Les isotopes à courte durée de vie : un défi pour le chimiste organicien

Marie-Claire Lasne* professeur, Cécile Perrio-Huard* chargée de recherche, Louisa Barré** directeur de recherche

Summary: Short-lived isotopes: a challenge for the organic chemist

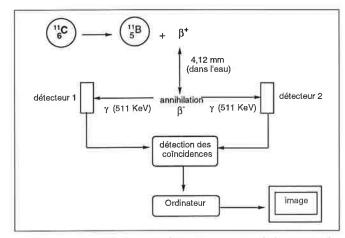
The advancement of positron emission tomography as an important technique in biology and clinical research has increased the demand for compounds labelled with short-lived positron emitters (β^+) such as 11 C and 18 F with half-lives ($t_{1/2}$) of 20.4 and 110 min respectively. The incorporation of such a radionuclide in a target molecule, requires the development of rapid syntheses (total synthesis time < 3 $t_{1/2}$) compatible with the low amounts of the labelled precursor and the limited number of molecules available from a cyclotron (11 C-labelled methane, carbon dioxide, carbon monoxide; [18 F]F 2 , [18 F]F 2). Due to the radioactivity, the reactions are remote controlled and methods are developed to have only simple transfer reagents and to allow automation of the synthetic process for production of the radiotracer.

Mots clés: Carbone 11, fluor 18, synthèses rapides, marquage, positons. Key-words: Carbon 11, fluorine 18, rapid syntheses, labelling, positrons.

es molécules comportant un atome radioactif ont été utilisées pour la première fois comme traceur d'un processus biologique en 1923 [1]. Depuis cette date, de nombreuses substances ont été marquées au tritium, au carbone 14 ou à l'iode 125 pour étudier, dans un organisme, leur métabolisme, leur pharmacocinétique ou encore leur interaction avec un récepteur. En raison du radioélément utilisé et de sa demi-vie, l'utilisation de ces traceurs reste toutefois limitée aux expériences in vitro ou chez l'animal.

Pour que des études in vivo chez l'homme soient possibles, et ceci de façon non invasive, il est nécessaire que le nucléide utilisé ait une demi-vie courte afin de limiter les doses de radiation reçues par le patient et que la radiation émise soit détectable à l'extérieur du corps. Les atomes émetteurs de positons (électrons chargés positivement : β+) satisfont à ces deux critères. Lorsqu'un positon est émis, il traverse quelques millimètres de matière et entre en collision avec un électron (schéma 1). L'annihilation des masses de ces deux particules conduit à l'émission simultanée, dans deux directions opposées, de deux rayonnements gamma fortement énergétiques (511 keV). L'arrangement de détecteurs en coïncidence autour d'un organe permet l'enregistrement des événements sur une ligne de coïncidence et donc la mesure, en fonction du temps, de la concentration tissulaire absolue d'un isotope dans un tissu vivant. C'est la base de la

tomographie par émission de positons (TEP¹). Cette technique d'imagerie médicale (avec la tomographie par émission de photons plus courante dans les services de médecine nucléaire, utilisant des émetteurs gamma tels que le technétium 99m) est complémentaire du scanner-X et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).



Sch'ema~I - Désintégration du carbone 11 et principe de la tomographie par émission de positons.

^{*} UMR 6507 du CNRS, Institut des Sciences de la Matière et du Rayonnement, Université de Caen-Basse Normandie, 6, bd du Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex. Tél.: 02.31.45.28.92. Fax: 02.31.45.28.77. E-mail: lasne@ismra.unicaen.fr; huard@ismra.

^{**} CEA-DSY/DRM GDM-TEP, Centre Cyceron, bd Henri Becquerel, 14074 Caen Cedex. Tél.: 02.31,47.02.00. Fax: 02.31.47.02.22. E-mail: barre@cyceron.fr.

Émetteurs de positons et molécules organiques : des traceurs biologiques

Plus de 40 % des atomes ont des isotopes émetteurs de positons. Parmi ceux-ci on trouve, à l'exception de l'hydrogène (souvent avantageusement substitué par un fluor), les principaux éléments constitutifs de la matière vivante : carbone, oxygène, azote. Le remplacement de l'un de ces atomes par leur isotope radioactif conduit à un traceur en tout point identique au médicament, à la molécule endogène ou biologiquement active. L'administration de ce traceur à un organisme vivant ne perturbe pas les fonctions physiologiques normales.

En disposant les isotopes d'un élément de gauche à droite, selon les poids moléculaires croissants, les isotopes stables se situent au milieu de la classification (cf. par exemple pour le carbone, schéma 2). A leur droite, se trouvent les isotopes plus lourds qui ont tendance à décroître en éjectant un électron (ß⁻) et, à leur gauche, les isotopes plus légers, déficients en neutrons, se stabilisant en convertissant leurs protons en neutrons. Dans ce processus, des positons sont émis.

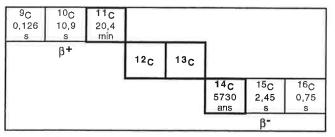


Schéma 2 - Le carbone et ses isotopes.

