

## Marquages au CO<sub>2</sub> radioactif pour l'imagerie médicale

**Résumé** De nouvelles réactions chimiques de valorisation du CO<sub>2</sub> permettent aujourd'hui d'accéder à des molécules originales radiomarquées au carbone-11, un isotope de choix pour l'imagerie tomographique par émission de positons. Ces radiotraceurs innovants et jusque-là inaccessibles ouvrent la voie vers l'exploration de nouveaux biomarqueurs impliqués dans de nombreuses pathologies.

**Mots-clés** Radiomarquage, carbone-11, imagerie TEP, dioxyde de carbone.

**Abstract** Radioactive CO<sub>2</sub> labelings for medical imaging

New chemical reactions for the valorization of CO<sub>2</sub> enable today to access to original molecules radiolabeled with carbon-11, an isotope of choice to perform positron emission tomography imaging. These innovating radiotracers, inaccessible until present, pave the way to the targeting of new biomarkers involved in a variety of pathologies.

**Keywords** Radiolabeling, carbon-11, PET imaging, carbon dioxide.

### Le carbone-11 : un radio-isotope de choix pour l'imagerie médicale

Le carbone est l'élément prépondérant de la majorité des composés biologiquement actifs issus de l'industrie pharmaceutique. L'une des principales sources de carbone reste le dioxyde de carbone, dont l'utilisation et le recyclage sont des enjeux majeurs de la transition écologique et un challenge de premier plan pour l'humanité en ce XXI<sup>e</sup> siècle. La valorisation du CO<sub>2</sub> grâce au développement de nouvelles réactions chimiques et son incorporation dans des molécules d'intérêt biologique devient alors un vaste champ de recherche qui connaît une forte expansion depuis le début des années 2000. Et l'imagerie médicale n'échappe pas à ce paradigme puisque le CO<sub>2</sub> est également la source primaire du carbone-11, radio-isotope émetteur de positons ( $\beta^+$  de 960 keV) à demi-vie courte ( $t_{1/2} = 20,4$  minutes) utilisé pour fabriquer des radiopharmaceutiques pour l'imagerie tomographique à émission de positons (TEP) [1].

La TEP est une technique d'imagerie moléculaire quantitative de très haute sensibilité qui occupe une place de choix dans tous les services de médecine nucléaire du monde pour son efficacité dans le diagnostic oncologique. Elle nécessite l'utilisation d'un radiotraceur, une molécule radioactive associant un vecteur biologique (une molécule possédant des propriétés intéressantes) à un radio-isotope émetteur de positons. Parmi ces radio-isotopes, le carbone-11 est un élément de choix par la prépondérance du carbone dans les molécules

organiques. En effet, le carbone-11 permet de faire du concept de marquage isotopique, c'est-à-dire du marquage d'une molécule sans modification de sa structure chimique et donc de ses propriétés biologiques, une réalité. Potentiellement, tous les médicaments pourraient être radiomarqués au carbone-11, ouvrant alors à l'imagerie TEP une ressource inestimable de molécules aux propriétés biologiques presque infinies pour une très grande variété de biomarqueurs. L'imagerie TEP de ces biomarqueurs devient alors un outil puissant pour le diagnostic précoce, la compréhension de mécanismes physiopathologiques, le suivi thérapeutique ou encore le développement de nouveaux médicaments [2].

Malheureusement, les applications du carbone-11 sont aujourd'hui limitées par sa courte demi-vie, mais surtout par la faible diversité des techniques chimiques de radiomarquage disponibles. En effet, le [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> qui est la source primaire de carbone-11 (voir encadré figure 1) est une molécule thermodynamiquement stable sur le plan chimique, ce qui rend son introduction directe dans des molécules complexes particulièrement difficile. La méthode la plus fréquemment employée consiste à transformer le [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> en agent de méthylation comme l'iodure de méthyle ([<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I) ou le triflate de méthyle ([<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>OTf) (encadré figure 1). Ces procédés multi-étapes sont chronophages (10-15 minutes), un inconvénient de taille pour l'utilisation d'un radio-isotope à demi-vie courte. De plus, cette approche par méthylation ne permet d'introduire l'atome de carbone-11 que sous la forme d'un groupe-méthyle sur un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote

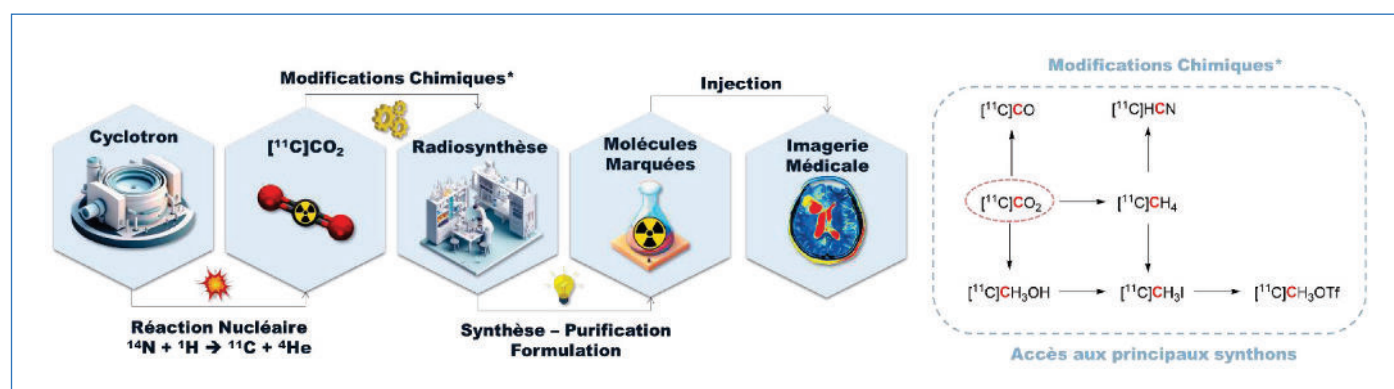


Figure 1 - La vie d'un radiotraceur marqué au carbone-11 depuis la production du radio-isotope en cyclotron jusqu'à son utilisation en imagerie médicale.

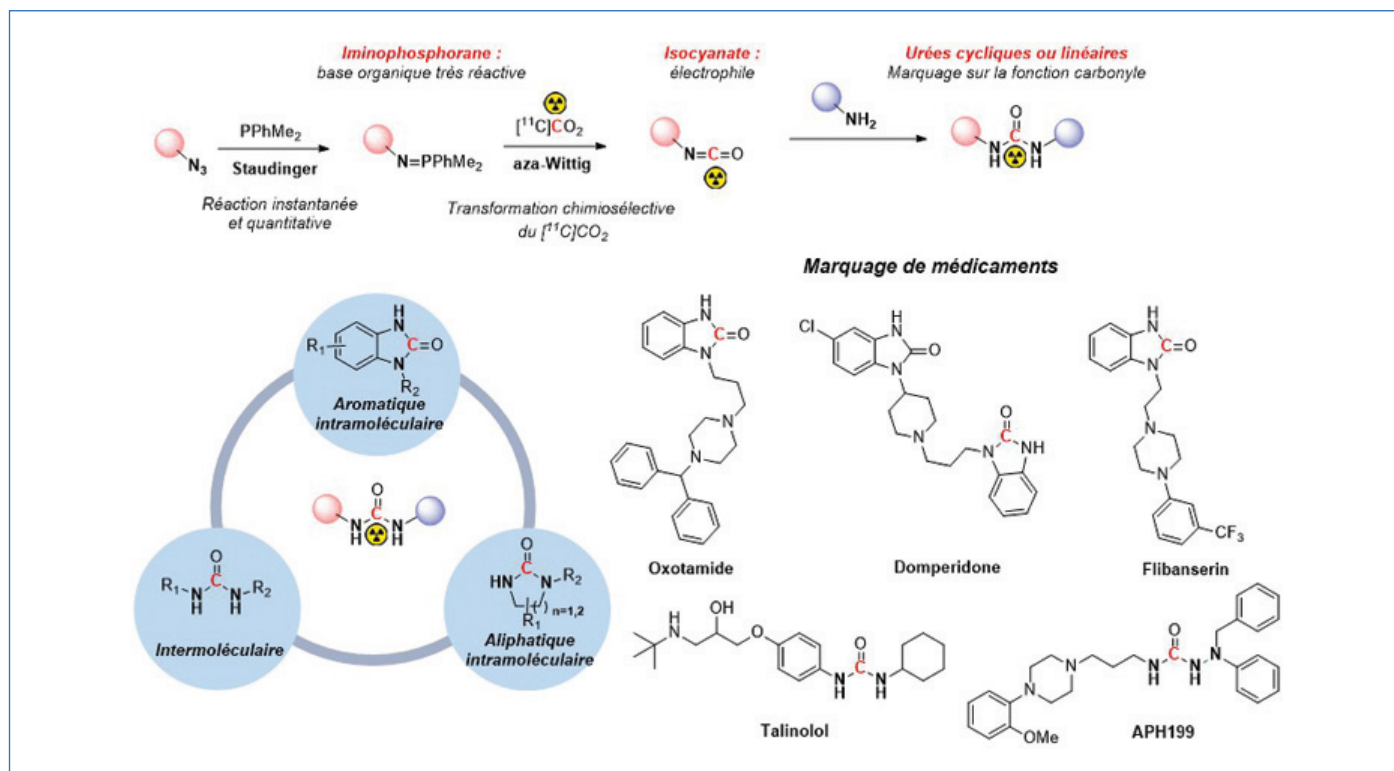


Figure 2 - La réaction tandem Staudinger/aza-Wittig permet de piéger le  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  pour former des urées aromatiques et aliphatiques, cycliques ou linéaires, radiomarquées au niveau de la fonction carbonyle.

