

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

UE48 – Synthèse chimique de molécules radiomarquées

Année 2023-2024

Plan de cours:

- 1. Introduction**
- 2. Radioéléments organiques**
- 3. Radioéléments métalliques**

Introduction: critères de choix d'un radioélément

Critère n°1: rôle thérapeutique ou diagnostique



Thérapeutique

=> Radiothérapie ie destruction des cellules cancéreuses

=> Caractère ionisant fort

=> *Emission β^-*



Diagnostique (*in vivo*)

=> Détection à faible dose, demi-vie courte, pas de destruction des cellules

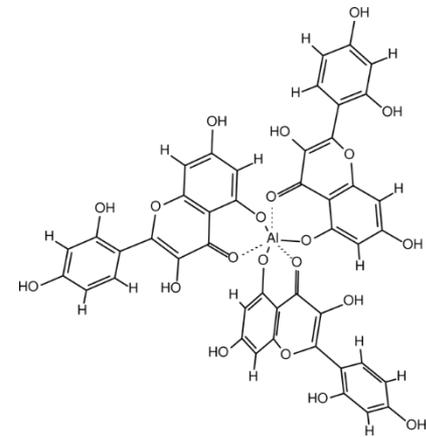
=> Caractère peu ionisant

=> *Emissions β^+ et γ*



Introduction: critères de choix d'un radioélément

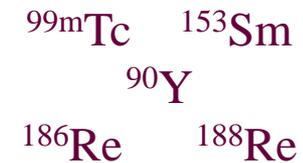
Critère n°2: selon ses caractéristiques chimiques



Complexes métalliques:

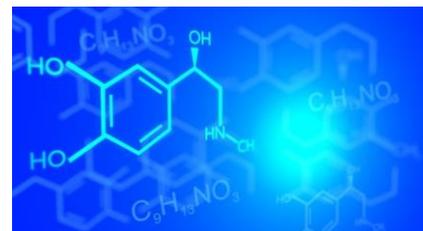
Métal = radioélément = détection du signal

Ligand = responsable du tropisme vers la cible biologique



Radioéléments organiques:

Molécule = à la fois responsable du tropisme vers la cible biologique et de la détection du signal



Radioéléments Organiques: Présentation (1/2)

Carbone et Hydrogène:

^{11}C

β^+ (0,96 MeV)

1/2 vie: 20,4 min.

Diagnostic *in vivo*

^{14}C

β^- (157 keV)

1/2 vie: 5730 ans

Datation

^3H (tritium)

β^- (18,6 keV)

1/2 vie: 12,3 ans

Diagnostic *in vitro*

Radioéléments Organiques: Présentation (2/2)

Halogénés:

^{18}F

β^+ (635 keV)
1/2 vie: 110 min.
Diagnostic *in vivo*

^{123}I

γ (160 keV)
1/2 vie: 13,2 h
Diagnostic *in vivo*

^{131}I

β^- (364 keV) et
 γ (606 keV)
1/2 vie: 8,02 jours
Thérapeutique

^{125}I

γ (35 keV) et X
1/2 vie: 59,4 jours

Radioéléments Organiques: Facteurs importants en radiosynthèse



Coût du radioélément
(rendement max,
limitation des déchets)

$K^{12}CN$ 1 g = 1 €
 $K^{14}CN$ 1 mg = 473 €



Durée de la synthèse
(décroissance radioactive)

5 minutes = -20%
de rayonnement
pour le ^{11}C



Risque (type de
radioactivité)

Radioéléments Organiques: Facteurs importants en radiosynthèse



Coût du radioélément
(rendement max,
limitation des déchets)



Durée de la synthèse
(décroissance radioactive)



Risque (type de
radioactivité)

*Introduire le
radioélément
lors de la
dernière étape
de la synthèse
(si possible) et
optimiser les
conditions de
réaction*

Radioéléments Organiques: Etapes de fabrication



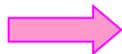
Cyclotron



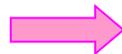
Automate de
Synthèse



Contrôle
Qualité



Libération
du lot



Examen

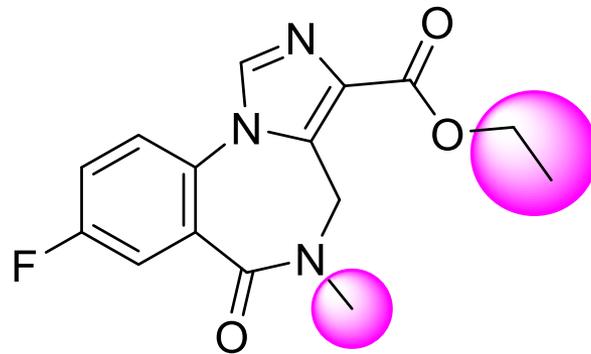
**$T < 2-4$ périodes
(selon le
radioélément)**

Radioéléments Organiques: Chimie du ^{11}C (et du ^{14}C)

Radioélément β^+ le plus utilisé malgré $1/2$ vie courte (20.4 min)

Avantages:

- Toute molécule organique possède des C ! => Introduction du marquage sur une position accessible (en périphérie de la molécule), chaîne courte de préférence, fonction stable *in vivo*



Flumazényl

Radioéléments Organiques: Chimie du ^{11}C (et du ^{14}C)

Radioélément β^+ le plus utilisé malgré 1/2 vie courte (20.4 min)

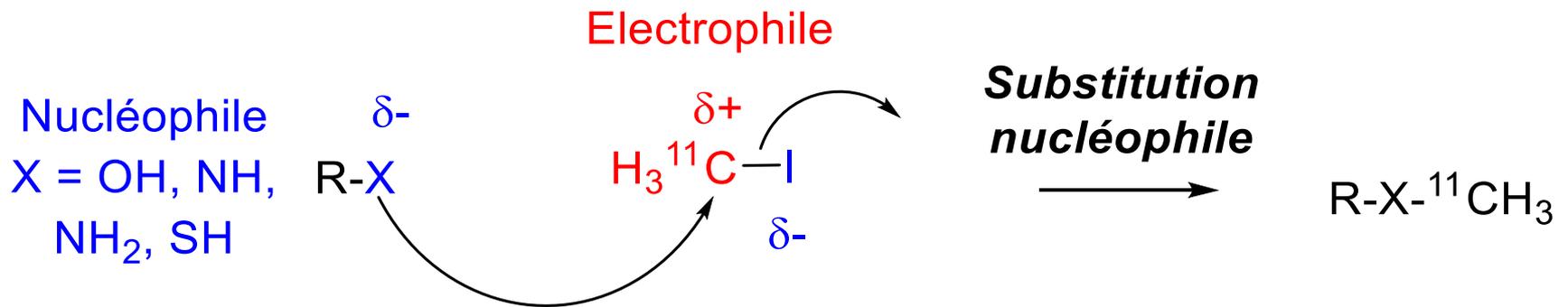
Avantages:

- Toute molécule organique possède des C ! => Introduction du marquage sur une position accessible (en périphérie de la molécule), chaîne courte de préférence, fonction stable *in vivo*
- Pas de modification de l'activité biologique entre la molécule sous sa forme froide et sous sa forme marquée
- Chimie simple et variée à partir de nombreux réactifs de marquage:

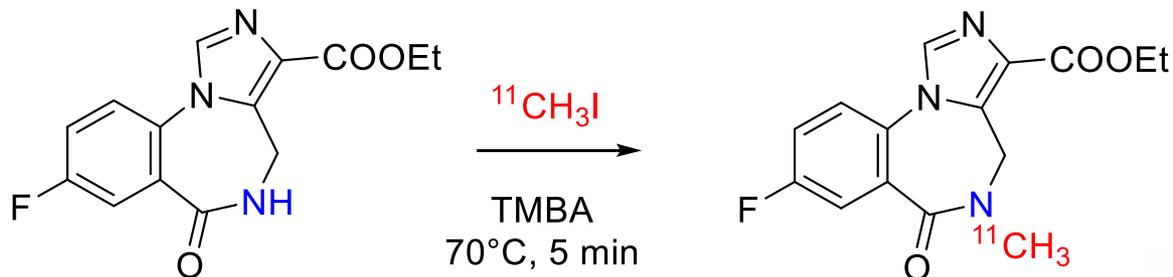


Radioéléments Organiques: Chimie du ^{11}C - Exemples

Marquage à partir de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ou de $^{11}\text{CH}_3\text{Br}$

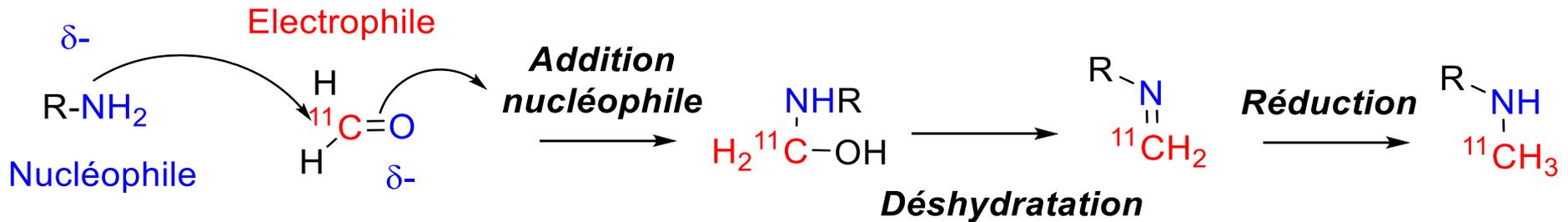


Synthèse du flumazényl, antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines => Etude de la perte neuronale)

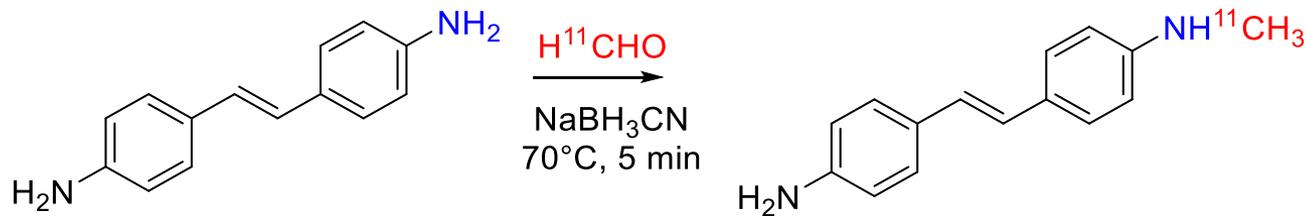


Radioéléments Organiques: Chimie du ^{11}C - Exemples

Marquage à partir de H^{11}CHO

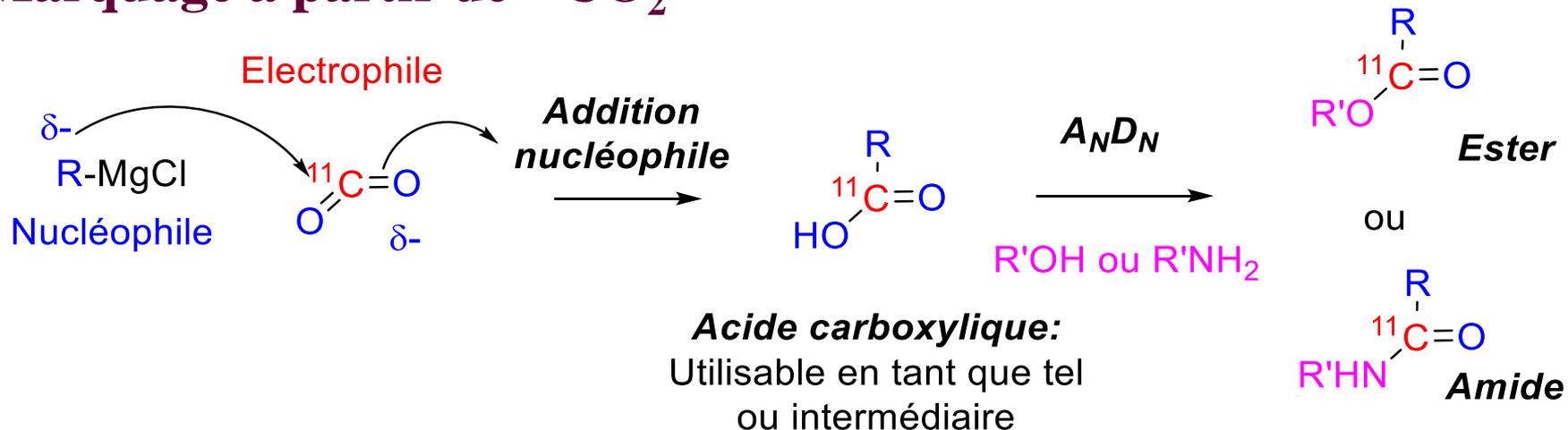


Synthèse de ^{11}C MeDAS, utilisé pour l'imagerie de la myéline

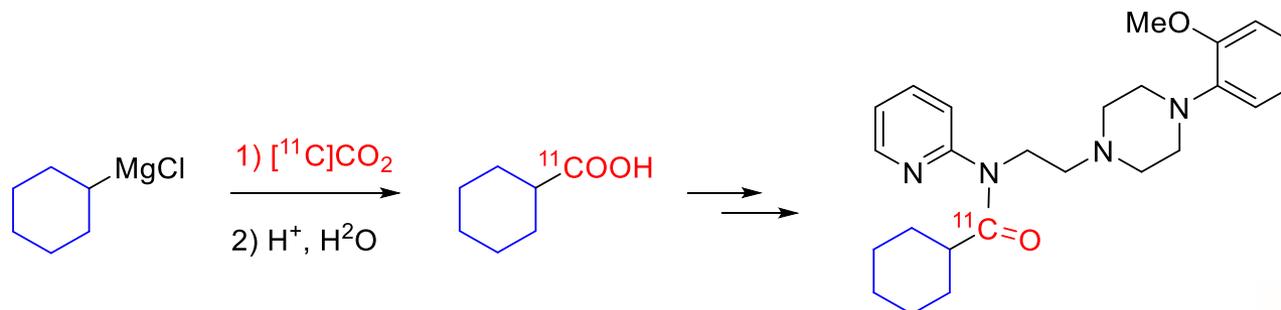


Radioéléments Organiques: Chimie du ^{11}C - Exemples

Marquage à partir de $^{11}\text{CO}_2$



Synthèse de WAY-100635, ligand des récepteurs 5HT1A



Radioéléments Organiques: Chimie du ^3H

Radioélément β^- largement utilisé comme traceur dans test *in vitro*

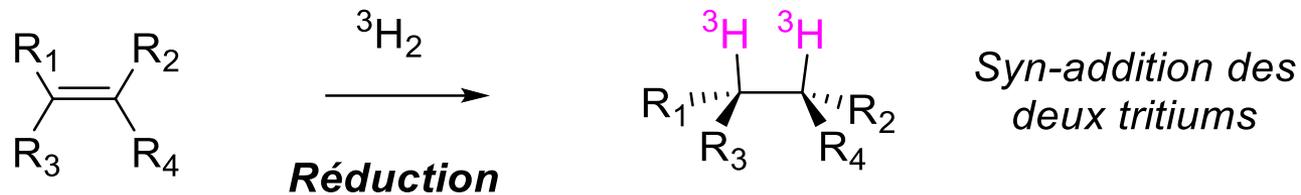
Avantages:

- Toute molécule organique possède des H ! => Introduction du marquage sur une position accessible (issue d'une fonction réactive),
- Peu de modification de l'activité biologique entre la molécule sous sa forme froide et sous sa forme marquée (ici différence de taille non négligeable entre forme froide et radioactive)
- $1/2$ vie longue (12,3 ans) donc stockage possible
- Chimie simple basée sur 3 réactifs de marquage:

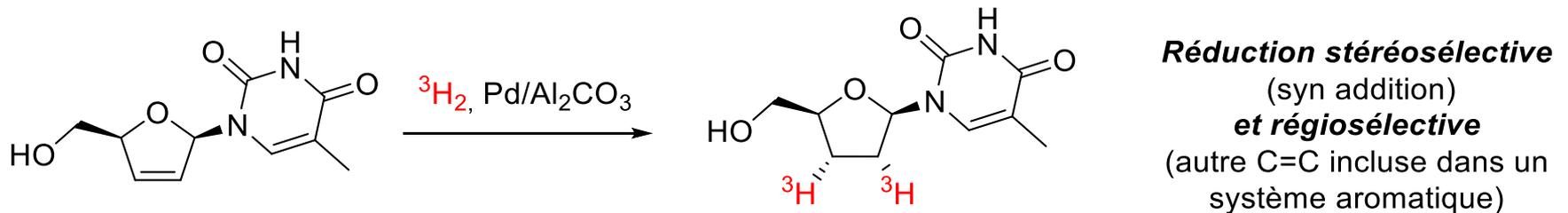


Radioéléments Organiques: Chimie du ^3H - Exemples

Marquage à partir de $^3\text{H}_2$: réduction de liaisons alcènes

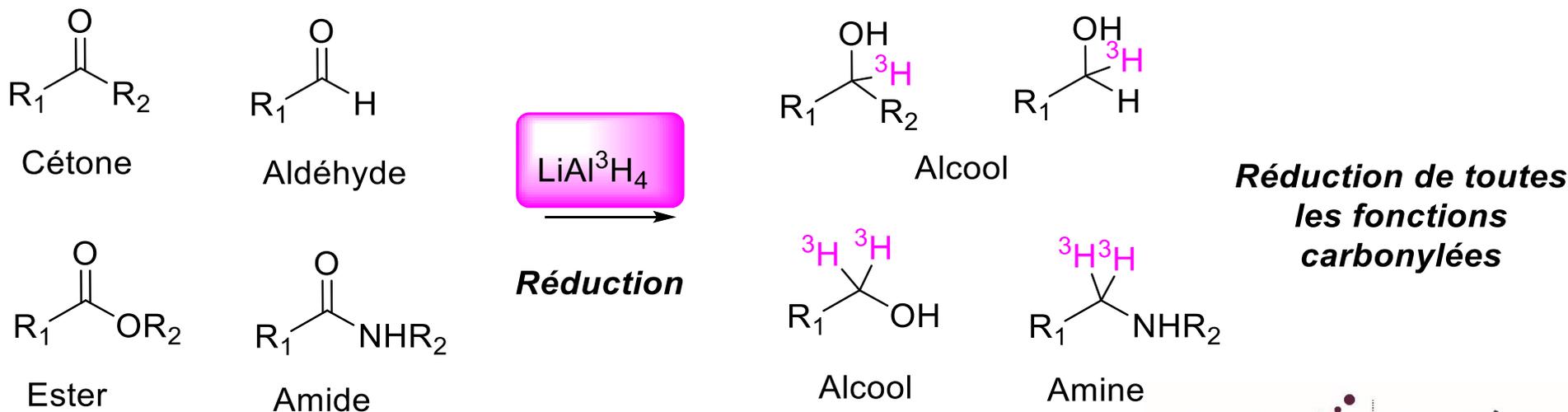
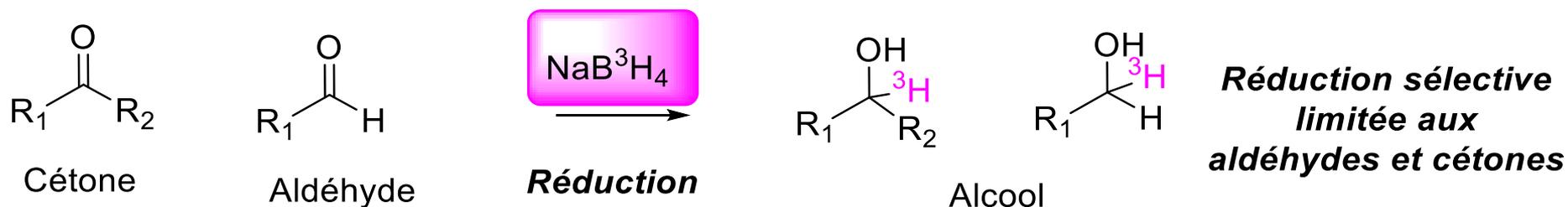


Synthèse de la 3'-déoxythymidine, utilisé dans la recherche d'anticancéreux ou d'antiviraux



Radioéléments Organiques: Chimie du ^3H - Exemples

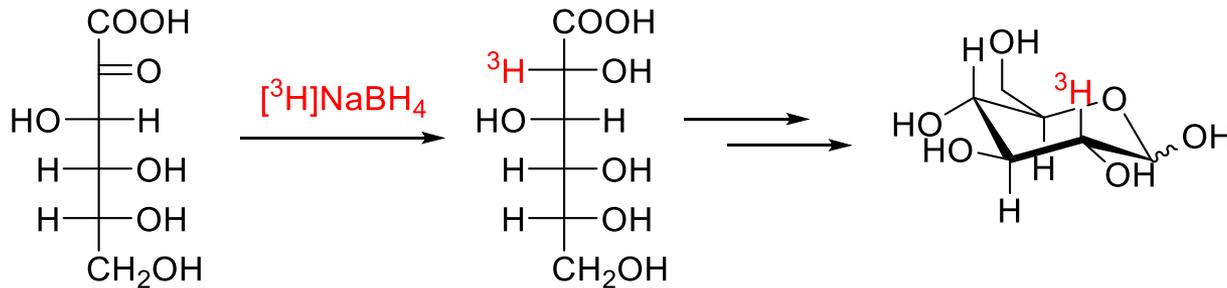
Marquage à partir de NaB^3H_4 ou LiAl^3H_4 : réduction de liaisons carbonyles ($\text{C}=\text{O}$)



Radioéléments Organiques: Chimie du ^3H - Exemples

Marquage à partir de NaB^3H_4 ou LiAl^3H_4 : réduction de liaisons carbonyles ($\text{C}=\text{O}$)

