

ADS DE CHIMIE

THÈME : MARQUAGE ISOTOPIQUE À PARTIR DE CO₂ ET H₂

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Marquage isotopique des médicaments et des nanoparticules », p 137 à 143 + p 1 à 3, l'Actualité Chimique n°460-461, mars-avril 2021.

Article n°2 : « Marquages au CO₂ radioactif pour l'imagerie médicale », p 18 à 22, l'Actualité Chimique n°490, décembre 2023.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « le marquage isotopique à partir de CO₂ et H₂» en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Marquage isotopique des médicaments et des nanoparticules

Résumé Le marquage isotopique repose sur un savoir-faire historique prenant sa source dans les travaux pionniers de Irène et Frédéric Joliot-Curie. Il est souvent et à juste titre associé au développement de médicaments car il offre aux chercheurs un moyen quantitatif et hautement sensible d'évaluer le devenir *in vivo* de molécules d'intérêt biologique. Les isotopes de l'hydrogène (^2H , ^3H) et du carbone (^{11}C , ^{13}C , ^{14}C) sont des références en termes de traceurs mais leur incorporation au sein des molécules par radiosynthèse peut se révéler complexe et coûteuse. Pour contourner ces problématiques et répondre à des applications toujours plus nombreuses, de nouvelles méthodes de marquage rapides et efficaces doivent être développées. Depuis plusieurs années, le CEA met en place des techniques de marquage au tritium et au carbone 14 dont l'efficacité et l'ubiquité permettent d'étendre leur champ d'application à des domaines plus larges et d'intérêt général.

Mots-clés Marquage isotopique, catalyse, médicaments, nanoparticules, suivi pharmacocinétique.

Abstract Isotopic labelling of drugs and nanoparticles

Isotope labelling lays on the historical know-how and the pioneering studies of Irène and Frédéric Joliot-Curie. It is often and rightly associated with drug development as it offers researchers a tool of high sensitivity to assess *in vivo* monitoring of molecules of biological interest. In this context, hydrogen (^2H , ^3H) and carbon isotopes (^{11}C , ^{13}C , ^{14}C) are indeed considered as gold standard for tracers but their incorporation by radiosynthesis remains difficult and expensive. In order to overcome these problems and to respond to an ever-increasing number of applications, new rapid and efficient labelling methods must be developed. For many years now, the CEA has been implementing new tritium and carbon-14 marking techniques whose effectiveness make possible to extend their applications to wider fields of general interest.

Keywords Isotope labelling, catalysis, drugs, nanoparticles, pharmacokinetic studies.

Toutes les molécules du vivant possèdent des atomes de carbone et d'hydrogène. Pouvoir remplacer, de manière choisie et ciblée, l'un de ces atomes par un isotope stable ou radioactif – on parle alors de marquage isotopique – est de première importance dans de nombreux secteurs scientifiques tels que le développement des médicaments ou de nouveaux outils de diagnostic pour l'imagerie médicale, les études de biologie/toxicologie ou encore les matériaux. Pourtant, d'un point de vue chimique, insérer ou échanger un atome d'hydrogène ou de carbone dans des molécules complexes telles que des médicaments présente des difficultés majeures. Outre la nécessité d'installations spécifiques et dédiées pour l'utilisation des isotopes radioactifs – tritium et carbone 14 –, il faut également avoir la capacité d'innover et de développer de manière constante de nouvelles méthodologies de marquage, ouvrant ainsi le champ des possibles en termes de positions sur une molécule cible et de compatibilité avec les fonctions chimiques portées par la molécule d'intérêt. L'hydrogène ($Z=1$) possède trois isotopes naturels : le protium ^1H , le deutérium ^2H ou D, et le tritium ^3H ou T, qui diffèrent par leurs nombres de neutrons. Le protium possède seulement un proton, le deutérium un proton et un neutron, et le tritium un proton et deux neutrons. Sur ces trois isotopes, deux sont stables (protium et deutérium) et un est radioactif (tritium).

Le deutérium a été découvert en 1931 à l'Université de Columbia par Harold Clayton Urey, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1934. Son abondance naturelle est faible (0,015 % par rapport au protium) et on le retrouve principalement dans l'eau de mer (HDO). À titre d'exemple, un litre d'eau de mer contient près de 33 mg de deutérium. Il est utilisé de nos jours sous forme d'eau lourde en tant que modérateur de neutrons dans certains réacteurs nucléaires,

ou sous forme de solvants deutérés pour les études de résonance magnétique nucléaire (RMN). Il est également un des deux combustibles pour les futurs réacteurs à fusion nucléaire contrôlée (ITER par exemple). Toutes ces applications en font une matière nucléaire dont la détention est réglementée.

Le tritium est produit naturellement en très faible quantité dans la stratosphère terrestre où des neutrons libérés par la spallation des rayons cosmiques entrent en collision avec de l'azote ^{14}N pour créer du carbone ^{12}C et du tritium. Il est également produit de manière artificielle dans les réacteurs nucléaires par irradiation neutronique de composés contenant de hauts pourcentages de lithium ^6Li . Son abondance naturelle est très faible (environ 1 atome de tritium pour 10^{18} atomes de protium) et il existe communément sous deux états : gazeux (T_2) et liquide (HTO).

Sa désintégration en hélium 3 (^3He) entraîne l'émission d'un rayonnement β^- . Cette réaction libère une énergie maximale de 18,6 keV et une énergie moyenne de 5,7 keV. Le rayonnement β^- étant de faible énergie, les électrons émis ne peuvent pénétrer plus de 6 mm dans l'air. Toutefois, la plupart des produits tritiés peuvent être absorbés à travers la peau, les membranes ou les tissus biologiques, les rendant de ce fait contaminants et potentiellement dangereux par inhalation ou ingestion par exemple. La demi-vie du tritium est de 12,32 ans et son activité spécifique est de $3,59 \times 10^{14}$ Bq/g, soit $9,7 \times 10^3$ Ci/g ou 29 Ci/mmol. Cette valeur signifie qu'un milligramme de tritium génère plus de 300 milliards de désintégrations par seconde. Pourtant, le tritium ne délivre (en moyenne, par personne au voisinage des installations concernées) qu'une dose annuelle d'environ 1 microsievert (μSv), mille fois moins élevée que le seuil limite pour le public qui est de 1 millisievert (mSv).

Des quatre isotopes principaux du carbone ($Z = 6$), trois sont naturels : le carbone 12 (^{12}C), le carbone 13 (^{13}C) et le carbone 14 (^{14}C), et un est artificiel : le carbone 11 (^{11}C). Deux sont stables (^{12}C et ^{13}C) et deux sont radioactifs (^{11}C et ^{14}C).

Découvert en 1929, le carbone 13 a une abondance naturelle de 1,1 % par rapport au carbone 12. Cet isotope a une importance majeure en chimie : c'est un outil fondamental de caractérisation de molécules organiques par la RMN et il est couramment employé pour l'étude de mécanismes réactionnels. Cependant, la séparation isotopique du ^{13}C est un formidable défi : de nos jours, elle est faite par distillation cryogénique du monoxyde de carbone. De ce fait, le ^{13}C CO est la source isotopique fondamentale (i.e. toute molécule marquée par le ^{13}C dérive de ce synton) ainsi que la plus économique. Le ^{13}C est aussi couramment utilisé dans le test respiratoire à l'urée marquée ^{13}C pour détecter la présence d'*Helicobacter pylori* (à l'origine d'ulcères gastriques) et en imagerie par résonance magnétique (IRM) grâce au développement d'une technique d'hyperpolarisation émergente, la DNP (« dynamic nuclear polarization »).

Le carbone 14 a été découvert il y a 80 ans, en 1940, par Martin Kamen et Sam Ruben à l'Université de Californie à Berkeley. Dès sa découverte, des avancées majeures ont vu le jour grâce à ce radioisotope à vie longue, dont la demi-vie est de 5 730 ans. En 1950, en utilisant le ^{14}C CO₂, il fut enfin possible d'élucider le mécanisme de fixation du CO₂ par photosynthèse, ce qui valut le prix Nobel de chimie en 1961 à Melvin Calvin, pour la découverte du « cycle de Calvin ». L'année précédente, en 1960, le prix Nobel de chimie fut attribué à Willard Libby pour ses travaux sur la datation par le carbone 14, qui ont apporté un progrès significatif en archéologie et en paléanthropologie. Dans d'autres travaux pionniers, le marquage par le ^{14}C a été utilisé pour la compréhension de mécanismes réactionnels, dont le réarrangement de Claisen [1], et il a permis de prouver l'existence du benzyne comme intermédiaire réactionnel [2]. De même que pour le tritium, le ^{14}C est produit naturellement en faible quantité dans la stratosphère pour former du ^{14}C CO₂. Il est produit artificiellement dans les réacteurs nucléaires par irradiation neutronique de composés azotés – tels que le nitrate d'ammonium ou le nitrure d'aluminium et béryllium – pour générer le ^{14}C BaCO₃ et, après acidification, le ^{14}C CO₂, qui représente la source isotopique fondamentale.