ou le soufre, limitant drastiquement l'éventail de radiopharmaceutiques disponibles pour l'imagerie TEP. Bien qu'il existe des alternatives à la méthylation, celles-ci sont rarement utilisées car elles demandent le plus souvent des conditions de réaction chimique dures (hautes températures, utilisation d'additifs chimiques agressifs, pH extrêmes) non compatibles avec des molécules biologiquement actives complexes [3]. Le développement de nouvelles méthodologies capables de transformer rapidement le  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  pour l'introduire dans des structures chimiques complexes en une seule opération serait alors extrêmement bénéfique pour diversifier la palette de radiotraceurs marqués au carbone-11 disponibles pour l'imagerie TEP.

Dans ce domaine, les travaux menés en collaboration entre deux laboratoires du CEA, le Service de chimie bioorganique et de marquage (SCBM) et le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), ont permis de nombreuses avancées dans le domaine du radiomarquage au carbone-11 par le développement de méthodes innovantes, rapides et en conditions douces d'utilisation du  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ . Ces méthodes ont permis de synthétiser de nouveaux radiotraceurs, médicaments marqués isotopiquement et dont certains ont pu être utilisés en imagerie TEP préclinique *in vivo*.

### Main dans la main ! Le tandem Staudinger/aza-Wittig pour piéger le $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$

La formation d'isocyanates ( $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ) en tant qu'intermédiaires réactionnels revêt une importance capitale dans l'accès à des motifs fonctionnels d'intérêt tels que les fonctions urée ou carbamate. L'accès à cet intermédiaire réactionnel pour des méthodes de marquage au carbone-11 repose couramment sur le piégeage de  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  par une amine, suivi d'une réaction de déshydratation selon des conditions de type Mitsunobu ou par utilisation de  $\text{POCl}_3$  [4]. Cependant, il est

important de souligner la faible tolérance de ces méthodes à une diversité de groupements fonctionnels. Grâce à la réactivité intrinsèque générée par la nucléophilie de l'azote des iminophosphoranes ( $\text{N}=\text{P}$ ), ces derniers démontrent une capacité à réagir avec le carbone électrophile du  $\text{CO}_2$  selon une réaction de type aza-Wittig, donnant accès à la fonction isocyanate de façon chimiosélective et avec des rendements élevés. Ainsi, cette méthode a rendu possible l'accès à de nombreux motifs à fonction carbonyle arborant une position optimale pour un marquage isotopique au carbone-11.

### Urées cycliques et linéaires

La fonction urée est fréquemment rencontrée au sein de divers composés d'intérêt pharmaceutique. Néanmoins, malgré sa pertinence avérée, les méthodes permettant son radiomarquage au carbone-11 demeurent actuellement limitées et montrent une compatibilité fonctionnelle restreinte. Historiquement, l'introduction du carbone-11 dans cette fonction reposait sur l'utilisation de  $^{11}\text{C}$ -phosgène, une substance hautement toxique nécessitant l'utilisation d'équipements spéciaux qui limitent son utilisation à seulement quelques laboratoires dans le monde [5].

Par conséquent, en raison de cette nécessité évidente de développer des alternatives plus accessibles pour la radiosynthèse d'urées diversement substituées, une réaction tandem Staudinger/aza-Wittig a été développée pour permettre d'accéder à diverses urées cycliques [6] et linéaires [7] radiomarquées au carbone-11 en présence d'une phosphine et de  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  (figure 2). En effet, la réaction de Staudinger entre un azoture aromatique ou aliphatique et la diméthylphénylphosphine – la phosphine représentant le meilleur compromis entre réactivité et facilité d'utilisation – produit instantanément et quantitativement un iminophosphorane, une puissante base organique capable de piéger le  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ . S'en suit une réaction intramoléculaire d'aza-Wittig menant à la