Synthèse du *D*-glucose tritié

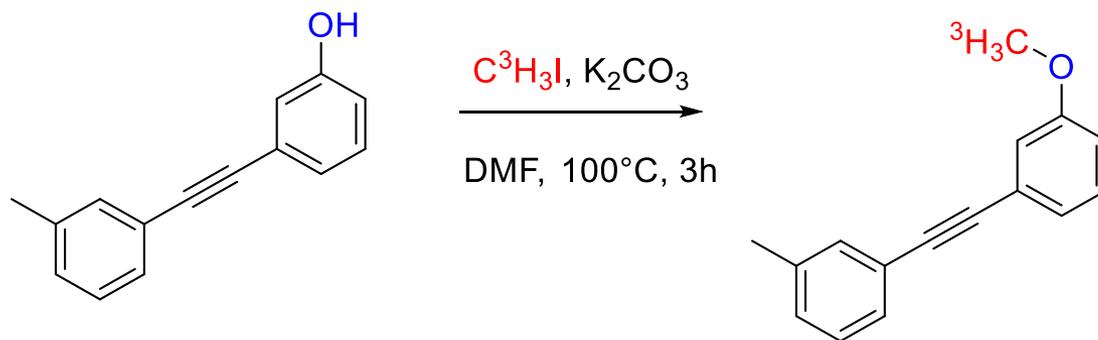


Réduction sélective de la cétone
versus l'acide carboxylique

Radioéléments Organiques: Chimie du ^3H - Exemples

Marquage à partir de $\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$: déjà vu précédemment (chimie du ^{11}C / Substitution nucléophile)

Synthèse du MPEP, radioligand sélectif des récepteurs mGluR5



***Introduction de 3 radioéléments
=> augmentation de la sensibilité***

Radioéléments Organiques: Chimie des halogènes

Radiohalogène: soit iode soit fluor

La *première problématique* est qu'il faut

- soit avoir un ligand connu possédant un atome de fluor (ou d'iode) pour ensuite réaliser sa synthèse en version radiomarquée
- soit modifier un ligand dépourvu d'halogène en introduisant un fluor (ou un iode) avec comme conséquence de modifier les propriétés biologiques

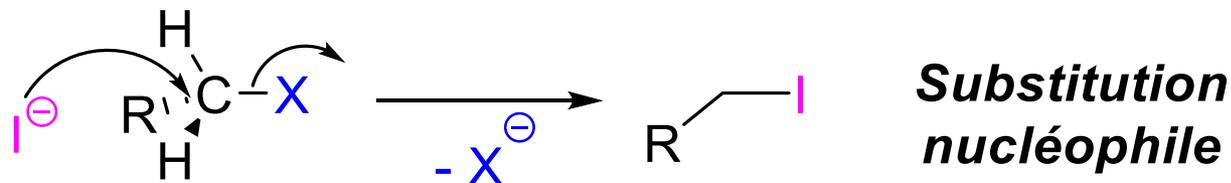
Radioéléments Organiques: Chimie des halogènes

La *seconde problématique* concerne la stabilité de la liaison C-Halogène

X	Nrj de liaison Phényl -X (kJ/mol)	Nrj de liaison Vinyl -X (kJ/mol)	Nrj de liaison Alkyl -X (kJ/mol)
H	460	452	398
F	523	492	444
I	268	297	222

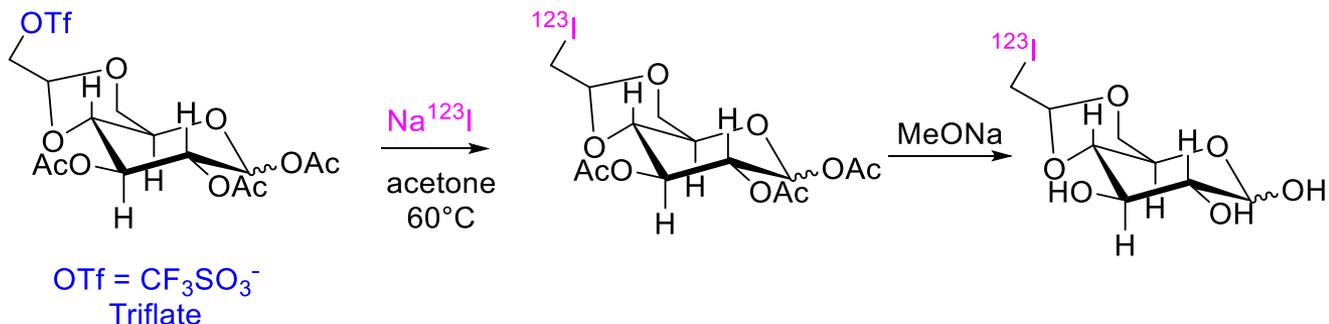
- Liaison C-F très stable donc pas de soucis de métabolisation sur cette liaison,
- Liaison C-I peu stable donc risque de métabolisation sur cette liaison et d'un tropisme de l'iode libéré vers la thyroïde,

Radioéléments Organiques: Chimie de l'iode *via* l'ion iodure I⁻

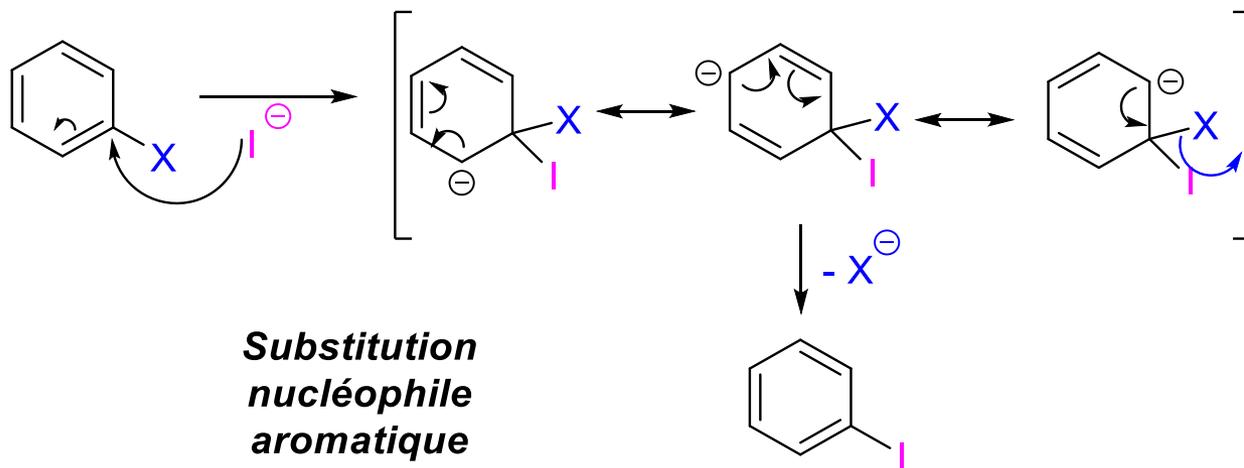


X = nucléofuge comme
Br ou sulfonate (RSO₃⁻)

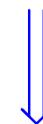
Synthèse d'un sucre modifié par l'introduction d'un iode ¹²³I



Radioéléments Organiques: Chimie de l'iode *via* l'ion iodure I⁻



Charge négative sur le noyau aromatique



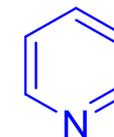
Stabilisée si présence de groupement attracteur

