁸F via une synthèse automatisée, a permis d'obtenir de très bonnes conversions assurant ainsi une production efficace des sondes finales [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141**. Malgré des pertes, les deux sondes [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** ont pu être formulées simplement dans l'eau contenant 10 % d'éthanol.

Les deux sondes [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141** ont démontré une stabilité totale in vitro après 2 heures d'incubation dans le sérum humain. Ce résultat constitue un atout, permettant aux sondes de conserver leur intégrité en circulation sans dégradation prématurée. Elles ont également toutes les deux révélé un caractère lipophile très marqué, illustré par des valeurs de LogP et LogD_{ph7.0} comprises entre 2 et 3, ainsi que par une accumulation quasiment exclusive et très rapide (dès les 5 premières minutes) dans le foie, comme observé par imagerie TEP chez la souris. La sonde [¹⁸F]**140** (sans chaînon oxypropylène) a montré une lipophilie légèrement plus faible que la sonde [¹⁸F]**141**, et semble plus avantageuse pour une formulation plus efficace, et pour les aspects de biocompatibilité et de distribution dans l'organisme.

Par ailleurs, une étude IRM du ¹⁹F est en cours dans le laboratoire de Bénédicte Jordan (UCL, Belgique) pour confirmer le potentiel de détection en IRM du ¹⁹F des sondes. Les sulfonates ont montré un signal unique aux alentours de -72 ppm, un résultat encourageant pour leur détection en IRM.

Au début de ces travaux, nous avons supposé que le groupe sulfonate (et éventuellement le triazole) pourra(en)t compenser la lipophilie induite par l'entité polyfluorée comportant les 27 atomes de fluor nécessaires pour assurer la détection en IRM du ¹⁹F.

Plusieurs pistes d'améliorations sont envisageables :

- **Modification structurelle avec un espaceur polaire** : L'incorporation d'une chaîne PEG, en remplacement du groupement oxypropylène, pourrait augmenter l'hydrophilie des sondes, réduisant leur accumulation hépatique et permettant une répartition tissulaire plus homogène.
- **Ajout d'un vecteur de ciblage pour l'imagerie IRM ¹⁹F** : Bien que cela modifie l'approche vers une imagerie IRM ¹⁹F exclusive, l'ouverture des précurseurs sultone **128** et **129** par un vecteur particulier (lui aussi de préférence hydrophile) pourrait conduire à des sondes spécifiques pour l'IRM du ¹⁹F moléculaire ciblée. Par analogie avec le [¹⁸F]FLUSONIM utilisable seulement en TEP, un vecteur 2-nitroimidazolyl pourrait être envisagé pour la visualisation des tumeurs hypoxiques. La sonde résultante serait alors une alternative « stable » au radiopharmaceutique TEP, évitant toute la logistique rappelée précédemment pour la production et la manipulation des radiopharmaceutiques.

En conclusion, bien que les sondes [¹⁸F]**140** et [¹⁸F]**141**, développées pour premières preuves de concept, montrent un potentiel pour l'imagerie bimodale IRM ¹⁹F/ TEP, des ajustements structurels sont nécessaires pour moduler l'hydrophilie et adapter les profils de biodistribution. Ces modifications pourraient élargir les domaines d'applications et renforcer les spécificités pour des cibles physiopathologiques identifiées, rendant ces sondes mieux adaptées aux exigences de l'imagerie de précision.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de développer de nouveaux édifices moléculaires permettant la synthèse d'agents de contraste originaux pour l'IRM du ^{19}F , en s'appuyant sur des composés sulfo-polyfluorocarbonés amphiphiles. Pour parvenir à ces édifices sulfo-polyfluorocarbonés, nous avons envisagées deux stratégies, toutes deux reposant sur la réaction d'ouverture des sultones : la première met en jeu l'ouverture de sultones par des nucléophiles polyfluorées, la seconde concerne l'élaboration puis l'ouverture de sultones polyfluorées par des ions fluorures $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ (Schéma 46).

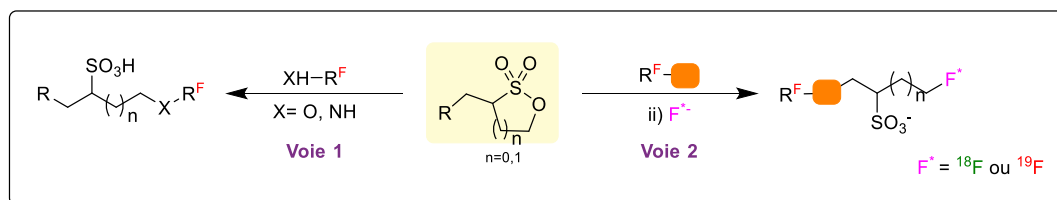


Schéma 46 : Stratégies de synthèse de nouveaux agents de contraste pour l'IRM du ^{19}F

Dans le chapitre 3, nous avons exploré l'ouverture des trois sultones substituées – deux sultones benzyliques modèles **70** et **71** et la sultone propargylique **72** – par des alcools et amines polyfluorocarbonés commerciaux. Nous avons ainsi obtenu seize sulfonates polyfluorocarbonés (Schéma 47). Ce travail a permis d'optimiser les conditions de réaction et de constater des différences de réactivité des sultones et des réactifs polyfluorés.

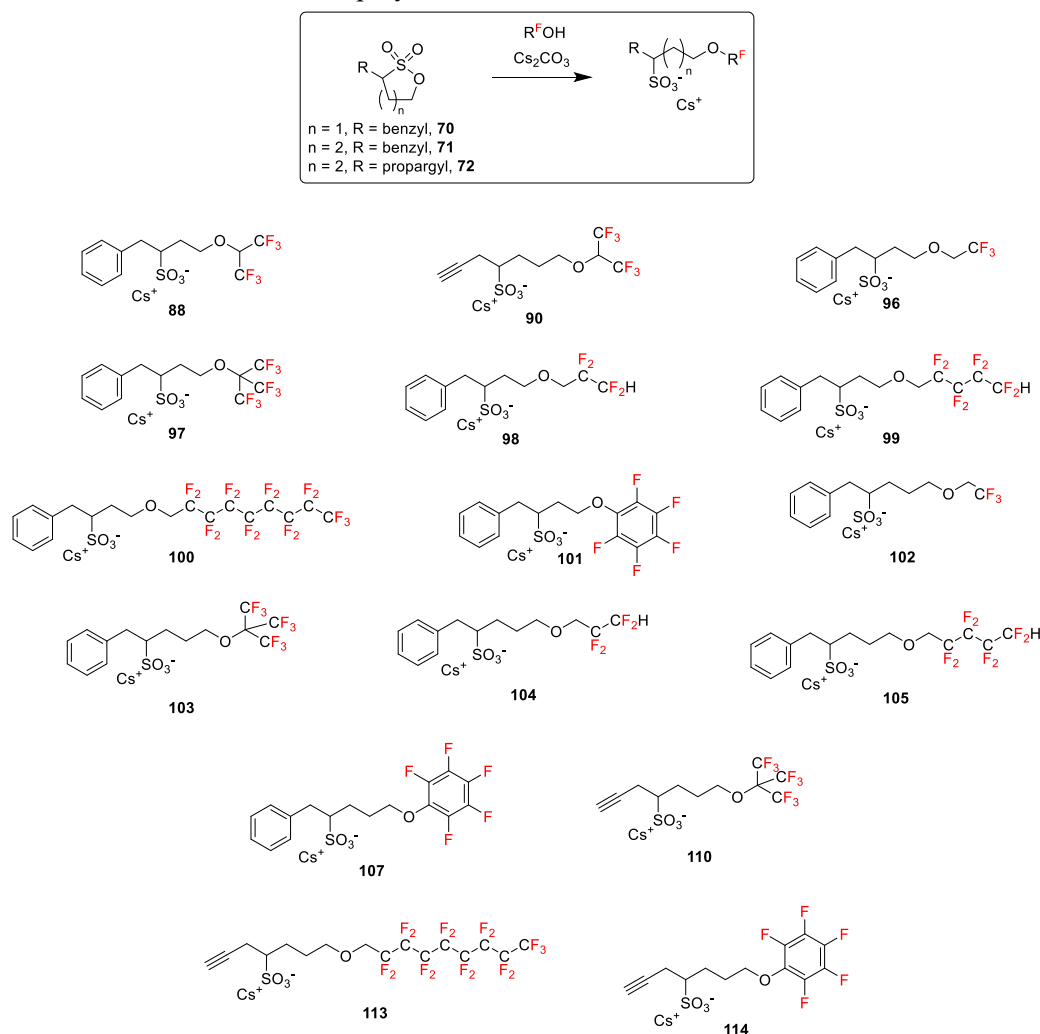


Schéma 47: Structures des seize sulfonates polyfluorocarbonés isolés

Les conditions optimisées ont ensuite été exploitées pour l'ouverture des mêmes sultones avec des nucléophiles (alcools et amines) portant trois groupements perfluoro-*tert*-butoxyles équivalents, conduisant à 27 atomes de fluor magnétiquement équivalents essentiels pour assurer une détection efficace en IRM du ^{19}F . Seule l'ouverture des sultones par les amines perfluoro-*tert*-butoxylées a donné des résultats encourageants, même si nous n'avons pas réussi à isoler les sulfonates obtenus (Schéma 48).

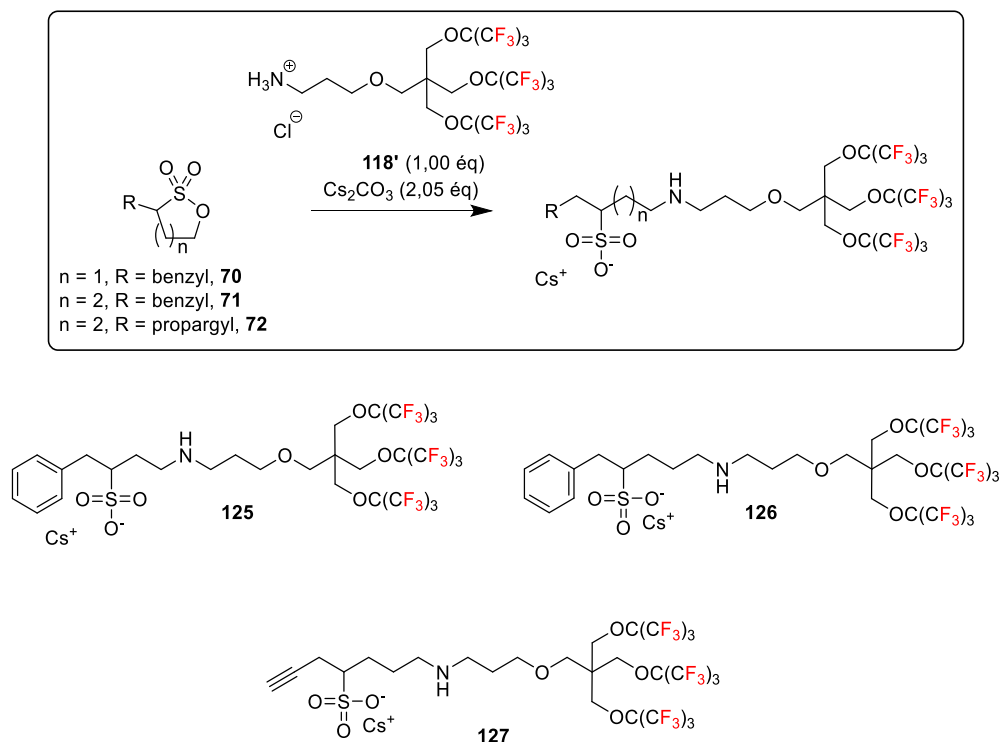


Schéma 48 : Structures des trois sulfonates perfluoro-*tert*-butoxylés

Dans le chapitre 4, nous avons exploité la sultone propargylique **72** comme précurseur clé pour l'élaboration des sultones polyfluorées visées. Nous avons ainsi synthétisé deux sultones analogues **128** et **129** avec le motif comportant les 27 atomes de fluor équivalents par couplage CuAAC entre la sultone propargylique **72** et les azotures polyfluorés **121** et **123**. Les sultones **128** et **129** ont ensuite été impliquées dans les réactions d'ouverture avec le TBAF ou ^{18}F TBAF conduisant aux deux sondes **140** et **141** et à leurs analogues radiomarqués ^{18}F **140** et ^{18}F **141** pour des investigations par IRM du ^{19}F et TEP (Schéma 49). Les expérimentations par imagerie TEP chez les souris saines ont montré une accumulation exclusive et rapide des deux sondes ^{18}F **140** et ^{18}F **141** dans le foie, en liaison avec leur caractère lipophile confirmé par les mesures des LogP et LogD avec des valeurs comprises entre 2 et 3. Ces résultats suggèrent que le sulfonate et le triazole ne compensent pas suffisamment la lipophilie apportée par les 27 atomes de fluor de ces sondes. Afin de diminuer la lipophilie et pour améliorer la biocompatibilité, il pourrait être pertinent d'envisager le remplacement de la chaîne oxypropylène par un espaceur de nature PEG.

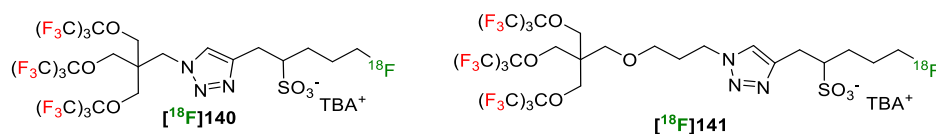
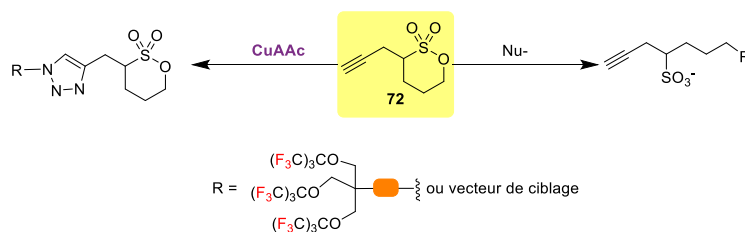


Schéma 49 : Structures des deux sondes bimodales IRM ^{19}F /TEP ^{18}F

En conclusion, ces résultats montrent que la sultone propargylique **72** pourrait être au centre de nouvelles stratégies de synthèse pour des agents de contraste en IRM du ^{19}F , offrant une grande modularité à travers ses possibilités de fonctionnalisation (Schéma 50) :

- **La liaison acétylénique**, qui permet d'introduire par une réaction CuAAC soit un groupement perfluoro-*tert*-butoxylé pour assurer la détection en IRM du fluor-19, soit un vecteur de ciblage pour une application spécifique.
- **Le cycle sultone**, qui peut être ouvert par différents nucléophiles pour générer un groupement sulfonate, contribuant au caractère amphiphile de la sonde. Selon le nucléophile utilisé, cette ouverture permet plusieurs options :
 - Par une amine perfluoro-*tert*-butoxylée pour introduire les 27 atomes de fluor nécessaires pour une détection IRM optimale.
 - Par une amine ou un alcoolate porteur d'un vecteur de ciblage, pour renforcer la spécificité de la sonde.

Schéma 50: Modularité de la sultone propargylique **72** pour le développement de sondes IRM ^{19}F

Experimental part

Table of contents

1. General conditions.....	123
2. Synthesis of alkylated sultones.....	125
2.1. General procedure for the synthesis of benzylpropanesultone 70 and benzylbutanesultone 71	125
3-Benzyl-[1,2]oxathiolane 2,2-dioxide (70).....	125
3-Benzyl-[1,2]oxathiane 2,2-dioxide (71).....	126
3-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide (72)	126
3. Synthesis polyfluorinated alcohols 73 and 74	128
2-((benzyloxy)methyl)-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol (78).....	128
4-((benzyloxy)methyl)-1-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (77).....	129
((3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)methyl)benzene (79)	130
3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propan-1-ol (73)	131
<i>tert</i> -butyl 3-(3-hydroxy-2,2-bis(hydroxymethyl)propoxy)propanoate (80)	132
<i>tert</i> -butyl 3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propanoate (82)	133
3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propan-1-ol (74)	133
4. Ring-opening of benzyl 1,3-propanesultone 70 with polyfluorinated alcohols	135
Cesium 1-phenyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)butane-2-sulfonate (95)	135
Cesium 4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (87).....	136
Cesium 4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (96).....	136
Cesium 1-phenyl-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)butane-2-sulfonate (97)	137
Cesium 4-((2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (98).....	137
Cesium 4-((2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononyl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (99).....	138
Cesium 4-(perfluorophenoxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (100)	139
5. Ring-opening of butanesultones 71 and 72 by polyfluorinated alcohol.....	140
Cesium 1-phenyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pentane-2-sulfonate (101).....	140
Cesium 5-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (102).....	141
Cesium 1-phenyl-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pentane-2-sulfonate (103).....	141
Cesium 5-((2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl)oxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (104).....	142
Cesium 5-(perfluorophenoxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (106)	143
Cesium 7-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate (89).....	143

Cesium	7-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate	(109)	144	
Cesium	7-((2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-heptadecafluorononyl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate	(112)	145	
Cesium	7-(perfluorophenoxy)hept-1-yne-4-sulfonate	(113)	145	
6.	Synthesis of polyfluorinated amines 117 and 118		147	
	3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl methanesulfonate	(120)	147	
	2-(3-azido-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propane	(121)	147	
	3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propan-1-aminium chloride	(117')	148	
	3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl methanesulfonate	(122)	149	
	2-(3-(3-azidopropoxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propane	(123)	150	
7.	Synthesis of the polyfluorinated sultones 128 and 129		152	
	3-((1-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide	(128)	152	
	3-((1-(3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide	(129)	153	
8.	Fluorination of the polyfluorinated sultones 128 and 129		154	
	Tetrabutylammonium	5-fluoro-1-(1-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentane-2-sulfonate	(140)	154
	Tetrabutylammonium	5-fluoro-1-(1-(3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentane-2-sulfonate	(141)	155
9.	Radiochemistry		156	

1. General conditions

Reagents and solvents

All commercially available reagents were purchased from Sigma Aldrich, Fluorochem, TCI, ThermoFisher Scientific and used without further purification. Anhydrous solvents were sourced from Sigma Aldrich and ThermoFisher Scientific, while solvents were obtained from VWR. Deuterated solvents were procured from Eurisotop.

NMR spectroscopy

^1H (500 MHz et 600 MHz), ^{13}C (126 or 151 MHz) and ^{19}F (471 or 565 MHz) NMR spectra were recorded on a Brüker advance III, or on a Brüker NEO 600 spectrometers, with one equipped with a PRODIGY BBO ATMA nitrogen cryoprobe. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) and coupling patterns are abbreviated as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), etc. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). Primary signal assignments were based on ^1H NMR data, with 2D-pack techniques used as needed. ^{19}F NMR spectra were acquired using 2 μL of HFIP as an internal reference ($\delta = -77.35$ ppm).

Mass spectroscopy

High resolution mass spectroscopy spectra (HRMS) were obtained on a Xevo G2-XS QToF Waters apparatus by electrospray ionization (ESI, source temperature: 120°C) or Atmospheric pressure Solids Analysis Probe (ASAP, source temperature: 80°C, 120°C, 140°C). LCMS analyses were conducted on a Waters Acquity UPLC H-Class system with a reverse phase Waters Acquity UPLC CSH C18 column (2.1 x 75 mm x 1.7 μm), using a suitable linear gradient (A : $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ acetic acid; B: $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ acid formic) at a constant flow rate of 0.5 mL/min. The LC apparatus was linked to electrospray MS waters Q-TOF micro-spectrometer. The LC system was interfaced with a Waters Q-TOF micro-spectrometer operating in the appropriate ionization mode (ES+ or ES-) and mass range (50-1200 Da).

Meting point

Melting points were determined on a Kofler Hot bench (Wagner Munz™).

Chromatography

Column chromatographies were carried out on silica gel (VWWR, 40-63 μm). Thin-layer chromatographies (TLC) were performed on Merck aluminum-backed silica gel 60 F254 plates. Spots were visualized under UV light at 254 nm and further developed using potassium permanganate (KMnO_4) for sultones and sulfonate, phosphomolybdic acid (PMA) for polyfluorinated products without sultones or sulfonates, or click-staining reagents for azides. Chromatoflash cartridges purchased from Macherey (Macherey-Nagel™ CHROMABOND™ Flash RS SiOH).