De par sa désintégration, le ^{14}C entraîne l'émission d'un rayonnement β^- , un atome d'azote 14 (^{14}N) et un antineutrino. L'énergie moyenne de cette radiation β^- est de 56 keV et son

parcours dans l'air de 2 cm. De par sa longue demi-vie, l'activité molaire du ^{14}C est modérée : 62,4 mCi mmol⁻¹.

Le carbone 11 est le deuxième isotope radioactif du carbone. Produit artificiellement par irradiation avec des protons à haute énergie sur une cible d'azote gazeux à l'aide d'un cyclotron, il a une demi-vie très courte de 20,38 minutes, et à la différence du tritium et du carbone 14, c'est un émetteur de positons (β^+). Le ^{11}C est aujourd'hui très utilisé dans le développement de traceurs pour l'imagerie médicale par tomographie à émission de positons (TEP). De par sa courte demi-vie et sa désintégration β^+ , ses applications se différencient considérablement du tritium et du ^{14}C , et de ce fait, il ne sera pas traité ici.

Les isotopes de l'hydrogène et du carbone peuvent être détectés par au moins quatre méthodes :

- Spectrométrie de masse ;
- Spectroscopie RMN (pour le deutérium, le tritium et le ^{13}C) ;
- Scintillation liquide (pour le tritium et le ^{14}C), qui consiste à mélanger la solution radioactive à mesurer à un liquide scintillant. Les rayonnements produits, consécutifs aux désintégrations radioactives, vont alors être transformés en lumière détectable et quantifiable ;
- Autoradiographie et imagerie β (pour le tritium et le ^{14}C) ; l'imagerie β utilise de moins en moins de films ou d'émulsions photographiques au profit de β -imageurs très performants d'une grande sensibilité (figure 1).

Principales applications du marquage par les isotopes de l'hydrogène et du carbone

L'utilisation du tritium et du carbone 14 reste la méthode de référence pour permettre le suivi et la quantification absolue *in vivo* ou *ex vivo* de molécules marquées chez l'animal, et ainsi déterminer avec une précision inégalée les propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) d'un candidat médicament [3]. Des informations cruciales, nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un candidat médicament, ne peuvent être obtenues que par l'intermédiaire de l'utilisation d'un produit marqué isotopiquement. Cette étape est traditionnellement réalisée en phase préclinique. Néanmoins, l'utilisation du ^{14}C est également requise dans les phases de développement clinique, pour la détermination de la pharmacocinétique et l'ADME humaines [4]. Grâce à la grande stabilité métabolique de la liaison C-C, par rapport à la liaison C-H, ainsi qu'à son effet isotopique négligeable, l'utilisation du ^{14}C est quasi exclusif

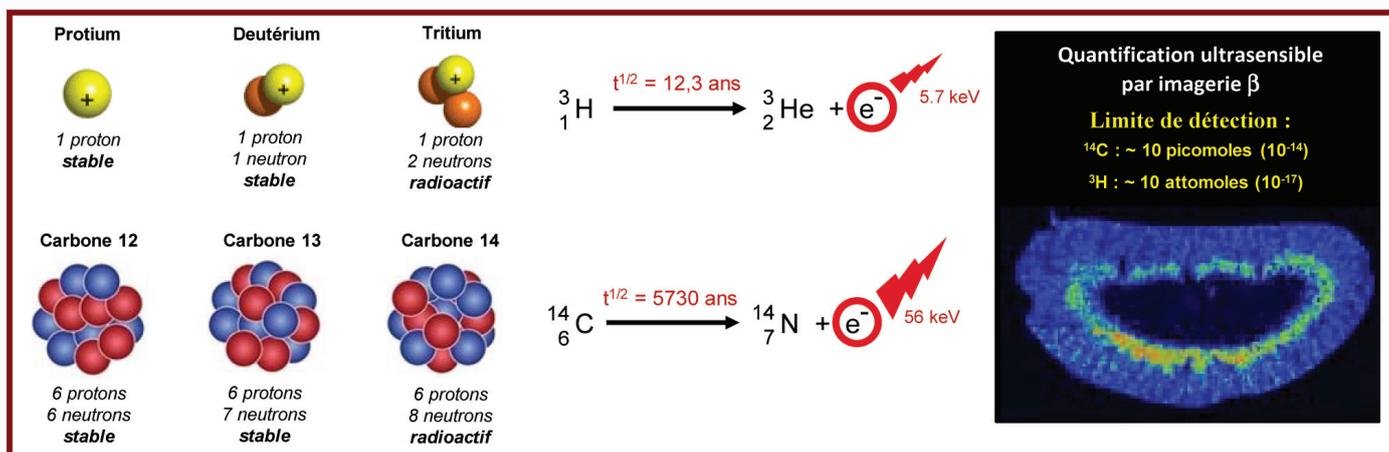


Figure 1 - Isotopes de l'hydrogène et du carbone et imagerie.

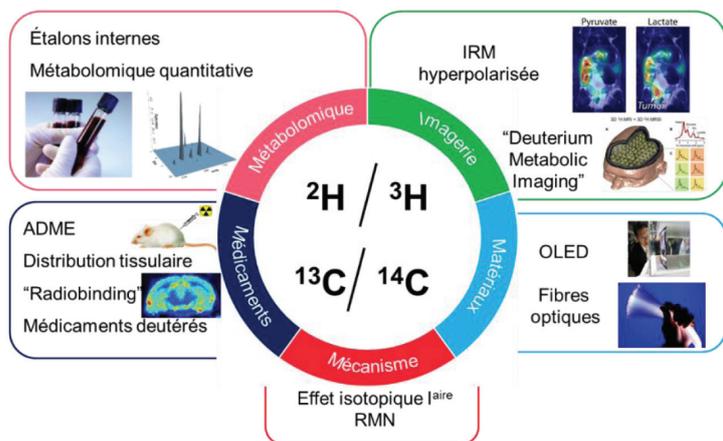


Figure 2 - Applications des isotopes de l'hydrogène et du carbone.

dans cette phase avancée de développement du médicament. Outre le domaine pharmaceutique, la demande de radiotraceurs β^- est obligatoire et réglementée pour le développement de produits vétérinaires et phytosanitaires (comme les pesticides), les études de sécurité sanitaire des aliments et les études environnementales (figure 2).

D'autre part, l'utilisation de deutérium ou de carbone 13 (isotopes stables) est couramment requise pour la préparation d'étalons pharmaceutiques, ces derniers étant indispensables pour la quantification absolue par spectrométrie de masse de médicaments ou de ses métabolites dans des échantillons biologiques complexes. La demande en molécules deutérées a récemment fortement augmenté en raison de leur utilisation en métabolomique quantitative où elles sont utilisées en tant que standards internes pour la quantification rapide de métabolites (ex : acides aminés, sucres, acides gras) par analyse LC/MS de fluides ou de tissus biologiques. En outre, les molécules deutérées sont couramment utilisées pour l'étude des mécanismes enzymatiques et chimiques [5].

De façon parallèle à ces utilisations classiques des isotopes de l'hydrogène et du carbone, de nouvelles applications ont récemment été explorées, notamment avec des molécules deutérées. Des applications tirant profit de l'effet cinétique isotopique primaire ont ainsi motivé le développement de méthodes de marquage efficaces de molécules de natures diverses, comme l'amélioration des performances des matériaux présents dans les diodes électroluminescentes (OLED), les cellules photovoltaïques ou encore les fibres optiques [6]. En effet, les processus de dégradation des molécules au cours du fonctionnement de ce type de dispositifs mettent souvent en jeu des réactions d'oxydation impliquant la rupture de liaisons C-H en tant qu'étape cinétiquement déterminante. Ainsi, le remplacement des liaisons C-H par des liaisons C-D permet dans certains cas d'augmenter de manière significative la durée de vie de ce type de dispositifs. De la même manière, il est possible d'augmenter le temps de demi-vie, mais aussi de réduire les effets secondaires d'un principe actif [7]. Ce concept évoqué pour la première fois il y a une cinquantaine d'années semble arriver aujourd'hui à maturité avec la mise sur le marché du premier médicament deutéré, la deutétabénazine (Austedo®), qui a reçu l'approbation de la FDA en 2017. Le deutérium peut en effet substituer de manière avantageuse un atome d'hydrogène pour conférer à la molécule en développement une stabilité métabolique augmentée. Ces marqueurs sont ainsi utilisés pour développer de nouveaux traceurs pour l'imagerie diagnostique IRM

et TEP. Très récemment, des travaux ont mis en évidence l'intérêt d'utiliser des molécules deutérées pour étudier le métabolisme de certaines molécules (glucose, pyruvate) via l'imagerie IRM du deutérium (technique nommée DMI pour « deuterium metabolic imaging ») [8].