La courte durée de vie (tableau I) caractéristique des émetteurs de positons utilisés pour des études biologiques ou cliniques (¹¹C, ¹⁵O, ¹³N, ¹⁸F) présente plusieurs avantages : elle limite les doses reçues par le patient, autorise des études répétées dans des intervalles de temps relativement courts et ne conduit pas à des déchets radioactifs. Elle permet, par ailleurs, l'obtention de traceurs de radioactivité spécifique élevée². Ce dernier paramètre est particulièrement important pour éviter la saturation de sites présents en très faibles quantités dans un organe (récepteurs cérébraux par exemple) ou pour limiter la masse de radiopharmaceutique

Tableau I - Comparaison des propriétés de quelques isotopes utilisés pour des études biologiques.

Radionucléide	t _{1/2}	Mode de décroissance	Radioactivité spécifique intrinsèque	
			GBq/ mole	mg/GBq
³ H	12,3 ans	ß- (100%)	1,1.106	2,7.10 -3
11C	20.4 min	ß+ (99%)	$3,3.10^{11}$	3,3.10-8
¹⁴ C	5 730 ans	ß- (100%)	$2,3.10^3$	6.10 -3
13N	10,2 min	ß+ (100%)	$7.0.10^{11}$	1,8.10-8
15O	124 s	ß+ (99,9%)	3,3.1012	4,5.10-9
$^{18}\mathrm{F}$	110 min	ß+ (97%)	6,3.1010	2,8.10-7
⁷⁶ Br	16 h	B+ (57%)	7.10^9	10,8.10-6
^{99т} Тс	6h	γ	$1,9.10^{10}$	5,1.10-6
$^{123}\mathrm{I}$	13,1 h	γ	8,9.10 ⁹	1,4.10-5

administrée. A titre de comparaison, pour une même quantité de radioactivité (1 GBq³ par exemple), la masse de traceur est, en carbone 11, 5.107 fois plus petite que celle du même traceur marqué au carbone 14 (tableau I).

Choix des traceurs marqués avec un isotope à courte durée de vie

Trois types de radiotraceurs sont principalement utilisés :

- des substances endogènes (aminoacides, neurotransmetteurs, hormones),
- des ligands spécifiques de récepteurs ou inhibiteurs d'enzymes,
- des composés spécialement développés pour des mesures physiologiques (volume ou débit sanguin cérébral, pH, etc.).

Plus de 600 composés ont été marqués à ce jour avec un émetteur de positons (¹¹C, ¹³N, ¹⁵O ou ¹⁸F) mais seulement une quinzaine de molécules [2] ont une utilisation médicale courante. On peut citer parmi celles-ci le [¹⁸F]fluorodéoxyglucose pour des mesures de métabolisme énergétique, la *L*-[¹¹C]méthionine pour le marquage de tumeurs et l'étude de la synthèse protéique, la *L*-6-[¹⁸F]fluoro-DOPA pour l'évaluation de la fonction dopaminergique présynaptique, les [N-méthyl-¹¹C]flumazénil, [O-méthyl-¹¹C]raclopride, [¹⁸F]altansérine pour visualiser et quantifier des récepteurs spécifiques (benzodiazépines, dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT₂ respectivement) (*schéma 3*).

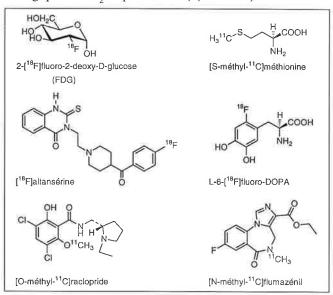


Schéma 3 - Principaux radiopharmaceutiques utilisés en tomographie par émission de positons.

Un nouveau traceur est choisi en fonction de son affinité (qui doit être si possible nanomolaire) et de sa sélectivité pour la cible à étudier. Il doit être capable d'atteindre celleci et, en particulier, franchir la barrière hématoencéphalique pour les études du cerveau. Enfin, son métabolisme *in vivo* doit être suffisamment lent par rapport à la durée de l'étude biologique.

Le choix du radionucléide dépend du processus biochimique à étudier. Lorsque celui-ci est lent, le fluor 18 est préféré au carbone 11.

Caractéristiques de la synthèse organique utilisant des émetteurs de positons

Le développement des études biologiques utilisant la TEP est étroitement lié à l'accessibilité à de nouvelles molécules marquées avec un émetteur de positons. En plus des aspects usuels de la chimie organique et des problèmes liés à la manipulation de composés radioactifs, plusieurs paramètres (temps, dilution du précurseur marqué, purification et caractérisation du traceur) sont à prendre en considération [3-4].

Le facteur « temps »

En raison de la courte demi-vie du radionucléide, le rendement radiochimique maximal est un compromis entre le rendement chimique et la décroissance radioactive. En général, le temps d'utilisation du radioélément (incluant la synthèse, la purification et éventuellement la formulation pour injection intraveineuse) ne doit pas dépasser trois périodes du radionucléide. Afin d'introduire l'élément marqué le plus tard (ou le plus rapidement possible) dans la synthèse et sans addition de l'isotope stable, des stratégies originales ou des réactions rapides sont développées. Celles-ci doivent être efficaces et sélectives, car le plus souvent réalisées sur un produit brut.