High performance chromatography (HPLC) were performed on an apparatus Waters alliance e2695 separation module, coupled to a Waters 2998 photodiode arrays detector (190-800 nm) and a Berthold Herm LB 500 radioactive detector.

Analytical HPLC column: Phenomenex Gemini 5 μm , 250 x 4.6 mm, eluent: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ +0.1 % TFA, 80/20 v/v, $\lambda = 226$ nm, flow rate: 1 or 1.4 mL/min.

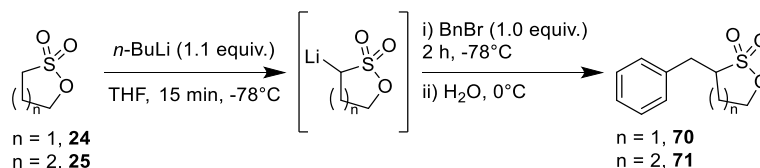
Semi preparative HPLC column: WATERS Xterra RP18 Shield 10 μm , 10 x 250 mm. flow : 1 ml/min 0-3 min ; then 3 ml/min ; $\lambda = 280$ nm (by default unless specified)

Determination of partition and distribution coefficient.

The logP and logD values were determined using a standard shake flask method as described by Fujita *et al.*³⁴ Approximately 500 μCi of radiotracer solution was added into hemolyse tube containing mixture of 1 mL water or phosphate buffer (pH 7.4) and 1 mL of 1-octanol. The tubes were shaken for x min then centrifugated at 4000 G for 5 min. From each layer, 3 aliquots of 100 μL were taken and subsequently gamma-counted. The experiment was repeated 3 times.

2. Synthesis of alkylated sultones

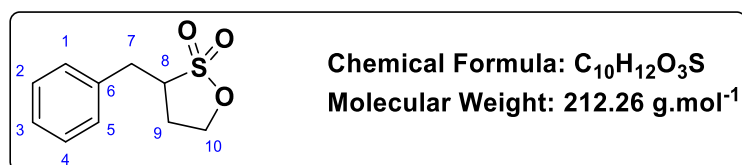
2.1. General procedure for the synthesis of benzylpropanesultone **70** and benzylbutanesultone **71**



A solution of *n*-butyllithium (2.5M in hexane, 1.1 equiv.) was slowly added, under a nitrogen atmosphere, to a stirred solution of propanesultone **24** or butanesultone **35** (1.0 equiv.) in THF maintained at -78 °C. After stirring for 15 minutes, benzylbromide, 1.0 equiv.) was gradually added to the vigorously stirred solution. The mixture was stirred at -78 °C for 2 hours, then allowed to warm to 0 °C, and finally treated with water. DCM was added, and the organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The purification step varied depending on the sultone used.

3-Benzyl-[1,2]oxathiolane 2,2-dioxide (**70**)

CAS Register: 75732-43-3



Sultone **70** was obtained according to the process described above from propane-1,3-sultone **24** (342 mg, 2.8 mmol, 1.0 equiv), benzyl bromide (0.33 mL, 2.8 mmol, 1 equiv) and *n*-BuLi (1.23 mL, 1.1 equiv.). The crude product was purified by column chromatography using silica gel as a stationary phase and a pentane/Et₂O mixture (1/1) as eluent afforded the desired compound **70** as a white solid (303 mg, 51%).

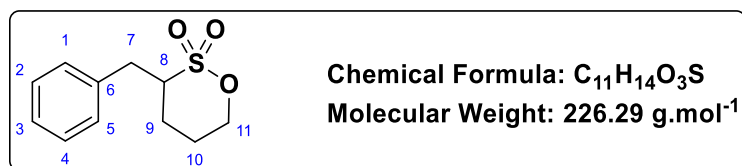
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 7.28 3 (tt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, H₃), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 4.43 (td, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H, 1H₁₀), 4.33 (td, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H, 1H₁₀), 3.51 (tdd, *J* = 9.6, 7.6, 5.5 Hz, 1H, H₈), 3.39 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1H, 1H₇), 2.88 (dd, *J* = 14.1, 9.8 Hz, 1H, 1H₇), 2.49 (dtd, *J* = 13.3, 7.4, 3.8 Hz, 1H, 1H₉), 2.35 (ddt, *J* = 13.3, 9.4, 8.3 Hz, 1H, 1H₉).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (C₆), 129.1 (C_{1,5} ou C_{2,4}), 128.9 (C_{1,5} ou C_{2,4}), 127.6 (C₃), 67.0 (C₁₀), 56.7 (C₈), 34.6 (C₇), 29.3 (C₉).

Spectroscopic data in accordance with those described by Schmitt et al.¹⁰⁴

3-Benzyl-[1,2]oxathiane 2,2-dioxide (71)

CAS Register: 1344707-66-9



Sultone **71** was obtained from butane-1,4-sultone **25** (3.36 mL, 33.0 mmol, 1.0 equiv), benzyl bromide (3.91 mL, 33.0 mmol, 1 equiv) and *n*-BuLi (14.5 mL, 1.1 equiv.) using the previously described method. The crude product was recrystallized from Et₂O at room temperature to yield the desired compound **71** as a white solid (2.73 g, 37%).

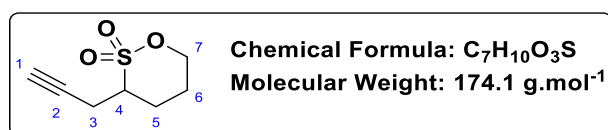
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 7.29 – 7.23 (m, 1H, H₃), 7.18 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 4.59 – 4.52 (m, 1H, H₁₁), 4.45 (dtd, *J* = 11.4, 3.9, 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 3.50 (dd, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 1H, H₇), 3.27 (tt, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H, H₈), 2.75 (dd, *J* = 13.7, 11.0 Hz, 1H, H₇), 2.01 (dq, *J* = 14.2, 4.1, 2.0 Hz, 1H, H₁₀), 1.96 – 1.84 (m, 1H, H₁₀), 1.86 – 1.76 (m, 2H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (C₆), 129.4 (C_{1,5} ou C_{2,4}), 129.0 (C_{1,5} ou C_{2,4}), 127.4 (C₃), 73.9 (C₁₁), 60.8 (C₈), 34.1 (C₇), 27.5 (C₁₀), 24.1 (C₉).

Spectroscopic data in accordance with those described by Schmitt et al.¹⁰⁴

3-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide (72)

CAS registry number: 2261035-11-2



Butane-1,4-sultone **25** (2,0 ml, 19.6 mmoles, 1 equiv.) was added to a dry, two-necked round-bottom flask containing anhydrous THF (80 mL). The mixture was cooled to -78°C, followed by the dropwise addition of *n*-BuLi (2,5 M in hexane, 9.4 mL, 1.2 equiv.). After stirring for 15 minutes at -78°C, propargyl bromide (80% in toluene, 2.2 mL, 19.6 mmoles, 1 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred for 1h at -78°C and then for 1h at -40°C. EtOAc (40 mL) and water (25 mL) were added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 8:2) to yield the compound **72** (1.70 g, 50% yield) as a white solid.

Rf: 0.76 (pentane/EtOAc 3/2)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.60 – 4.47 (m, 2H, H₄), 3.24 (tt, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H, H₄), 2.99 (ddd, J = 17.0, 4.1, 2.7 Hz, 1H, H₇), 2.56 (ddd, J = 16.9, 10.7, 2.7 Hz, 1H, H₇), 2.52 – 2.44 (m, 1H, H₆), 2.11 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.06 (dq, J = 14.8, 5.0 Hz, 1H, H₆), 2.00 – 1.86 (m, 2H, H₅).

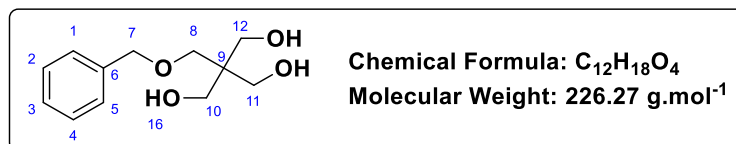
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 78.1 (C₂), 74.2 (C₇), 72.0 (C₁), 57.5 (C₄), 27.6 (C₅), 23.6 (C₆), 18.5 (C₃).

Spectroscopic data in accordance with those described by Maingueneau.¹⁴²

3. Synthesis polyfluorinated alcohols 73 and 74

2-((benzyloxy)methyl)-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol (78)

CAS registry number: 130147-42-1



Procedure 1 (alkylation):

Pentaerythritol **75** (2.0 g, 14.7 mmol, 4.0 equiv.), TBAI (0.150 g), and sodium azide (90% purity, 0.149 g, 5.58 mmol, 1.5 equiv.) were added to anhydrous DMF (10 mL) under nitrogen at 0 °C. Sodium azide was added slowly and carefully to minimize gas evolution. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, followed by the addition of BnBr (0.44 mL, 3.68 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then concentrated under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in EtOAc and washed with water. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure, then dissolved in DCM and washed with water again. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography with pentane/EtOAc/MeOH mixture (10:5:1) as eluent to yield the monobenzylated compound **78** (408 mg, 49% yield) as a white solid.

Procedure 2 (deprotection of hydroxyorthoester monobenzylated **76**) :

HCl (0.01 M, 6 mL, 0.024 equiv.) was added to benzylhydroxyorthoester **76** (623 mg, 2.49 mmoles, 1 equiv) in MeOH (2 mL). After stirring at room temperature for 1 hour, $NaHCO_3$ (230 mg, 2.74 mmoles, 1.1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for another hour, then concentrated under reduced pressure. The residue was triturated in MeOH, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography using a pentane/EtOAc/MeOH mixture (10:5:1) as eluent to yield compound **78** (308 mg, 55% yield) as a white solid.

Rf: 0.28 (Pentane/EtOAc/MeOH 10:5:1 $KMnO_4$ stain)

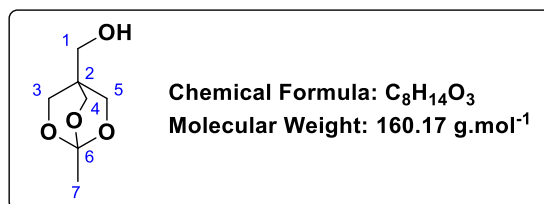
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H, $H_{1, 2, 3, 4, 5}$), 4.50 (s, 2H, H_7), 3.72 (s, 6H, $H_{10, 11, 12}$), 3.50 (s, 2H, H_8)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.8 (C_6), 128.7 ($C_{2, 4}$), 128.1 (C_3), 127.7 ($C_{1, 5}$), 73.9 (C_7), 72.4 (C_8), 64.5 ($C_{10, 11, 12}$), 45.2 (C_9).

Spectroscopic data in accordance with those described by Jiang et Yue.⁷⁴

(1-methyl-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)methanol (76)

CAS registry number: 19309-39-8



Pentaerythritol **75** (5 g, 36.7 mmol, 1.0 equiv.) and p-toluenesulfonic acid (0.075 g, 0.39 mmol, 0.011 equiv.) were added to a round-bottomed flask equipped with a Dean-Stark apparatus, followed by anhydrous toluene (25 mL). The mixture was heated under reflux (125 °C) under argon, and triethyl orthoacetate (6.8 mL, 36.7 mmol, 1.0 equiv) was added. The ethanol formed was removed using the Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was refluxed until it became transparent (19h), then treated with a few drops of triethylamine. The hot mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting white solid (2.31 g, quantitative yield) was used in the next step without further purification.

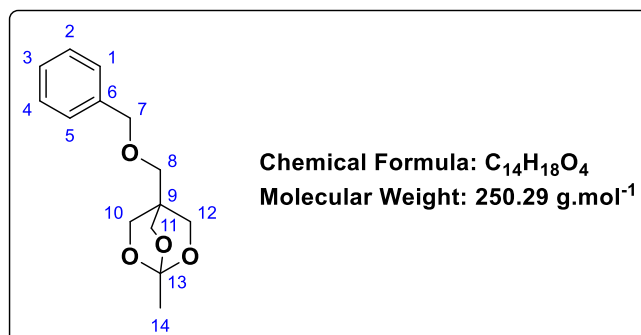
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.01 (s, 6H, $\text{H}_{3,4,5}$), 3.44 (s, 2H, H_1), 1.44 (s, 3H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 108.6 (C_6), 69.4 ($\text{C}_{3,4,5}$), 61.4 (C_1), 35.7 (C_2), 23.5 (C_7).

Spectroscopic data in accordance with those described by Decato *et al.*¹⁶³

4-((benzyloxy)methyl)-1-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (77)

CAS registry number: 99131-99-9



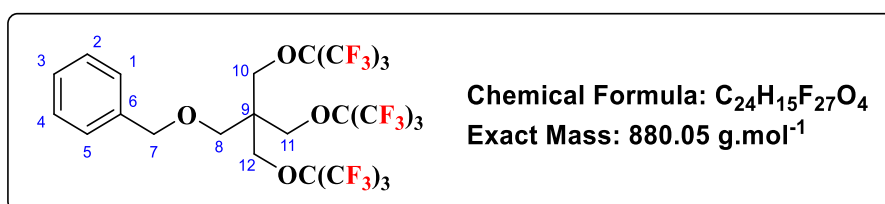
Hydroxyorthoester **76** (1.00 g, 6.24 mmoles, 1.0 equiv.) and BnBr (890 μL , 7.50 mmoles, 1.2 equiv.) were added sequentially to a suspension of KOH (1.647 g, 29.35 mmoles, 4.7 equiv) in DMSO (10 mL). After stirring for 1 hour, the reaction mixture was quenched with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting white solid (1.61 g, quantitative yield) was used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.24 (m, 8H, $\text{H}_{1, 2, 3, 4, 5} + \text{H}_{\text{BnBr}}$), 4.55 (s, 1H, BnBr), 4.45 (s, 2H, H_7), 3.97 (s, 6H, $\text{H}_{10, 11, 12}$), 3.25 (s, 2H, H_8), 1.33 (s, 3H, H_{14}).

Spectroscopic data in accordance with those described by Decato *et al.*¹⁶³

[\(\(3-\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)-2,2-bis\(\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)methyl\)propoxy\)methyl\)benzene \(79\)](#)

CAS registry number: 939056-09-4



Monobenzylated pentaerythritol **78** (603 mg, 2.66 mmol, 1 equiv.) and PPh_3 (3.15 g, 12.0 mmol, 4.5 equiv.) were added to anhydrous THF (16 mL). The colorless mixture was cooled to 0 °C, followed by the dropwise addition of DEAD (5.45 mL, 12.0 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C. After stirring for approximately 20 minutes at room temperature, PFTB (1.76 mL, 12.0 mmol, 4.5 equiv) was added in one portion. The round-bottom flask was sealed, and the mixture was stirred for 2 days at 45 °C. After cooling, water (1.6 mL) was added, and the pink mixture was concentrated under reduced pressure. The pink residue was dissolved in Et_2O , filtered through a Celite pad to remove a part of OPPh_3 , and concentrated under reduced pressure. The pink residue was purified by automated flash chromatography using a 100:0 to 80:20 gradient of pentane/ EtOAc as eluent to obtain monobenzylated polyfluorinated pentaerythritol **79** (1.30 g, 56% yield) as a white solid.

Rf: 0.36 (Pentane/ AcOEt : 5/5), PMA stain

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.23 (m, 5H, $\text{H}_{1, 2, 3, 4, 5}$), 4.46 (s, 2H, H_7), 4.06 (s, 6H, $\text{H}_{10, 11, 12}$), 3.43 (s, 2H, H_8).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137.6 (C_6), 128.6 ($\text{C}_{2, 4}$), 128.1 (C_3), 127.9 ($\text{C}_{1, 5}$), 120.3 (q, $J = 290.3$ Hz, 9 x CF_3), 79.6 (q, $J = 30.6$ Hz, 3 x $\text{C}(\text{CF}_3)$), 73.9 (C_7), 65.5 ($\text{C}_{10, 11, 12}$), 65.4 (C_8), 46.4 (C_9).

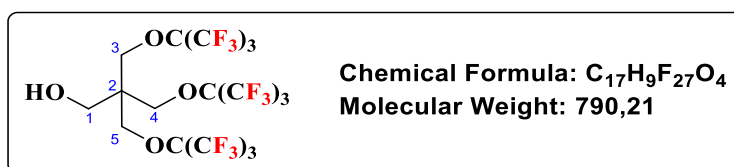
$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -70.44. (s, 27F, without HFIP).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_{27}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 880.0539 found 880.053

Spectroscopic data in accordance with those described by Jiang *et al.*⁷⁴

3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propan-1-ol (73)

CAS registry number: 939056-16-3



Monobenzylated polyfluorinated pentaerythritol **79** (3.37 g, 3.83 mmol, 1.0 equiv.) and anisole (1.66 mL, 15.27 mmol, 4.0 equiv.) were introduced to anhydrous DCM (20 mL). AlCl₃ (1.53 g, 11.47 mmol, 3.0 equiv.) was added slowly at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 hours at 0°C. Subsequently, a 10% HCl solution was added cautiously to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The lower white layer was collected and purified by column chromatography to yield the polyfluorinated alcohol **73** (2.930 g, 97% yield) as a white oil. The white oil is prone to cold crystallization.

¹H NMR (500 MHz, Acetone) δ 4.25 (s, 6H, H_{3,4,5}), 3.71 (s, 2H, H₁).

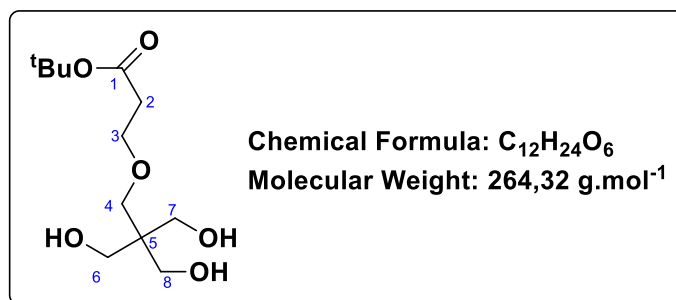
¹³C NMR (151 MHz, Acetone) δ 121.1 (q, *J* = 290.8 Hz, 9 x CF₃), 81.4 – 80.0 (m, 3 x C(CF₃)), 67.2 (C_{3,4,5}), 58.3 (C₁), 47.7 (C₂).

¹⁹F NMR (471 MHz, Acetone) δ -72.0 (s, 27F).

Spectroscopic data in accordance with those described by Jiang *et al.*⁷⁴

tert-butyl 3-(3-hydroxy-2,2-bis(hydroxymethyl)propoxy)propanoate (**80**)

CAS Registry number: 1403503-12-7

**Procedure 1 (alkylation):**

Pentaerythritol **75** (500 mg, 3.7 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DMSO (1 mL). 122 μL of a aqueous solution of NaOH (aq) (9.8 M, 0.25 equiv.) was added at 0°C . Subsequently, *tert*-butyl acrylate (642 μL , 1.2 equiv.) was added dropwise at 0°C . The reaction mixture was then stirred vigorously overnight at 80°C . To quench the reaction, 2M HCl was added until an acidic pH was reached. The product was extracted with EtOAc, and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography using a solvent system of pentane/ethyl acetate/methanol (10:5:1) as eluent to yield the monoalkylated pentaerythritol **80** (200 mg, 20% yield) as a white solid.

Procedure 2 (synthesis and deprotection of hydroxyorthoester monoalkylated **81):**

Hydroxyorthoester **76** (1,0 g, 6.24 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DMSO. TBAI (461 mg, 1.25 mmol, 0.2 equiv.) and aqueous NaOH (9.8 M, 956 μL , 9.37 mmol, 1.5 equiv.) were added sequentially. *Tert*-butyl acrylate (2.73 mL, 18.73 mmol, 3 equiv.) was then added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. After dilution with water, the crude product was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product **81**, which was directly used in the next step without further purification.

HCl (0.01 M, 7.5mL, 0.024 equiv) was added to hydroxyorthoester monoalkylated **81** (899 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) previously dissolved in MeOH (3 mL). After one hour of stirring at room temperature, NaHCO_3 (288 mg, 1.1 equiv.) was added. After one hour of stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, triturated in MeOH, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography using a solvent system of pentane/ethyl acetate/methanol (10:5:1) as eluent to yield the monoalkylated pentaerythritol **80** (334 mg, 41% yield) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 3.64 (s, 6H, $\text{H}_{6,7,8}$), 3.51 (s, 2H, H_4), 2.47 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H, H_2), 1.45 (s, 9H, 3 x CH_3).