Le marquage radioactif au tritium et carbone 14 permet aussi de répondre à des questions de santé publique, par exemple avec l'étude de l'impact de (micro ou nano) particules sur l'environnement ou la santé humaine. Les molécules tritiées sont également utilisées dans le développement de nouveaux candidats médicaments pour des études de radiobinding, de distribution tissulaire ou d'autoradiographie quantitative du corps entier. Les études de radiobinding permettent de déterminer et localiser des récepteurs cibles et d'identifier de nouvelles molécules (ligands) interagissant avec ces cibles. L'autoradiographie quantitative du corps entier est une méthode d'imagerie *in vivo* permettant l'obtention d'informations qualitatives et quantitatives de la distribution d'un candidat médicament et son suivi pharmacocinétique en mesurant la quantité de radioactivité issue de coupes.

Le renouveau du marquage isotopique

S'il est indéniablement utile, le marquage isotopique est aussi difficile à mettre en œuvre en raison des nombreuses contraintes qui lui sont associées, tout particulièrement dans le cas du marquage par les isotopes radioactifs : contraintes d'infrastructure, réglementaires mais aussi chimiques. La principale contrainte chimique réside dans le faible nombre ainsi que le coût des matières premières disponibles. Dans le cas du tritium, la matière première de choix est le tritium gaz ; dans celui du carbone, il s'agit du gaz $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$. C'est à partir de ces molécules très simples qu'il faudra construire les molécules marquées. Traditionnellement, ces réactifs sont transformés en synthons plus élaborés, finalement utilisés pour construire la molécule cible *via* des processus multi-étapes. Outre le temps nécessaire à de telles radiosynthèses totales, le coût associé et le volume de déchets (radioactifs dans le cas du marquage tritium ou carbone 14) sont souvent très (voire trop) élevés. À ceci vient s'ajouter une demande croissante du monde industriel pour le marquage de molécules toujours plus complexes. L'avènement des « biologics » tels que les anticorps thérapeutiques ou les conjugués anticorps-cytotoxiques est un exemple flagrant de l'inclinaison actuelle de l'industrie pharmaceutique pour des principes actifs dont la complexité moléculaire ne permet pas un marquage par les voies classiques (figure 3).

Afin de limiter les temps et les coûts de synthèse, mais aussi pour augmenter l'étendue des molécules pouvant être marquées, de nouvelles approches de marquage isotopique ont été développées depuis une dizaine d'années dans le cas du tritium et de façon plus récente dans le cas du carbone. Ces approches visent à obtenir le composé final marqué en une seule étape en utilisant des matières premières les moins chères possible, et ceci dans des conditions douces et compatibles avec le plus grand nombre de fonctionnalités chimiques.

Activation C-H : la voie royale pour le marquage au deutérium et au tritium

L'activation C-H peut être vue comme une transformation où un métal de transition (Pd, Cu, Rh, Ru, Ni pour les plus

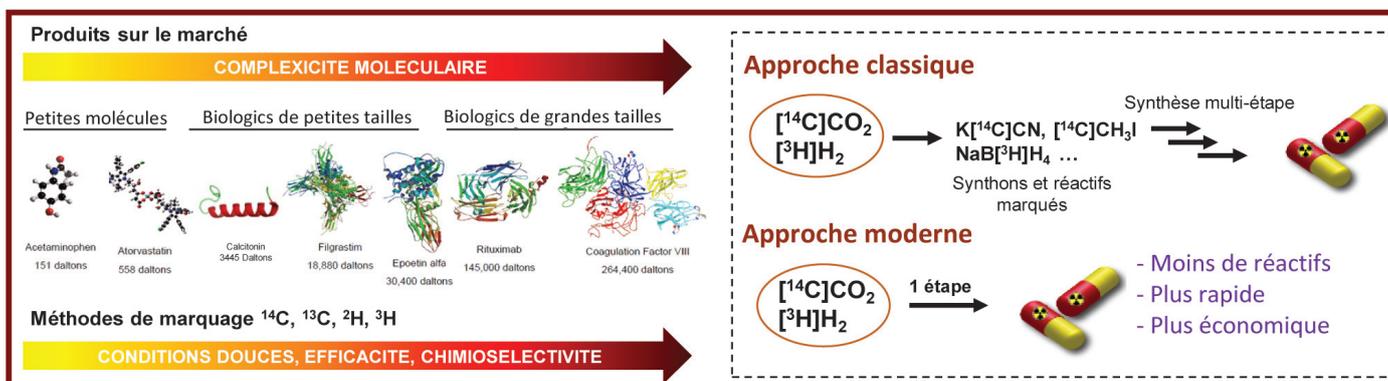


Figure 3 - Nouvelle approche de marquage isotopique pour répondre aux demandes du marché.

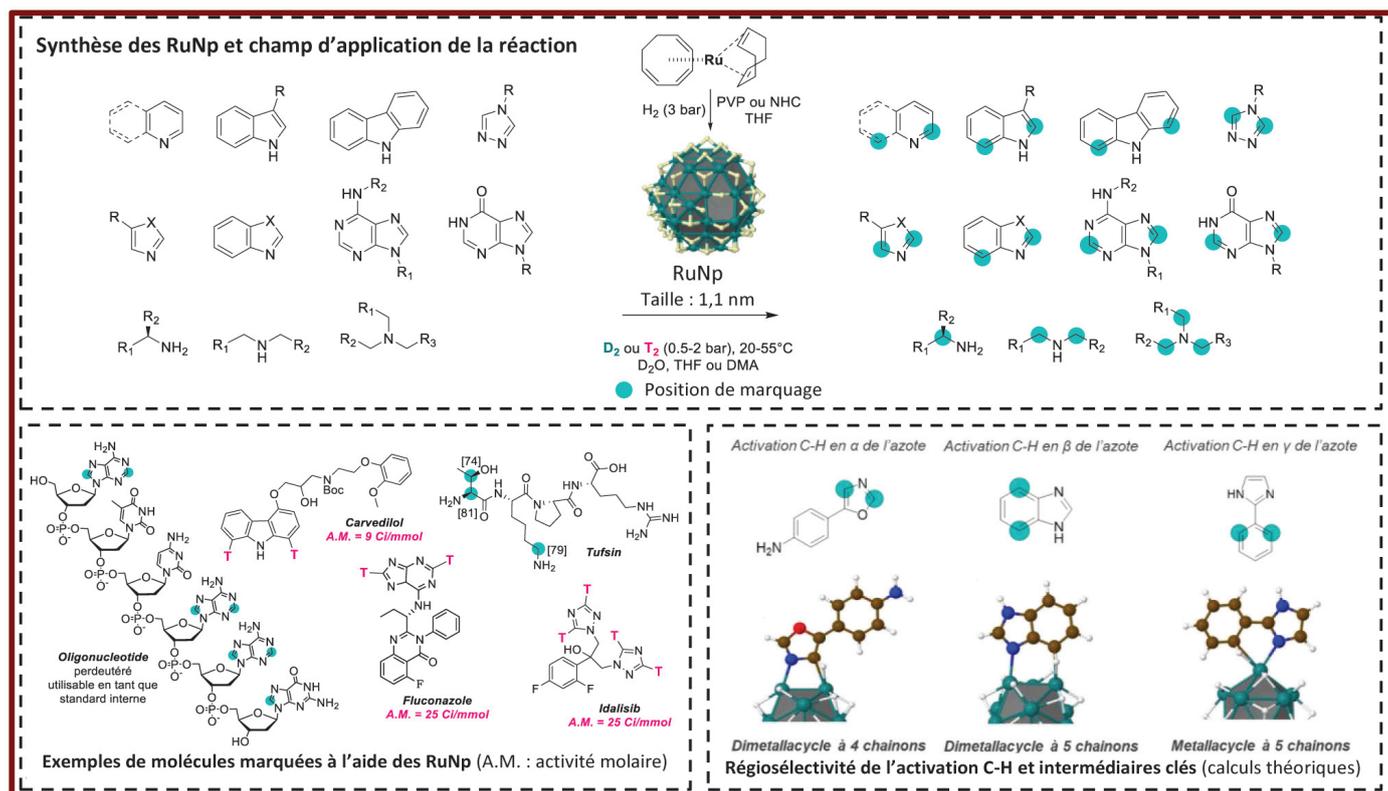


Figure 4 - Réactions d'échange H/D et H/T catalysées par des nanoparticules de ruthénium.