-NO₂

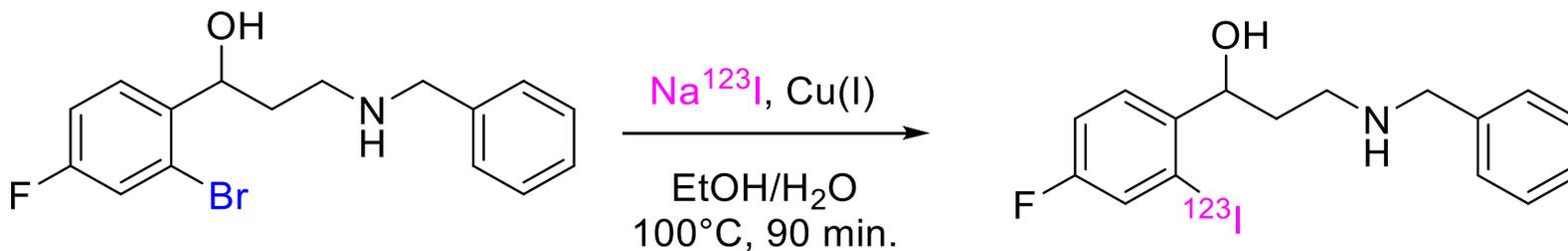
-COOH

-CN

-F

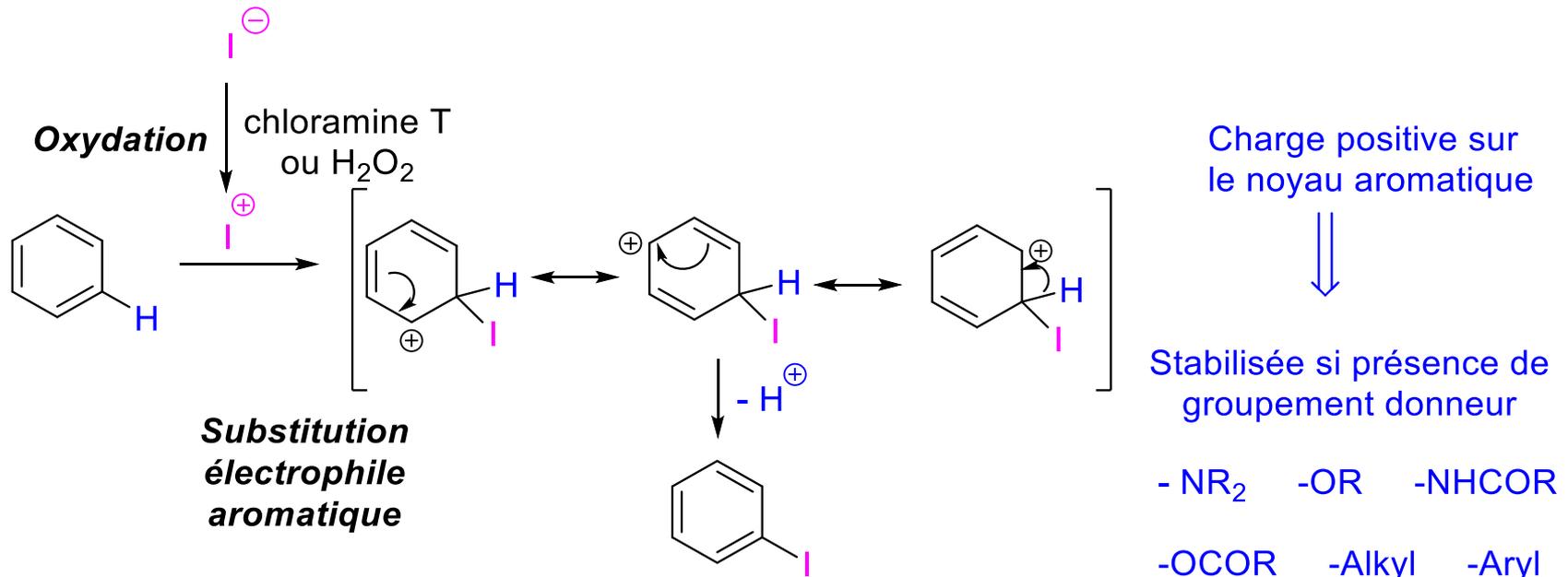


Synthèse d'un radioligand des récepteurs à la sérotonine et à la dopamine



Radioéléments Organiques: Chimie de l'iode *via* l'ion iodonium I⁺

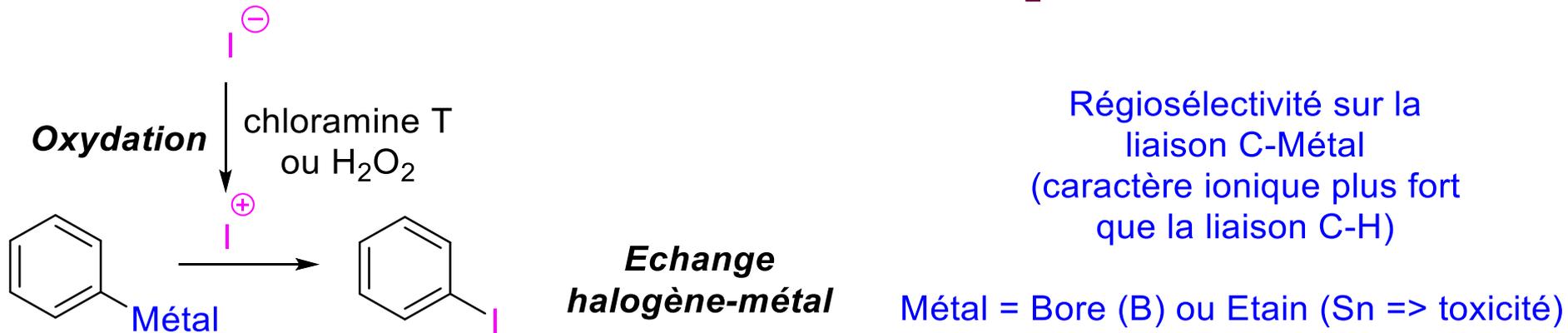
Réaction sur une liaison C-H aromatique



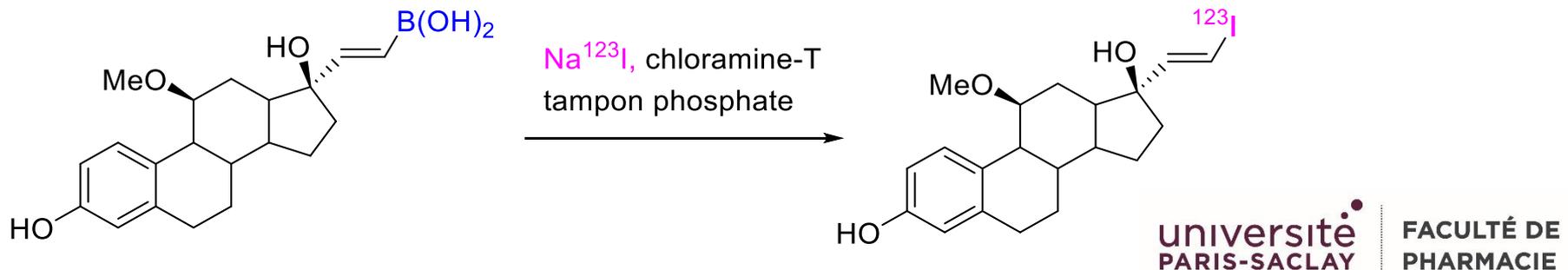
Régiosélectivité limitée de la réaction (plusieurs liaisons C-H disponibles)

Radioéléments Organiques: Chimie de l'iode *via* l'ion iodonium I⁺

Réaction sur une liaison C-Métal aromatique



Synthèse d'un radioligand spécifique de haute affinité des récepteurs à l'oestradiol



Radioéléments Organiques: Chimie du fluor

Deux types de fluoration existent:

- Fluoration électrophile avec l'ion fluoronium F^+

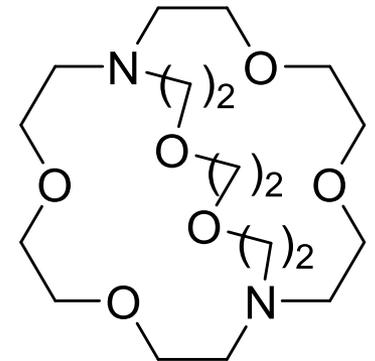
Utilisation de F_2 très réactif (donc peu sélectif) dilué dans Ne

Remplacement par agent de fluoration électrophile $CF_3COO^- F^+$

- Fluoration nucléophile avec l'ion fluorure F^-

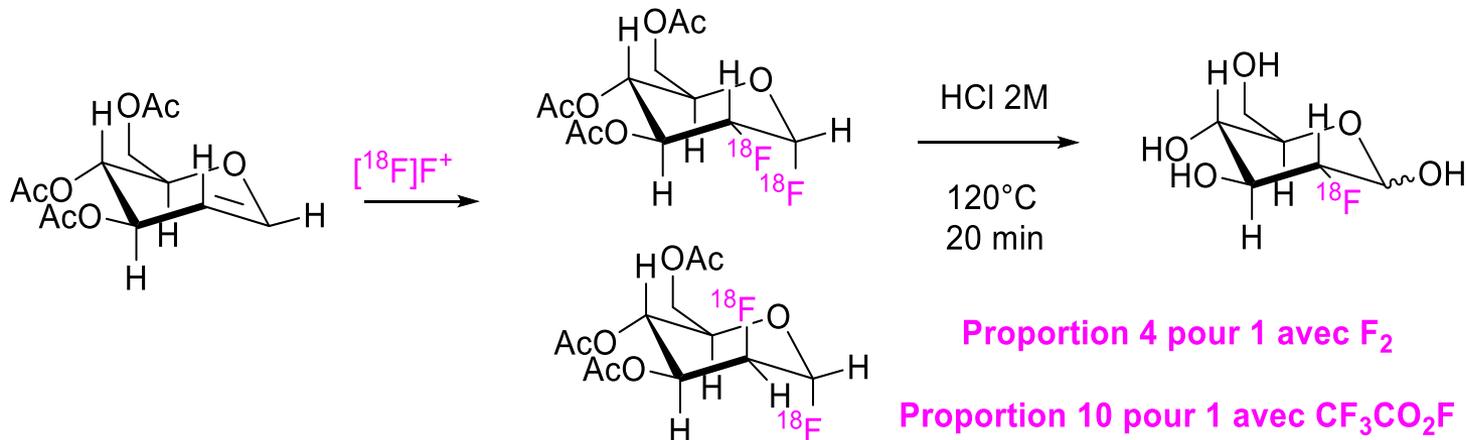
Utilisation de sels de cation mou tels que KF , CsF_2 , ou nBu_4NF

Ajout de cryptants tels que kryptofix222 (K_{222}) pour bloquer le cation et exacerber la réactivité de l'ion fluorure

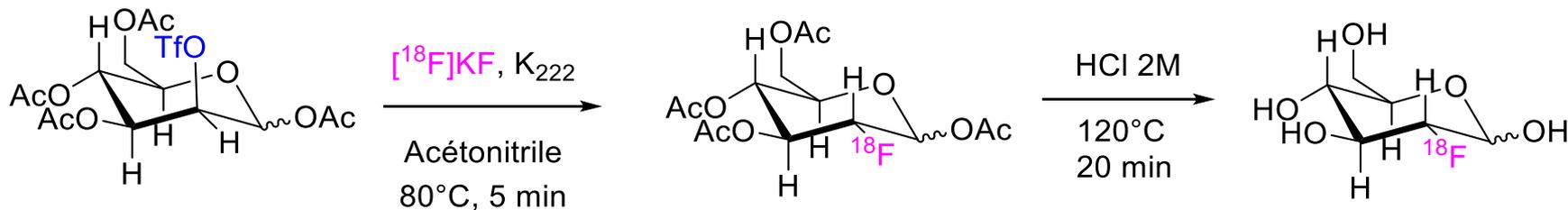


Radioéléments Organiques: Chimie du fluor – exemple du FDG

- Fluoration électrophile avec l'ion fluoronium F^+

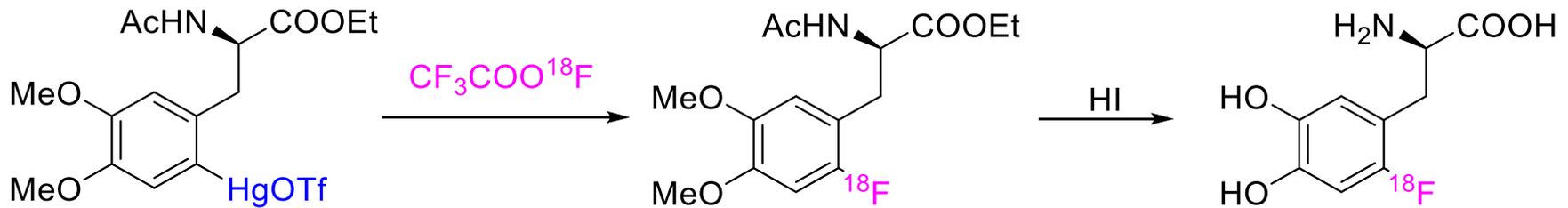


- Fluoration nucléophile avec l'ion fluorure F^-



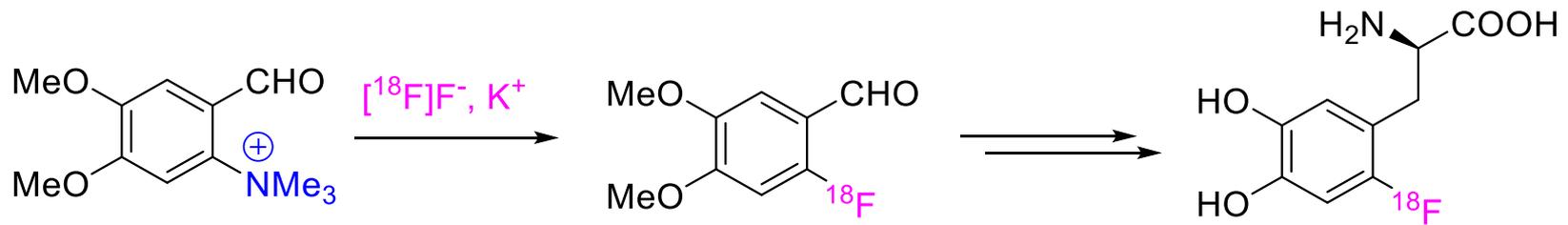
Radioéléments Organiques: Chimie du fluor – exemple de la F-DOPA

- Fluoration électrophile avec l'ion fluoronium F^+



Echange halogène-Métal
régiosélectif

- Fluoration nucléophile avec l'ion fluorure F^-



Substitution nucléophile aromatique

Radioéléments métalliques: Application au Technétium

- *Premier élément de la classification périodique ne possédant pas d'isotopes stables et premier élément produit artificiellement*
- *34 isotopes avec des modes de désintégration variables et des demi-vies de 110 ns (^{85}Tc) à $4 \cdot 10^6$ années (^{98}Tc)*

- *un isotope utilisé en diagnostic : ^{99m}Tc*

^{99m}Tc

γ (141 keV)

1/2 vie: 6 h

Radioéléments métalliques: Accès aux complexes du Technétium

Forme commerciale: TcO_4^- (degré d'oxydation 7) => A réduire pour accéder au degré d'oxydation du complexe à former!