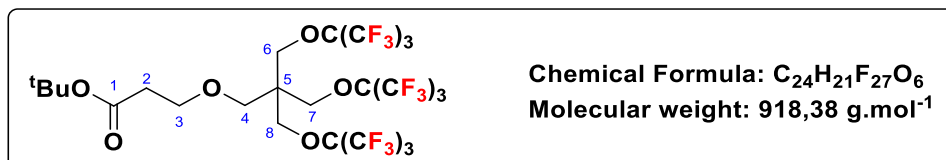
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 81.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 72.4 (C_4), 67.3 (C_3), 64.6 ($\text{C}_{6,7,8}$), 45.2 (C_5), 36.1 (C_2), 28.2 (3 x CH_3). The C_1 signal is not detectable.

HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 287.1471 found 287.1469

Spectroscopic data in accordance with those described by Yue *et al.*¹⁴⁵

[tert-butyl 3-\(3-\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)-2,2-bis\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)methyl\)propoxy\)propanoate \(82\)](#)

CAS Registry number: 1403503-13-8



Tert-butylorthoester **80** (6.76 g, 25.58 mmoles, 1.0 equiv.) and PPh₃ (30 g, 115.09 mmoles, 4.5 equiv.) were added to anhydrous THF (100 mL). The colorless mixture was cooled to 0°C, followed by the dropwise addition of DEAD (2.2 M, 52 mL, 115.09 mmol, 4.5 equiv). After stirring at room temperature for 20 minutes, the mixture turned orange. Then PFTB (18 mL, 115.09 mmol, 4.5 equiv) was added in one portion. The round-bottom flask was sealed, and the mixture was stirred for 2 days at 45 °C. Upon cooling, 17 mL of water was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting orange residue was purified by hot recrystallization in MeOH to yield the title compound **82** as a white solid (13.98 g, 60% yield).

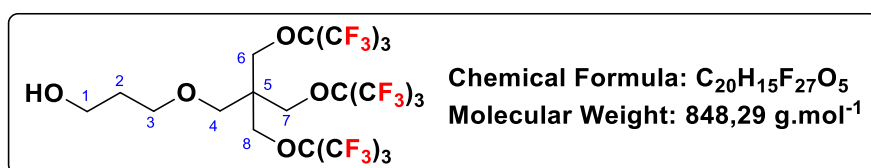
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 4.04 (s, 6H, H_{6,7,8}), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₃), 3.41 (s, 2H, H₄), 2.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₂), 1.43 (s, 9H, 3 x CH₃).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -70.5 (s, 27 F). (without HFIP)

Spectroscopic data in accordance with those described by Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.*¹⁴³

[3-\(3-\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)-2,2-bis\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)methyl\)propoxy\)propan-1-ol \(74\)](#)

CAS Registry number: 1403503-14-9



LiAlH₄ (649 mg, 17.10 mmole, 4.0 equiv.) was suspended in THF (10 mL) under argon atmosphere. In another round-bottom flask, polyfluorinated monoalkylated pentaerythritol **82** (3.91 g, 4.27 mmoles, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (140 mL) at 0°C in argon atmosphere. The LiAlH₄ solution was introduced

dropwise into the second flask at 0°C. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched by adding carefully diluted HCl and filtered. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum of MeOH and the lower phase was recovered to yield the title compound **74** as uncolored oil (2.90 g, 80 % yield).

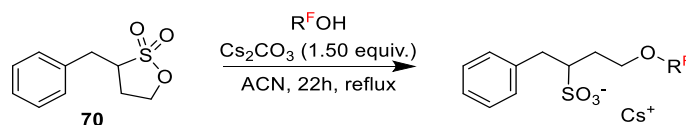
Rf : 0.41 (Pentane/Et₂O, KMnO₄)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), 4.03 (s, 6H, H_{6,7,8}), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₃), 3.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₂₇), 3.39 (s, 2H, H₁), 1.81 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₂).

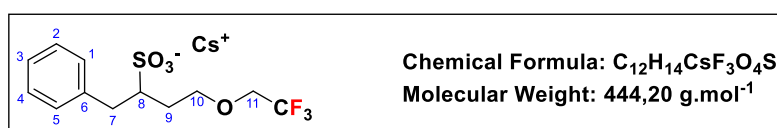
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 120.8 (q, *J* = 291.9 Hz, 9 x CF₃), 80.6 – 78.6 (m, 3 * C(CF₃)), 69.2 (C₄), 66.1 (C₃), 65.5 (C_{6,7,8}), 60.5 (C₁), 46.3 (C₅), 32.4 (C₂).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -70.5 (s, 27F).

Spectroscopic data in accordance with those described by Yue *et al.*¹⁴⁵

4. Ring-opening of benzyl 1,3-propanesultone **70** with polyfluorinated alcohols

Under nitrogen, a mixture of benzylpropanesultone **70** (150 mg, 0.7 mmol, 1 equiv.), fluoroalcohol and Cs_2CO_3 (342 mg, 1.05 mmol, 1.5 equiv.) in anhydrous ACN was stirred at reflux for 22 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was detailed for each product.

Cesium 1-phenyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)butane-2-sulfonate (**95**)

Sulfonate **95** was obtained from trifluoroethanol **90** (76 μL , 1.05 mmol, 1.50 equiv) as a white solid (260 mg, 58% yield) after cotton filtration and concentration. No further purification was necessary.

Mp: 196°C

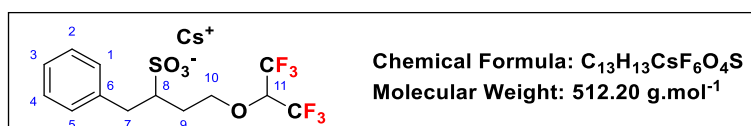
^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.33 – 7.25 (m, 4H, $\text{H}_{1,2,4,5}$), 7.25 – 7.17 (m, 1H, H_3), 3.67 – 3.60 (m, 2H, H_{11}), 3.60 – 3.52 (m, 2H, H_{10}), 3.47 (dddd, $J = 13.8, 3.5, 0.7$ Hz, 1H, H_8), 3.15–3.06 (m, 1H, H_7), 2.67 (dd, $J = 13.8, 11.0$ Hz, 1H, H_7), 2.09 (dtd, $J = 14.6, 7.0, 6.1$ Hz, 1H, H_9), 1.85 – 1.75 (m, 1H, H_9).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.6 (C_6), 130.3 ($\text{C}_{1,5}$ or 2,4), 129.5 ($\text{C}_{1,5}$ or 2,4), 127.4 (C_3), 125.6 (m, CF_3), 71.4 (C_{10}), 68.6 (q, $J = 33.2$ Hz, C_{11}), 59.4 (C_8), 38.1 (C_7), 30.6 (C_9).

^{19}F NMR (565 MHz, CD_3CN) δ -76.0 (s, 3F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9054 and calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 311.0565 found 311.0568.

Cesium 4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (**87**)



Sulfonate **87** was obtained from HFIP (147 μL , 1.05 mmoles, 1.50 equiv.) as an orange oil (340 mg, 97% yield) after cotton filtration and concentration. No further purification was necessary.

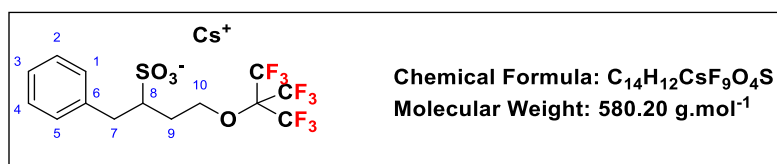
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $H_{1,5}$ or $H_{2,4}$), 7.14 – 7.10 (m, 1H, H_3), 7.10 – 7.06 (m, 2H, $H_{1,5}$ or $H_{2,4}$), 3.78 (h, $J = 5.9$ Hz, 1H, H_{11}), 3.72 (dt, $J = 9.2$, 6.3 Hz, 1H, H_{10}), 3.47 (dt, $J = 9.1$, 6.7 Hz, 1H, H_{10}), 3.27 (dd, $J = 14.1$, 4.6 Hz, 1H, H_7), 3.01 (dq, $J = 10.7$, 5.5 Hz, 1H, H_8), 2.58 (dd, $J = 14.1$, 9.7 Hz, 1H, H_7), 2.10 (dq, $J = 13.4$, 7.5 Hz, 1H, H_9), 1.71 (dq, $J = 14.6$, 6.2 Hz, 1H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C_6), 129.3 ($C_{1,5}$ or $2,4$), 128.8 ($C_{1,5}$ or $2,4$), 126.8 (C_3), 123.1 – 119.6 (m, 2 x CF_3), 76.0 (t, $J = 32.4$ Hz, C_{11}), 73.2 (C_{11}), 57.3 ($C_{8,10}$), 37.0 (C_7), 30.2 (C_9).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CH_3CN) δ -75.9 (dd, $J = 31.9$, 5.9 Hz, 6F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9057 and calcd for $C_{13}H_{13}F_6O_4S$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 379.0439 found 379.0428.

Cesium 4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (**96**)



Sulfonate **96** was obtained from PFTB (97%, 201 μL , 1.40 mmoles, 2 equiv.) as an as white solid (278 mg, 68% yield) after cotton filtration. No further purification was necessary.

Mp: 182°C

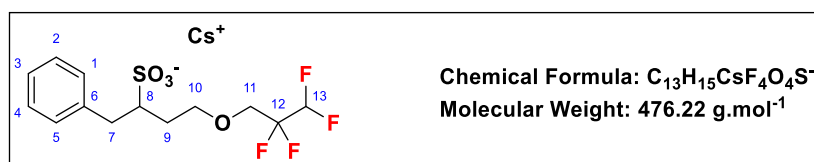
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H, $H_{1,5}$ or $2,4$), 7.25 – 7.21 (m, 2H, $H_{1,5}$ or $2,4$), 7.24 – 7.16 (m, 1H, H_3), 4.26-4.15 (m, 2H, H_{10}), 3.41 (ddd, $J = 14.0$, 3.5, 0.8 Hz, 1H, H_7), 2.85 (ddt, $J = 12.0$, 8.6, 3.5 Hz, 1H, H_8), 2.55 (dd, $J = 14.0$, 11.4 Hz, 1H, H_7), 2.00 (dddd, $J = 14.0$, 8.6, 7.6, 5.3 Hz, 1H, H_9), 1.70 (dddd, $J = 14.2$, 8.2, 7.1, 3.4 Hz, 1H, H_9).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.0 (C_6), 130.1 ($\text{C}_{1,5}$ or $2,4$), 129.6 ($\text{C}_{1,5}$ or $2,4$), 127.5 (C_3), 122.9 – 119.2 (m, 3 x CF_3), 70.0 (C_{10}), 59.0 (C_8), 38.0 (C_7), 30.9 (C_9). The $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ signal is not detectable.

^{19}F NMR (565 MHz, CD_3CN) δ -72.1 (s, 9F)

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9054 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 447.0313 found 447.0287.

Cesium 1-phenyl-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)butane-2-sulfonate (97)



Sulfonate **97** was obtained from 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol **91** (98%, 99 μL , 1.05 mmoles, 1.50 equiv.) as a yellow solid (147 mg, 44% yield) after cotton filtration. No further purification was necessary.

Mp: 164 $^\circ\text{C}$

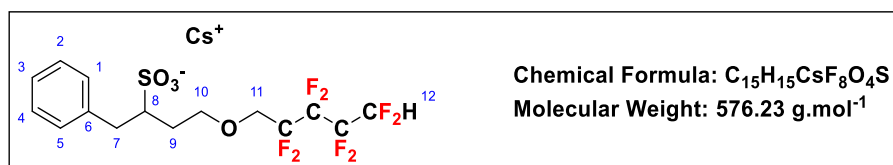
^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.33 – 7.25 (m, 4H, $\text{H}_{1,2,4,5}$), 7.23 – 7.18 (m, 1H, H_3), 5.89 (tt, $J = 52.8, 5.7$ Hz, 1H, H_{13}), 3.66 – 3.44 (m, 5H, $\text{H}_7, 2\text{H}_{10}$ and 2H_{11}), 3.09 (dddd, $J = 11.5, 7.0, 4.6, 3.3$ Hz, 1H, H_8), 2.64 (dd, $J = 13.8, 11.0$ Hz, 1H, H_7), 2.10 (ddt, $J = 14.7, 7.0, 6.1$ Hz, 1H, H_9), 1.80 (dtd, $J = 14.7, 7.0, 4.6$ Hz, 1H, H_9).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.7 (C_6), 130.3 ($\text{C}_{1,5}$ or $2,4$), 129.5 ($\text{C}_{1,5}$ or $2,4$), 127.4 (C_3), 110.7 ($\text{C}_{11,12}$), 71.3 (C_{10}), 68.7 (t, $J = 28.4$ Hz, C_{11}), 59.4 (C_8), 38.2 (C_7), 30.6 (C_9).

^{19}F NMR (565 MHz, CD_3CN) δ -127.8-128.0 (m, 2F), -142.6 – -142.6 (m, 2F)

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9061 and calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 343.0627 found 343.0627.

Cesium 4-((2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (98)



Crude sulfonate **98** was obtained from 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoro-1-pentanol **92** (98%, 157 μ L, 1.11 mmoles, 1.5 equiv.) after cotton filtration as a pale yellow, highly viscous oil. The oil was purified by silica flash chromatography with CMAW (70/15/12/3) as eluent to afford the title compound **98** (229 mg, 57 % yield) as a thick white oil.

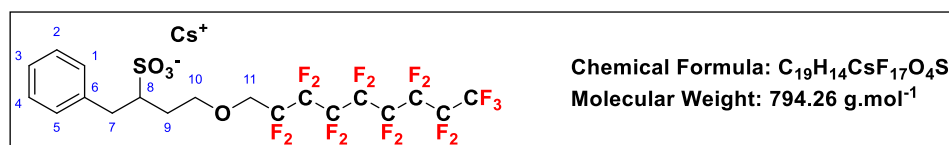
¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.32 – 7.24 (m, 4H, H_{1, 2, 4, 5}), 7.24 – 7.17 (m, 1H, H₃), 6.45 (tt, J = 51.3, 5.7 Hz, 1H, H₁₂), 3.75 (tdt, J = 14.2, 12.5, 1.6 Hz, 1H, 1H₁₁), 3.70 – 3.60 (m, 2H, 1H₁₀ and 1H₁₁), 3.56 (ddd, J = 9.6, 7.0, 5.8 Hz, 1H, 1H₁₀), 3.48 (dd, J = 13.8, 3.2 Hz, 1H, 1H₇), 3.15 – 3.07 (m, 1H, H₈), 2.66 (dd, J = 13.8, 11.1 Hz, 1H, 1H₇), 2.13 – 2.04 (m, 1H, 1H₉), 1.80 (dtd, J = 14.4, 7.1, 4.6 Hz, 1H, 1H₉).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.6 (C₆), 130.3 (C_{1, 5 or 2, 4}), 129.5 (C_{1, 5 or 2, 4}), 127.4 (C₃), 121.0 – 103.3 (m, 4 x CF₂), 71.6 (C₁₀), 68.0 (t, J = 25.3 Hz, C₁₁), 59.2 (C₈), 38.1 (C₇), 30.6 (C₉).

¹⁹F NMR (565 MHz, MeOD) δ -121.4 (t, J = 10.4 Hz, CF₂), -127.0 (t, J = 8.1 Hz, CF₂), -132.0 (td, J = 10.6, 5.4 Hz, CF₂), -139.8 – -139.9 (m, CF₂).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻) : m/z calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9056 and calcd for C₁₅H₁₅F₈O₄S [M-H]⁻: 443.0563 found: 443.0563

Cesium 4-((2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononyl)oxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (**99**)



Crude sulfonate **99** was obtained from (nonadecafluorononyl)methanol **93** (96%, 342 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) as a viscous white oil. The oil was purified by silica flash chromatography with CMAW (70/15/12/3) as eluent to afford the title compound **99** (455 mg, 82 % yield) as a thick white oil.

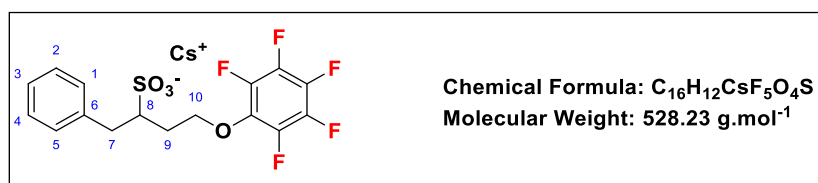
¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.45 – 7.05 (m, 5H, H_{1, 2, 3, 4, 5}), 3.85 – 3.41 (m, 5H, 1H₇, 2H₁₀ and 2H₁₁), 3.17-3.05 (m, 1H, H₈), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H, 1H₇), 2.16 – 2.03 (m, 1H, 1H₉), 1.89 – 1.73 (m, 1H, 1H₉).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.6 (C_6), 130.3 ($\text{C}_{1,5 \text{ ou } 2,4}$), 130.1 (CF_3), 129.5 ($\text{C}_{1,5 \text{ ou } 2,4}$), 127.3 (C_3), 71.8 (C_{10}), 68.2 (t, $J = 25.8$ Hz, C_{11}), 59.3 (C_8), 38.1 (C_7), 30.5 (C_9). The CF_3 was not detectable.

^{19}F NMR (565 MHz, MeOD) δ -87.9 (s, CF_3), -126.3 (s, CF_2), -128.3 – -128.8 (m, CF_2), -129.3 (s, CF_2), -129.8 (s, CF_2), -132.8 (s, CF_2).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9048 and calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_{17}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 661.034 found: 661.0337.

Cesium 4-(perfluorophenoxy)-1-phenylbutane-2-sulfonate (**100**)



Crude sulfonate **100** obtained from pentafluorophenol **94** (97%, 66 μL , 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) was dissolved in MeOH. Et_2O was added. The precipitate was filtered. Purification on silica gel using Pentane/EtOAc 1:0 to 0:1 then and ACN/HCl ($\text{C} = 1.31 \cdot 10^{-2} \text{ mol/L}^{-1}$ in water, 75:25) as eluent afforded the title compound **100** as a white solid (93 mg, 25% yield).

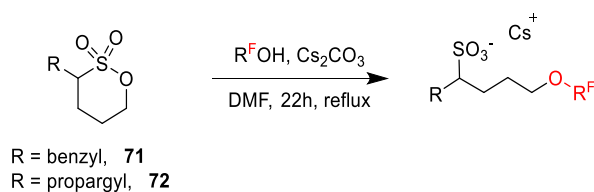
Mp: 144°C

^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.31 – 7.20 (m, 4H, $\text{H}_{1,2,4,5}$), 7.20 – 7.13 (m, 1H, H_3), 4.34-4.22 (m, 2H, H_{10}), 3.49 (dd, $J = 13.8, 3.3$ Hz, 1H, H_7), 3.15 (dddd, $J = 11.2, 7.7, 4.3, 3.4$ Hz, 1H, H_8), 2.64 (dd, $J = 13.8, 11.2$ Hz, 1H, H_7), 2.21 (dtd, $J = 14.6, 7.2, 5.6$ Hz, 1H, H_9), 1.96 (dtd, $J = 14.7, 7.3, 4.3$ Hz, 1H, H_9).

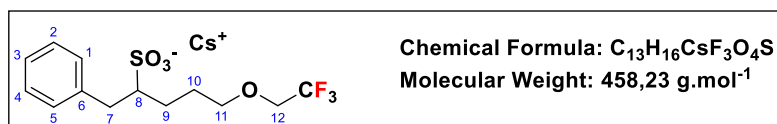
^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN) δ 140.0 (C_6), 143.4 – 128.0 (m, 5 x CF), 130.1 ($\text{C}_{1,5 \text{ ou } 2,4}$), 129.1 ($\text{C}_{1,5 \text{ ou } 2,4}$), 127.0 (C_3), 74.4 (C_{10}), 58.4 (C_8), 37.4 (C_7), 30.2 (C_9).

^{19}F (565 MHz, DMSO) δ -159.9 (dd, $J = 22.4, 3.9$ Hz, 2 x CF), -166.8 (t, $J = 22.5$ Hz, 2 x CF), -167.8 (t, $J = 23.4$ Hz, CF).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9050 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{SF}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 395.0376 found 395.0374.

5. Ring-opening of butanesultones **71** and **72** by polyfluorinated alcohol

Under nitrogen, a mixture of butanesultone **71** or **72** (respectively 122 mg or 158 mg, 0.70 mmol, 1.00 equiv.), fluoroalcohol and Cs₂CO₃ in anhydrous DMF was stirred at reflux for 22 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification was detailed for each product.