communs) s'insère dans une liaison carbone-hydrogène usuellement considérée comme non ou peu réactive. Ainsi, le remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-D ou C-T peut être considéré comme la réaction de C-H fonctionnalisation la plus élémentaire. Ce type de réaction fait partie de ce que l'on nomme les « réactions d'échange d'isotopes de l'hydrogène » qui permettent le transfert d'un ou plusieurs isotopes de la source isotopique (qui peut être un liquide ou un gaz isotopiquement marqué) vers la molécule d'intérêt à l'aide d'un catalyseur. Ces transformations présentent l'avantage par rapport à la synthèse multi-étape classique de permettre d'obtenir les molécules deutérées ou tritiées en une seule étape à partir de la molécule d'intérêt. En raison des nombreuses applications des molécules marquées par des isotopes de l'hydrogène évoquées plus haut, de nombreux travaux de recherche fondamentale ont été entrepris récemment afin de trouver de nouvelles réactions catalytiques permettant d'activer une ou plusieurs liaisons C-H dans une molécule complexe et de la ou les remplacer par des liaisons C-D ou C-T. Dans ce cadre, nous avons démontré récemment,

en collaboration notamment avec l'équipe de Bruno Chaudret (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse), que certaines nanoparticules métalliques pouvaient être considérées comme des outils puissants pour réaliser des réactions de C-H deutération/tritiation utilisant D_2 ou T_2 gaz comme source isotopique [9]. Par exemple, des nanoparticules de ruthénium (RuNp, figure 4), obtenues par décomposition d'un précurseur de Ru(0) sous atmosphère d'hydrogène, ont permis de marquer un grand nombre de sous-structures récurrentes dans les molécules pharmaceutiques : des hétérocycles (azine, indole, carbazole, imidazole, triazole...) via l'activation de liaisons de type $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, mais aussi des motifs alkylamine via l'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ dans des conditions douces (figure 4) [10].

Des calculs DFT, réalisés en collaboration avec l'équipe de Romuald Poteau (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse) ont permis de proposer des intermédiaires clés pour expliquer la régiosélectivité de l'incorporation des isotopes (figure 4, en bas à droite). Ces nanocatalyseurs permettent d'incorporer des isotopes de l'hydrogène sur des

carbones asymétriques d'aminoacides ou de peptides avec une rétention totale de configuration *via* un processus de C-H activation énantiospécifique [10b], de synthétiser des oligonucléotides deutérés utilisables en tant que standards internes pour la quantification LC/MS [10c], ou encore d'obtenir des molécules pharmaceutiques complexes tritiées, possédant des activités molaires compatibles avec une utilisation dans les études ADME [10c-d] en une étape de synthèse. En utilisant d'autres types de nanocatalyseurs, il a été possible de développer d'autres réactions d'échanges isotopiques d'intérêt. Tout d'abord, le ruthénium sur charbon (Ru/C) commercial a été utilisé comme catalyseur pour mettre au point l'unique réaction permettant le marquage deutérium et tritium de motifs thioéthers (*figure A1* en annexe*, à gauche) par échange isotopique direct [11]. Même si les résultats en termes d'enrichissements isotopiques sont dans l'ensemble moins satisfaisants que ceux obtenus avec les composés azotés, cette méthode a pu être appliquée à la synthèse de standards internes pour la quantification LC/MS (en réalisant plusieurs cycles de catalyse) et au marquage de molécules complexes par le tritium (*figure A1**, à gauche). Plus récemment, en collaboration notamment avec Volker Derdau de Sanofi Francfort, nous avons synthétisé des nanoparticules d'iridium qui se sont montrées très efficaces pour le marquage de motifs anilines dans des molécules complexes [12]. Ici, la conception des nanocatalyseurs a permis de mettre au point la première méthode de C-H deutération/tritiation applicable à des anilines fonctionnalisées utilisant le D₂ ou le T₂ gaz comme source isotopique (*figure A1**, à droite).

La chimie du CO₂ pour le marquage par les isotopes du carbone

Le dioxyde de carbone est une petite molécule stable et relativement inerte. Depuis quelques années, elle est pourtant au centre des réflexions et des recherches menées par la communauté scientifique. En effet, le CO₂ pourrait être utilisé comme source de carbone pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée et commercialisables dans différents secteurs de l'industrie chimique. Ainsi, un nombre spectaculaire de nouvelles réactions utilisant le CO₂ comme matière première sont apparues dans la littérature cette dernière décennie. Outre le fait que le CO₂ soit responsable d'une partie importante du réchauffement climatique, il se trouve être également le matériel de base des synthèses de molécules marquées par les radioisotopes du carbone. De ce fait, les réactions chimiques développées dans le contexte du cycle du carbone trouvent également une application potentielle dans le cadre du marquage isotopique. Cependant, seulement très peu de ces réactions peuvent réellement être utilisées pour du marquage car la plupart sont développées en excès de CO₂, ce qui est inconcevable dans le cas du marquage isotopique pour des raisons de coûts et de déchets. Elles doivent donc être adaptées ou réinventées pour trouver une réelle utilité dans le cadre du marquage.

C'est ainsi qu'en utilisant les très anciennes réactions de Staudinger et d'Aza-Wittig, une nouvelle méthodologie de marquage efficace a vu le jour [13]. Cette méthodologie consiste à marquer des urées cycliques en une étape, à partir de précurseurs azido-aminés en présence d'une phosphine appropriée et en utilisant le CO₂ comme réactif limitant (voir *figure A2* en annexe*). Dans ce cadre, l'utilisation contrôlée de [¹⁴C]CO₂ est un point d'une importance fondamentale, car ce

précurseur est très onéreux (1 600 €/mmol en 2020). Pour ce faire, nous utilisons des appareils spécifiquement conçus pour le transfert de quantités minimales de gaz carbonique tels que le banc de carboxylation Tritec (*figure A2** en haut). Après optimisation, nous avons pu marquer une large série d'urées cycliques et ceci dans des conditions très douces : seulement 5 minutes à température ambiante. L'un des avantages de cette méthodologie réside dans le marquage de molécules d'intérêt (médicaments, polypeptides...) en dernière étape de synthèse, ce qui permet de réduire de manière drastique la quantité de déchets radioactifs produits ainsi que les coûts de retraitement. Le marquage a été réalisé en utilisant le carbone 13, le carbone 14, mais également le carbone 11. En effet, la rapidité de la réaction permet d'utiliser cet isotope à temps de vie court (t_{1/2} : 20 min). L'intérêt est d'autant plus grand que celui-ci est couramment utilisé comme radioisotope pour marquer des molécules en TEP. Ce travail a été effectué en collaboration avec Fabien Caillé du Service hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay (SHFJ, CEA).

Si le concept d'échange isotopique proton/deutérium ou proton/tritium fait partie depuis longtemps des outils permettant d'obtenir des molécules marquées, il n'a été introduit que très récemment pour le marquage par les isotopes du carbone. Ce n'est pas sans raison : ce concept implique que dans la même opération chimique, une liaison C-C soit rompue et une nouvelle créée. Le coût énergétique nécessaire à une telle opération chimique est très important. Néanmoins, ce concept a vu très récemment le jour et est devenu en seulement deux ans l'une des approches les plus attractives et efficaces pour le marquage d'acides carboxyliques.

Dans ce cadre, nous avons démontré récemment, en collaboration avec l'équipe de Thibault Cantat (IRAMIS, CEA), un premier exemple d'échange isotopique carbone 12/carbone 13 ou carbone 12/carbone 14 [14]. Cette méthodologie de marquage s'applique sur des sels de carboxylates de césium (hétéro)aromatiques en présence d'un catalyseur au cuivre et de [¹³C]CO₂ ou [¹⁴C]CO₂ comme source isotopique. Cette transformation, qui se base sur un couplage décarboxylatif suivi d'une étape de carboxylation, a permis de marquer une librairie de substrats, incluant des médicaments. Par rapport à l'état de l'art, cela représente une avancée notable, en évitant des radiosynthèses multi-étapes chronophages tout en réduisant la génération de déchets radioactifs. Le marquage de la fluméquine, un antibiotique de la classe des quinolones, illustre bien ce propos : cette molécule, précédemment marquée par le carbone 14 en dix étapes à partir du [¹⁴C]CO₂, a pu être obtenue en une seule étape avec cette nouvelle méthode (*figure A3* en annexe*).