Les quantités de précurseur radiomarqué

La radioactivité spécifique des traceurs-¹¹C n'atteignant jamais sa valeur maximale en raison d'une dilution isotopique provenant de la cible, des gaz et des réactifs utilisés est habituellement de l'ordre de 100 GBq/µmole. En conséquence, de très faibles quantités de précurseurs marqués (10-100 nmole) sont présentes dans le milieu réactionnel et les réactifs utilisés sont donc toujours en large excès. Si ce dernier peut être favorable d'un point de vue cinétique, il peut aussi conduire à des réactions secondaires ou à des réactivités particulières non observées dans des conditions classiques.

La purification, l'analyse et la caractérisation des molécules synthétisées

Le nouveau radiotraceur synthétisé doit être chimiquement et radiochimiquement pur et, pour des injections chez l'animal ou l'homme, stérile et apyrogène.

Une seule purification, en général par CPLH, d'un mélange brut contenant d'importantes quantités de produits de départ par rapport au produit synthétisé, est effectuée en fin de synthèse. La séparation des différents constituants est facilitée par l'utilisation de réactifs en nombre et en quantités minimaux et par la mise en œuvre de réactions limitant le nombre de sous-produits. Une double détection en CLHP (UV et radioactivité) permet d'analyser le mélange brut mais aussi de déterminer, après séparation, les puretés chimiques et radiochimiques du traceur. Avant injection intraveineuse, le radiopharmaceutique est dilué dans le solvant approprié (sérum physiologique, par exemple) et l'ensemble filtré à travers une membrane permettant l'obtention d'une solution stérile et apyrogène.

Les caractérisations par spectroscopie (IR, RMN ¹H et a fortiori ¹³C) ne sont pas réalisables. Les preuves de structure sont basées sur les comparaisons des temps d'élution en CPLH et en chromatographie sur couche mince (CCM) de l'échantillon marqué obtenu avec ceux d'une référence non radioactive. Dans quelques cas, la structure du produit formé est identifiée, après décroissance, par RMN du carbone [5], la réaction ayant été réalisée avec un mélange des précurseurs marqués au carbone 11 et au carbone 13.

L'automatisation des synthèses

L'exposition du chimiste aux radiations doit rester la plus faible possible. Dans ce but, les réactions sont effectuées dans des hottes blindées ou protégées par des murs en plomb, les transferts de réactifs étant commandés à distance. Pour que des quantités injectables de traceur soient préparées pour des recherches biomédicales, l'ensemble du processus synthétique doit être reproductible et automatisé. Cette contrainte implique la mise en œuvre de réactions et purifications ne comportant que des manipulations simples utilisant un matériel dont le volume est limité par la géométrie de la cellule de travail.

Les « produits de départ » marqués au carbone 11

Malgré sa courte période (20,4 min), le carbone 11 reste le radioisotope le plus utilisé à ce jour car il peut être produit en quantités importantes [2-3, 4b]. Il est le plus souvent préparé par irradiation, avec des protons de haute énergie (16 MeV), d'une cible d'azote gazeux contenant quelques ppm d'oxygène (*schéma 4*). Dès sa formation, le carbone 11 est oxydé en dioxyde ou monoxyde de carbone-¹¹C. L'addition d'hydrogène (quelques pourcents) dans la cible permet d'obtenir le [¹¹C]méthane. Les petites molécules ainsi obtenues sont transférées dans le laboratoire où elles subissent de nouvelles transformations. Ces dernières sont résumées dans les *schémas 5* et 6.

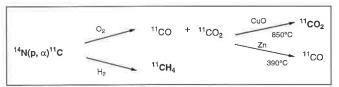


Schéma 4 - Production du carbone 11 et molécules fournies par le cyclotron.

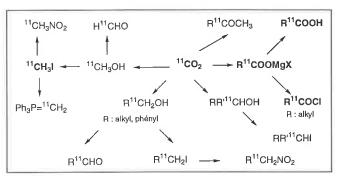


Schéma 5 - Précurseurs marqués au carbone 11 synthétisés à partir de $[^{11}C]CO_{\mathcal{T}}$

$$^{11}\text{COCl}_2$$
 \longrightarrow $^{11}\text{COl}_4$ \longrightarrow ^{11}CN \longrightarrow ^{11}CN \longrightarrow $^{11}\text{CH}_2\text{N}_2$

Schéma 6 - Précurseurs marqués au carbone 11 synthétisés à partir de $[^{11}C]CH_{a^*}$

Les « produits de départ » marqués au fluor 18

Le fluor 18 a plusieurs avantages par rapport aux autres radioisotopes utilisés (¹¹C, ¹³N, ¹⁵O) [3]. Sa durée de vie (110 min) est suffisamment longue pour réaliser des synthèses organiques complexes ou multiétapes. Par ailleurs, sa décroissance (ß⁺ : 97 %) possédant une énergie relativement basse (0,635 MeV) et donc un parcours moyen dans la matière relativement court (2,39 mm), conduit à une meilleure résolution des images en TEP. Enfin, l'isotope stable (fluor 19) étant moins ubiquitaire que le carbone 12, les radioactivités spécifiques de traceurs marqués au fluor 18 sont supérieures, en général, à celles obtenues en chimie du carbone 11.

Le fluor 18 peut être produit sous forme électrophile ou nucléophile (*schéma 7*) [6]. L'irradiation d'une cible au néon (contenant 0,1 % de fluor 19) par des deutons [²⁰Ne(d,α)¹⁸F] conduit au difluor [¹⁸F]F₂ de faible radioactivité spécifique. L'irradiation, par des protons, d'une cible à eau enrichie en oxygène 18, est la réaction nucléaire la plus utilisée pour la préparation du fluor 18 sous forme fluorure 18. Celui-ci peut également être préparé par la réaction nucléaire ¹⁶O(³He,p)¹⁸F utilisant l'eau naturelle mais nécessitant un accélérateur d'hélium 3.