Cesium 1-phenyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pentane-2-sulfonate (**101**)

Crude sulfonate **101** obtained from trifluoroethanol **90** (76 μL, 1.05 mmol, 1.50 equiv.) and Cs₂CO₃ (342 mg, 1.05 mmol, 1.50 equiv.) was dissolved in ACN and filtered. The filtrate was concentrated to afford compound **101** as a yellow solid (260 mg, 81% yield).

Mp: 108°C

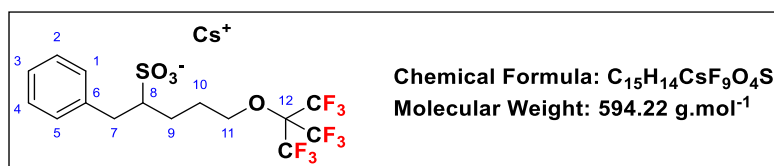
¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 7.30 – 7.23 (m, 4H, H_{1,2,4,5}), 3.74 (qd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 2H, H₁₂), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H₃), 3.74 (qd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 2H, H₁₂), 3.48 – 3.34 (m, 3H, 1H₇, 2H₁₁), 2.79 – 2.71 (m, 1H, H₈), 2.58 (dd, *J* = 13.9, 10.6 Hz, 1H, 1H₇), 1.77 – 1.66 (m, 2H, H₁₀), 1.61 – 1.45 (m, 2H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 141.5 (C₆), 129.8 (C_{1,5} or 2,4), 126.7 (C_{1,5} or 2,4), 126.59 – 122.85 (m, CF₃), 73.33 (C₁₁), 68.30 (q, *J* = 33.2 Hz, C₁₂), 61.62 (C₈), 37.83 (C₇), 28.03 (C₁₀), 26.86 (C₉).

¹⁹F NMR (565 MHz, CD₃CN) δ -76.0 (s, 3F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): *m/z* calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9054 and calcd for C₁₃H₁₆F₃O₄S [M-H]⁻: 325.072 found 325.0715.

Cesium 5-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (102)



Crude sulfonate **102** obtained from PFTB (97%; 201 μ L, 1.40 mmoles, 2.0 equiv.) and Cs₂CO₃ (238 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) was dissolved in ACN and filtered. Then, filtrate was concentrated and dissolved in MeOH and Et₂O was added until precipitate was formed. The precipitate was filtrated to afford compound **102** as a white solid (203 mg, 49% yield).

Mp: 241 °C

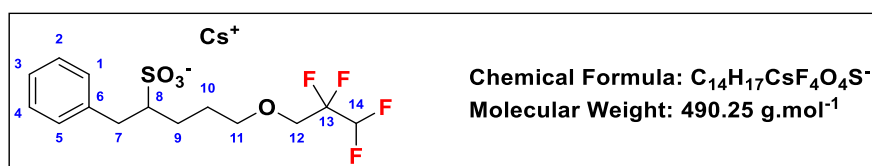
¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.21 – 7.15 (m, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 7.15 – 7.12 (m, 2H, H_{1,5} or H_{2,4}), 7.09 (tt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H₃), 3.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H₁₁), 3.36 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H, 1H₇), 2.83 (dddd, J = 11.1, 6.7, 4.3, 3.3 Hz, 1H, H₈), 2.56 (dd, J = 13.7, 11.1 Hz, 1H, 1H₇), 1.86 – 1.76 (m, 1H, 1H₁₀), 1.76 – 1.66 (m, 1H, 1H₁₀), 1.65 – 1.51 (m, 2H, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.59 (C₆), 130.23 (C_{1,5} or 2,4), 129.52 (C_{1,5} or 2,4), 127.37 (C₃), 121.77 (q, J = 293.0 Hz, 3 x CF₃), 71.45 (C₁₁), 62.59 (C₈), 37.87 (C₇), 28.61 (C₁₀), 26.43 (C₉). The quaternary carbon (C₁₂) attached to the CF₃ groups appears as a weak multiplet at approximately 81 ppm.

¹⁹F NMR (565 MHz, MeOD) δ -71.7 (s, 9F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9056 and calcd for C₁₅H₁₄F₉O₄S [M-H]⁻: 461.0469 found 461.0469.

Cesium 1-phenyl-5-(2,2,3,3-tetrafluoroproxy)pentane-2-sulfonate (103)



Sulfonate **103** obtained from 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol **91** (98%, 93 μ L, 1.05 mmoles, 1.50 equiv.) and Cs₂CO₃ (342 mg, 1.05 mmoles, 1.50 equiv.) was dissolved in ACN and filtered. The filtrate was concentrated to afford compound **103** as an orange viscous oil (248 mg, 72% yield).

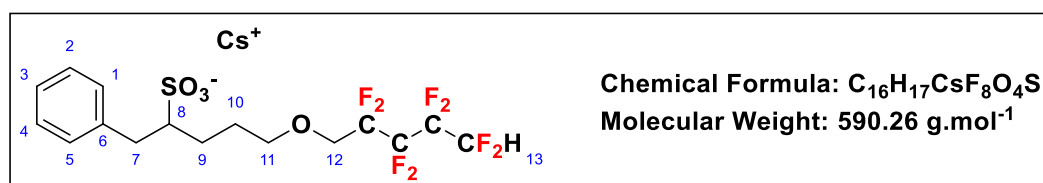
¹H NMR (600 MHz, CD₃CN + 2 μ L HFIP) δ 7.31 – 7.23 (m, 4H, H_{1,2,4,5}), 7.19 (tt, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.97 (tt, J = 52.7, 5.6 Hz, 1H, H₁₄), 3.70 (tt, J = 13.3, 1.8 Hz, 2H, H₁₂), 3.44 – 3.27 (m, 3H, 1H₇, 2H₁₁), 2.82 – 2.75 (m, 1H, H₈), 2.59 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1H, 1H₇), 1.75 – 1.64 (m, 2H, H₁₀), 1.61 – 1.44 (m, 2H, H₉).

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{CD}_3\text{CN} + 2\mu\text{L HFIP}$) δ 141.7 (C_6), 130.2 ($\text{C}_{1,5 \text{ or } 2,4}$), 129.2 ($\text{C}_{1,5 \text{ or } 2,4}$), 126.9 (C_3), 117.2–106.6 (m, 2 x CF_2), 73.2 (C_{11}), 70.9–63.3 (m, C_{12}), 61.6 (C_8), 37.9 (C_7), 27.9 (C_{10}), 26.9 (C_9).

^{19}F NMR (565 MHz, CD_3CN) δ -127.1 (s, 2F), 141.6 (s, 2F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9057 and calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 357.0784 found 357.0777.

Cesium 5-((2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl)oxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (**104**)



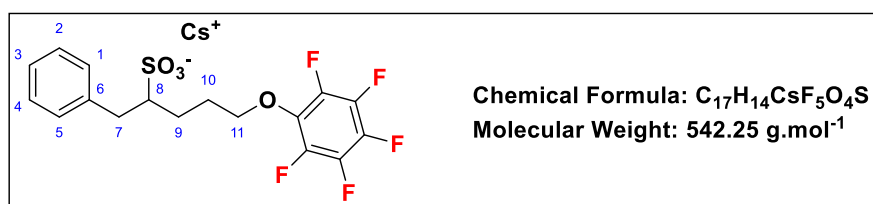
Crude sulfonate **104** obtained from 2,2,3,3,4,4,5,5-Octafluoro-1-pentanol **92** (98%, 104 μL , 0.73 mmol, 1.05 equiv.) and Cs_2CO_3 (342 mg, 1.05 mmol, 1.50 equiv.) was dissolved in ACN, filtered and concentrated. The oil was purified by silica flash chromatography with CMAW (70/15/12/3) as eluent to afford the title compound **104** (317 mg, 77% yield) as a thick yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.30–7.22 (m, 4H, $\text{H}_{1,2,4,5}$), 7.19 (tt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, H_3), 6.48 (tt, $J = 51.2, 5.7$ Hz, 1H, H_{13}), 3.81 (td, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 2H, H_{12}), 3.51–3.38 (m, 3H, $\text{H}_7 + 2\text{H}_{11}$), 3.05–2.84 (m, 1H, H_8), 2.65 (dd, $J = 13.8, 10.9$ Hz, 1H, H_7), 1.87–1.69 (m, 2H, H_{10}), 1.70–1.51 (m, 2H, H_9).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 140.8 (C_6), 130.2 ($\text{C}_{1,5 \text{ or } 2,4}$), 129.5 ($\text{C}_{1,5 \text{ or } 2,4}$), 127.3 (C_3), 117.8–106.1 (m, 4 x CF_2), 73.7 (C_{11}), 68.2 (t, $J = 25.6$ Hz, C_{12}), 62.7 (C_8), 37.9 (C_7), 28.2 (C_{10}), 26.9 (C_9).

^{19}F NMR (565 MHz, MeOD) δ -121.3 (s, 2F), -127.0 (s, 2F), -132.0 (s, 2F), -139.8 (s, 2F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs $[\text{M}+\text{H}]^+$: 132.9054 found 132.9057 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_8\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 457.0720 found 457.0712.

Cesium 5-(perfluorophenoxy)-1-phenylpentane-2-sulfonate (106)

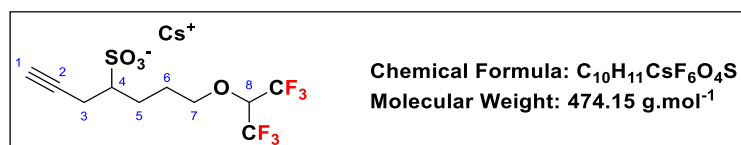
Crude sulfonate **106** obtained from pentafluorophenol **94** (97 %; 65 μ L, 1.05 mmol, 1.50 equiv.) and Cs₂CO₃ (342 mg, 1.05 mmol, 1.50 equiv.) was dissolved in ACN. The precipitate was filtered off. Purification on silica gel using chloroform then CMAW (80/15/3/2) as eluent afforded the title compound as a thick yellow oil **106** (197 mg, 52 % yield).

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.30 – 7.09 (m, 5H, H_{1, 2, 3, 4, 5}), 4.06 – 3.91 (m, 2H, H₁₁), 3.48 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H, H₇), 3.00 (ddt, J = 10.8, 7.7, 3.6 Hz, 1H, H₈), 2.66 (dd, J = 13.8, 11.0 Hz, 1H, H₇), 1.99 – 1.62 (m, 4H, H_{9, 10}).

¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 141.58 (C₆), 130.14 (C_{1, 5 or 2, 4}), 129.56 (m, 5 x CF), 129.17 (C₄), 126.80 (C₃), 76.93 (C₁₁), 61.46 (C₈), 38.00 (C₇), 28.51 (C₁₀), 26.73 (C₉).

¹⁹F NMR (565 MHz, CD₃CN) δ -164.8 (d, J = 21.2 Hz, 1F), -172.4 (t, J = 21.0 Hz, 2F), -173.33 (t, J = 21.3 Hz, 2F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9055 and calcd for C₁₆H₁₇F₈O₄S [M-H]⁻: 409.0533 found 409.0532.

Cesium 7-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate (89)

Crude sulfonate **89** obtained from HFIP (147 μ L, 1.40 mmol, 2.00 equiv.) and Cs₂CO₃ (238 mg, 1.05 mmol, 1.50 equiv.), was dissolved in ACN, filtered and concentrated. The oil was purified by silica flash chromatography with CMAW (70/15/12/3) as eluent to afford the title compound **89** (99 mg, 30% yield) as an orange oil.

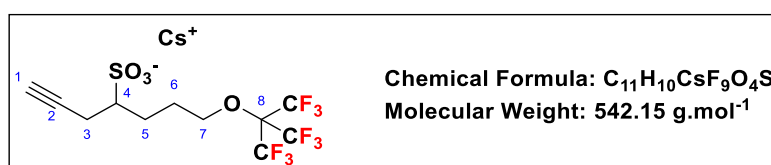
¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 4.80 (h, J = 6.3 Hz, 1H, H₈), 3.99 – 3.80 (m, 2H, H₇), 2.85 (ddt, J = 28.4, 14.5, 4.1 Hz, 2H, H₃ and H₄), 2.44 (ddd, J = 16.8, 9.7, 2.6 Hz, 1H, H₃), 2.31 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.14 – 1.76 (m, 4H, H_{5, 6}).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 124.34 (q, $J = 290.9$ Hz, CF_3), 82.01 (C_2), 77.15 – 75.79 (m, C_8), 76.28 (C_7), 71.31 (C_1), 59.64 (C_4), 28.30 (C_5), 27.11 (C_6), 21.21 (C_3).

^{19}F NMR (565 MHz, MeOD) δ -78.96 (s, 9F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9056 and calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$ [M-H]⁻: 341.0282 found 341.0280.

Cesium 7-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate (**109**)



Crude sulfonate **109** obtained from PFTB (97 %, 201 μL , 1.40 mmoles, 2.00 equiv.) and Cs_2CO_3 (238 mg, 1.05 mmoles, 1.50 equiv.) was dissolved in ACN and filtered. The supernatant was concentrated and purified on silica gel using chloroform then CMAW (70/15/12/3) as eluent afforded the title compound as a thick white oil **109** (208 mg, 55 % yield).

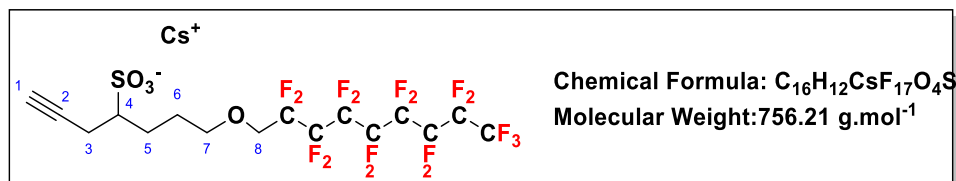
^1H NMR (600 MHz, MeOD + 2 μL HFIP) 4.11 (m, 2H, H_7), 2.87 (ddd, $J = 16.9, 3.7, 2.7$ Hz, 1H, H_3), 2.84 – 2.79 (m, 1H, H_4), 2.45 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 2.8$ Hz, 1H, H_3), 2.32 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.09 – 1.96 (m, 4H, $\text{H}_5, 6$).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 124.7 – 118.4 (m, 3 x CF_3), 81.9 (C_2), 81.90 (C_7), 71.57 (C_1), 59.5 (C_4), 28.5 (C_5), 26.8 (C_6), 21.2 (C_3). The C_8 signal is not detectable.

^{19}F NMR (565 MHz, CD_3CN) δ -72.0 (s, 9F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9057 and calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{O}_4\text{S}$ [M-H]⁻: 409.0156 found 409.0150.

Cesium 7-((2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-hepta-decafluorononyl)oxy)hept-1-yne-4-sulfonate (112)



Crude sulfonate **112** was obtained from (nonadecafluorononyl)methanol **93** (96%, 342 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) and Cs₂CO₃ (238 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) The oil was purified by silica flash chromatography with CMAW (70/15/12/3) as eluent to afford the title compound **112** (158 mg, 30% yield) as a thick white oil.

Rf: 0.76 CMAW (70/15/12/3)

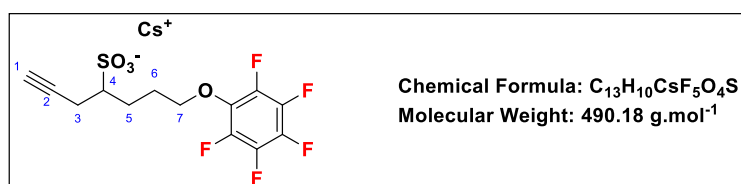
¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 4.04 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H, H₈), 3.65 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H, H₁₀), 2.90 – 2.79 (m, 2H, 1H₃ and 1H₄), 2.44 (ddd, *J* = 16.7, 9.7, 2.7 Hz, 1H, 1H₃), 2.29 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₁), 2.00 – 1.88 (m, 4H, H_{5,6}).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 120.2 – 114.6 (m, CF₃), 82.2 (C₂), 74.0 (C₇), 71.2 (C₁), 68.9-68.2 (m, C₈), 59.8 (C₄), 28.1 (C₅), 27.3 (C₆), 21.2 (C₃). The CF₃ peak is barely detectable, with a very low signal-to-noise ratio.

¹⁹F NMR (565 MHz, MeOD) δ -82.4 (t, *J* = 10.4 Hz, CF₃), -120.7 (s, CF₂), -122.7 – -123.1 (m, CF₂), -123.7 (s, CF₂), -124.3 (s, CF₂), -127.3 (s, CF₂).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): *m/z* calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9054 and calcd for C₁₆H₁₂F₁₇O₄S [M-H]⁻: 623.0185 found 623.0190.

Cesium 7-(perfluorophenoxy)hept-1-yne-4-sulfonate (113)



Crude sulfonate **113** obtained from 2,2,3,3,4,4,5,5-Octafluoro-1,6-hexanediol **94** (97%, 198 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) and Cs₂CO₃ (238 mg, 0.73 mmoles, 1.05 equiv.) was dissolved in MeOH and Et₂O was added dropwise until precipitate was formed. The precipitate was filtered and purified on silica gel using Pentane/EtOAc 1:0 to 0:1 then and ACN/HCl (C=1.31.10⁻² mol/L⁻¹ in water, 75/25) as eluent afforded the title compound **113** as a brown solid (184 mg, 54% yield).

Mp: 152°C

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 4.22 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₇), 2.82 (ddd, *J* = 17.2, 3.9, 2.7 Hz, 1H, 1H₃), 2.69 (dtd, *J* = 9.7, 5.9, 3.8 Hz, 1H, H, H₄), 2.40 (ddd, *J* = 17.2, 9.6, 2.7 Hz, 1H, 1H₃), 2.21 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.11 – 1.84 (m, 4H, H₅, 6).

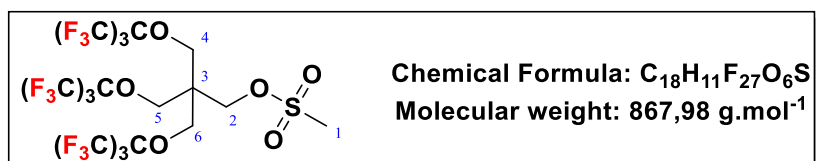
¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 144.86 – 133.82 (m, 5 x CF), 83.46 (C₂), 77.08 (t, *J* = 3.2 Hz, C₇), 71.01 (C₁), 58.54 (C₄), 28.40 (C₅), 26.96 (C₆), 21.20 (C₃). The CF peak is barely detectable, with a very low signal-to-noise ratio.

¹⁹F NMR (565 MHz, MeOD) δ -158.7 – -159.6 (m, CF), -166.85 (t, *J* = 20.3 Hz, 2 x CF), -167.39 (t, *J* = 21.3 Hz, 2 x CF).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): *m/z* calcd for Cs [M+H]⁺: 132.9054 found 132.9054 and calcd for C₁₃H₁₀F₅O₄S [M-H]⁻: 357.0220 found 357.0218.

6. Synthesis of polyfluorinated amines 117 and 118

3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl methanesulfonate (120)



Polyfluorinated alcohol **73** (3,40 g, 4.30 mmol, 1 equiv.) was added into a dry round-bottomed flask with anhydrous DCM (50 mL) under nitrogen atmosphere. MsCl (1,0 mL, 12.91 mmoles, 3 equiv.) and Net₃ (2,86 mL, 21.48 mmoles, 5 equiv.) was added at 0°C. The yellow reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. The reaction was quenched by adding water. The aqueous layer was extracted by DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was recrystallized from MeOH to afford compound **120** (3.18 g, 85% yield) as a white solid.

Rf: 0.41 (Pentane/Et₂O 8/2)

Mp: 64°C

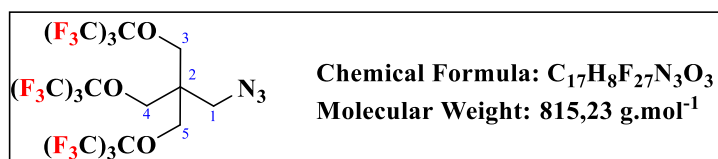
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (s, 2H, H₂), 4.10 (s, 6H, H_{4, 5, 6}), 3.01 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 120.1 (q, J = 293.3 Hz, 9 x CF₃), 81.2 – 78.3 (m, 3 x C(CF₃)), 64.9 (C₂), 64.4 (C_{4, 5, 6}), 45.8 (C₃), 37.1 (C₁).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -71.9 (s, 27F)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₈H₁₂F₂₇O₆S [M+H]⁺: 868.913 found 868.9961.