Si cette stratégie d'échange isotopique par le carbone n'avait pas été explorée avant cette étude, deux autres approches complémentaires ont vu le jour par la suite en seulement quelques mois. Le groupe de Phil Baran en collaboration avec les laboratoires Bristol-Myers Squibb et celui de Ruben Martin en collaboration avec notre service au CEA ont décrit un échange isotopique d'acides carboxyliques en présence de nickel et [¹⁴C]CO₂ [15]. Même s'il est alors nécessaire d'opérer une étape supplémentaire d'activation de l'acide (en ester NHP), ces nouvelles méthodologies permettent un marquage direct d'acides carboxyliques aliphatiques (*figure A4a* en annexe*).

Les laboratoires Merck ont également proposé un échange isotopique innovant, en utilisant le monoxyde de carbone comme source isotopique [16]. Cette transformation, qui est

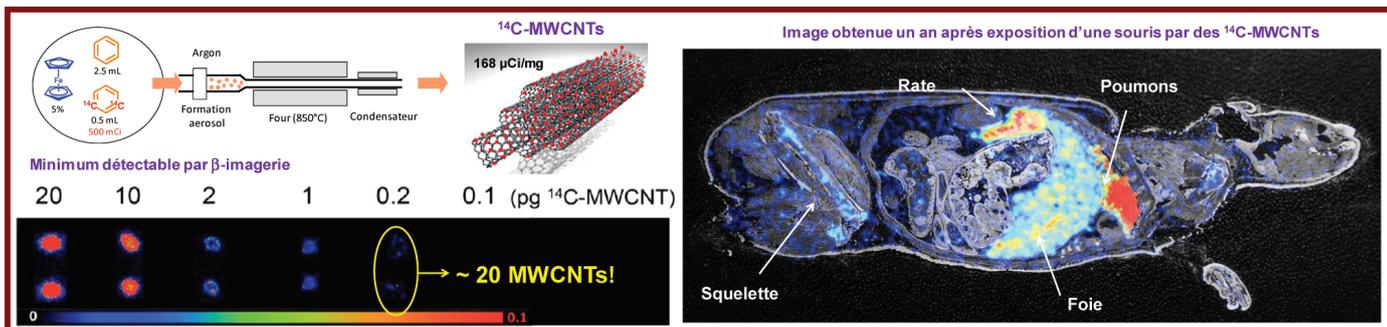


Figure 5 - Synthèse et biodistribution chez l'animal de nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT) marqués au carbone 14.

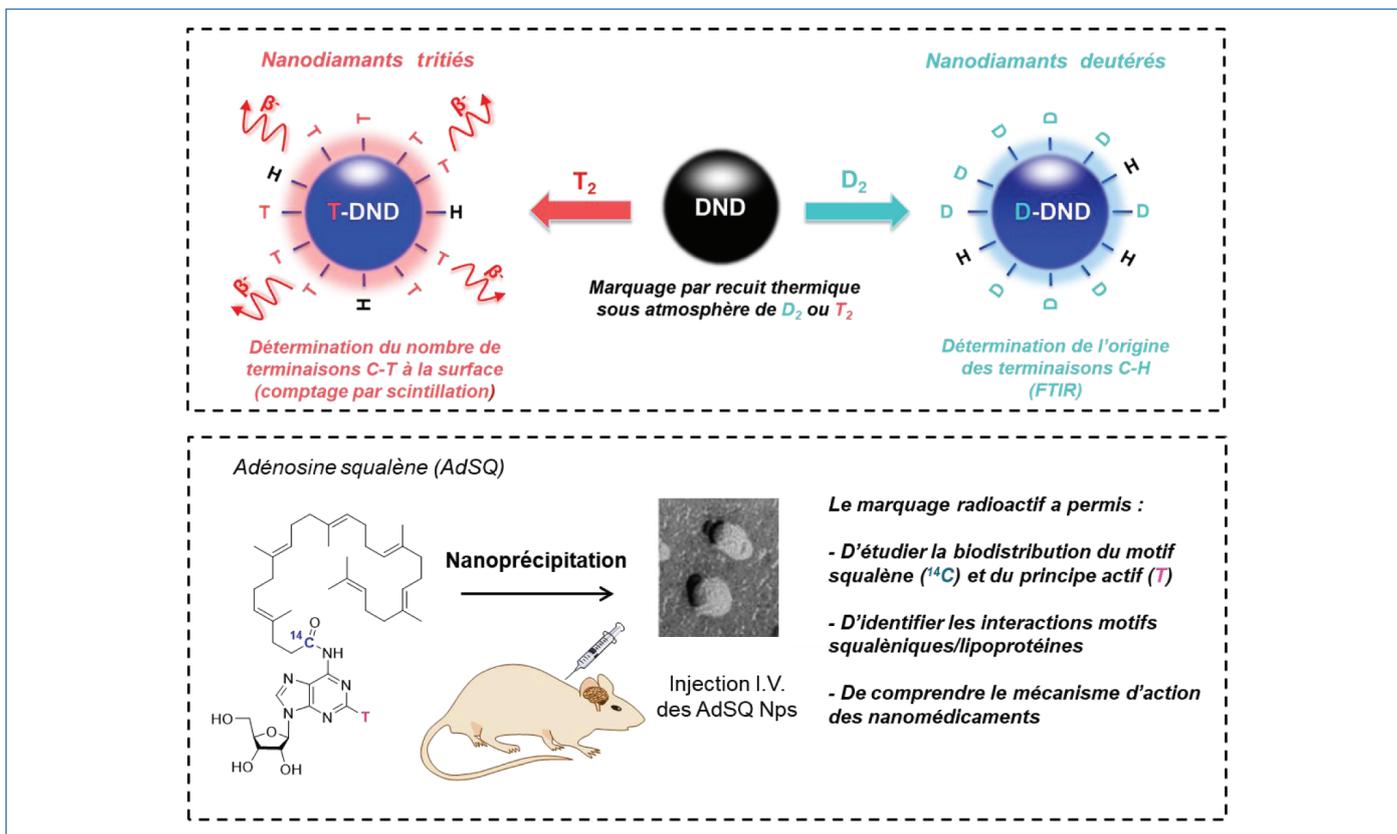


Figure 6 - Marquage deutérium et tritium de nanodiamants et utilisation du double marquage ^{14}C et ^3H pour étudier le mécanisme d'action de nanomédicaments.

catalysée par le palladium, a montré une étendue réactionnelle impressionnante avec de bons enrichissements isotopiques et permet de plus le marquage de chlorures d'acides aliphatiques aussi bien qu'aromatiques (figure A4b*). Seul problème, le ^{14}C CO est une molécule radioactive peu stable, qui se dégrade rapidement par radiolyse, et qui par conséquent doit être fraîchement générée avant chaque utilisation.

Étude du devenir *in vivo* des nanoparticules radiomarquées

Le marquage radioactif ne sert pas qu'à suivre des molécules *in vivo* ; il peut également servir de traceur pour des nanoparticules, dans le but notamment d'étudier leur impact sur la santé et l'environnement. La question de cet impact s'est particulièrement posée dès le début des années 2000 dans le cas des nanotubes de carbone, nanoparticules fibrilleuses entièrement constituées de carbone, dont la similarité morphologique avec l'amiante était porteuse de beaucoup d'angoisses. C'est ainsi qu'en association étroite avec les équipes de Martine Mayne et Mathieu Pinault (IRAMIS/CEA),

nos équipes ont pu, pour la première fois, marquer au carbone 14 les acides carboxyliques présents sur la structure des nanotubes de carbone [17]. Quelques années plus tard, toujours grâce aux procédés développés par l'IRAMIS, notre équipe a pu synthétiser des nanotubes à partir du ^{14}C -benzène, contenant un grand nombre d'atomes de carbone 14, ce qui a permis leur détection avec une très grande sensibilité [18] (figure 5). Grâce à ces nanotubes radiomarqués, l'équipe de Vincent Dive (SIMOs/CEA) a pu déterminer la pharmacocinétique de ces nanoparticules chez l'animal après contamination pulmonaire. Les résultats ont ainsi démontré une forte biopersistance des nanotubes, une très faible élimination et une translocation lente des poumons vers des organes périphériques, en particulier la rate et le foie, pouvant atteindre jusqu'à la moelle osseuse (figure 5).