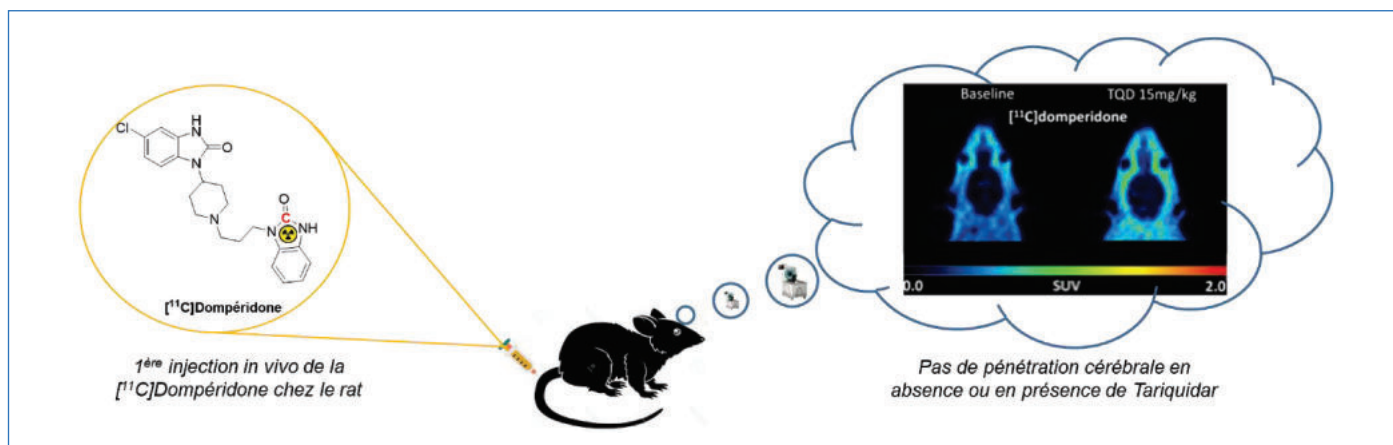


Figure 3 - Imagerie TEP cérébrale de la [ $^{11}\text{C}$ ]dompéridone chez le rat en présence ou en absence de tariquidar, un inhibiteur de la P-gp.

formation d'un isocyanate marqué au carbone-11. La réaction d'une amine sur cet isocyanate, de façon intra- ou intermoléculaire, conduit à la formation d'une librairie de molécules marquées au carbone-11, avec des rendements allant de 40 à 99 % en des temps records (< 5 minutes) compatibles avec la courte demi-vie de l'isotope. Réalisée dans des conditions douces, cette réaction tandem a également permis le radiomarquage de médicaments complexes comme la dompéridone (antiémétique) ou l'oxatomide (antihistaminique) et également d'un peptide.

#### Application à l'imagerie TEP

Grâce aux excellents résultats obtenus avec cette réaction tandem Staudinger/aza-Wittig, la dompéridone (Motilium®), un antiémétique largement prescrit dans le monde, a pu être radiomarkée au carbone-11 pour la première fois [8]. La dompéridone possède des effets secondaires cérébraux rares mais graves à cause de son affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2. Elle est aussi un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), une protéine d'efflux située au niveau de la barrière hémato-encéphalique et protégeant en temps normal le cerveau d'une exposition à ce médicament. Cependant, des interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs de cette P-gp pourraient être responsables des effets secondaires cérébraux de la dompéridone. L'imagerie TEP de la [ $^{11}\text{C}$ ]dompéridone a alors permis d'étudier la pharmacocinétique du passage cérébral de ce médicament *in vivo* chez le rat en présence de tariquidar (TQD), un inhibiteur de la P-gp (figure 3). Cette étude a permis de démontrer que, contrairement à une idée reçue, la dompéridone n'est pas sensible à l'inhibition de la P-gp, suggérant que les effets secondaires cérébraux observés avec ce médicament ne sont pas dus à un défaut de fonctionnement de cette protéine d'efflux.

#### Le cas des carbamates

Moins nucléophile que l'azote, l'oxygène de la fonction alcool peut tout de même réagir avec un isocyanate pour former un carbamate, une fonction également présente dans de nombreuses molécules biologiquement actives [9]. En particulier, les carbamates cycliques sont relativement représentés en raison de leur stabilité métabolique notable. L'application de la réaction tandem Staudinger/aza-Wittig à des azotures hydroxylés en présence de diméthylphénylphosphine et de [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> a permis d'étendre la portée de cette séquence à la radiosynthèse de carbamates cycliques à cinq ou six chaînons marqués au carbone-11 sur la fonction carbonyle [10].

Tout comme pour la formation d'urées, de très bons rendements sont obtenus (50-80 %) pour la plupart des substrats, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques. Cette réaction tandem a donc été également appliquée à la radiosynthèse de médicaments complexes comme la chlorzoxazone (relaxant musculaire) ou le fenspiride (bronchodilatateur).

#### Et la lumière fut ! Photoréduction du [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> pour des réactions de carbonylation

Le radiomarquage au carbone-11 de la fonction carbonyle est un enjeu majeur pour le développement de nouveaux radiotraceurs innovants pour l'imagerie TEP. Si la réaction tandem Staudinger/aza-Wittig permet d'obtenir des urées et carbamates radiomarqués, les réactions de carbonylation utilisant du monoxyde de carbone (CO) sont un outil inestimable pour fabriquer des fonctions carbonyles de type aldéhyde, cétone, ester, amide, etc. [11].