20
Ne(d, α)¹⁸F $\xrightarrow{^{19}F_2}$ 18 F [F₂]
 18 O(p, n)¹⁸F $\xrightarrow{^{18}F[F^-]}$

Schéma 7 - Production de fluor 18.

Réactions électrophiles en chimie du fluor 18 [3, 4a, 6]

Le réactif le plus simple, en fluor 18, est le difluor gazeux dont la réactivité est contrôlée par la dilution avec un gaz inerte (nécessaire à sa production) et par des réactions effectuées à basse température. En raison de la possibilité de réactions radicalaires ou d'oxydation, des mélanges de produits sont souvent obtenus. C'est pourquoi, des agents plus doux tels que le difluorure de xénon [18F]XeF, le DAST ([18F]Et₂NSF₃) ou l'hypofluorite d'acétyle [18F]CH₂COOF, présentant une plus grande solubilité dans la plupart des solvants, sont plus utilisés. Ces réactifs ont permis la fluoration d'alcènes (additions) et d'aromatiques (substitutions d'hydrogène ou de métaux tels que Hg, Si, Ge, Sn ou Pb) (schéma 8 pour un exemple [7]). La radiofluoration de carbanions (RLi, RMgX) d'abord réalisée avec le fluorure de perchloryle [18F]ClO₂F peut atteindre maintenant 45 % grâce aux [N-18F]fluoro-sulfonamides [8]. Malgré leur potentialité synthétique, ces réactifs, préparés à partir de [18F]F, ne sont que peu utilisés. Ils présentent l'inconvénient

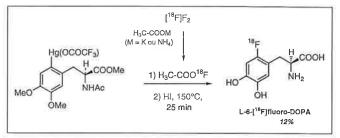


Schéma 8 - Un exemple de fluoration électrophile utilisant $[^{18}F]H_{\rm 3}C\text{-}COOF.$

d'être obtenus avec des rendements et radioactivités spécifiques faibles en raison de la présence de plusieurs atomes de fluor dans leur structure (pour des raisons statistiques, un seul des atomes est radiomarqué).

Réactions nucléophiles [3, 4a, 6]

L'ion fluorure 18 comme précurseur n'offre pas les nombreuses possibilités synthétiques du fluor « électrophile ». En effet, en raison de sa forte énergie de solvatation, il est très peu nucléophile en présence d'eau et sa transformation en espèce nucléophile requiert la formation de sels anhydres de gros cations. Afin d'éviter une dilution isotopique, seuls des sels monofluorés sont utilisés. Les fluorures de césium et de rubidium, les plus solubles en milieu organique, donnent en général de bons rendements. Toutefois, les meilleurs résultats sur des substrats aliphatiques ou aromatiques sont maintenant obtenus avec des sels d'ammonium quaternaires ou en utilisant les complexes du fluorure de potassium avec des éthers macrocycliques tels que le Kryptofix [2.2.2]. Les réactions sont généralement effectuées dans des solvants polaires aprotiques (acétonitrile, DMSO, sulfolane...).

La chimie utilisant l'ion fluorure 18 a principalement été développée en série aromatique. En effet, compte tenu de la forte basicité de l'ion F-, les réactions sur carbone sp³ sont souvent accompagnées d'éliminations. L'introduction du fluor 18 par substitution nucléophile aromatique reste toutefois limitée aux noyaux comportant un groupe fortement électroattracteur (NO2, CHO, CN...) et un bon groupe partant (NO₂ ou R₃N⁺). Les trifluorométhanesulfonates de trialkylarylammonium présentent l'avantage de permettre des fluorations à des températures plus basses que celles utilisées avec les dérivés nitrés. De plus, en raison de leur solubilité dans l'eau, ils peuvent être facilement séparés de l'aromatique fluoré ¹⁸F. La synthèse de la [¹⁸F]fluoroaniline celle du [18F]fluorobenzaldéhyde et de dérivés [9], couramment utilisés en chimie du fluor 18, est présentée dans le schéma 9.

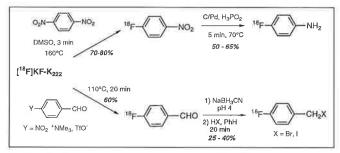


Schéma 9 - Principaux précurseurs marqués au fluor 18.

Quelques aspects de la recherche pour le développement de nouveaux traceurs marqués au carbone 11 ou au fluor 18

Pour synthétiser de nouveaux traceurs marqués avec un émetteur de positons (¹¹C ou ¹⁸F) plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- la plus simple est l'introduction du radionucléide via un précurseur synthétisé « en routine »,
- la seconde est le développement de nouveaux « synthons » marqués, c'est-à-dire de petites molécules pouvant être rapidement introduites dans des structures complexes ;
- enfin, la recherche de réactions rapides compatibles avec la haute dilution du composé marqué.

Quelques exemples de chacune de ces approches sont présentés ci-dessous.