Les nanoparticules hydrogénées constituent quant à elles une classe importante de nanomatériaux et sont impliquées dans des domaines aussi variés que la catalyse, l'énergie et la santé. Dans le cadre d'une étude menée au sein de nos laboratoires (figure 6), de nouvelles conditions expérimentales pour

la synthèse de nanodiamants deutérés et tritiés ont pu être développées [19]. Les isotopes introduits ont permis de caractériser de manière fine la surface de ces nanomatériaux en combinant les analyses RMN ^3H , Raman, DLS et FTIR (spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier). En effet, il est possible par exemple d'utiliser la fréquence de vibration moins élevée de la liaison C-D par rapport à la liaison C-H (environ 800 cm^{-1} d'écart pour une liaison C-H alkyle) pour identifier les liaisons C-H provenant du nanodiamant natif et celles introduites par le processus de recuit thermique. Le marquage tritium a permis quant à lui d'étudier leur distribution tissulaire, élimination et efficacité en tant que nanovecteurs de principe actif (siRNA) dans le cadre du traitement potentiel du sarcome d'Ewing avec des résultats prometteurs [20].

Dans le cadre d'un projet porté par Patrick Couvreur (Université Paris-Saclay) visant à l'utilisation de l'assemblage de terpénoïdes pour assurer le transport et la délivrance contrôlée de substances actives, diverses synthèses de bioconjugués squaléniques radiomarqués par le tritium et le carbone 14 ont été entreprises. Les nanoparticules, formées par nanoprecipitation (figure 6), possèdent un fort potentiel d'application dans le cadre du traitement de nombreuses maladies. Les particules d'adénosine squalène (AdSQ) ont démontré une efficacité thérapeutique pour la réparation de lésions post-attaques cérébrales ou de la moelle épinière [21]. Le marquage de ces molécules a permis à l'équipe de Patrick Couvreur d'étudier notamment la biodistribution de la partie squalénique marquée au ^{14}C et du principe actif marqué au tritium après injection en intraveineuse chez la souris [21a-b] et de mieux comprendre leur mécanisme d'action [21c]. Les particules de gemcitabine squalène sont quant à elles efficaces en tant qu'agents anticancéreux. Le marquage tritium a notamment permis de contribuer à mettre en évidence l'interaction de ce type de dérivés squaléniques avec des lipoprotéines [22].

Quid du devenir *in vivo* ?

Le marquage isotopique représente un enjeu important dans la recherche liée à la santé, que ce soit en milieu académique ou industriel. Les isotopes de l'hydrogène et du carbone jouent un rôle fondamental pour l'étude des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des candidats médicaments, mais pas seulement. En effet, le développement de nouvelles méthodologies de marquage innovantes et efficaces, comme l'utilisation de nanoparticules de ruthénium pour l'incorporation sélective de deutérium/tritium, ou encore l'utilisation de CO_2 et de CO marqués aux carbones 11 et 14 pour la synthèse et le marquage de molécules d'intérêt, contribuent au renforcement de l'innovation thérapeutique sur la scène mondiale. Le marquage de nanomatériaux tels que les nanodiamants, les nanotubes ou le graphène, mais également de nanoparticules dans le cadre du projet ITER,

permettant l'étude de leur devenir *in vivo*, participent également à l'évaluation de leur impact qui pose encore beaucoup de questions en termes de santé publique, dans un contexte où leur commercialisation et utilisation deviennent réalité. Nous assistons donc clairement aujourd'hui à la renaissance d'un pan primordial de la chimie, et son utilisation pourrait avoir un impact important et positif sur le plan humain, industriel et social.

* Annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée à cet article. La liste détaillée des références (avec leurs titres) est incluse dans l'annexe.

- [1] J.P. Ryan, P.R. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, p. 5866-69.
- [2] J.D. Roberts, H.E. Simmons, L.A. Carlsmith, C.W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, p. 3290-91.
- [3] J. Atzrodt, V. Derdau, W.J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 1758-83; W.D. Lehmann, *Mass Spec. Rev.*, **2017**, *36*, p. 58-85.
- [4] a) E.M. Isin, C.S. Elmore, G.N. Nilsson, R.A. Thompson, L. Weidolf, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, *25*, p. 532-42; b) N. Penner, L. Xu, C. Prakash, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, *25*, p. 513-31; c) N. Penner, L.J. Klunk, C. Prakash, *Biopharm. Drug Dispos.*, **2009**, *30*, p. 185-203.
- [5] P.F. Fitzpatrick, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, *1854*, p. 1746-55.
- [6] M. Shao *et al.*, *Nat. Commun.*, **2014**, *5*, 3180.
- [7] T.G. Gant, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, p. 3595-611.
- [8] H.M. De Feyter *et al.*, *Sci. Adv.*, **2018**, *4*, 7314.
- [9] a) B. Chaudret *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *7584-93*; b) P. Lara, O. Rivada-Wheelaghan, S. Conejero, R. Poteau, K. Philippot, B. Chaudret, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 12080-84.
- [10] a) G. Pieters *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 230-34; b) C. Taglang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 10474-77; c) A. Palazzolo *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *131*, p. 4945-49; d) V. Pfeifer *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, p. 4988-96.
- [11] L. Gao *et al.*, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, p. 2986-89.
- [12] M. Valero *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 3517-22.
- [13] A. Del Vecchio *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 9744-48.
- [14] a) D. Audisio, T. Cantat, G. Destro, EP18305407, **2018**, WO 2019/193068 A1; b) G. Destro *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 780-84.
- [15] a) C. Kingston *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 774-79; b) A. Tortajada *et al.*, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 5897-901.
- [16] D.R. Gauthier Jr. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, p. 15596-600.
- [17] D. Georgin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 14658-59.
- [18] B. Czarny *et al.*, *ACS Nano*, **2014**, *8*, p. 5715-24.
- [19] E. Nehlig *et al.*, *Nanoscale*, **2019**, *11*, p. 8027-36.
- [20] S. Claveau *et al.*, *Nanomaterials*, **2020**, *10*, 553.
- [21] a) A. Gaudin *et al.*, *Nature Nanotech.*, **2014**, *9*, p. 1054-62; b) A. Gaudin *et al.*, *J. Controlled Release*, **2015**, *212*, p. 50-58; c) M. Rouquette *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2019**, *369*, p. 144-51.
- [22] a) D. Sobot *et al.*, *Nat. Commun.*, **2017**, *15678*; b) D. Sobot *et al.*, *Mol. Therapy*, **2017**, *25*, p. 1596-605.

Sophie FEULLASTRE, Grégory PIETERS, Antoine SALLUSTRAU, Davide AUDISIO, chercheurs CEA, **Bernard ROUSSEAU**, conseiller scientifique CEA, et **Frédéric TARAN***, chercheur CEA, chef du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage CEA-Saclay.

*Frederic.Taran@cea.fr

Compléments à l'article « Marquage isotopique des médicaments et des nanoparticules », S. Feuillastre *et coll.* (*L'Act. Chim.*, 2021, 460-461, p. 137)

Figure A1

Marquage de thioéthers à l'aide de Ru/C et d'anilines catalysé par des particules d'iridium (IrNp).