Cependant, la réduction du [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub>, source primaire de carbone-11 produite en cyclotron, en [ $^{11}\text{C}$ ]CO n'est pas triviale, bien qu'il existe des méthodes de réduction à très hautes températures ou via l'utilisation de réactifs disilylés [12]. Dans le but de développer une méthode rapide, efficace et universellement applicable à tous les laboratoires pour la réduction du [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> en [ $^{11}\text{C}$ ]CO, une méthode photochimique a été développée, tirant à la fois profit des propriétés électrochimiques des complexes de rhénium carbonylés et des propriétés des complexes de ruthénium en tant que photosensibilisateur (figure 4). Ainsi, ce duo de complexes métalliques, en présence de BIH (1,3-diméthyl-2-phénylbenzimidazole) comme donneur d'électrons et de phénol comme source de protons, a permis, sous irradiation de lumière bleue et en conditions douces (température ambiante, pression atmosphérique), de réaliser la réduction de [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> en [ $^{11}\text{C}$ ]CO en 5 minutes et avec une conversion de 30 % comparable aux meilleures méthodes existantes jusqu'alors [13]. Une élimination instantanée et sélective du [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> restant par passage sur une garde de soude permet d'obtenir du [ $^{11}\text{C}$ ]CO de très haute pureté (> 99 %). Ce dernier peut alors être utilisé dans des réactions de carbonylation comme le démontre la preuve de concept réalisée par amino-carbonylation catalysée au palladium ayant permis la radiosynthèse du [ $^{11}\text{C}$ ]N-hexyl-4-méthoxybenzamide marqué sur la fonction carbonyle. Le radiotraceur a été obtenu avec un bon rendement global de 25 % à partir du [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> et une activité molaire de 30 GBq/μmol compatible avec une utilisation *in vivo*.



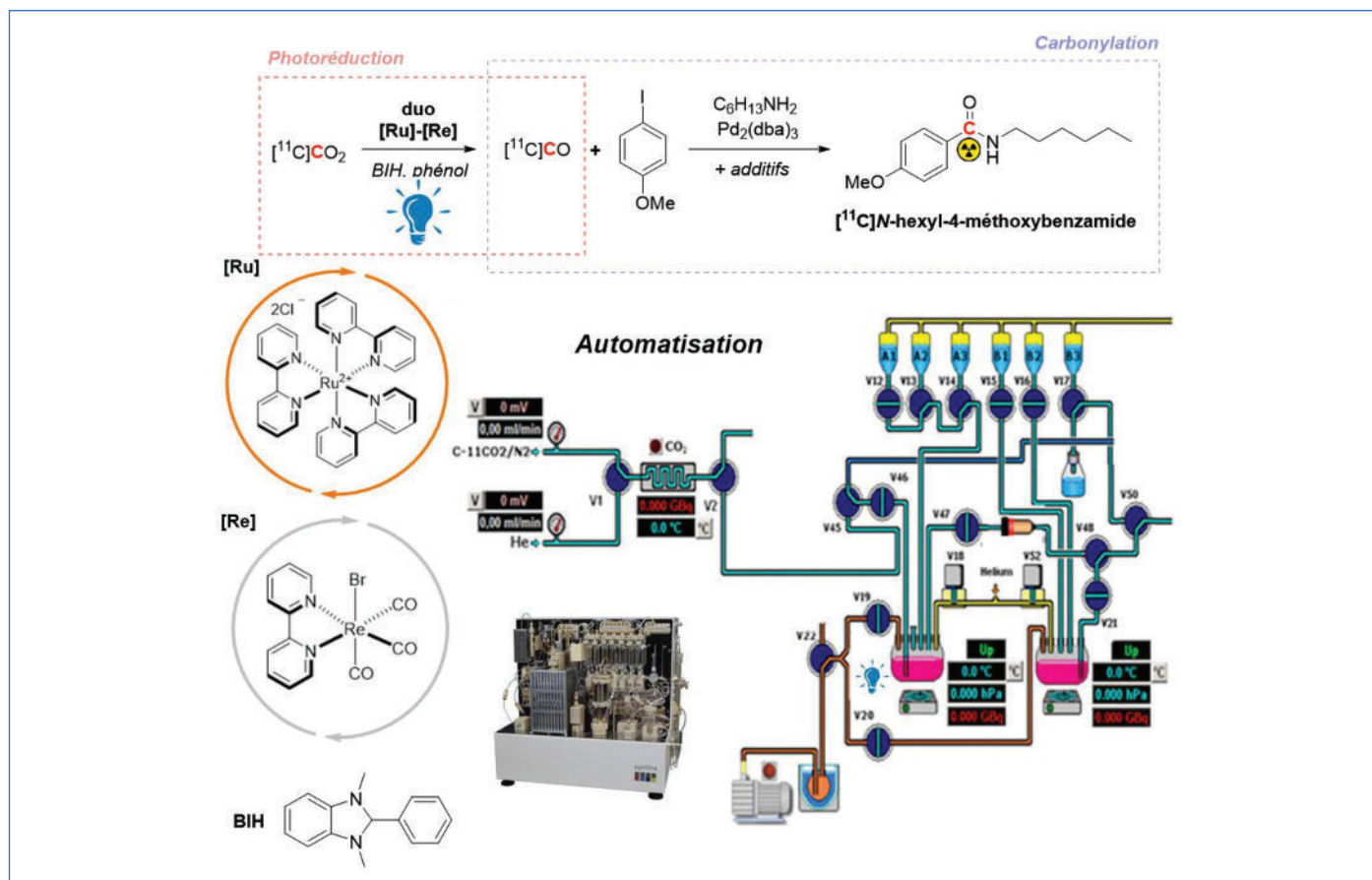


Figure 4 - Photoréduction du  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  en  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$  assistée par des complexes de rhénium et ruthénium pour des réactions de radiocarbonylation au carbone-11.

