



UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. SCIENCES ET TECHNIQUES

THESE
Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Bourgogne
Discipline : Chimie organique

Sous la direction de : Pr Sylvain Jugé et Dr. Raluca Malacea

Soutenue le 18 décembre 2017 devant le jury composé de :

Université de Nîmes	Rapporteur
Institut Lavoisier de Versailles	Rapporteur
Laboratoire Cyclopharma	Examineur
Université de Bourgogne	Examineur
Université de Bourgogne	
Université de Bourgogne	

Hemisynthèse stéréosélective d'acides aminés hétérosubstitués sur la chaîne latérale. Applications au radio-fluoromarquage pour l'imagerie de peptides.

Ce travail de thèse, qui a été mise au
point de nouvelles méthodes de aminés hétérosubstitués sur la chaîne latérale par des
groupements phosphorés ou silylés, ainsi que sur leurs applications. Dans une première partie, la est réalisée sans racémisation par réaction de Wittig
entre un sel de phosphonium, L-aspartique, avec un aldéhyde aromatique porteur du
groupement silylé. Ces acides aminés ont été utilisés en synthèse peptidique pour donner des di- et
tripeptides silylés par réaction avec des dérivés alanine et de phénylalanine. Il a été montré que les
acides aminés et peptides silylés pouvaient être fluorés par réaction avec des fluorures, et que dans le cas
de dérivés di-*t*-butylsilylés, les composés fluorés obtenus très grande stabilité à pH
phys K de la fluoration des peptides di-*t*-butylsilylés par K^{18}
dérivés radiomarqués avec des rendements radiochimiques et des activités molaires atteignant
respectivement 39% et 410 GBq.mmol⁻¹. Dans la seconde partie,
hétérosubstitués ou fonctionnalisés sur la chaîne latérale, a été mise au point. Le principe de cette
synthèse repose sur une cycloaddition [3+2]
un alcyne disubstitué. Alors que la réaction par catalyse avec un sel de cuivre ou un complexe de
ruthénium ne conduit pas aux produits recherchés, la cycloaddition a été mise au point sous microondes
en utilisant le glycérol comme solvant. Dans ces conditions, 13 nouveaux acides aminés porteurs d
noyau triazole en position , et des substituants silylés, phosphorés, amines, amides
sans racémisation et ce avec des rendements atteignant 89%. Les méthodologies mises au point dans ce
travail de thèse offrent de nouvelles voies pour la synthèse de dérivés acides aminés silylés ou phosphorés
utiles pour la chimie de coordination, la catalyse asymétrique et pour le radiomarquage par les ions
fluorure ¹⁸F⁻.

Mots clés : Phosphoniums, acides aminés, silanes ; [¹⁸F]-radiofluorination, triazoles.

Stereoselective hemisynthesis of lateral chain heterosubstituted aminoacids. Applications on radiofluorolabeling for peptide imaging.

This thesis work, which was carried out at the Institute of Molecular Chemistry of the University of Burgundy and in collaboration with the Institute of Cognitive and Integrative Neurosciences of Aquitaine, focuses on the development of new methods for the synthesis of side chain heterosubstituted amino acids including phosphine containing or silyl groups, as well as on their applications. In a first part, the synthesis of side chain silylated amino acids is achieved without racemization using a key Wittig reaction between a phosphonium salt, derived from L-aspartic acid, and an aromatic aldehyde bearing the silyl group. These aminoacids have been used in peptide synthesis to give silylated di- and tripeptides by reaction with alanine and phenylalanine derivatives. It has been shown that the silylated aminoacids and peptides can be fluorinated by reaction with fluorides, and that in the case of di-*t*-butylsilyl derivatives, the fluorinated compounds obtained are found to be very stable at physiological pH. The study of the fluorination of di-*t*-butylsilyl peptides by $K^{18}F$ / K222 allowed to obtain radiolabelled derivatives with radiochemical yields and molar activities reaching 39% and 410 GBq.μmol⁻¹, respectively. In the second part, the synthesis of aminoacids and peptides heterosubstituted or functionalized on the side chain, was developed. The principle of this synthesis is based on a [3 + 2] cycloaddition between an aminoacid bearing an azido group with disubstituted alkyne. While the reaction catalyzed using a copper salt or a ruthenium complex does not lead to the desired products, the cycloaddition was developed under microwave irradiation using glycerol as a solvent. Under these conditions, 13 new amino acids carrying a triazole ring at the position, and bearing silyles, phosphines, amines, amides.. substituents were prepared without racemization and with yields up to 89%. The methodologies developed in this thesis offer new efficient ways for the synthesis of silyl or phosphorus amino acid derivatives, useful for coordination chemistry, asymmetric catalysis and radiolabeling by the fluoride ion ¹⁸F⁻.

Key words: Phosphoniums, aminoacids, silanes, [¹⁸F]-radiofluorination, triazoles