2-(3-azido-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propane (121)



Mesyate **120** (4.10 g, 4.72 mmole, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DMF (80 mL) under argon atmosphere. NaN₃ (1.73 g, 26.61 mmoles, 5.6 equiv.) was added. The transparent reaction mixture was

stirred for 3 days at room temperature under nitrogen. The reaction was quenched by adding iced-cold water and extracted with pentane. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The lower white layer was isolated to afford the compound **121** (3.15 g, 82% yield) as a white oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (s, 6H, H_{3,4,5}), 3.50 (s, 2H, H₁).

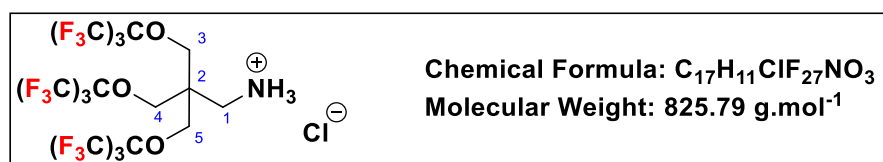
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 120.3 (q, *J* = 291.8 Hz, 9 x CF₃), 80.4 – 78.9 (m, *J* = 30.5 Hz, 3 x C(CF₃)), 65.0 (C_{3,4,5}), 48.7 (C₁), 45.8 (C₂).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -70.5 (s, 27 F).

IR (cm⁻¹): 2117 ν_{N=N=N}

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₉F₂₇N₃O₃ [M+H]⁺: 816.021 found 816.0224.

[3-\(\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)-2,2-bis\(\(\(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-\(trifluoromethyl\)propan-2-yl\)oxy\)methyl\)propan-1-aminium chloride \(117'\)](#)



Azide **121** (838 mg, 1.02 mmoles, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (20 mL) under argon atmosphere. PPh₃ (754 mg, 2.88 mmoles, 2.4 equiv.) was added. The yellow reaction mixture was stirred for 24h at 70°C. Water (10 μL) was then added, and the reaction mixture was stirred overnight at 70 °C. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. The resulting white solid was dissolved DCM. HCl (1M) was added dropwise until the pH of the reaction mixture was below 7, as monitored by pH paper. The white precipitate that formed was filtered and dried to afford compound **117'** (229 mg, 26% yield) as a white solid.

Mp: 190 °C

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 4.33 (s, 6H, H_{3,4,5}), 3.29 (s, 2H, H₁).

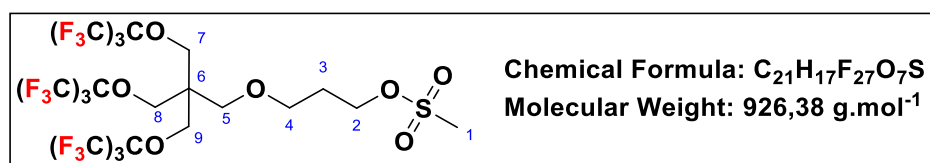
¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 121.4 (q, *J* = 288.6 Hz, 9 *CF₃), 81.6 – 80.4 (m, 3 * C(CF₃)), 68.1 (C_{3,4,5}), 45.5 (C₁), 39.7 (C₂). The signals associated with the C(CF₃) carbons are very weak and almost merge with the baseline.

^{19}F NMR (565 MHz, MeOD) δ -71.4 (s, 27F).

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NF}_{27}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 790.0308 found 790.0319.

3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl methanesulfonate (122)

CAS Registry number: 1403503-15-0



Polyfluorinated alcohol **74** (6.03 g, 7.11 mmol, 1 equiv.) was added to a dry 50 mL round-bottomed flask containing anhydrous DCM (50 mL) under nitrogen atmosphere. MsCl (1,60 mL, 20.67 mmoles, 3 equiv.) and Net_3 (4.70 mL, 35.30 mmoles, 5 equiv) were then added at 0°C . The yellow reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature under nitrogen. The reaction was quenched by adding water. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. MeOH (3 mL) was added to the orange oil. After decantation, a lower white layer (fluorine layer) was collected to afford the compound **122** (6.44 g, 98% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_2), 4.04 (s, 6H, $\text{H}_{7,8,9}$), 3.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_4), 3.40 (s, 2H, H_5), 2.99 (s, 3H, H_1), 2.00 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_2).

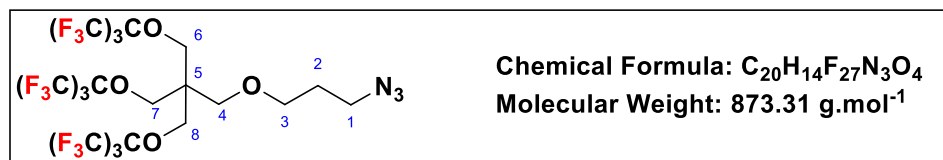
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 120.2 (q, $J = 290.5$ Hz, 9 x CF_3), 80.4 – 78.3 (3 x $\text{C}(\text{CF}_3)$), 67.2 (C_5), 66.7 (C_4), 66.2 ($\text{C}_{7,8,9}$), 65.4 (C_2), 46.3 (C_6), 37.5 (C_1), 29.6 (C_3).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -72.03 (s, 27F)

Spectroscopic data in accordance with those described by Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.*¹⁴³

2-(3-(3-azidopropoxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propane (123)

CAS Registry number: 2774618-72-1



Mesylate **122** (1.35 g, 1.46 mmoles, 1 equiv.) was dissolved in dry DMF (15 mL) under nitrogen atmosphere. NaN_3 (530 mg, 8.15 mmoles, 5.6 equiv.) was added. The yellow reaction mixture was stirred for 2 days under nitrogen at room temperature. The reaction was quenched by adding iced-cold water. The aqueous layer was extracted with pentane. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. MeOH (3 mL) was added to the orange oil. After decantation, the lower white layer was isolated to afford compound **123** (1.26 g, quantitative yield) as a white oil.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ . 4.04 (s, 6H, $\text{H}_{6,7,8}$), 3.47 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, H_1), 3.39 (s, 2H, H_4), 3.33 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 1.82 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H, H_2).

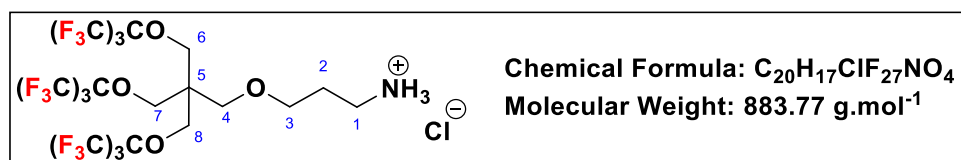
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 120.3 (q, $J = 293.6 \text{ Hz}$, 9 x CF_3), 80.4 – 79.1 (m, 3 x $\text{C}(\text{CF}_3)$), 68.5 (C_4), 66.1 (C_3), 65.5 ($\text{C}_{6,7,8}$), 48.4 (C_1), 46.4 (C_5), 29.0 (C_2).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -72.1 (s, 27F)

IR (cm^{-1}): 2117 $\nu_{\text{N}=\text{N}=\text{N}}$

Spectroscopic data in accordance with those described by Metrangolo, Cavallo, Bombelli *et al.*¹⁴³

3-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propan-1-aminium chloride (118')



Azoture **123** (939 mg, 1.07 mmoles, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (5 mL) under argon atmosphere. PPh_3 (789 mg, 3.01 mmoles, 2.4 equiv.) was added. The yellow reaction mixture was stirred for 24h at 70°C . Water (10 μL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at 70°C . The resulting white solid was dissolved in dichloromethane (DCM). HCl (1M) was added dropwise until the

pH of the reaction mixture was below 7, as monitored by pH paper. The white precipitate that formed was filtered and dried to afford compound **118'** (510 mg, 54% yield) as a white solid.

Mp: 170°C

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 4.14 (s, 6H, H_{6, 7, 8}), 3.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₃), 3.46 (s, 2H, H₄), 2.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁), 1.98 – 1.90 (m, 2H, H₂).

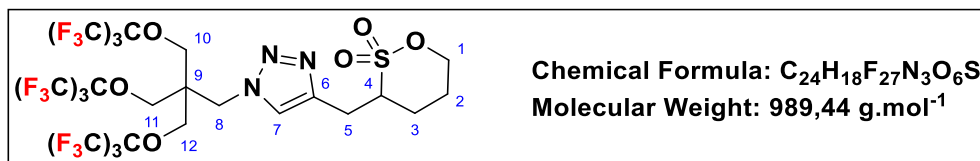
¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 121.6 (q, *J* = 290.8 Hz, 9 x CF₃), 81.5 – 80.2 (m, 3 x C(CF₃)), 69.4 (C₄), 67.0 (s, C₃), 66.9 (s, C_{6, 7, 8}), 47.15 (C₅), 38.4 (C₁), 27.4 (C₂).

¹⁹F NMR (565 MHz, MeOD) δ -71.4 (s) (avec HFIP).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₇NO₄F₂₇ [M+H]⁺: 848.0726 found 848.0740.

7. Synthesis of the polyfluorinated sultones **128** and **129**

3-((1-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide (**128**)



Azide compound **121** (800 mg, 0.98 mmol, 1.1 equiv.), propargylic sultone **72** (156 mg, 0.89 mmol, 1 equiv.) and CuI (17 mg, 0.09 mmol, 0.1 equiv.) were dissolved in DMF (8 mL) under nitrogen. The mixture was stirred at 55 °C for 24 h then concentrated under reduced pressure (co-evaporated with toluene). The residue was suspended in MeOH with charcoal, then dissolved under reflux. After filtration of the hot solution on celite, the filtrate was allowed to cool slowly. White crystals appeared and filtered, washed with cold methanol, and dried under vacuum to give the title compound **128** as a white solid (720 mg, 81% yield).

Rf: 0.8 Pentane/EtOAc (6/4), KMnO₄ (TLC stains)

Mp: 122°C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H, H₇), 4.56 (td, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H, 1H₁), 4.52 – 4.48 (m, 2H, 1H₁ et 1 H₈), 4.17 – 4.09 (m, 7H, 1H₈, 6H_{10, 11, 12}), 3.51 (dddd, *J* = 11.2, 7.4, 6.2, 3.8 Hz, 1H, 1H₄), 3.39 (dd, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, H₅), 3.06 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H, H₅), 2.26 (ddt, *J* = 14.1, 5.7, 2.5 Hz, 1H, 1H₂), 2.03 (dtd, *J* = 14.1, 11.3, 3.7 Hz, 1H, 1H₂), 1.98 – 1.82 (m, 2H, H₃).

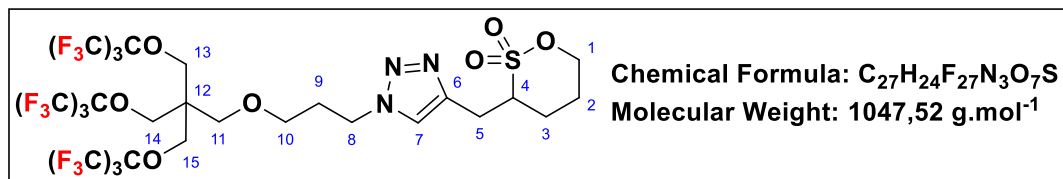
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C₆), 124.8 (C₇), 119.13 (q, *J* = 291.2 Hz, 9 x CF₃), 79.6 (q, *J* = 30.0 Hz, 3 x C(CF₃)₃), 73.9 (C₁), 67.0 (C_{10, 11, 12}), 59.2 (C₄), 48.5 (C₈), 46.1 (C₉), 28.7 (C₃), 25.2 (C₅), 24.1 (C₂).

¹⁹F NMR (565 MHz, CD₃CN) δ -71.8 (s, 27F).

IR (cm⁻¹): 2949 ν_{C-H}, 1047 ν_{C-F}

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₁₉F₂₇N₃O₆S [M+H]⁺: 990.0563 found 990.0569.

3-(((1-(3-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2-oxathiane 2,2-dioxide (**129**))



Azide compound **123** (1.05 g, 1.20 mmol, 1.1 equiv.), propargylic sultone **72** (190 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) and CuI (21 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv.) were dissolved in DMF (8 mL) under nitrogen. The mixture was stirred at 55 °C for 24 h, then concentrated under reduced pressure (co-evaporated with toluene). The resulting orange oil was stirred in MeOH at reflux with charcoal. The reaction mixture was filtered through a Celite pad while hot and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a Pentane/Et₂O (8/2) as eluent. The crude product was precipitated in cold pentane to afford the title compound **129** as a white solid (837 mg, 73% yield).

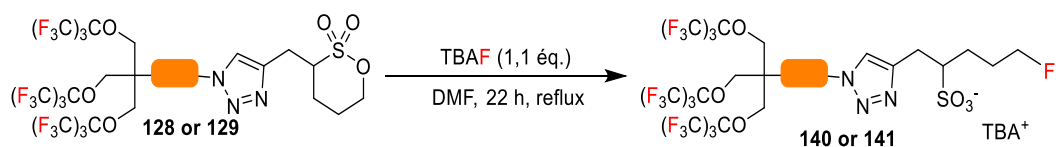
Mp: 91°C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H, H₇), 4.57 (td, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H, 1H₁), 4.52 – 4.46 (m, 1H, H₁), 4.37 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H, H₈), 4.05 (s, 6H, H_{13, 14, 15}), 3.52 – 3.37 (m, 6H, 1H₄, 1H₅, 2H₁₀, 2H₁₁), 3.04 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H, 1H₅), 2.34 – 2.28 (m, 1H, 1H₂), 2.16 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₉), 2.04 (dtd, $J = 14.7, 11.1, 3.9$ Hz, 1H, 1H₂), 1.98 – 1.82 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (C₆), 122.6 (C₇), 120.3 (q, 9 x CF₃), 79.6 (q, $J = 30.5$ Hz, 3 x C(CF₃)₃), 74.0 (C₁), 68.1 (C_{13, 14, 15}), 66.2 (C₁₀), 65.4 (C₈), 59.3 (C₄), 47.3 (C₁₁), 46.34 (C₁₂), 30.4 (C₉), 28.7 (C₃), 25.1 (C₅), 24.1 (C₂).

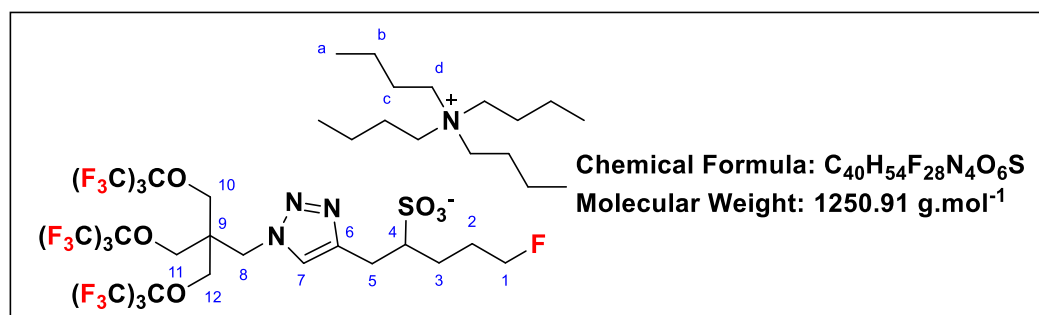
¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -72.1 (s, 27F)

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₇H₂₅F₂₇N₃O₇S [M+H]⁺: 1048.0982 found 1048.0992.

8. Fluorination of the polyfluorinated sultones **128** and **129**

Polyfluorinated sultones **128** or **129** (1.0 equiv.) and TBAF (1M in THF, 1.05 equiv.) were dissolved in DMF (1 mL) under nitrogen. The mixture was stirred at reflux for 24 h then concentrated under reduced pressure (co-evaporated with toluene). The residue was dissolved in chloroform (3 mL) and washed three times with water (3 x 0,5 mL). The organic layer was concentrated to give the title compound **140** or **141**.

Tetrabutylammonium 5-fluoro-1-(1-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentane-2-sulfonate (**140**)



Sulfonate **140** was obtained from polyfluorinated sultone **128** (100 mg, 0.101 mmol, 1.0 equiv.) and TBAF (1M in THF, 106 μ L, 0.106 mmol, 1.05 equiv.) as a green oil (119 mg, 94% yield).

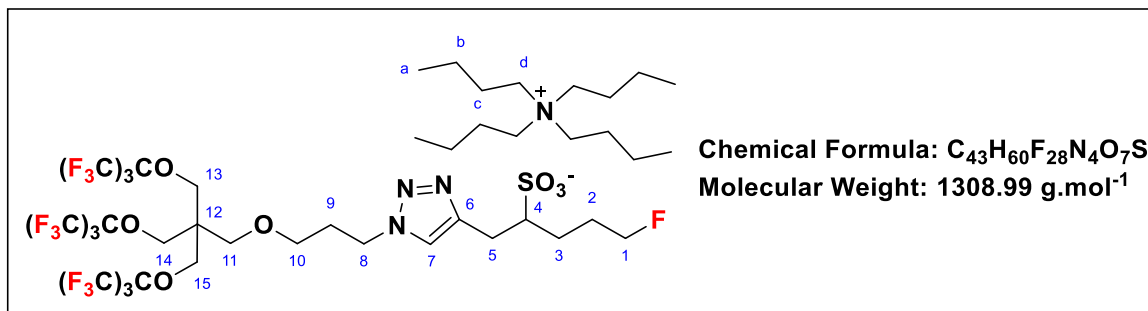
¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 7.59 (s, 1H, H₇), 4.51 (s, 2H, H₈), 4.38 (td, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H, 1H₁), 4.30 (td, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H, 1H₁), 4.20 (s, 6H, H_{10, 11, 12}), 3.31 – 3.25 (m, 1H, 1H₅), 3.11 – 3.05 (m, 9H, 8H_d), 2.82 – 2.72 (m, 2H, 1H₄, 1H₅), 1.93 – 1.72 (m, 2H, H₂), 1.64 – 1.51 (m, 10H, 8H_c, H₃), 1.35 (h, J = 7.4 Hz, 9H, 8H_b), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 13H, 12H_a). One signal corresponding to 1H₃ is not detected. It is probably hidden under the H_c signal of tetrabutylammonium.

¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 147.0 (C₆), 125.8 (C₇), 124.5 – 118.8 (m, 9 x CF₃), 85.3 (d, J = 161.6 Hz, C₁), 81.2 – 79.8 (m, 3 x C(CF₃)₃), 68.1 (C_{10, 11, 12}), 59.6 (C₄), 59.4 – 59.2 (m, C_d), 48.7 (C₈), 46.7 (C₉), 29.1 (d, J = 19.2 Hz, C₂), 28.0 (C₅), 26.5 (d, J = 5.8 Hz, C₃), 24.3 (C_c), 21.1 – 19.8 (m, C_b), 13.8 (C_a).

¹⁹F NMR (565 MHz, CD₃CN) δ -71.9 (s, 27F), -220,2 (s, 1F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for C₁₆H₃₆N [M+H]⁺: 242.2848 found 242.2849 and m/z calcd for C₂₄H₁₈F₂₈N₃O₆S [M-H]⁻: 1008.0469 found 1008.0447.

Tetrabutylammonium 5-fluoro-1-(1-(3-(3-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-2,2-bis(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)methyl)propoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentane-2-sulfonate (**141**)



Sulfonate **141** was obtained from polyfluorinated sultone **129** (100 mg, 0.095 mmol, 1.0 equiv.) and TBAF (1M in THF, 99 μ L, 0.99 mmol, 1.05 equiv.) as a colorless oil (122 mg, 98% yield).