L'ensemble du procédé a pu être automatisé pour offrir une bonne reproductibilité et permettre à d'autres laboratoires de radiochimie d'appliquer cette méthode innovante.

### Un changement radical ? Réactions de carboxylation photo-induites

Le  $\text{CO}_2$  est un réactif permettant aussi l'introduction de la fonction acide carboxylique grâce à des réactions de carboxylation, le plus souvent par un mécanisme à deux électrons. Les procédés faisant appel à l'emploi du radical anion  $\text{CO}_2^{\cdot-}$  demeurent quant à eux peu fréquents en raison du haut potentiel de réduction du  $\text{CO}_2$  ( $E_0 = -2,21$  V/électrode au calomel saturée dans le DMF), rendant sa formation particulièrement difficile. Cependant, des avancées récentes ont permis de mettre en lumière la génération de cet intermédiaire dans des conditions douces par réaction photocatalytique entre un sel de formate, un photocatalyseur et un thiol permettant le transport d'hydrogène entre les différents réactifs [14]. L'accès au radical anion  $\text{CO}_2^{\cdot-}$  et son utilisation en tant qu'espèce radicalaire nucléophile pour l'introduction de la fonction acide carboxylique se sont alors largement popularisés. Néanmoins, l'application de ces mécanismes mono-électroniques au  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  pour le radiomarquage au carbone-11 reste inexplorée.

Ainsi, dans l'optique de transposer les résultats existants à la chimie du carbone-11, la génération *in situ* du radical anion radioactif  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2^{\cdot-}$  a été réalisée grâce à un équilibre redox entre le  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  radioactif produit par le cyclotron et du  $\text{CO}_2^{\cdot-}$  non radioactif (figure 5). Ce dernier est généré par réaction photochimique sous lumière bleue entre du formate de potassium et le 4DPAIPN, un photocatalyseur (PC) organique.

L'équilibre entre les deux espèces est atteint en quelques minutes et l'utilisation d'un excès de formate de potassium permet d'augmenter la quantité de radical anion radioactif  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2^{\cdot-}$  formé. Ainsi, ce dernier peut réagir dans des réactions d'hydrocarboxylation d'alcènes par une addition de Giese dans un procédé « one-pot » permettant d'obtenir une bonne conversion radiochimique (39 %) sur un composé modèle [15].

Une fois automatisée, cette réaction d'hydroxycarboxylation photo-induite a permis d'obtenir plusieurs médicaments marqués au carbone-11 comme un dérivé de l'ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Burton, ou l'oxaprozine, un anti-inflammatoire non stéroïdien déjà radiomarké au carbone-11 en deux étapes via un réactif de Grignard [16]. Si l'utilisation d'un large excès de formate de potassium (et donc de  $\text{CO}_2$  non radioactif) par rapport au  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  n'a pas d'influence négative (au contraire) sur le rendement de la réaction, elle dégrade en revanche l'activité molaire (la quantité de radioactivité par rapport au nombre de mole) du radiotraceur. Par exemple, la  $[^{11}\text{C}]\text{oxaprozine}$  est obtenue avec une activité molaire de 74 MBq/ $\mu\text{mol}$ , environ 1 000 fois plus faible qu'un radiotraceur standard pour des applications en imagerie. Néanmoins, en fonction du biomarqueur ciblé ou de l'objectif de l'étude d'imagerie, une activité molaire élevée n'est pas forcément nécessaire. Comme preuve de concept de la faisabilité d'injection *in vivo* d'un radiotraceur produit par cette méthode de marquage, la biodistribution de la  $[^{11}\text{C}]\text{oxaprozine}$  a été réalisée par imagerie TEP *in vivo* chez la souris. Cette étude confirme l'élimination hépatobiliaire connue pour ce médicament, ainsi que sa faible distribution extravasculaire dans le cerveau et la plupart des organes périphériques.