Radiosynthèse de molécules biologiquement actives utilisant un précurseur marqué « classique »

Les nouveaux traceurs sont le plus souvent préparés à partir de précurseurs marqués dont la synthèse est entièrement automatisée. Cette approche nécessite l'adaptation de réactions classiques à la chimie du carbone 11 (ou du fluor 18) et, souvent, la synthèse originale du substrat non marqué.

[11C]Fotémustine, antitumoral

Le [¹¹C]iodométhane, pouvant être préparé de façon très reproductible, à partir du [¹¹C]dioxyde de carbone, en moins de 15 min, avec un excellent rendement et une radioactivité spécifique élevée, est de loin le précurseur marqué au carbone 11 le plus utilisé. Par exemple, la [¹¹C]fotémustine, antitumoral développé par les Laboratoires Servier, a été synthétisée en trois étapes à partir de [¹¹C]CH₃I (*schéma 10*) [10]. Les quelques études biologiques réalisées (babouin, patient) ont mis en évidence une bonne captation de ce radiotraceur par le tissu tumoral. Elles ont toutefois été limitées par son instabilité *in vivo*.

Schéma 10 - Synthèse de la [11C]fotémustine.

[11C]AF-DX 384, antagoniste des récepteurs muscariniques M₂ [11]

La structure urée de l'AF-DX 384 a permis d'envisager son radiomarquage en utilisant le [11C]phosgène. La radiosynthèse [11a] est réalisée en deux étapes : condensation du phosgène marqué avec la benzodiazépinone 1 (schéma 11) puis réaction du chlorocarbamate-11C 2 avec la pipéridine 3. Afin de disposer de bonnes quantités de cette amine et de réaliser les radiomarquages sur les deux énantiomères, plu-

sieurs voies de synthèse de la polyamine 3 ont été développées (cf. par exemple [11b]).

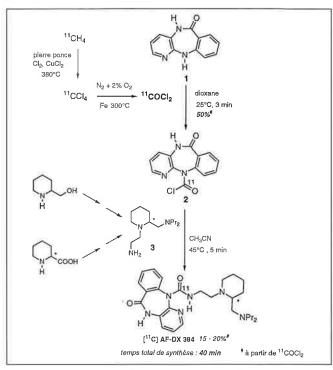


Schéma 11 - Synthèse de l'[11C]AF-DX 384.

Synthèse de nouveaux précurseurs

[11C]Alcool allylique et [11C]iodure d'allyle [12]

Le groupement allyle (-CH₂-CH=CH₂), en raison de l'empêchement de rotation autour de la double liaison carbone-carbone, est souvent utilisé pour modifier l'affinité des ligands pour un récepteur. Dans le but de préparer des [N-¹¹C]allylamines **4** et, en particulier, la naloxone, antagoniste sélectif des récepteurs opiacés de type μ, deux nouveaux précurseurs marqués au carbone 11 ([¹¹C]iodure d'allyle [12a] **5** et [¹¹C]chlorure d'acryloyle [12b] **6** ont été préparés. Le *schéma 12* donne un exemple des conditions opératoires

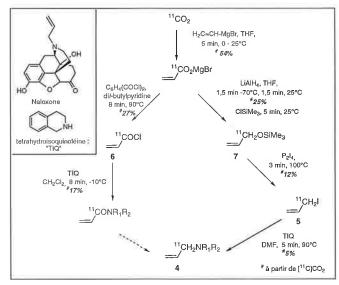


Schéma 12 - Préparation de dérivés allyliques et acryliques marqués au carbone 11.

utilisées. Les synthèses étudiées ont permis de mettre en évidence une réactivité modifiée de l'aluminohydrure de lithium (LiAlH₄) en présence de magnésien et de développer un nouveau réactif d'iodation en phase solide.

En chimie classique, la réduction de l'acide acrylique (ou de son sel de bromure de vinylmagnésium) par LiAlH₄ conduit majoritairement au propanol (rapport propanol/alcool allylique > 90/10). En chimie du carbone 11, l'alcool allylique est le principal produit de la réduction (rapport [\frac{11}{C}]alcool allylique/[\frac{11}{C}]propanol > 75/25). Cette différence de sélectivité a permis de montrer qu'en présence d'un magnésien insaturé (bromure de vinyle ou de phénylmagnésium), LiAlH₄ conduit à une espèce réduisant de façon préférentielle le groupement carbonyle de l'acide acrylique [13].

L'iodure d'allyle peut être préparé (méthode « Vogel's ») par chauffage de l'alcool allylique en présence d'acide iodhydrique. L'iodure est distillé au fur et à mesure de sa formation. Compte tenu des quantités de réactifs utilisés en chimie du carbone 11 (volumes inférieurs au mL) et des points d'ébullition proches des réactifs, cette technique ne peut être mise en œuvre. Pour contourner cette difficulté, une iodation sans solvant, sur P₂I₄ solide, a été réalisée. L'alcool allylique marqué, transformé en son éther silylé, a d'abord été piégé sous vide sur le tétraiodure de diphosphore. Après chauffage pendant 2 min à 90 °C, l'iodure d'allyle-11C est distillé et obtenu en 37 min avec un rendement radiochimique de 12 %⁴. Cette réaction d'iodation a été étendue en chimie non radioactive à la préparation d'iodures d'allyle volatils (par exemple, l'alcool allylique piégé sur P₂I₄, 5 min à 90 °C, conduit à l'iodure correspondant, pur, avec un rendement de 85 %) [14].