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 7.59 (s, 1H, H₇), 4.40 – 4.26 (m, 4H, 2H₁, 2H₈), 4.10 (s, 6H, H₁₃, 14, 15), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H₁₀), 3.37 (s, 2H, H₁₁), 3.31 – 3.25 (m, 1H, 1H₅), 3.11 – 3.05 (m, 9H, 8H_d), 2.81 – 2.70 (m, 2H, 1H₄, 1H₅), 2.10 – 2.03 (m, 2H, H₉), 1.92 – 1.80 (m, 1H, 1H₂), 1.80 – 1.70 (m, 1H, 1H₂), 1.64 – 1.50 (m, 10H, 1H₃, 8H_c), 1.36 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 9H, 8H_b), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 13H, 12H_a). One signal corresponding to 1H₃ is not detected. It is probably hidden under the H_c signal of tetrabutylammonium.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (C₆), 123.4 (C₇), 124.4 – 119.1 (m, 9 x CF₃), 85.3 (d, J = 161.5 Hz, C₁), 80.5 (q, J = 29.2 Hz, 3 x (CF₃)₃), 68.9 (C₁₀), 66.4 (d, J = 20.7 Hz, C₁₁), 59.8 (C₄), 59.4 – 59.1 (m, C_d), 47.7 (C₈), 47.3 (C₁₀), 31.1 (C₉), 29.1 (d, J = 19.2 Hz, C₂), 28.2 (C₃), 26.5 (d, J = 5.9 Hz, C₃), 24.3 (C_c), 21.6 – 19.2 (m, C_b), 13.8 (C_a).

¹⁹F NMR (565 MHz, CD₃CN) δ -72.0 (s, 27F), -220.1 (s, 1F).

HRMS (ESI⁺ and ESI⁻): m/z calcd for C₁₆H₃₆N [M+H]⁺: 242.2848 found 242.2850 and m/z calcd for C₂₇H₂₄F₂₈N₃O₇S [M-H]⁻: 1066.0888 found 1066.0859.

9. Radiochemistry

Radioisotope production

[¹⁸F]Fluoride was produced via the ¹⁸O(p,n)¹⁸F nuclear reaction by irradiating ¹⁸O-enriched water with an 18-MeV proton beam from an IBA Cyclone® 18/9 cyclotron. At the end of the irradiation, [¹⁸F]fluoride was transferred to the target vial, and its initial activity was measured. For lower activities, radiosyntheses were performed under a fume hood equipped with 5 cm lead shielding and lead-shielded glass screens, with initial [¹⁸F]fluoride radioactivity below 2 mCi (740 MBq). For higher activities, radiosyntheses were conducted in a hot cell using an automated TRACERlab FXFN apparatus, with initial radioactivity up to 400 mCi (15 GBq).

Mesure of radioactivity

Radioactivity measurement was carried out with a Capintec R15C

Radiofluorination of sultone with small radioactivity

The [¹⁸F]fluoride was trapped on a Sep-Pak® Light QMA cartridge and eluted with an aqueous solution of tetra-*n*-butylammonium bicarbonate (TBAHCO₃) (200 µL in water) acetonitrile (600 µL). The water was removed azeotropically with ACN (2 x 1 mL) under a steam of nitrogen affording dried [¹⁸F]TBAF. Then, a solution of starting sultone (8 mg) in ACN (1 mL) was added to the sealed reaction vial, containing around 1 mCi (37 MBq) of [¹⁸F]TBAF. The mixture was heated at 100 °C for 30 min the cooled to room temperature, then analyzed by HPLC and radioTLC.

Radiofluorination of sultone with high radioactivity

The fully automated synthesis of the [¹⁸F]radiotracer was carried out using the TRACERlab FXFN module. The [¹⁸F]fluoride was trapped on a Sep-Pak® Light QMA cartridge and eluted with an aqueous solution of TBAHCO₃ (200 µL in water) and acetonitrile (600 µL, vial 1). The [¹⁸F]TBAF was transferred into the reactor, where it was dried at x °C for x min. After cooling the reactor to 40°C, a solution of the sultone precursor (8 mg) in ACN (1 mL, vial 3) was introduced, and the fluorination reaction was carried out in the sealed reactor at 100°C for 30 minutes. After cooling to 40°C, and water (3 mL, vial 6) was added and the final mixture was injected into a semi-preparative HPLC system. The [¹⁸F]radiotracer was subsequently isolated by reverse-phase semi-preparative HPLC. The fraction containing the radiolabelled compound [¹⁸F]**140** (t_R = 17-20 min) or [¹⁸F]**141** (t_R = 18-21 min) was collected in a flask loaded with ultrapure water (95 mL). After stirring, the mixture was passed through a solid-phase extraction cartridge (chromabond C18 ec shorty 20 mg, Macherey-Nagel), and the cartridge was washed with water (5 mL). Afterwards, [¹⁸F]**140** or [¹⁸F]**141** was eluted with ethanol (200 µL) and diluted in saline solution (2.5 mL).

Analytical HPLC

The isolated [¹⁸F]-radiotracer aliquot was injected onto analytical reverse phase HPLC and compared to the corresponding non radioactive reference:

- 1) [¹⁸F]**140** flow= 1 mL/min t_R = 26.3 min
- 2) [¹⁸F]**141** flow= 1.4 mL/min t_R = 14.7 min

Références

- (1) Moissan, H. *Le fluor et ses composés*; gallica.bnf.fr / BnF; G. Steinheil, 1900, 1900.
- (2) Jean, F.; Alain, T. *Henri Moissan reçoit le prix Nobel de chimie*. FranceArchives. https://francearchives.gouv.fr/fr/pages_histoire/39260 (accessed 2024-06-23).
- (3) Dolbier, W. R. Fluorine Chemistry at the Millennium. *J Fluorine Chem* **2005**, *126* (2), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2004.09.033>.
- (4) Balz, G.; Schiemann, G. Über Aromatische Fluorverbindungen, I.: Ein Neues Verfahren Zu Ihrer Darstellung. *Ber Dtsch Chem Ges* **1927**, *60* (5), 1186–1190. <https://doi.org/10.1002/cber.19270600539>.
- (5) Molina, M. J.; Rowland, F. S. Stratospheric Sink for Chlorofluoromethanes: Chlorine Atom-Catalysed Destruction of Ozone. *Nature* **1974**, *249* (5460), 810–812. <https://doi.org/10.1038/249810a0>.
- (6) Chlorofluorocarbons and Ozone Depletion. *American Chemical Society National Historic Chemical Landmarks*. 2017. <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/cfcs-ozone.html> (accessed 2024-07-19).
- (7) Salierno, G. On the Chemical Pathways Influencing the Effective Global Warming Potential of Commercial Hydrofluoroolefin Gases. *ChemSusChem* **2024**, *17* (17), e202400280. <https://doi.org/10.1002/cssc.202400280>.
- (8) Benhadid-Dib, S.; Benzaoui, A. Refrigerants and Their Environmental Impact Substitution of Hydro Chlorofluorocarbon HCFC and HFC Hydro Fluorocarbon. Search for an Adequate Refrigerant. *Energy Procedia* **2012**, *18*, 807–816. <https://doi.org/10.1016/j.egypro.2012.05.096>.
- (9) Goldwhite, H. The Manhattan Project. *J. Fluorine Chem* **1986**, *33* (1), 109–132. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)85273-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)85273-2).
- (10) R. Fowler; W. Buford III; J. Hamilton, Jr; R. Sweet; C. Weber; J. Kasper; I. Litant. Synthesis of Fluorocarbons. *Ind Eng Chem* **1947**, *39* (3), 292–298. <https://doi.org/10.1021/ie50447a612>.
- (11) Sherman, P. O.; Smith, S. Block and Graft Copolymers Containing Water-Solvatable Polar Groups and Fluoroaliphatic Groups. US3574791A, April 13, 1971. <https://patents.google.com/patent/US3574791A/en> (accessed 2024-07-19).
- (12) Renner, R. The Long and the Short of Perfluorinated Replacements. *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40* (1), 12–13. <https://doi.org/10.1021/es062612a>.
- (13) Roy J Plunkett; Wilmington, Del, assignor to; Kinetic Chemicals, Inc., Wilmington, Del, a corporation of Delaware. Tetrafluoroethylene Polymers. US2230654A, February 4, 1941. <https://patents.google.com/patent/US2230654A/en> (accessed 2024-06-23).
- (14) R.E. Banks; J.C. Tatlow. Synthesis of C-F Bonds: The Pioneering Years, 1835 – 1940 - ScienceDirect. *J. Fluorine Chem* **1986**, *33* (1–4), 71–108. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)85272-0](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)85272-0).
- (15) Carnero-Ramirez, A.; Lestido-Cardama, A.; Vazquez Loureiro, P.; Barbosa-Pereira, L.; Rodríguez Bernaldo de Quirós, A.; Sendón, R. Presence of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Food Contact Materials (FCM) and Its Migration to Food - PMC. *Foods* **2023**, *12*, 1443. <https://doi.org/10.3390/foods12071443>.
- (16) *Governments unite to step-up reduction on global DDT reliance and add nine new chemicals under international treaty*. UNO environnement programme, Stockholm convention. <https://chm.pops.int/Convention/Pressrelease/COP4Geneva8May2009/tabid/542/language/en-US/Default.aspx> (accessed 2024-07-19).
- (17) Krantz, J. C.; Carr, C. J.; Lu, G.; Bell, F. K. Anesthesia. XI. the Anesthetic Action of Trifluoroethyl Vinyl Ether. *J Pharmacol Exp Ther* **1953**, *108* (4), 488–495.
- (18) Chenoweth, M. B. *Modern Inhalation Anesthetics*; Springer Science & Business Media, 2012.
- (19) Filler, R.; Saha, R. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Century of Progress and a 60-Year Retrospective of Selected Highlights. *Future Med. Chem.* **2009**, *1* (5), 777–791. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.65>.
- (20) *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J. C., Eds.; Springer US: Boston, MA, 1994. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1202-2>.

- (21) *Fludrocortisone*. Elsevier'sDrugInformation. <https://elsevier.health/en-US/preview/fludrocortisone> (accessed 2024-07-21).
- (22) 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>.
- (23) Alavi, A.; Reivich, M. Guest Editorial: The Conception of FDG-PET Imaging. *Semin Nucl Med* **2002**, *32* (1), 2–5. <https://doi.org/10.1053/snuc.2002.29269>.
- (24) Assemblée Nationale. *Protéger la population des risques liés aux substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS)*. Assemblée Nationale. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/dossiers/protoger_population_risques_pfas (accessed 2024-10-15).
- (25) Harper, D. B.; O'Hagan, D. The Fluorinated Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123. <https://doi.org/10.1039/np9941100123>.
- (26) Batsanov, S. S. Van Der Waals Radii of Elements. *Inorganic Materials* **2001**, *37* (9), 871–885. <https://doi.org/10.1023/A:1011625728803>.
- (27) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
- (28) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700059>.
- (29) Massa, M. A.; Spangler, D. P.; Durley, R. C.; Hickory, B. S.; Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. Novel heteroaryl replacements of aromatic 3-tetrafluoroethoxy substituents in trifluoro-3-(tertiaryamino)-2-propanols as potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (13), 1625–1628. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00244-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00244-X).
- (30) Hunter, L. The C–F Bond as a Conformational Tool in Organic and Biological Chemistry. *Beilstein J Org Chem* **2010**, *6*, 38. <https://doi.org/10.3762/bjoc.6.38>.
- (31) Rowley, M.; Hallett, D. J.; Goodacre, S.; Moyes, C.; Crawforth, J.; Sparey, T. J.; Patel, S.; Marwood, R.; Patel, S.; Thomas, S.; Hitzel, L.; O'Connor, D.; Szeto, N.; Castro, J. L.; Hutson, P. H.; MacLeod, A. M. 3-(4-Fluoropiperidin-3-yl)-2-Phenylindoles as High Affinity, Selective, and Orally Bioavailable H5-HT2A Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (10), 1603–1614. <https://doi.org/10.1021/jm0004998>.
- (32) Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. Systematic Investigation of Lipophilicity Modulation by Aliphatic Fluorination Motifs. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (3), 1002–1031. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01172>.
- (33) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-Fluorophenyl)-(3S)-Hydroxypropyl]-(4S)-(4-Hydroxyphenyl)-2-Azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (6), 973–980. <https://doi.org/10.1021/jm970701f>.
- (34) Fujita, Toshio.; Iwasa, Junkichi.; Hansch, Corwin. A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (23), 5175–5180. <https://doi.org/10.1021/ja01077a028>.
- (35) Nassar, A.-E. F.; Kamel, A. M.; Clarimont, C. Improving the Decision-Making Process in the Structural Modification of Drug Candidates: Enhancing Metabolic Stability. *Drug Discovery Today* **2004**, *9* (23), 1020–1028. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03280-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03280-5).
- (36) Kim, H.-K.; Lee, G. H.; Chang, Y. Gadolinium as an MRI Contrast Agent. *Future Med Chem* **2018**, *10* (6), 639–661. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0215>.
- (37) Gauberti, M.; Montagne, A.; Marcos-Contreras, O. A.; Le Béhot, A.; Maubert, E.; Vivien, D. Ultra-Sensitive Molecular MRI of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Reveals a Dynamic Inflammatory Penumbra After Strokes. *Stroke* **2013**, *44* (7), 1988–1996. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000544>.
- (38) Zalewski, M.; Janasik, D.; Wierzbicka, A.; Krawczyk, T. Design Principles of Responsive Relaxometric ¹⁹F Contrast Agents: Evaluation from the Point of View of Relaxation Theory and

- Experimental Data. *Inorg. Chem.* **2022**, *61* (48), 19524–19542. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c03451>.
- (39) Bruker. NMR Frequency Tables, 2012. https://kodu.ut.ee/~laurit/AK2/NMR_tables_Bruker2012.pdf (accessed 2024-11-06).
- (40) Harris, R. K. N.m.r. and the Periodic Table. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 1–22. <https://doi.org/10.1039/CS9760500001>.
- (41) Ruiz-Cabello, J.; Barnett, B. P.; Bottomley, P. A.; Bulte, J. W. M. Fluorine (19F) MRS and MRI in Biomedicine. *NMR Biomed* **2011**, *24* (2), 114–129. <https://doi.org/10.1002/nbm.1570>.
- (42) Li, A.; Luo, X.; Chen, D.; Li, L.; Lin, H.; Gao, J. Small Molecule Probes for 19F Magnetic Resonance Imaging. *Anal. Chem.* **2023**, *95* (1), 70–82. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c04539>.
- (43) Jacoby, C.; Temme, S.; Mayenfels, F.; Benoit, N.; Krafft, M. P.; Schubert, R.; Schrader, J.; Flögel, U. Probing Different Perfluorocarbons for in Vivo Inflammation Imaging by 19F MRI: Image Reconstruction, Biological Half-Lives and Sensitivity. *NMR Biomed* **2014**, *27* (3), 261–271. <https://doi.org/10.1002/nbm.3059>.
- (44) Ahrens, E. T.; Flores, R.; Xu, H.; Morel, P. A. In Vivo Imaging Platform for Tracking Immunotherapeutic Cells. *Nat Biotechnol* **2005**, *23* (8), 983–987. <https://doi.org/10.1038/nbt1121>.
- (45) Kadayakkara, D. K. K.; Janjic, J. M.; Pusateri, L. K.; Young, W.-B.; Ahrens, E. T. In Vivo Observation of Intracellular Oximetry in Perfluorocarbon-Labeled Glioma Cells and Chemotherapeutic Response in the CNS Using Fluorine-19 MRI. *Magn Reson Med* **2010**, *64* (5), 1252–1259. <https://doi.org/10.1002/mrm.22506>.
- (46) Constantinides, C.; Maguire, M.; McNeill, E.; Carnicer, R.; Swider, E.; Srinivas, M.; Carr, C. A.; Schneider, J. E. Fast, Quantitative, Murine Cardiac 19F MRI/MRS of PFCE-Labeled Progenitor Stem Cells and Macrophages at 9.4T. *PLoS ONE* **2018**, *13* (1), e0190558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190558>.
- (47) Koshkina, O.; Lajoinie, G.; Baldelli Bombelli, F.; Swider, E.; Cruz, L. J.; White, P. B.; Schweins, R.; Dolen, Y.; van Dinther, E. A. W.; van Riessen, N. K.; Rogers, S. E.; Fokkink, R.; Voets, I. K.; van Eck, E. R. H.; Heerschap, A.; Versluis, M.; de Korte, C. L.; Figdor, C. G.; de Vries, I. J. M.; Srinivas, M. Multicore Liquid Perfluorocarbon-Loaded Multimodal Nanoparticles for Stable Ultrasound and 19F MRI Applied to In Vivo Cell Tracking. *Adv Funct Mater* **2019**, *29* (19), 1806485. <https://doi.org/10.1002/adfm.201806485>.
- (48) Hu, L.; Chen, J.; Yang, X.; Caruthers, S. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. Rapid Quantification of Oxygen Tension in Blood Flow with a Fluorine Nanoparticle Reporter and a Novel Blood Flow-Enhanced-Saturation-Recovery Sequence. *Magn. Reson. Med.* **2013**, *70* (1), 176–183. <https://doi.org/10.1002/mrm.24436>.
- (49) Partlow, K. C.; Chen, J.; Brant, J. A.; Neubauer, A. M.; Meyerrose, T. E.; Creer, M. H.; Nolte, J. A.; Caruthers, S. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. 19F Magnetic Resonance Imaging for Stem/Progenitor Cell Tracking with Multiple Unique Perfluorocarbon Nanobeacons. *FASEB j.* **2007**, *21* (8), 1647–1654. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6505com>.
- (50) Ruiz-Cabello, J.; Walczak, P.; Kedziorek, D. A.; Chacko, V. P.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M.; Bulte, J. W. M. In Vivo “Hot Spot” MR Imaging of Neural Stem Cells Using Fluorinated Nanoparticles. *Magn. Reson. Med.* **2008**, *60* (6), 1506–1511. <https://doi.org/10.1002/mrm.21783>.
- (51) Wu, L.; Wen, X.; Wang, X.; Wang, C.; Sun, X.; Wang, K.; Zhang, H.; Williams, T.; Stacy, A. J.; Chen, J.; Schmieder, A. H.; Lanza, G. M.; Shen, B. Local Intratracheal Delivery of Perfluorocarbon Nanoparticles to Lung Cancer Demonstrated with Magnetic Resonance Multimodal Imaging. *Theranostics* **2018**, *8* (2), 563–574. <https://doi.org/10.7150/thno.21466>.
- (52) Xu, X.; Yan, Y.; Liu, F.; Wu, L.; Shao, M.; Wang, K.; Sun, X.; Li, Y.; Beinpuo, E. S. W.; Shen, B. Folate Receptor-Targeted 19F MR Molecular Imaging and Proliferation Evaluation of Lung Cancer. *J. Magn. Reson. Imaging* **2018**, *48* (6), 1617–1625. <https://doi.org/10.1002/jmri.26177>.
- (53) Mason, R. P.; Antich, P. P.; Babcock, E. E.; Gerberich, J. L.; Nunnally, R. L. Perfluorocarbon Imaging in Vivo: A 19F MRI Study in Tumor-Bearing Mice. *Magn Reson Imaging* **1989**, *7* (5), 475–485. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(89\)90402-5](https://doi.org/10.1016/0730-725X(89)90402-5).