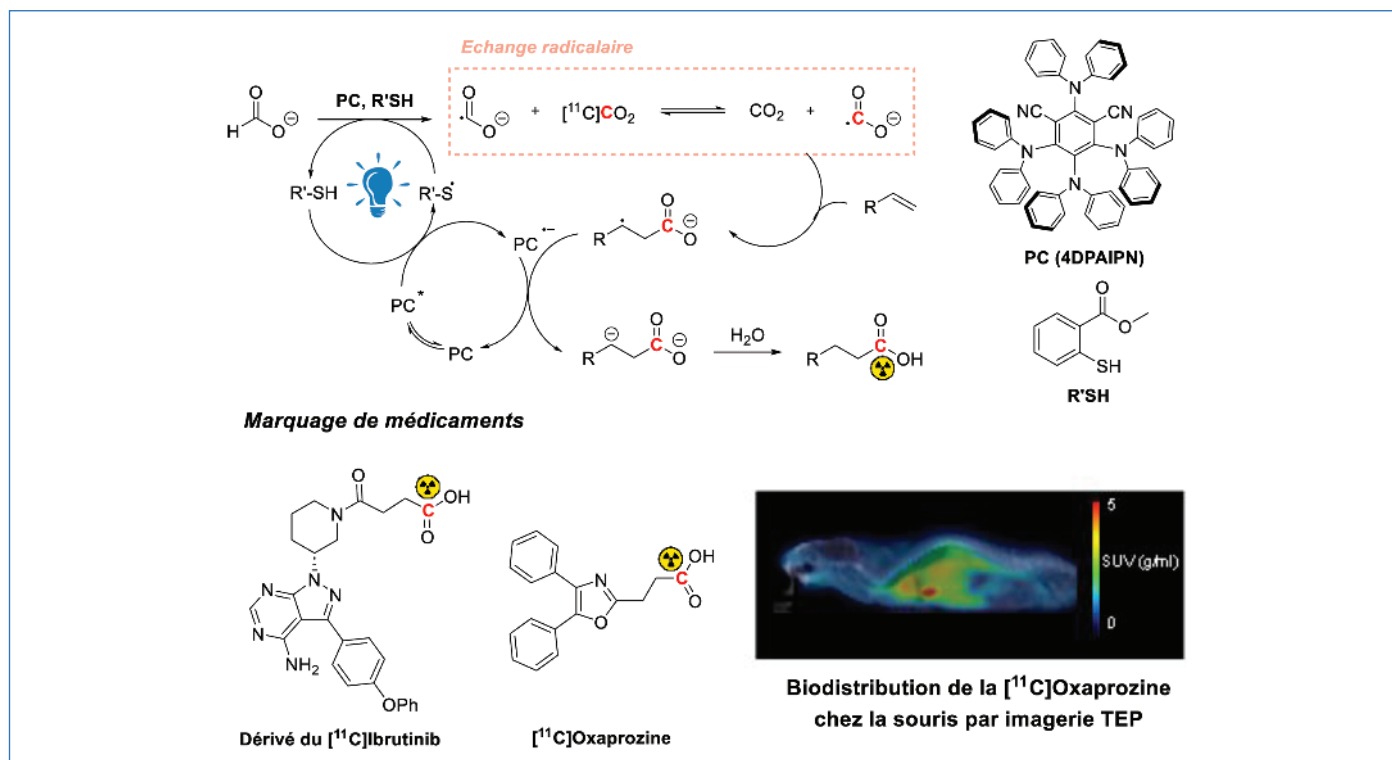


Figure 5 - Formation du radical-anion  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2^{\cdot-}$  par échange radicalaire photo-induit pour la carboxylation d'alcènes. Application à la radiosynthèse de la  $[^{11}\text{C}]\text{oxaprozine}$  dont la biodistribution a été réalisée par imagerie TEP *in vivo* chez la souris.

## C'est quoi la suite ?

Le développement de nouvelles méthodes de marquage originales réalisé en collaboration entre le CEA-SCBM et le CEA-SHFJ a permis d'exploiter le potentiel du  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ , source primaire de carbone-11 produit en cyclotron. Malgré la faible réactivité de ce gaz radioactif, ces méthodes tirant parti du caractère électrophile du  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  ont permis de réaliser des marquages au carbone-11 rapides, efficaces et en conditions douces pour accéder à de nouveaux radiotraceurs jusque-là inatteignables avec les méthodes standards de la littérature. Ces approches ont été automatisées pour mener à des procédés robustes et reproductibles dans n'importe quel centre de radiochimie. Leur utilité a été démontré dans des applications à l'imagerie TEP *in vivo*.

Il reste néanmoins de nombreux challenges pour la chimie du carbone-11 pour laquelle certains verrous résistent. En particulier autour de la synthèse de précurseurs secondaires du carbone-11. En effet, s'il existe plusieurs approches pour la synthèse du monoxyde de carbone  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$  et son application dans des réactions de carbonylation, la fabrication de l'ion cyanure  $[^{11}\text{C}]\text{CN}^-$  pour l'incorporation de la fonction nitrile ou encore du cation trifluorométhane  $[^{11}\text{C}]\text{CF}_3^+$  reste à explorer bien que de récentes approches soient prometteuses [17-18]. Ces motifs chimiques souvent présents dans les molécules d'intérêt biologique permettraient d'élargir encore l'éventail des radiotraceurs disponibles pour l'imagerie TEP.