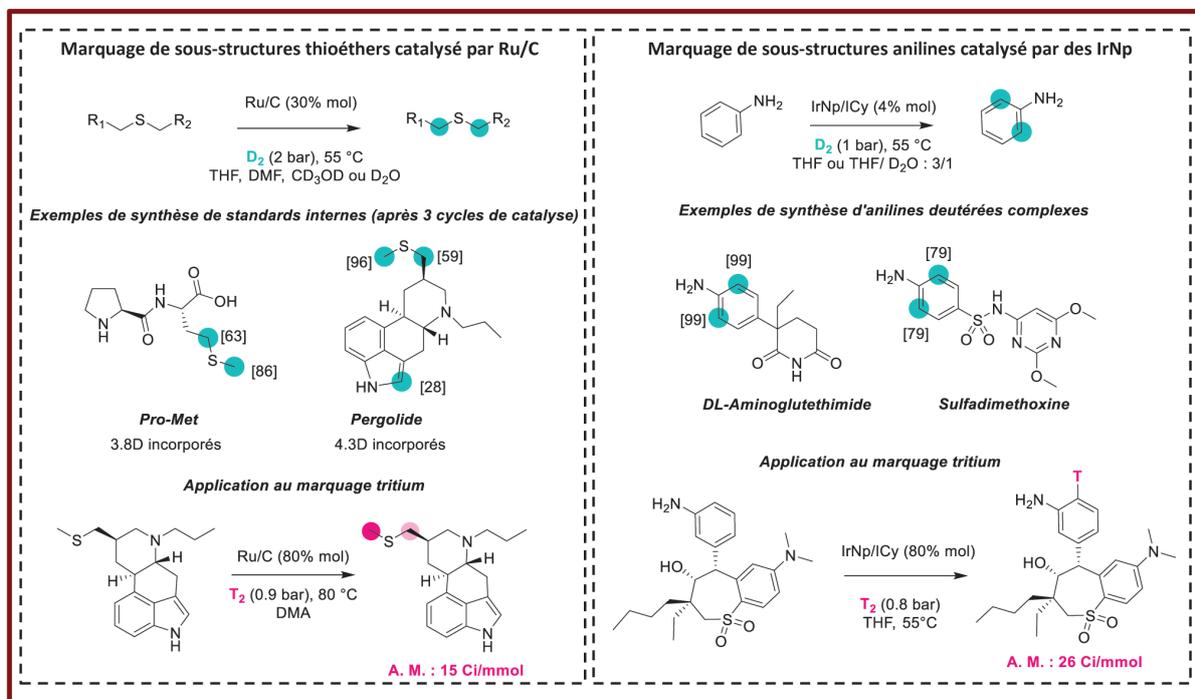


Figure A2

Marquage au carbone d'urées en une étape à partir du $[^{13}\text{C}]\text{CO}_2$, $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ et $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$. * = conversion radiochimique.

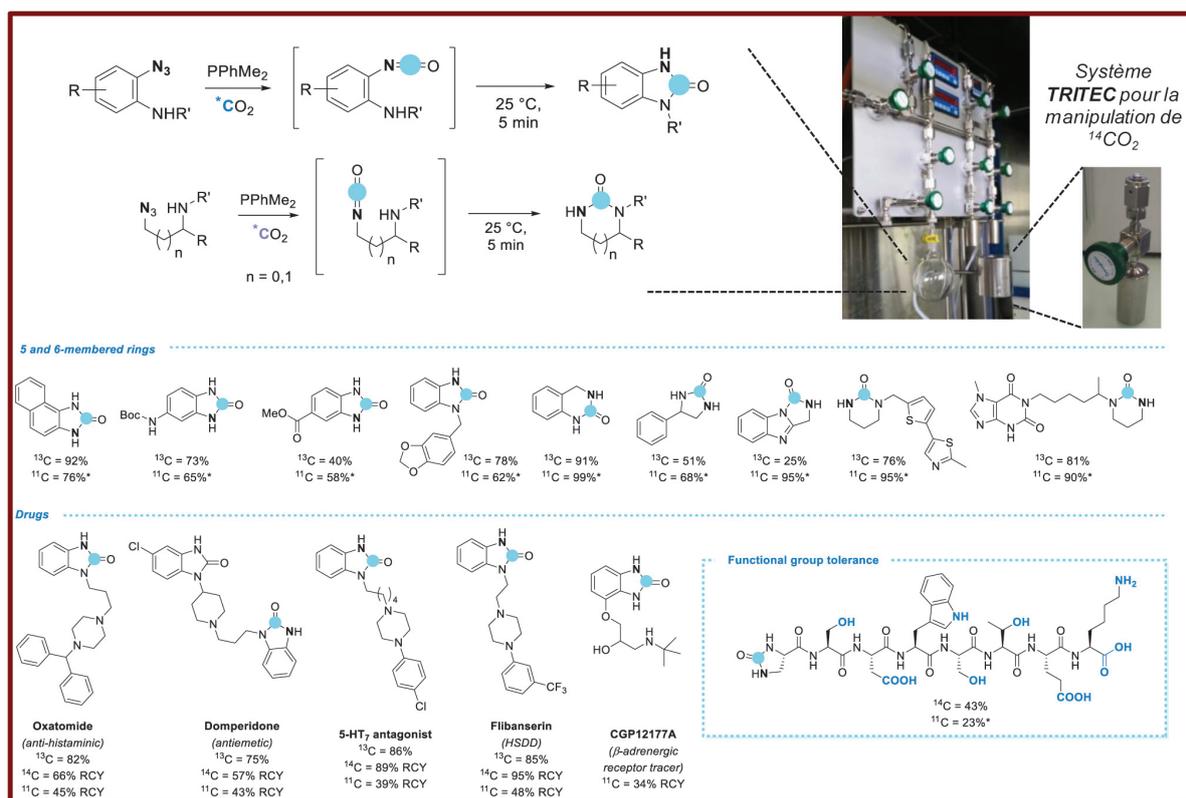
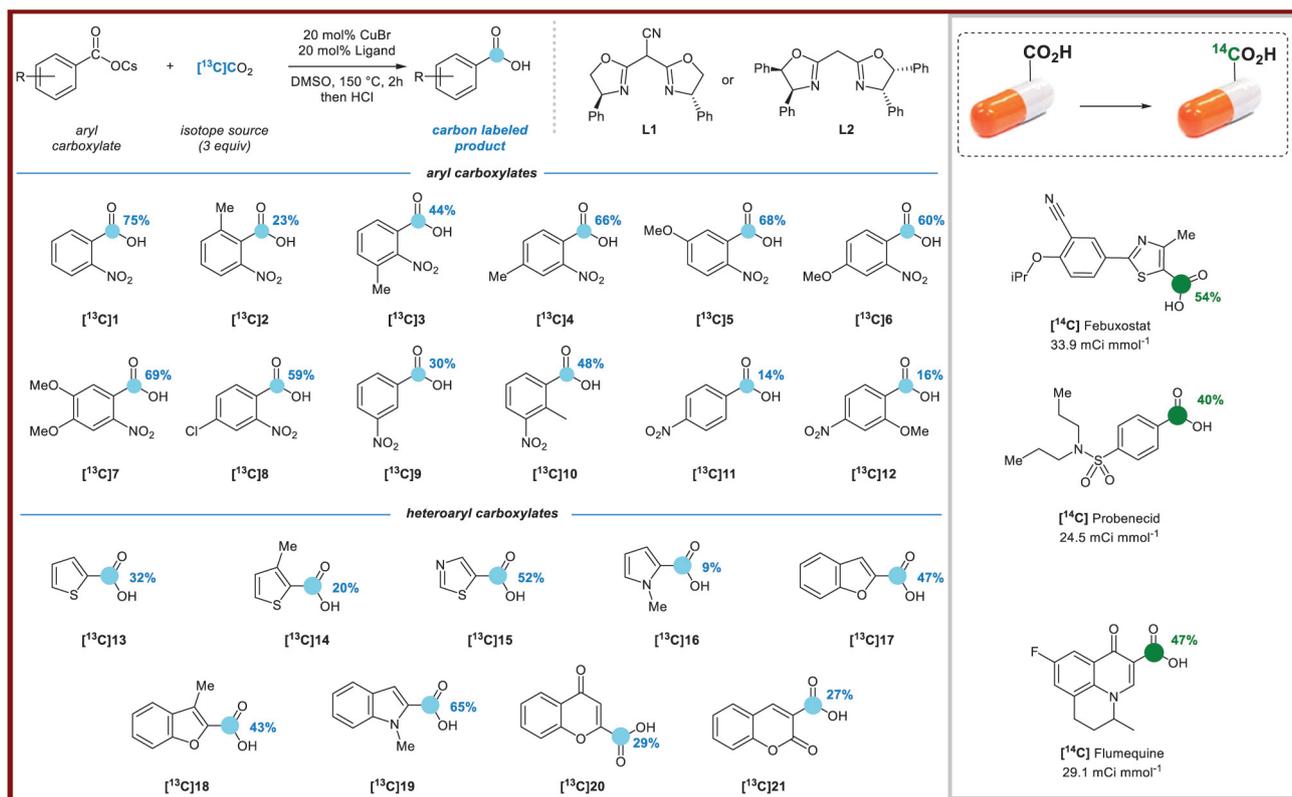
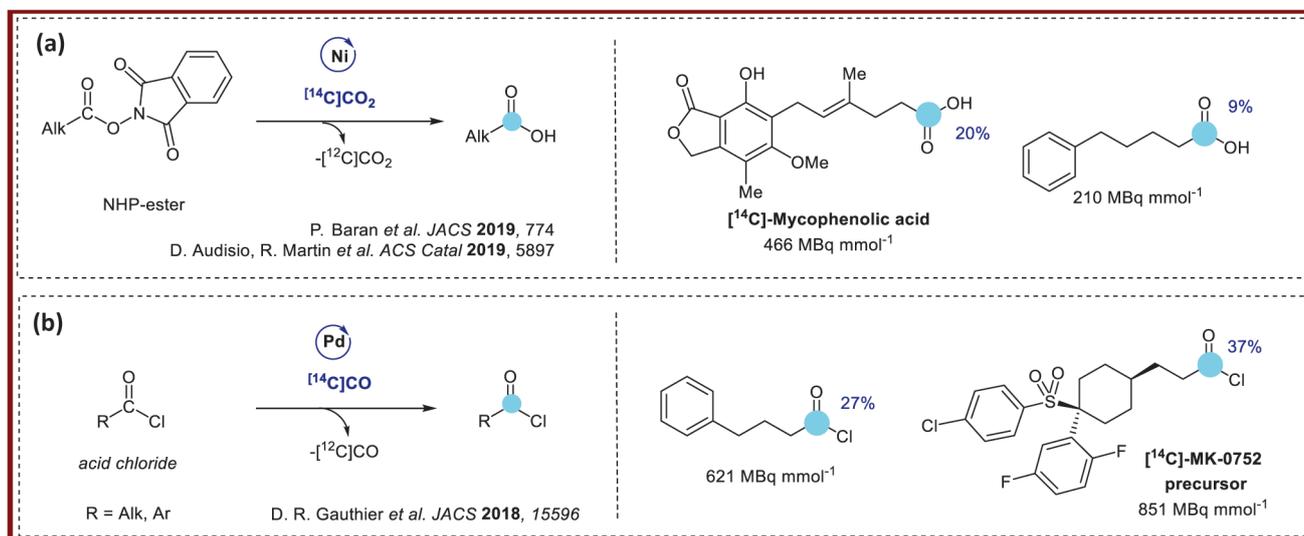