[4-18F]Fluorobromobenzène

L'introduction d'un fluor via [18F]F- reste un problème majeur de la synthèse des aromatiques radiofluorés. Au cours des dix dernières années, plusieurs fluorations directes ont été décrites utilisant soit une réaction de Schiemann modifiée [15] soit la pyrolyse d'iodoniums dissymétriques [16] (schéma 13). Les difficultés rencontrées pour la préparation et la purification des précurseurs non marqués limitent toutefois ces approches. Pour synthétiser le [4-18F]fluorobromobenzène, en vue de ses couplages avec des organométalliques ou des amines, une stratégie en deux étapes et utilisée avec succès pour la préparation d'alcoxybenzènes

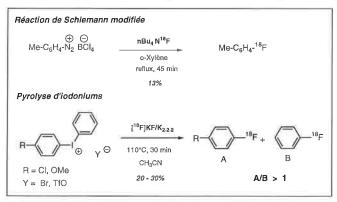


Schéma 13 - Fluorations directes d'aromatiques utilisant [18F]F.

[17], a été développée. Elle est basée sur l'utilisation du groupement aldéhyde. Celui-ci, en effet, pouvant être éliminé facilement par chauffage en présence du catalyseur de Wilkinson, est utilisé temporairement en raison de son pouvoir électroattracteur, pour favoriser l'introduction du fluor sur le noyau aromatique (*schéma 14*). Le [4-¹⁸F]fluorobromobenzène peut ainsi être préparé, de façon reproductible, en 90 min avec un rendement global de 40-50 % à partir de [¹⁸F]KF [18].

Schéma 14 - Préparation du [4-18F]fluorobromobenzène.

Nouvelles réactions rapides

Synthèse d'amines et d'amides marqués au carbone 11

Les amines marquées au carbone 11 sont habituellement synthétisées en quatre étapes à partir du dioxyde de carbone marqué (alkylation de l'amine R¹R²NH par un iodure d'alkyle ou de benzyle, *schéma 15*) soit, plus rarement, par réduction de l'amide correspondant. Les amides sont, eux, préparés en trois étapes, via le chlorure d'acide-¹¹C (*schéma 15*). Afin de diminuer le temps de synthèse et de limiter le nombre de réactifs utilisés, la potentialité synthétique des [1-¹¹C]carboxylates de bromure magnésium 8 a été étudiée. De façon inattendue, ils ont pu être transformés en amides-¹¹C 9 par addition d'une amine. La réaction est rapide et efficace (70 % de transformation en 5 min) et ne nécessite aucun autre agent activant. Les rendements et temps total de synthèse sont comparables - voire meilleurs - à ceux utilisant la voie chlorure d'acide-¹¹C.

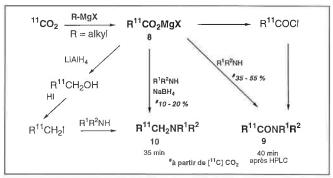


Schéma 15 - Synthèse « one pot » d'amines et d'amides-¹¹C à partir d'un sel d'acide carboxylique.

Traités simultanément par une amine et un réducteur (NaBH₄) les [¹¹C]carboxylates 8 conduisent aux amines-¹¹C 10. La réaction est toutefois trop lente (10-20 %⁴ en 20 min) pour être utilisable en chimie du carbone 11. L'étude de ces réactions a mis en évidence l'exceptionnelle réactivité des carboxylates de bromure magnésium vis-à-vis des amines, en radiochimie mais aussi en chimie classique [19]

Synthèse rapide de N-[4-18F]fluorophénylpipérazines

La synthèse du [¹⁸F]RP 62203 (*schéma 16*), antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de sous type-2 (impliqués dans le contrôle du sommeil, de l'éveil, de l'anxiété...) a permis de mettre au point une méthode de synthèse rapide de pipérazines à partir d'une aniline. La préparation de ce traceur illustre les difficultés rencontrées pour disposer d'un traceur injectable.

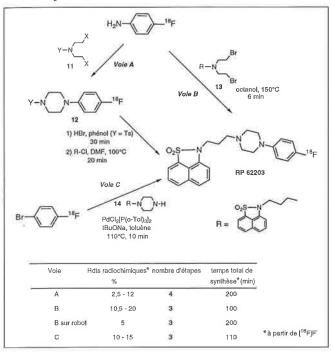


Schéma 16 - Différentes approches synthétiques du [18F] RP 62203.

Dans la littérature, les pipérazines sont généralement obtenues, avec des rendements moyens, par chauffage prolongé (> 20 h) d'une aniline et d'un dérivé (le plus souvent chloré) de la bis-éthanolamine. En choisissant une amine 11 convenablement substituée (X = OTs, Y = Ts), un solvant polaire aprotique (HMPT) et une base (NaHCO₃), la fluorophénylpipérazine non marquée 12 (Y = Ts) peut être préparée en 30 min avec un rendement de 50 % [20a]. De façon surprenante, cette réaction n'a été possible en chimie du fluor 18 qu'en utilisant un solvant polaire protique (butanol). Bien qu'efficace pour la formation du cycle, cette approche requiert deux étapes supplémentaires (déprotection de l'azote puis alkylation pour préparer le [18]F RP 62203). Afin de les éviter, le dérivé dibromé 13, permettant d'introduire le substituant approprié sur la pipérazine, a été synthétisé et les conditions de sa cyclisation avec la [4-18F]fluoroaniline déterminées. La réaction est très rapide. En 6 min, à 150 °C dans l'octanol, le [18F]RP 62203 est formé avec un rendement de 60 % par rapport à la [18F]fluoroaniline [20b]. L'ensemble du processus synthétique a été automatisé (robot Zymate) et des quantités injectables de [18F]RP 62203 ont été préparées pour des études chez le petit animal. Toutefois, les difficultés de purification liées à l'utilisation d'une quantité importante de dérivé dibromé (15 mg, en raison de son instabilité thermique) ont conduit à rechercher une nouvelle voie de synthèse (schéma 16, voie C) dont les résultats préliminaires sont prometteurs.