Deux voies d'accès possibles:

- Voie directe où on mélange TcO_4^- , ligand et réducteur



Red: $SnCl_2$ ou $NaBH_4$ ou hydrazine

Excès de Réducteur et Ligand pour convertir 100% de TcO_4^- en complexe.

Fonctionne bien si ligand réactif. Sinon surréduction de TcO_4^- en TcO_2 qui ne peut plus se complexer.

Radioéléments métalliques: Accès aux complexes du Technétium

Forme commerciale: TcO_4^- (degré d'oxydation 7) => A réduire pour accéder au degré d'oxydation du complexe à former!

Deux voies d'accès possibles:

- Voie directe où on mélange TcO_4^- , ligand et réducteur



Red: $SnCl_2$ ou $NaBH_4$ ou hydrazine

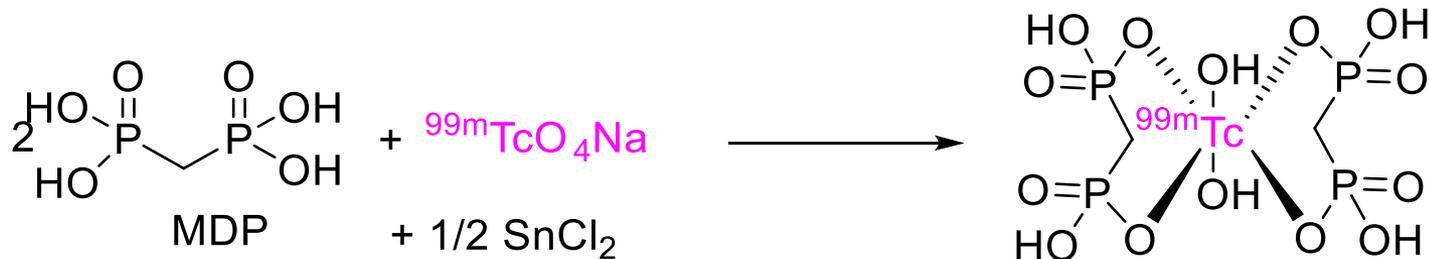
- Voie indirecte où on prépare un premier complexe avec un ligand efficace puis où on réalise un échange de ligand



Radioéléments métalliques: Exemple de complexation directe

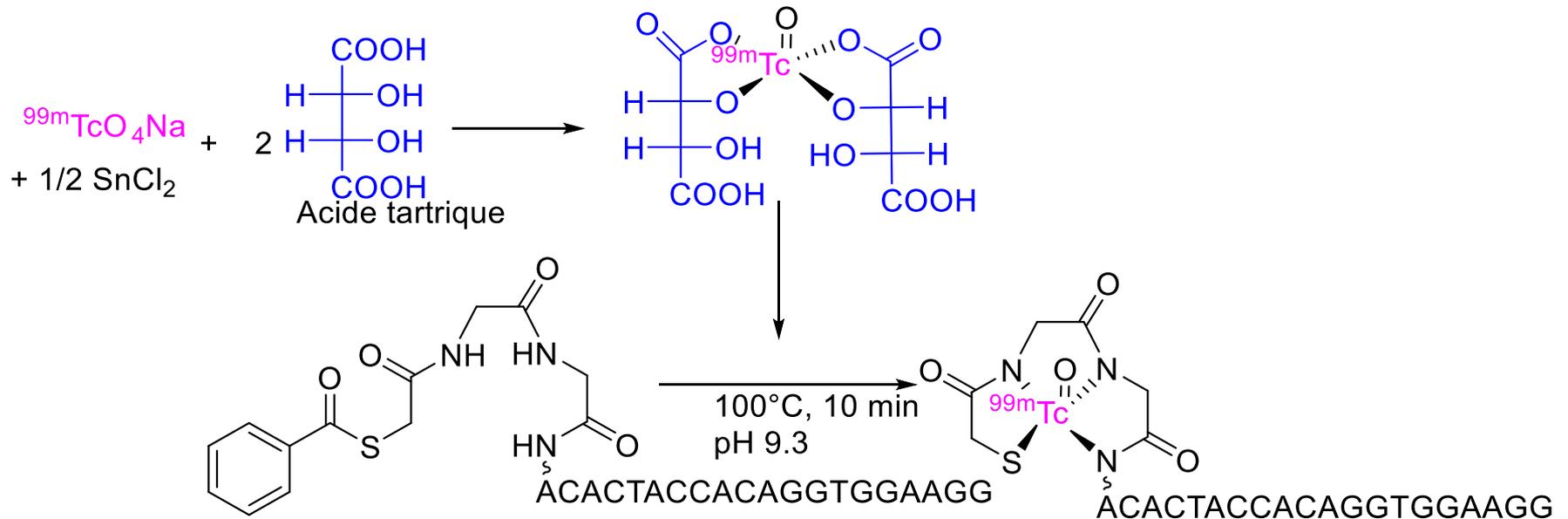
^{99m}Tc -MDP radiopharmaceutique à tropisme osseux qui se fixe sur les zones d'ostéogénèse active

- Trousse :
- 10 mg de MDP (acide médronique) 56 800 nmol
 - 1 mg de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 4 400 nmol
 - 1.8 mg d'acide ascorbique
- Procédure:
- Ajout au flacon de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 0.05 nmol
 - Agitation 2 min. Repos 15 min.
- Stabilité:
- 6h à 2-8°C



Radioéléments métalliques: Exemple de complexation indirecte

Kit de marquage des fragments d'ADN



Radioéléments métalliques: Structure 3D des complexes

La structure dépend du nombre de ligands autour du métal et de leur denticité (nombre d'atomes liés directement au métal dans un ligand)

↳ Nombre de coordination (chimie inorganique): seule la liaison sigma entre le ligand et le métal compte. Ce nombre peut varier de 1 à 12 mais les plus courants sont 6 et 4. Il donne accès à la structure du complexe.

Nombre de coordination = 2

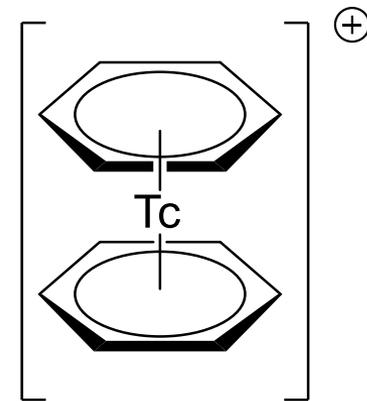
Relativement rare

Géométrie linéaire

Nombre de coordination = 3

Relativement rare

Géométrie triangulaire plane



Radioéléments métalliques: Structure 3D des complexes

Nombre de coordination = 4

Courant

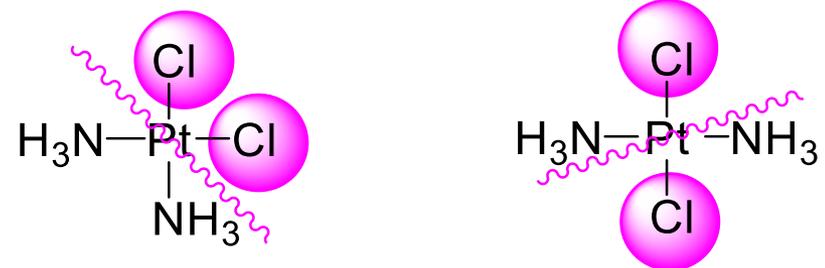
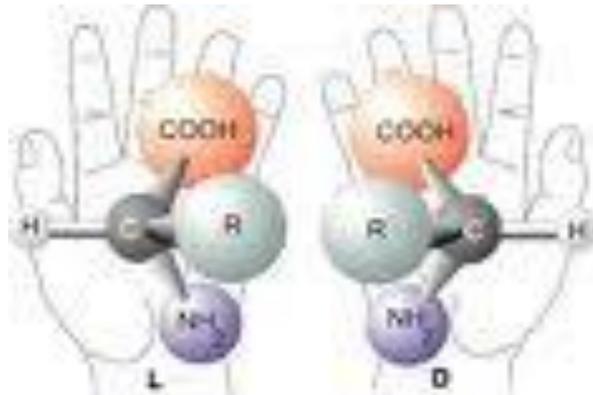
Géométrie tétraédrale