- [1] N.S. Goud *et al.*, Carbon-11: radiochemistry and target-based PET molecular imaging applications in oncology, cardiology, and neurology, *J. Med. Chem.*, **2021**, 64(3), p. 1223-59.  
 [2] G. Boscutti, M. Huiiban, J. Passchier, Use of carbon-11 labelled tool compounds in support of drug development, *Drug Discov. Today Technol.*, **2017**, 25, p. 3-10.  
 [3] A. Pees, M. Chassé, A. Lindberg, N. Vasdev, Recent developments in carbon-11 chemistry and applications for first-in-human PET studies, *Molecules*, **2023**, 28(3), p. 931.  
 [4] A.A. Wilson, A. Garcia, S. Houle, O. Sadovski, N. Vasdev, Synthesis and application of isocyanates radiolabeled with carbon-11, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17(1), p. 259-264.  
 [5] T. Fukumura,  $[^{11}\text{C}]\text{phosgene}$ : synthesis and application for development of PET radiotracers, *Nucl. Med. Biol.*, **2021**, 92, p. 138-148.

- [6] A. Del Vecchio *et al.*, Late-stage isotopic carbon labeling of pharmaceutically relevant cyclic ureas directly from  $\text{CO}_2$ , *Angew. Chem.*, **2018**, 130(31), p. 9892-96.  
 [7] V. Babin *et al.*, A general procedure for carbon isotope labeling of linear urea derivatives with carbon dioxide, *Chem. Commun.*, **2021**, 57(54), p. 6680-83.  
 [8] L. Breuil *et al.*, Comparison of the blood-brain barrier transport and vulnerability to P-glycoprotein-mediated drug-drug interaction of Domperidone versus metoclopramide assessed using *in vitro* assay and PET imaging, *Pharmaceutics*, **2022**, 14(8), 1658.  
 [9] M.D. Delost, D.T. Smith, B.J. Anderson, J.T. Njardarson, From oxiranes to oligomers: architectures of U.S. FDA approved pharmaceuticals containing oxygen heterocycles, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61(24), p. 10996-1020.  
 [10] A. Del Vecchio *et al.*, Carbon isotope labeling of carbamates by late-stage  $[^{11}\text{C}]$ ,  $[^{13}\text{C}]$  and  $[^{14}\text{C}]$  carbon dioxide incorporation, *Chem. Commun.*, **2020**, 56(78), p. 11677-680.  
 [11] J.-B. Peng, H.-Q. Geng, X.-F. Wu, The chemistry of CO: carbonylation, *Chem*, **2019**, 5(3), p. 526-552.  
 [12] J. Eriksson, G. Antoni, B. Långström, O. Itsenko, The development of  $^{11}\text{C}$ -carbonylation chemistry: a systematic view, *Nucl. Med. Biol.*, **2021**, 92, p. 115-137.  
 [13] S. Monticelli *et al.*, Unlocking full and fast conversion in photocatalytic carbon dioxide reduction: applications in radio-carbonylation, *Nat. Commun.*, **2023**, 14, art 4451.  
 [14] W. Zhang *et al.*, Arylcarboxylation of unactivated alkenes with  $\text{CO}_2$  via visible-light photoredox catalysis, *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1), art. 3529.  
 [15] A. Malandain *et al.*, Carbon dioxide radical anion by photoinduced equilibration between formate salts and  $[^{11}\text{C}]$ ,  $[^{13}\text{C}]$ ,  $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ : application to carbon isotope radiolabeling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(30), p. 16760-770.  
 [16] V. Forgács *et al.*, Radiosynthesis and preclinical investigation of  $^{11}\text{C}$ -labelled 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime ( $[^{11}\text{C}]\text{SZV 1287}$ ), *ChemMedChem*, **2020**, 15(24), p. 2470-76.  
 [17] X. Wu *et al.*,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ , and  $^{13}\text{C}$ -cyanation of electron-rich arenes via organic photoredox catalysis, *Chem*, **2023**, 9(2), p. 343-362.  
 [18] M.B. Haskali, V.W. Pike,  $[^{11}\text{C}]\text{fluoroform}$ , a breakthrough for versatile labeling of PET radiotracer trifluoromethyl groups in high molar activity, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23(34), p. 8156-60.

**Alexandre HAUWELLE**<sup>1,2</sup>, doctorant, **Davide AUDISIO**<sup>2</sup>, ingénieur-chercheur, et **Fabien CAILLÉ**\*<sup>1</sup>, ingénieur-chercheur.

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, Inserm, CNRS, CEA, Laboratoire d'imagerie biomédicale multimodale Paris-Saclay (BioMaps), Orsay.

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, CEA, Service de chimie bio-organique et marquage (SCBM), DMTS, Gif-sur-Yvette.

\* [fabien.caille@cea.fr](mailto:fabien.caille@cea.fr)