- (54) Goette, M. J.; Schmieder, A. H.; Williams, T. A.; Allen, J. S.; Keupp, J.; Lanza, G.; Wickline, S. A.; Caruthers, S. D. In Vivo Quantitative Imaging of Angiogenesis-Targeted PFOB Nanoparticles in a Hypercholesterol Rabbit Model Using 19F-MRI with Ultra-Short Echo Time Balanced SSFP. *J Cardiovasc Magn* **2012**, *14* (1), M8. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-S1-M8>.
- (55) Ratner, A. V.; Hurd, R.; Muller, H. H.; Bradley-Simpson, B.; Pitts, W.; Shibata, J. D.; Sotak, C.; Young, S. W. 19F Magnetic Resonance Imaging of the Reticuloendothelial System. *Magn. Reson. Med.* **1987**, *5* (6), 548–554. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910050605>.
- (56) Vu-Quang, H.; Vinding, M. S.; Nielsen, T.; Ullisch, M. G.; Nielsen, N. Chr.; Kjems, J. Theranostic Tumor Targeted Nanoparticles Combining Drug Delivery with Dual near Infrared and 19F Magnetic Resonance Imaging Modalities. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* **2016**, *12* (7), 1873–1884. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.04.010>.
- (57) Shimizu, M.; Kobayashi, T.; Morimoto, H.; Matsuura, N.; Shimano, T.; Nomura, N.; Itoh, S.; Yamazaki, M.; Iriguchi, N.; Yamamoto, T.; Yamai, S.; Furuta, T.; Maki, T.; Mori, T. Tumor Imaging with anti-CEA Antibody Labeled 19F Emulsion. *Magn Reson Med* **1987**, *5* (3), 290–295. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910050311>.
- (58) Güden-Silber, T.; Temme, S.; Jacoby, C.; Flögel, U. Biomedical 19F MRI Using Perfluorocarbons. In *Preclinical MRI*; García Martín, M. L., López Larrubia, P., Eds.; Methods in Molecular Biology; Springer New York: New York, NY, 2018; Vol. 1718, pp 235–257. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_14.
- (59) Nöth, U.; Gröhn, P.; Jork, A.; Zimmermann, U.; Haase, A.; Lutz, J. 19F-MRI in Vivo Determination of the Partial Oxygen Pressure in Perfluorocarbon-Loaded Alginate Capsules Implanted into the Peritoneal Cavity and Different Tissues. *Magn Reson Med* **1999**, *42* (6), 1039–1047. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(199912\)42:6<1039::AID-MRM8>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(199912)42:6<1039::AID-MRM8>3.0.CO;2-N).
- (60) Schmieder, A. H.; Caruthers, S. D.; Keupp, J.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. Recent Advances in 19Fluorine Magnetic Resonance Imaging with Perfluorocarbon Emulsions. *Engineering (Beijing)* **2015**, *1* (4), 475–489. <https://doi.org/10.15302/J-ENG-2015103>.
- (61) Gross, U.; Rüdiger, St.; Reichelt, H. Perfluorocarbons: Chemically Inert but Biologically Active? *J Fluorine Chem* **1991**, *53* (2), 155–161. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)82337-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)82337-4).
- (62) Jiang, Z.-X.; Liu, X.; Jeong, E.-K.; Yu, Y. B. Symmetry-Guided Design and Fluorous Synthesis of a Stable and Rapidly Excreted Imaging Tracer for 19F MRI. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121* (26), 4849–4852. <https://doi.org/10.1002/ange.200901005>.
- (63) Liu, X.; Jiang, Z.-X.; Yu, B. Y.; Jeong, E.-K. Study of Kinetics of 19F-MRI Using a Fluorinated Imaging Agent (19FIT) on a 3T Clinical MRI System. *Magn Reson Mater Phys, Biol Med* **2019**, *32* (1), 97–103. <https://doi.org/10.1007/s10334-018-0707-7>.
- (64) Tirota, I.; Mastropietro, A.; Cordiglieri, C.; Gazzera, L.; Baggi, F.; Baselli, G.; Bruzzone, M. G.; Zucca, I.; Cavallo, G.; Terraneo, G.; Baldelli Bombelli, F.; Metrangolo, P.; Resnati, G. A Superfluorinated Molecular Probe for Highly Sensitive *in Vivo* ¹⁹F-MRI. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (24), 8524–8527. <https://doi.org/10.1021/ja503270n>.
- (65) Jamgotchian, L.; Vaillant, S.; Selingue, E.; Doerflinger, A.; Belime, A.; Vandamme, M.; Pinna, G.; Ling, W. L.; Gravel, E.; Mériaux, S.; Doris, E. Tumor-Targeted Superfluorinated Micellar Probe for Sensitive *in Vivo* 19F-MRI. *Nanoscale* **2021**, *13* (4), 2373–2377. <https://doi.org/10.1039/D0NR08200G>.
- (66) Salmaso, S.; Caliceti, P. Stealth Properties to Improve Therapeutic Efficacy of Drug Nanocarriers. *J Drug Delivery* **2013**, *2013* (1), 374252. <https://doi.org/10.1155/2013/374252>.
- (67) Csóka, T.; Nemes, A.; Szabó, D. Synthesis of Optically Active α -(Nonafluoro-*Tert*-Butoxy)Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett* **2013**, *54* (13), 1730–1733. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.072>.
- (68) Wu, T.; Li, A.; Chen, K.; Peng, X.; Zhang, J.; Jiang, M.; Chen, S.; Zheng, X.; Zhou, X.; Jiang, Z.-X. Perfluoro-*Tert*-Butanol: A Cornerstone for High Performance Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (63), 7743–7757. <https://doi.org/10.1039/D1CC02133H>.
- (69) Szabó, D.; Mohl, J.; Bálint, A.-M.; Bodor, A.; Rábai, J. Novel Generation Ponytails in Fluorous Chemistry: Syntheses of Primary, Secondary, and Tertiary (Nonafluoro-*Tert*-Butyloxy)Ethyl Amines. *J. Fluorine Chem* **2006**, *127* (11), 1496–1504. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.06.020>.

- (70) Jiang, Z.-X.; Feng, Y.; Yu, Y. B. Fluorinated Paramagnetic Chelates as Potential Multi-Chromic ¹⁹F Tracer Agents. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (25), 7233–7235. <https://doi.org/10.1039/C1CC11150G>.
- (71) Kasper, J. J.; Hitro, J. E.; Fitzgerald, S. R.; Schnitter, J. M.; Rutowski, J. J.; Heck, J. A.; Steinbacher, J. L. A Library of Fluorinated Electrophiles for Chemical Tagging and Materials Synthesis. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (17), 8095–8103. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01572>.
- (72) Zhao, X.; Ng, W. Y.; Lau, K.-C.; Collis, A. E. C.; Horváth, I. T. Generation of (Nonafluoro-Tert-Butoxy)Methyl Ponytails for Enhanced Fluorous Partition of Aromatics and Heterocycles. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14 (11), 3909–3914. <https://doi.org/10.1039/C2CP23113A>.
- (73) Zhang, H.; Li, X.; Shi, Q.; Li, Y.; Xia, G.; Chen, L.; Yang, Z.; Jiang, Z.-X. Highly Efficient Synthesis of Monodisperse Poly(Ethylene Glycols) and Derivatives through Macrocyclization of Oligo(Ethylene Glycols). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (12), 3763–3767. <https://doi.org/10.1002/anie.201410309>.
- (74) Jiang, Z.-X.; Yu, Y. B. The Design and Synthesis of Highly Branched and Spherically Symmetric Fluorinated Oils and Amphiles. *Tetrahedron* **2007**, 63 (19), 3982–3988. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.03.004>.
- (75) Tressler, C. M.; Zondlo, N. J. Synthesis of Perfluoro-Tert-Butyl Tyrosine, for Application in ¹⁹F NMR, via a Diazonium-Coupling Reaction. *Org. Lett.* **2016**, 18 (24), 6240–6243. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02858>.
- (76) Nabuurs, R. J. A.; Kapoerchan, V. V.; Metaxas, A.; de Jongh, S.; de Backer, M.; Welling, M. M.; Jiskoot, W.; Windhorst, A. D.; Overkleeft, H. S.; van Buchem, M. A.; Overhand, M.; van der Weerd, L. Polyfluorinated Bis-Styrylbenzenes as Amyloid- β Plaque Binding Ligands. *Bioorg Med Chem* **2014**, 22 (8), 2469–2481. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.054>.
- (77) Meng, H.; Wen, L.; Xu, Z.; Li, Y.; Hao, J.; Zhao, Y. Nonafluoro-Tert-Butoxylation of Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.* **2019**, 21 (13), 5206–5210. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01813>.
- (78) Vodovar, D.; Aboab, J.; Silva, S.; Tournier, N.; pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation? *Méd. Intensive Réa.* **2019**, 28 (4), 347–352. <https://doi.org/10.3166/rea-2019-0092>.
- (79) CEA. *L'imagerie médicale*. CEA/Découvrir & Comprendre. <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-imagerie-medicale.aspx> (accessed 2023-03-24).
- (80) Park, J.; Pak, K.; Yun, T. J.; Lee, E. K.; Ryoo, I.; Lee, J. Y.; Hwang, I.; Yoo, R.-E.; Kang, K. M.; Choi, S. H.; Sohn, C.-H.; Cheon, G. J.; Kim, J. Diagnostic Accuracy and Confidence of [¹⁸F] FDG PET/MRI in Comparison with PET or MRI Alone in Head and Neck Cancer. *Scientific Reports* **2020**, 10 (1), 9490. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66506-8>.
- (81) Janneau, I.; Couturier, O. *Médecine nucléaire française 2022*; Enquête nationale; SFMN, cnpmn, 2023. https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2023/03/2023_Enquete-Nationale-MN.pdf (accessed 2024-08-19).
- (82) Morsing, A.; Hildebrandt, M. G.; Vilstrup, M. H.; Wallenius, S. E.; Gerke, O.; Petersen, H.; Johansen, A.; Andersen, T. L.; Høilund-Carlsen, P. F. Hybrid PET/MRI in Major Cancers: A Scoping Review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2019**, 46 (10), 2138–2151. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04402-8>.
- (83) Brix, G.; Bellemann, M. E.; Haberkorn, U.; Gerlach, L.; Lorenz, W. J. Assessment of the Biodistribution and Metabolism of 5-Fluorouracil as Monitored by ¹⁸F PET and ¹⁹F MRI: A Comparative Animal Study. *Nucl Med Biol* **1996**, 23 (7), 897–906. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(96\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(96)00122-9).
- (84) Nijjati, S.; Zeng, F.; Zuo, C.; Zhang, Q.; Du, C.; Shi, C.; Gao, J.; Zhou, Z. Fe(II)-Targeted PET/¹⁹F MRI Dual-Modal Molecular Imaging Probe for Early Evaluation of Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Mol. Pharmaceutics* **2023**, 20 (10), 5185–5194. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00531>.
- (85) Tang, X.; Li, A.; Zuo, C.; Liu, X.; Luo, X.; Chen, L.; Li, L.; Lin, H.; Gao, J. Water-Soluble Chemically Precise Fluorinated Molecular Clusters for Interference-Free Multiplex ¹⁹F MRI in Living Mice. *ACS Nano* **2023**, 17 (5), 5014–5024. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.2c12793>.

- (86) Zeng, F.; Nijiati, S.; Liu, Y.; Yang, Q.; Liu, X.; Zhang, Q.; Chen, S.; Su, A.; Xiong, H.; Shi, C.; Cai, C.; Lin, Z.; Chen, X.; Zhou, Z. Ferroptosis MRI for Early Detection of Anticancer Drug-Induced Acute Cardiac/Kidney Injuries. *Sci Adv* **2023**, *9* (10), eadd8539. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add8539>.
- (87) Sire, C.; Meneyrol, V.; Saffon-Merceron, N.; Terreno, E.; Garello, F.; Tei, L.; Jestin, E.; Tripier, R.; Troadec, T. A Versatile Fluorinated Azamacrocyclic Chelator Enabling 18F PET or 19F MRI: A First Step towards New Multimodal and Smart Contrast Agents. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 13550–13557. <https://doi.org/10.1039/D4SC02871F>.
- (88) Wang, H.; Lu, Z.; Lord, S. J.; Moerner, W. E.; Twieg, R. J. Modifications of DCDHF Single Molecule Fluorophores to Impart Water Solubility. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (19), 3471–3474. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.026>.
- (89) Hyun, H.; Wada, H.; Bao, K.; Gravier, J.; Yadav, Y.; Laramie, M.; Henary, M.; Frangioni, J. V.; Choi, H. S. Phosphonated Near-Infrared Fluorophores for Biomedical Imaging of Bone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (40), 10668–10672. <https://doi.org/10.1002/anie.201404930>.
- (90) Rojas-Vázquez, S.; Lozano-Torres, B.; García-Fernández, A.; Galiana, I.; Perez-Villalba, A.; Martí-Rodrigo, P.; Palop, M. J.; Domínguez, M.; Orzáez, M.; Sancenón, F.; Blandez, J. F.; Fariñas, I.; Martínez-Mañez, R. A Renal Clearable Fluorogenic Probe for in Vivo β -Galactosidase Activity Detection during Aging and Senolysis. *Nat Commun* **2024**, *15* (1), 775. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44903-1>.
- (91) Verdia, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Goh, T. Y.; Jacquemin, J.; Blesic, M. A Class of Efficient Short-Chain Fluorinated Catanionic Surfactants. *Green Chem.* **2016**, *18* (5), 1234–1239. <https://doi.org/10.1039/C5GC02790J>.
- (92) Riess, J. G. Highly Fluorinated Amphiphilic Molecules and Self-Assemblies with Biomedical Potential. *Curr Opin Colloid Interface Sci* **2009**, *14* (5), 294–304. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.05.008>.
- (93) Krafft, M. P. Fluorocarbons and Fluorinated Amphiphiles in Drug Delivery and Biomedical Research. *Adv Drug Delivery Rev* **2001**, *47* (2), 209–228. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00107-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00107-7).
- (94) Kaplánek, R.; Paleta, O. Amphiphilic Perfluoroalkylated Sulfones and Sulfonate Betaines. *J Fluorine Chem* **2007**, *128* (7), 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.02.011>.
- (95) Bodduri, V. D. V.; Chirumarry, S.; Lim, J.-M.; Lee, Y.-I.; Jang, K.; Choi, B.-I.; Chung, S.-Y.; Shin, D.-S. Synthesis and Properties of Hemifluorinated Disodium Alkanesulfonates. *J Fluorine Chem* **2014**, *163*, 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.04.003>.
- (96) Pal, R.; Sarkar, T.; Khasnobis, S. Amberlyst-15 in Organic Synthesis. *Arkivoc* **2012**, *2012* (1), 570–609. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.114>.
- (97) Hicks, J. C.; Mullis, B. A.; Jones, C. W. Sulfonic Acid Functionalized SBA-15 Silica as a Methylaluminoxane-Free Cocatalyst/Support for Ethylene Polymerization | Journal of the American Chemical Society. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (27), 8426–8427. <https://doi.org/10.1021/ja0727870>.
- (98) Wilsdorf, M.; Lechnitz, D.; Reissig, H.-U. Trifluoromethanesulfonic Acid Catalyzed Friedel-Crafts Alkylations of 1,2,4-Trimethoxybenzene with Aldehydes or Benzylic Alcohols. *Org. Lett.* **2013**, *15* (10), 2494–2497. <https://doi.org/10.1021/ol400972m>.
- (99) Lapierre, J.; Ahmed, V.; Chen, M.-J.; Ispahany, M.; Guillemette, J. G.; Taylor, S. D. The Difluoromethylene Group as a Replacement for the Labile Oxygen in Steroid Sulfates: A New Approach to Steroid Sulfatase Inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **2004**, *14* (1), 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.089>.
- (100) Kong, X.; Wu, X.; Bouzide, A.; Valade, I.; Migneault, D.; Bellini, F. Preparation of Fluorinated Aminopropylsulfonic Acids and Related Compounds for Treating Amyloid-Related Diseases. WO2006059252A3, August 17, 2006. <https://patents.google.com/patent/WO2006059252A3/en> (accessed 2024-08-15).
- (101) Resnick, P. R. A Short History of Nafion®. **2006**, No. 301–302, 145–147.
- (102) Sawada, H.; Ohashi, A.; Baba, M.; Kawase, T.; Hayakawa, Y. Synthesis and Surfactant Properties of Fluoroalkylated Sulfonic Acid Oligomers as a New Class of Human Immunodeficiency Virus Inhibitors. *J Fluorine Chem* **1996**, *79* (2), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(96\)03476-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(96)03476-8).

- (103) Han, B.; Ding, X.; Zhang, Y.; Gu, X.; Qi, Y.; Liang, S. Mn(OAc)₃-Promoted Sulfonation-Cyclization Cascade via the SO₃⁻ Radical: The Synthesis of Heterocyclic Sulfonates. *Org. Lett.* **2022**, *24* (44), 8255–8260. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03510>.
- (104) Schmitt, S.; Bouteiller, C.; Barré, L.; Perrio, C. Sultone Opening with [18F]Fluoride: An Efficient 18F-Labeling Strategy for PET Imaging. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (41), 11465–11467. <https://doi.org/10.1039/C1CC14435A>.
- (105) Erdmann, H. Die Constitution Der Isomeren Naphtalinderivate. I. Die α - α -Disubstituirten Verbindungen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1888**, *247* (3), 306–366. <https://doi.org/10.1002/jlac.18882470305>.
- (106) Mondal, S. Recent Developments in the Synthesis and Application of Sultones. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (10), 5339–5355. <https://doi.org/10.1021/cr2003294>.
- (107) Xu, H.-W.; Zhao, L.-J.; Liu, H.-F.; Zhao, D.; Luo, J.; Xie, X.-P.; Liu, W.-S.; Zheng, J.-X.; Dai, G.-F.; Liu, H.-M.; Liu, L.-H.; Liang, Y.-B. Synthesis and Anti-BVDV Activity of Novel δ -Sultones in Vitro: Implications for HCV Therapies. *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24* (10), 2388–2391. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.012>.
- (108) Mustafa, A. The Chemistry of Sultones and Sultams. *Chem. Rev.* **1954**, *54* (2), 195–223. <https://doi.org/10.1021/cr60168a001>.
- (109) Willems, J. The Aliphatic Hydroxysulphonic Acids and Their Internal Esters: The Sultones Part II. The Sultones. *Bull Soc Chim Belg* **1955**, *64* (11–12), 747–771. <https://doi.org/10.1002/bscb.19550641111>.
- (110) Roberts, D. W.; Williams, D. L. Sultone Chemistry. *Tetrahedron* **1987**, *43* (6), 1027–1062. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90041-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90041-9).
- (111) Fischer, R. F. Propanesutone. *Ind. Eng. Chem.* **1964**, *56* (3), 41–45. <https://doi.org/10.1021/ie50651a008>.
- (112) Qu, G.; Cheng, J.; Wei, J.; Yu, T.; Ding, W.; Luan, H. Synthesis, Characterization and Surface Properties of Series Sulfobetaine Surfactants. *J Surfact & Detergents* **2011**, *14* (1), 31–35. <https://doi.org/10.1007/s11743-010-1212-9>.
- (113) Arian, F.; Keshavarz, M.; Sanaeishoar, H.; Hasanzadeh, N. Novel Sultone Based Brønsted Acidic Ionic Liquids with Perchlorate Counter-Anion for One-Pot Synthesis of 2H-indazolo[2,1-b]Phthalazine-triones. *J Mol Struct* **2021**, *1229*, 129599. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129599>.
- (114) Zhou, X.; Chen, J.; Zeng, X.; Liu, J.; Istvan, E. M. Efficient C—N Formation for Preparing α -Branched Primary Amines by Recycled Intramolecular Reactions of 1,8-Naphthosultone Using Ammonia as Nitrogen Source. *Chin J Chem Eng* **2014**, *22* (4), 405–410. [https://doi.org/10.1016/S1004-9541\(14\)60037-9](https://doi.org/10.1016/S1004-9541(14)60037-9).
- (115) Hashimoto, S.; Yamashita, T.; Kaneda, M. The Ring-Opening Polymerization of Sultones. VII. Thermodynamic Parameters of 3-Hydroxy-1-Propane Sulfonic Acid Sultone for Ring-Opening Polymerization. *Polym J* **1974**, *6* (3), 238–241. <https://doi.org/10.1295/polymj.6.238>.
- (116) Forero-Saboya, J.; Hosseini-Bab-Anari, E.; Abdelhamid, M. E.; Moth-Poulsen, K.; Johansson, P. Solvent-Free Lithium and Sodium Containing Electrolytes Based on Pseudo-Delocalized Anions. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 632–635. <https://doi.org/10.1039/C8CC07076H>.
- (117) Elham Hosseini-Bab-Anari; Andrea Boschin; Toshihiko Mandai; Masu, H.; Kasper Moth-Poulsen; Johansson, P. Fluorine-Free Salts for Aqueous Lithium-Ion and Sodium-Ion Battery Electrolytes. *RSC Advances* **2016**, *6* (88), 85194–85201. <https://doi.org/10.1039/C6RA19623C>.
- (118) Sun, Z.; Shi, C.; Wang, X.; Fang, Q.; Huang, J. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activities of Sulfonated Chitosan. *Carbohydr Polym* **2017**, *155*, 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.08.069>.
- (119) Daly, H. C.; Sampedro, G.; Bon, C.; Wu, D.; Ismail, G.; Cahill, R. A.; O’Shea, D. F. BF₂-Azadipyromethene NIR-Emissive Fluorophores with Research and Clinical Potential. *Eur J Med Chem* **2017**, *135*, 392–400. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.051>.
- (120) Sagisaka, M.; Saito, T.; Yoshizawa, A.; Rogers, S. E.; Guittard, F.; Hill, C.; Eastoe, J.; Blesic, M. Water-in-CO₂ Microemulsions Stabilized by Fluorinated Cation–Anion Surfactant Pairs. *Langmuir* **2019**, *35* (9), 3445–3454. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b03942>.