Possibilité de chiralité (R, S)

ou

Plan carré

Isomérisation Cis/Trans



Cis-platine et son isomère trans

Radioéléments métalliques: Structure 3D des complexes

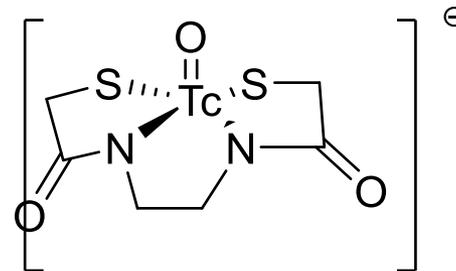
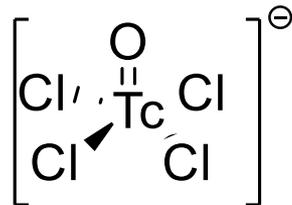
Nombre de coordination = 5

Géométrie trigonale bipyramidale (jamais rencontrée avec le Tc)

Ou

Géométrie pyramidale à base carrée => Existence de différents stéréoisomères possibles avec des activités différentes!

=> On privilégie soit plusieurs ligands identiques, soit un ligand polydentate (qui impose une organisation)



Radioéléments métalliques: Stabilité du complexe – Théorie HSAB

Principe développé par Pearson (1960)

Notion d'acide dur/mou et de base dure/molle

Acide dur

- Petit rayon atomique/ionique
- Faible électronégativité
- Grande densité de charge volumique
- Exemple: H^+ Li^+ Na^+ Mg^{2+}
métal de haut degré d'oxydation Tc(VII)

Base dure

- Petit rayon atomique/ionique
- Grande électronégativité
- Grande densité de charge volumique
- Exemple: NH_3 , H_2O , OH^- , ROH ,
 $RCOO^-$, F^- , Cl^- ,

Acide mou

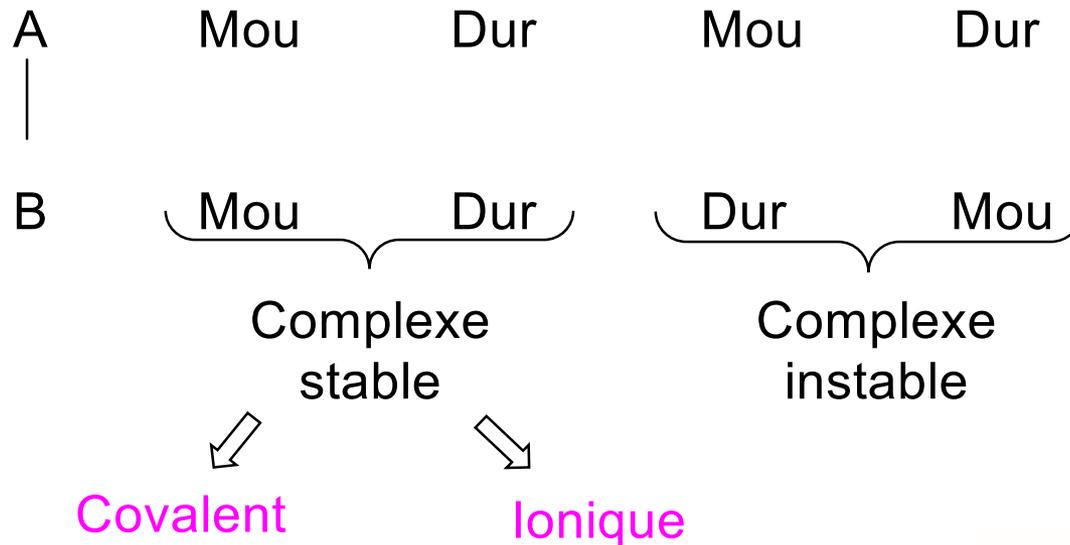
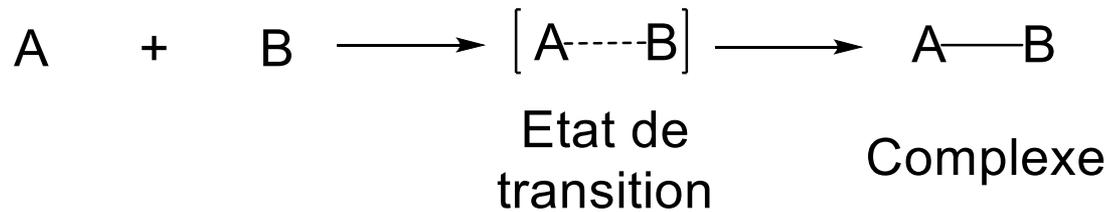
- Propriétés inverses
- Exemple: Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Br_2 , I_2
métal de bas degré d'oxydation Tc(I)

Base molle

- Propriétés inverses
- Exemple: R^- (intermédiaire), RSH ,
 $P(OR)_3$, CO

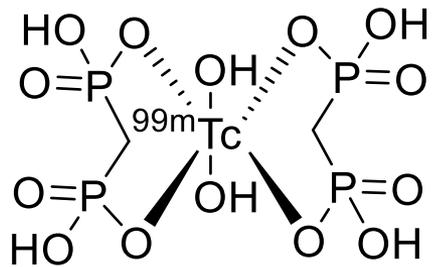
Radioéléments métalliques: Stabilité du complexe – Théorie HSAB

Prévision de la stabilité du complexe



Radioéléments métalliques: Stabilité du complexe – Théorie HSAB

Charge du complexe = charge (ou degré d'oxydation) du Tc + charge des ligands



$$0 = \text{do}(\text{Tc}) + (-1) \times 6$$
$$\text{Soit do}(\text{Tc}) = +6$$

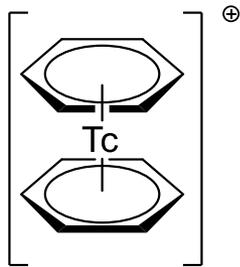
Tc se comporte comme un acide dur dans ce complexe
Les ligands sont durs (Oxygènes)

Ligand $-\text{OH}$ = " OH^- " donc charge -1
Ligand $-\text{OPO}$ = " O^- " donc charge -1

=> Complexe stable plutôt ionique

Radioéléments métalliques: Stabilité du complexe – Théorie HSAB

Charge du complexe = charge (ou degré d'oxydation) du Tc + charge des ligands



Aromatique non lié par un carbone mais
via le nuage électronique => Charge nulle

$$+1 = \text{do}(\text{Tc}) + 0 \times 2$$

$$\text{Soit } \text{do}(\text{Tc}) = +1$$

Tc se comporte comme un acide mou dans ce complexe

Les ligands sont mous (alkyls)

=> Complexe stable plutôt covalent