[4-18F]Fluorophénylalcènes

La synthèse d'un inhibiteur de recapture de la dopamine, le [¹⁸F]GBR 12936, comportant le motif [4-¹⁸F]fluorophénylalcène, est un exemple montrant que les réactifs de la chimie classique ne sont pas toujours utilisables en radiosynthèse.

Le [4-18F]fluorobenzaldéhyde étant un précurseur facilement et rapidement préparé, sa réaction de condensation avec un ylure approprié a été la première voie de synthèse étudiée pour préparer le [18F]GBR 12936 (schéma 17, voie A). Alors qu'en chimie classique, les fluorophénylalcènes sont obtenus avec de bons rendements par réaction du fluorobenzaldéhyde avec un ylure de phosphore préparé à partir du sel de phosphonium correspondant et du butyllithium, ces conditions ne conduisent qu'à des mélanges de produits polaires en chimie du fluor 18. Le milieu fortement basique et les quantités très faibles de [4-18F]fluorobenzaldéhyde utilisées sont probablement à l'origine de la différence observée. La condensation de Wittig a été rendue possible en chauffant l'aldéhyde marqué dans le dichloroéthane avec le sel de phosphonium et un équivalent d'oxyde de propylène. Dans ces conditions, la base nécessaire à la réaction est l'alcoolate engendré lors de l'ouverture de l'époxyde par l'ion bromure. Toutefois, si les rendements de ces réactions sont satisfaisants (45-90 % pour des fluorophénylalcènes-¹⁸F simples, 20 % dans le cas du [18F]GBR soit 10-15 à partir de l'ion fluorure marqué), la réaction n'est pas diastéréosélective (formation d'un mélange 40/60 des isomères Z et E) [22].

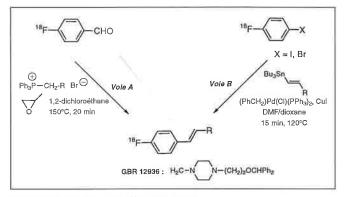


Schéma 17 - Synthèses du [18F]GBR 12936.

Les couplages, catalysés par des complexes du palladium, d'organostanniques vinyliques et d'halogénures d'aryle, étant en général très stéréosélectifs, cette deuxième approche (schéma 17, voie B) a été envisagée pour la préparation de [4-18F]fluorophénylalcènes et [4-18F]fluorophénylallylamines. Elle a nécessité la recherche d'une voie de synthèse des [4-18F]fluoroiodo- et fluorobromobenzènes marqués (cf. ci-dessus) et l'étude systématique des conditions de couplage. Il a été montré qu'il est possible de préparer les [4-18F]fluorophénylallylamines (avec des rendements radiochimiques pouvant être excellents) par réaction (5-10 min) à 120 °C dans un mélange DMF-dioxane du [4-18F]fluoroiodo (ou bromo)benzène avec l'organostannique approprié en présence du couple Pd(Cl)(PhCH₂)(PPh₃)₂/CuI [18b]. On doit noter que ce complexe n'est pas utilisé dans des conditions catalytiques par rapport à l'halogénure d'aryle marqué.

Conclusion

La chimie organique utilisant des isotopes à courte durée de vie présente, en plus des contraintes liées à la manipulation de composés radioactifs, un certain nombre de caractéristiques (rapidité, haute dilution du précurseur marqué, nombre limité de molécules facilement préparées) qui rendent chaque synthèse originale. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'utiliser directement les réactifs ou solvants mis au point en chimie classique et pour toutes les réactions, une étude du rendement en fonction des différents paramètres (solvant, temps, réactifs) est nécessaire. Afin de limiter le nombre d'étapes et de faciliter les purifications, de nouvelles réactions efficaces et sélectives, « one pot » ou « propres » (sur support solide par exemple) doivent être développées, réactions qui peuvent trouver des applications en chimie avec des isotopes stables. La haute dilution du précurseur marqué permet de travailler dans des conditions expérimentales difficilement réalisables en chimie classique, en raison des coûts des réactifs ou des difficultés d'analyse et de purifications liées à l'excès des réactifs utilisés. Le succès des synthèses dépend étroitement, pour leurs applications biologiques, de la facilité avec laquelle les radiopharmaceutiques sont obtenus chimiquement et radiochimiquement purs. Il en résulte que la mise au point de méthodes performantes d'analyse et de purification doit accompagner tout développement de nouveaux traceurs.