- (121) Krishnan, P.; Advani, S. G.; Prasad, A. K. A Functional Monomer to Synthesize Sulfonated Poly(Ether Ether Ketone) with Sulfonic Acid Group in the Pendant Side Chain. *J Appl Polym Sci* **2012**, *123* (6), 3331–3336. <https://doi.org/10.1002/app.34964>.
- (122) Betancort, Juan; Makings, Lew; Wiemann, Torsten; Hoey, Robert J. Phthalocyanine Dye Compounds, Conjugates and Methods of Use Thereof. WO 2022/216978 A1, October 13, 2022. https://scifinder-n-cas-org.ezproxy.normandie-univ.fr/patent-viewer?docuri=IQIDTb9paT7qiC_PgRia8TJBRfAAGK7WLY0_KKBQm84&markedFullTextKey=OgG_6nhI3SNwIAIyYszpbNoDOjs_coqEy-dILX8TMjc.pdf&fullTextKey=sIXhCXkAnJtTSKZ9sAucMMba0JkzH0L2RwhUhu5An3Y.pdf (accessed 2024-11-04).
- (123) Zhiyuan Zhang.; Wenhui Li.; Hanying Ruan.; Yang Liu.; Fengfeng Mao.; Ying Li.; Zhongmin Zhou. NTCP Inhibitors. WO 2019/196953 A1, April 14, 2019. https://scifinder-n-cas-org.ezproxy.normandie-univ.fr/pdf/v1/AUTH_5060d187888f42fe97a1589aed05c6d6/full-patentpak-marked-6/J4VF2m1Deluyi3GxRZ7vAU9p1S1T_ehgSvVQfVT7x-k.pdf?temp_url_sig=3b28beff905b609d4d6f18054a28f2b8d8c522fa&temp_url_expires=1730741107&inline (accessed 2024-11-04).
- (124) Ryu, T.; Ahmed, F.; Sutradhar, S. C.; Lopa, N. S.; Yang, H.; Yoon, S.; Lee, S.; Choi, I.; Kim, W. Synthesis and Characterization of Block Copolymer and Comparative Study with Random Copolymer via Superacid-Catalyzed Reaction. *Int J Hydrogen Energy* **2018**, *43* (26), 11862–11871. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.04.079>.
- (125) King, J. F.; Khemani, K. C. The Mechanism of Hydrolysis of 2-Hydroxyethanesulfonyl Chloride: The Intermediacy of 1,2-Oxathietane 2,2-Dioxide (β -Sultone). *Can. J. Chem.* **1989**, *67* (12), 2162–2172. <https://doi.org/10.1139/v89-336>.
- (126) *Tuning the Cloud-Point and Flocculation Temperature of Poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate)-Based Nanoparticles via a Postpolymerization Betainization Approach | ACS Polymers Au.* <https://pubs-acscs-org.ezproxy.normandie-univ.fr/doi/10.1021/acspolymersau.1c00010> (accessed 2024-11-04).
- (127) Candito D.; Childers, M.; Duane, D.; Fischer, C.; Fradera, X.; Jewell, J.; Kawamura, S.; Liu, P.; Yeung, C.; Zheng, X. M.; Logan, K. M.; Otte, R.; Huang, C.; Schneider, S. Substituted Benzothiophene Derivatives and Methods of Use Thereof. WO 2023/121939 A1, June 29, 2023. https://scifinder-n-cas-org.ezproxy.normandie-univ.fr/pdf/v1/AUTH_5060d187888f42fe97a1589aed05c6d6/full-patentpak-marked-0/e_Bf1cHQI-qY_DzH_KhGX4gMMQWFFUj04LJgDZC1TLE.pdf?temp_url_sig=e0b768397c5db62195d1f570c9e3f71e0bb1a6fd&temp_url_expires=1730743174&inline.
- (128) Enders, D.; Iffland, D. Asymmetric Synthesis of α -Phenyl- γ -Hetero-Substituted Isopropyl Sulfonates via Diastereoselective Ring-Opening of γ -Sultones. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1837–1840. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983719>.
- (129) Priem, T.; Bouteiller, C.; Camporese, D.; Romieu, A.; Renard, P.-Y. Synthesis and Reactivity of a Bis-Sultone Cross-Linker for Peptide Conjugation and [18F]-Radiolabelling via Unusual “Double Click” Approach. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (5), 1068–1078. <https://doi.org/10.1039/C1OB06600E>.
- (130) Niedermaier, I.; Kolbeck, C.; Taccardi, N.; Schulz, P. S.; Li, J.; Drewello, T.; Wasserscheid, P.; Steinrück, H.-P.; Maier, F. Organic Reactions in Ionic Liquids Studied by in Situ XPS. *ChemPhysChem* **2012**, *13* (7), 1725–1735. <https://doi.org/10.1002/cphc.201100965>.
- (131) Lafargue, A.-E.; Perrio, C. Compounds Useful as Hypoxia Imaging Agents. FR3068695B1, August 16, 2019. <https://patents.google.com/patent/FR3068695B1/en> (accessed 2024-08-12).
- (132) Wasserscheid, Peter; Paape, N.; Boesmann, A.; Schulz, P. Preparation of Ionic Liquids and Their Application. WO2009152902, December 23, 2009. <https://scifinder-n-cas-org.ezproxy.normandie-univ.fr/searchDetail/reference/671627b502fd3c4647d979dc/referenceDetails> (accessed 2024-10-21).
- (133) Priem, T.; Bouteiller, C.; Camporese, D.; Brune, X.; Hardouin, J.; Romieu, A.; Renard, P.-Y. A Novel Sulfonated Prosthetic Group for [18F]-Radiolabelling and Imparting Water Solubility of

- Biomolecules and Cyanine Fluorophores. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11* (3), 469–479. <https://doi.org/10.1039/C2OB26659H>.
- (134) Bordwell, F. G.; Peterson, M. L. Sulfonation of Olefins. IX. Sulfonation of 1,1-Diphenylethene. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (8), 2000–2002. <https://doi.org/10.1021/ja01517a053>.
- (135) Durst, T.; Tin, K.-C. A New Route to 5- and 6-Membered Ring Sultones. *Can. J. Chem.* **1970**, *48* (5), 845–851. <https://doi.org/10.1139/v70-135>.
- (136) Durst, T.; Manoir, J. D. Metallation of 5- and 6-Membered Ring Sultones. *Can. J. Chem.* **1969**, *47* (7), 1230–1233. <https://doi.org/10.1139/v69-199>.
- (137) Chang, C.-C.; Letteri, R.; Hayward, R. C.; Emrick, T. Functional Sulfobetaine Polymers: Synthesis and Salt-Responsive Stabilization of Oil-in-Water Droplets. *Macromolecules* **2015**, *48* (21), 7843–7850. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01861>.
- (138) Lafargue, A.-E. Synthèse et réactivité de sultones pour le développement de radiopharmaceutiques destinés à l'imagerie par tomographie par émission de positons, Normandie Université, 2016.
- (139) Smith, M. B.; Wolinsky, J. Lithium Aluminum Hydride-Aluminum Hydride Reduction of Sultones. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (1), 101–106. <https://doi.org/10.1021/jo00314a022>.
- (140) Margelefsky, E. L.; Zeidan, R. K.; Dufaud, V.; Davis, M. E. Organized Surface Functional Groups: Cooperative Catalysis via Thiol/Sulfonic Acid Pairing. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13691–13697. <https://doi.org/10.1021/ja074761e>.
- (141) Chu, Y.-H.; Chen, P.-H.; Huang, H.-H. Exploiting α -Benzylated 1,4-Butanesultones to Expedite the Discovery of Small-Molecule, LCST-Type Sulfobetaine Zwitterionic Materials. *Mater. Adv.* **2023**, *4* (7), 1740–1745. <https://doi.org/10.1039/D2MA01063A>.
- (142) Maingueneau, C. Valorisation des sultones et boratranes comme plateformes de radiomarquage au fluor-18 : application au développement de radiotraceurs pour l'imagerie de l'hypoxie par Tomographie par Emission de Positons. phdthesis, Normandie Université, 2019. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03006551> (accessed 2021-12-10).
- (143) Rosati, M.; Acocella, A.; Pizzi, A.; Turtu, G.; Neri, G.; Demitri, N.; Raffaini, G.; Donnio, B.; Zerbetto, F.; Bombelli, F. B.; Metrangolo, P. Janus-Type Dendrimers Based on Highly Branched Fluorinated Chains with Tunable Self-Assembly and ^{19}F Nuclear Magnetic Resonance Properties. *Macromolecules* **2022**, *55* (7), 2486–2496. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00129>.
- (144) Brard, M.; Lainé, C.; Réthoré, G.; Laurent, I.; Neveu, C.; Lemiègre, L.; Benvegna, T. Synthesis of Archaeal Bipolar Lipid Analogues: A Way to Versatile Drug/Gene Delivery Systems. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (22), 8267–8279. <https://doi.org/10.1021/jo071181r>.
- (145) Yue, X.; Taraban, M. B.; Hyland, L. L.; Yu, Y. B. Avoiding Steric Congestion in Dendrimer Growth through Proportionate Branching: A Twist on Da Vinci's Rule of Tree Branching. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (20), 8879–8887. <https://doi.org/10.1021/jo301718y>.
- (146) Marie, N.; Ma, J.-A.; Cahard, D. Amphiphilic Polyfluorinated Amino Ethers from Cyclic Sulfamidates. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (24), 16665–16675. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02337>.
- (147) Coenen, H. H. Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions. In *PET Chemistry*; Schubiger, P. A., Lehmann, L., Friebe, M., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 15–50.
- (148) Ishikawa, N.; Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Mochida, Y.; Tatsuno, T. ENHANCED EFFECT OF SPRAY-DRIED POTASSIUM FLUORIDE ON FLUORINATION. *Chem Lett* **1981**, *10* (6), 761–764. <https://doi.org/10.1246/cl.1981.761>.
- (149) Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Chi, D. Y. Facile Nucleophilic Fluorination by Synergistic Effect between Polymer-Supported Ionic Liquid Catalyst and Tert-Alcohol Reaction Media System. *Tetrahedron* **2008**, *64* (19), 4209–4214. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.094>.
- (150) Mizuta, S.; Kitamura, K.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, T.; Ishikawa, T. Silver-Promoted Fluorination Reactions of α -Bromoamides. *Chemistry A European Journal* **2021**, *27* (19), 5930–5935. <https://doi.org/10.1002/chem.202004769>.
- (151) Sudhindra N. Misra; P. K. Ghosh; Mahendrasinh S. Gohil; Ashok D. Jethva; G. Ramachandraiah. Versatility of KF as Selective Fluorination of Organic Compounds for Halogen Exchange

- Reactions. *Main Group Met Chem* **2003**, *26* (1), 13–26. <https://doi.org/10.1515/MGMC.2003.26.1.13>.
- (152) Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G. Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *J Nucl Med* **1986**, *27* (2), 235–238.
- (153) Sun, H.; DiMagno, S. G. Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (7), 2050–2051. <https://doi.org/10.1021/ja0440497>.
- (154) Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H. Tetrabutylammonium Tetra(Tert-Butyl Alcohol)-Coordinated Fluoride as a Facile Fluoride Source. *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, *47* (44), 8404–8406. <https://doi.org/10.1002/anie.200803150>.
- (155) Haufe, G. Et₃N·3HF Complex Fluorination for Preparing Alkyl Fluorides. In *Fluorination*; Hu, J., Umemoto, T., Eds.; Synthetic Organofluorine Chemistry; Springer: Singapore, 2019; pp 1–44. https://doi.org/10.1007/978-981-10-1855-8_26-1.
- (156) Trojan, M.; Kučňirová, K.; Bouzková, Š.; Cvačka, J.; Čejka, J.; Tavčar, G.; Rybáčková, M.; Kvičala, J. Quaternary Ammonium Fluorides and Difluorosilicates as Nucleophilic Fluorination Reagents. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22* (5), 1047–1056. <https://doi.org/10.1039/D3OB01875J>.
- (157) Kim, D. W.; Ahn, D.-S.; Oh, Y.-H.; Lee, S.; Kil, H. S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Ryu, J. S.; Moon, D. H.; Chi, D. Y. A New Class of SN₂ Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (50), 16394–16397. <https://doi.org/10.1021/ja0646895>.
- (158) Wang, F. Olah's Reagent Fluorination for Preparing Alkyl Fluorides. In *Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry*; Hu, J., Umemoto, T., Eds.; Springer Singapore: Singapore, 2018; pp 1–12. https://doi.org/10.1007/978-981-10-1855-8_36-1.
- (159) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. Synthetic Methods and Reactions. 63. Pyridinium Poly(Hydrogen Fluoride) (30% Pyridine-70% Hydrogen Fluoride): A Convenient Reagent for Organic Fluorination Reactions. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (22), 3872–3881. <https://doi.org/10.1021/jo01336a027>.
- (160) Middleton, W. J. New Fluorinating Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (5), 574–578. <https://doi.org/10.1021/jo00893a007>.
- (161) Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G. PyFluor: A Low-Cost, Stable, and Selective Deoxyfluorination Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (30), 9571–9574. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b06307>.
- (162) Maingueneau, C.; Lafargue, A.-E.; Guillouet, S.; Fillesoye, F.; Cao Pham, T. T.; Jordan, B. F.; Perrio, C. ¹⁸F-Fluorination of Nitroimidazolyl-Containing Sultone: A Direct Access to a Highly Hydrophilic Radiotracer for High-Performance Positron Emission Tomography Imaging of Hypoxia. *JACS Au* **2024**, *4* (8), 3248–3257. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00546>.
- (163) Decato, S.; Bemis, T.; Madsen, E.; Mecozzi, S. Synthesis and Characterization of Perfluoro-Tert-Butyl Semifluorinated Amphiphilic Polymers and Their Potential Application in Hydrophobic Drug Delivery. *Polym. Chem.* **2014**, *5* (22), 6461–6471. <https://doi.org/10.1039/C4PY00882K>.

Annexes

Annexe 1 : Communication et formations effectuées

Communication orale :

- JEDNC, Caen, 27 Juin 2024: « Ring-opening of sultones by per- and polyfluorinated nucleophiles »

Formations effectuées :

- Module « Communication et savoir-être » : Anglais (30 h) et Intégrité scientifique (4 h)
- Module « Méthodologies et outils de la thèse » : Mener sa thèse comme un projet (12 h) et Évaluation de la recherche : Initiation à la bibliométrie (3 h)
- Module « Parcours Développement Durable et Responsabilité Sociétale » : Stéréotypes de genre et mécanique sexiste (6 h)
- Module « Recherche et Enseignement supérieur » : INSPE - M1 : Pédagogies pour apprendre dans l'enseignement supérieur (12 h), INSPE - M2 : Construire, conduire et évaluer un CM et un TD (12 h), Structure et fonctionnement de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (3 h), : INSPE - M3 : Voix, corps et communication professionnelle (6 h), INSPE - M4 : Conception de syllabus de formation (6 h), INSPE - M5 : Ingénierie pédagogique ou comment accompagner mes étudiants vers la réussite ?
- Formation spécifique à l'ED : La biocatalyse, un outil puissant en chimie organique (4 h)
- Autres : Scifinder (1 h), Radioprotection (3 h)

Vulgarisation scientifique :

- Fête de la science (15 et 16/10/24)
- Fêno (20 au 22/10/22)
- MT180sec (2023)
- Atelier de vulgarisation réflexive (23/11/24)

Missions d'enseignement :

- Outils numériques pour les sciences expérimentales, L2 Chimie, 27 h
- Chimie 1- Cours/TD de chimie organique, L1 BST, 15 h
- Chimie 2- TD de thermochimie, L1-SVIE, 16 h

Annexe 2 : Curriculum Vitae

ALICE FORTIN

DOCTORANTE EN CHIMIE ORGANIQUE

PROFIL PERSONNEL

Spécialisée synthèse multi-étapes, je suis particulièrement intéressée par la synthèse de molécules destinées à l'imagerie médicale. Mon objectif est de poursuivre dans cette voie en recherche, tout en développant une activité d'enseignement.

COMMUNICATION ORALE

JEDNC, Caen, 27 Juin 2024 : « Ring-opening of sultones by per- and polyfluorinated nucleophiles »

DOMAINES D'EXPERTISE

CHIMIE :

Analytique (GC, LC, CCM, RMN...), chimie organique (stratégie de synthèse asymétrique, composés polyfluorés, ...)

MÉDIATION SCIENTIFIQUE :

Atelier de vulgarisation réflexive
Fête de la science
Fêno

INFORMATIQUE :

Microsoft Office, gaussian, Matlab & XCas, labSolution, Chemdraw...

LANGUES ÉTRANGÈRES :

Anglais (TOEIC: 830 pts Mars 2021)
Allemand (Niveau intermédiaire)

COORDONNÉES

Adresse : Appt 535, 1172 Bd de la paix
14200 Hérouville St Clair
E-mail : fortinalice85@gmail.com
Téléphone : 06.73.33.02.70

EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES

OUVERTURE DE SULTONES PAR L'ION FLUORURE OU DES RÉACTIFS POLYFLUORÉS POUR LE DÉVELOPPEMENT D'AGENTS D'IMAGERIE TEP ET IRM

RadioPett- UAR 3408-Cyceron | Caen | 2021 - Aujourd'hui

- Ouverture de sultones par des nucléophiles oxygénés et azotés poly/perfluorés
- Synthèse et ouverture de sultones polyfluorées par des ions fluorures (fluor-18 et fluor-19)

VACATAIRE

Université de Caen Normandie | Caen | 2022

- Cours/TD chimie organique aux L1 biologie
- TD thermochimie aux L1 biologie
- TD outils numériques pour la chimie aux L2 chimie

INTERVENANTE PÉDAGOGIQUE

Complétude | Strasbourg | Octobre 2020 - Mai 2021

- Exercices et rappels de cours de chimie de la première à la classe préparatoire
- Soutien scolaire multi-matières du collège à la première

PROJET R&D

Polypeptide | Strasbourg | Mai 2020 - Octobre 2020

- Élaboration d'une voie de synthèse verte d'un peptide cosmétique en phase solide
- Évaluation du gap entre la synthèse classique et l'approche en chimie verte

PARCOURS UNIVERSITAIRE

DIPLÔME D'INGÉNIEUR EN CHIMIE ORGANIQUE

SIGMA-Clermont/ Clermont-Ferrand | 2020

- Chimie organique à visée thérapeutique
- Gestion de projet

MASTER 2: CHIMIE ALTERNATIVE CONCEPTS INNOVANTS ET NOUVELLES PRATIQUES EN CHIMIE FINE

UCA/Clermont-Ferrand | 2020

- Chimie verte
- Chimie click

Ouverture de sultones par l'ion fluorure ou des réactifs polyfluorés pour le développement d'agents d'imagerie TEP et IRM

Résumé

Les travaux de cette thèse ont porté sur l'ouverture de sultones dans le cadre du développement de nouveaux agents de contraste polyfluorés amphiphiles pour l'Imagerie par Résonance Magnétique du fluor-19 (IRM du ^{19}F). Dans une première partie, l'ouverture de sultones substituées par des nucléophiles oxygénés et azotés polyfluorés a été étudiée afin d'optimiser des conditions de synthèse d'agents de contraste dédiés à l'IRM du ^{19}F . Dans une seconde partie, deux sultones polyfluorées ont été ouvertes par des ions ^{18}F fluorures, permettant d'obtenir des fluorosulfonates polyfluorés, conçus pour l'imagerie bimodale en IRM du ^{19}F et Tomographie par Émission de Positons au fluor-18 (TEP).

Mots clés : Fluor-19, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), agent de contraste, sulfonate polyfluoré, composé amphiphile, sultone, bimodalité, Tomographie par Émission de Positons (TEP), fluor-18, imagerie moléculaire.

Abstract

This work focuses on the ring-opening of sultones in the development of new amphiphilic polyfluorinated contrast agents for fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging (^{19}F MRI). In the first part, the ring-opening of substituted sultones by oxygen and nitrogen polyfluorinated nucleophiles was studied to optimize synthesis conditions for contrast agents dedicated to ^{19}F MRI. In the second part, two polyfluorinated sultones were opened by ^{18}F fluoride ions, resulting in polyfluorinated fluorosulfonates designed for bimodal imaging with ^{19}F MRI and fluorine-18 Positron Emission Tomography (PET).

Keywords: Fluorine-19, Magnetic Resonance Imaging (MRI), contrast agent, polyfluorinated sulfonate, amphiphilic compound, sultone, bimodality, Positron Emission Tomography (PET), fluorine-18, molecular imaging.