Enfin, cette chimie organique, réalisée d'une certaine façon dans des « conditions extrêmes », devrait permettre d'élargir les applications de la tomographie par émission de positons et, par là, permettre une meilleure connaissance du comportement *in vivo* des nombreuses molécules d'intérêt biologique ou pharmaceutique synthétisées et éventuellement mises sur le marché.

Notes

- 1 Il existe une trentaine de centres TEP en Europe dont trois en France : Orsay, Caen et Lyon.
- 2 L'activité spécifique intrinsèque est l'activité par mole (ou par unité de masse) d'un radionucléide isotopiquement pur. Elle est inversement proportionnelle à la période.
- 3 Le becquerel est l'unité de radioactivité dans le Système International. Il correspond à une désintégration par seconde d'une substance radioactive 1 Ci = 3.70.1010 Ba.
- tive. 1 Ci = 3,70.10¹⁰ Bq.

 4 Tous les rendements radiochimiques sont corrigés de la décroissance et sauf précision contraire sont calculés par rapport au précurseur marqué fourni par le cyclotron [¹¹C]CO₂ en chimie du carbone 11, [¹⁸F]F en chimie du fluor 18.

Références

- [1] Hevesy G., Biochem. J., 1923, 17, p. 439.
- [2] Stöcklin G., Pike V.W., Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Methodological Aspects, *Developments in Nuclear Medicine*, Kluwer Academic Publishers, Londres, 1993, 24.
- [3] Fowler J.S., Wolf A.P., Positron Emitter-Labeled Compounds: Priorities and problem, Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart, Phelps M., Mazziota J., Schelbert H., Raven Press, New York, 1986, p. 391.
- [4] a) Feliu A.L., J. Chem. Ed., 1988, 65, p. 655; b) Feliu A.L., J. Chem. Ed., 1990, 67, p. 364.
- [5] Lasne M.-C., Pike V.W., Turton D. R., Appl. Radiat. Isot., 1989, 39, p. 147.
- [6] a) Guillaume M., Luxen A., Nebeling B., Argentini M., Clark J.C., Pike V.W., Appl. Radiat. Isot., 1991, 42, p.749;
 b) Berridge M.S., Tewson T.J., Appl. Radiat. Isot., 1986, 37, p. 685 et références citées.
- [7] Adam M.J., Jivan S., Appl. Radiat. Isot., 1988, 39, p. 1203.
- [8] Satyamurthy N., Bida G.T., Phelps M.E., Barrio J.R., Appl. Radiat. Isot., 1990, 41, p. 733.
- [9] a) Shiue C.-Y., Watanabe M., Wolf A.P., Fowler J.S., Salvadori P., J. Labelled Compds Radiopharm., 1984, 21, p. 533; b) Haka M.S., Kilbourn M.R., Watkins L., Toorongian S.A., J. Labelled Compds Radiopharm., 1989, 27, p. 823; c) Hatano K., Ido T., Iwata R., J. Labelled Compds. Radiopharm., 1991, 29, p.373.
- [10] Lasne M.-C., Barré L., Piarraud A., Lalaoui K., Giroux B., Derlon J.-M., J. Labelled Compds Radiopharm., 1991, 30, p. 444.
- [11] a) Lasne M.-C., Barré L., Huard C., Ducandas C., MacKenzie ET., J. Labelled Compds Radiopharm., 1994, 35, p. 425; b) Perrio-Huard C., Ducandas C., Lasne M.-C., Moreau B., J. Chem. Soc., Perkin I, 1996, p. 2925.
- [12] a) Lasne M.-C. Cairon P., Barré L., Moreau B. et Pike V.W., J. Labelled Compds Radiopharm., 1991, 30, p. 129; b) Lasne M.-C., Cairon Ph., Barré L., Appl. Radiat. Isot., 1992, 43, p. 621.
- [13] Lasne M.-C., Moreau B., Cairon P., Barré L., J. Labelled Compds Radiopharm., 1994, 34, p. 1165.
- [14] Lasne M.-C., Cairon P., Villemin D., Synthetic Commun., 1990, 20, p. 41.
- [15] Knöchel A., Zwernemann O., Appl. Radiat. Isot., 1991, 42, p. 1077.
- [16] Pike V.W., Aigbirhio F.I., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995, p. 2215.
- [17] Plenevaux A., Lemaire C., Palmer A.J., Damhaut P., Comar D., Appl. Radiat. Isot., 1992, 43, p. 1035.
- [18] a) Allain-Barbier L., Lasne M.-C., Huard C., Barré L., J. Labelled Compds Radiopharm., 1995, 37, p. 572; Forngren T., Andersson Y., Lamm B., Långström B., J. Labelled Compds Radiopharm., 1995, 37, p. 595; b) Allain-Barbier L., Lasne M.-C., Marrière E., J. Labelled Compds Radiopharm., sous presse.
- [19] Aubert C., Perrio-Huard C., Lasne M.-C., J. Chem. Soc., Perkin I, sous presse.
- [20] a) Collins M., Lasne M.-C., Barré L., J. Chem. Soc., Perkin I, 1992, p. 3185; b) Lasne M.-C., Barré L., Huard C., Le Secq B., Collins M., Appl. Radiat. Isot., 1994, 45, p. 1085.
- [21] Piarraud A., Lasne M.-C., Barré L., Vaugeois J. M., Lancelot J. C., J. Labelled Compds Radiopharm., 1993, 32, p. 253.