Figure A3

Marquage au carbone 14 d'acides carboxyliques à partir du $[^{13}\text{C}]\text{CO}_2$ et $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ par échange isotopique.

**Figure A4**

Marquage au carbone 14 d'acides carboxyliques par échange isotopique à partir du $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ (a) et du $[^{14}\text{C}]\text{CO}$ (b).

**Références**

- [1] J.P. Ryan, P.R. O'Connor, The Claisen rearrangement of phenyl allyl ethers, labeled with carbon-14, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, p. 5866-69.
- [2] J.D. Roberts, H.E. Simmons, L.A. Carlsmith, C.W. Vaughan, Rearrangement in the reaction of chlorobenzene-1- C^{14} with potassium amide¹, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, p. 3290-91.
- [3] a) J. Atzrodt, V. Derda, W.J. Kerr, M. Reid, Deuterium- and tritium-labelled compounds: applications in the life sciences, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 1758-83; b) W.D. Lehmann, A timeline of stable isotopes and mass spectrometry in the life sciences, *Mass Spec. Rev.*, **2017**, 36, p. 58-85.
- [4] a) E.M. Isin, C.S. Elmore, G.N. Nilsson, R.A. Thompson, L. Weidolf, Use of radiolabeled compounds in drug metabolism and pharmacokinetic studies, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, p. 532-42; b) N. Penner, L. Xu, C. Prakash, Radiolabeled absorption, distribution, metabolism,

- and excretion studies in drug development: why, when, and how?, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, p. 513-31; c) N. Penner, L.J. Klunk, C. Prakash, Human radiolabeled mass balance studies: objectives, utilities and limitations, *Biopharm. Drug Dispos.*, **2009**, 30, p. 185-203.
- [5] P.F. Fitzpatrick, Combining solvent isotope effects with substrate isotope effects in mechanistic studies of alcohol and amine oxidation by enzymes, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, 1854, p. 1746-55.
- [6] M. Shao *et al.*, The isotopic effects of deuteration on optoelectronic properties of conducting polymers, *Nat. Commun.*, **2014**, 5, 3180.
- [7] T.G. Gant, Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, p. 3595-611.
- [8] H.M. De Feyter *et al.*, Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping of metabolism in vivo, *Sci. Adv.*, **2018**, 4, 7314.

- [9] a) B. Chaudret *et al.*, Ligand-stabilized ruthenium nanoparticles: synthesis, organization, and dynamics, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 7584-93; b) P. Lara, O. Rivada-Wheelaghan, S. Conejero, R. Poteau, K. Philippot, B. Chaudret, Ruthenium nanoparticles stabilized by N-heterocyclic carbenes: ligand location and influence on reactivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 12080-84.
- [10] a) G. Pieters *et al.*, Regioselective and stereospecific deuteration of bioactive aza compounds by the use of ruthenium nanoparticles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 230-34; b) C. Taglang *et al.*, Enantiospecific C-H activation using ruthenium nanocatalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 10474-77; c) A. Palazzolo *et al.*, Efficient access to deuterated and tritiated nucleobase pharmaceuticals and oligonucleotides using hydrogen-isotope exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 131, p. 4945-49; d) V. Pfeifer *et al.*, Hydrogen isotope exchange catalyzed by Ru nanocatalysts: labelling of complex molecules containing N-heterocycles and reaction mechanism insights, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, p. 4988-96.
- [11] L. Gao *et al.*, Ruthenium-catalyzed hydrogen isotope exchange of C(sp³)-H bonds directed by a sulfur atom, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, p. 2986-89.
- [12] M. Valero *et al.*, NHC-stabilized iridium nanoparticles as catalysts in hydrogen isotope exchange reactions of anilines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, p. 3517-22.
- [13] A. Del Vecchio *et al.*, Late-stage isotopic carbon labeling of pharmaceutically relevant cyclic ureas directly from CO₂, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 9744-48.
- [14] a) D. Audisio, T. Cantat, G. Destro, EP18305407, **2018**, WO 2019/193068 A1; b) G. Destro *et al.*, Dynamic carbon isotope exchange of pharmaceuticals with labeled CO₂, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 780-84.
- [15] a) C. Kingston *et al.*, Direct carbon isotope exchange through decarboxylative carboxylation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 774-79; b) A. Tortajada *et al.*, Catalytic decarboxylation/carboxylation platform for accessing isotopically labeled carboxylic acids, *ACS Catal.*, **2019**, 9, p. 5897-901.
- [16] D.R. Gauthier Jr. *et al.*, Palladium-catalyzed carbon isotope exchange on aliphatic and benzoic acid chlorides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, p. 15596-600.
- [17] D. Georgin *et al.*, Preparation of ¹⁴C-labeled multiwalled carbon nanotubes for biodistribution investigations, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 14658-59.
- [18] B. Czarny *et al.*, Carbon nanotube translocation to distant organs after pulmonary exposure: insights from *in situ* ¹⁴C-radiolabeling and tissue radioimaging, *ACS Nano*, **2014**, 8, p. 5715-24.
- [19] E. Nehlig *et al.*, Using hydrogen isotope incorporation as a tool to unravel the surfaces of hydrogen-treated nanodiamonds, *Nanoscale*, **2019**, 11, p. 8027-36.
- [20] S. Claveau *et al.*, Delivery of siRNA to Ewing sarcoma tumor xenografted on mice, using hydrogenated detonation nanodiamonds: treatment efficacy and tissue distribution, *Nanomaterials*, **2020**, 10, 553.
- [21] a) A. Gaudin *et al.*, Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury, *Nature Nanotech.*, **2014**, 9, p. 1054-62; b) A. Gaudin *et al.*, Pharmacokinetics, biodistribution and metabolism of squalenoyl adenosine nanoparticles in mice using dual radio-labeling and radio-HPLC analysis, *J. Controlled Release*, **2015**, 212, p. 50-58; c) M. Rouquette *et al.*, Squalene-adenosine nanoparticles: ligands of adenosine receptors or adenosine prodrug?, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2019**, 369, p. 144-51.
- [22] a) D. Sobot *et al.*, Conjugation of squalene to gemcitabine as unique approach exploiting endogenous lipoproteins for drug delivery, *Nat. Commun.*, **2017**, 15678; b) D. Sobot *et al.*, Circulating lipoproteins: a Trojan horse guiding squalenoylated drugs to LDL-accumulating cancer cells, *Mol. Therapy*, **2017**, 25, p. 1596-605.

Marquages au CO₂ radioactif pour l'imagerie médicale

Résumé De nouvelles réactions chimiques de valorisation du CO₂ 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 CO₂ labelings for medical imaging

New chemical reactions for the valorization of CO₂ 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^e siècle. La valorisation du CO₂ 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 CO₂ est également la source primaire du carbone-11, radio-isotope émetteur de positons (β^+ 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 [¹¹C]CO₂ 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 [¹¹C]CO₂ en agent de méthylation comme l'iodure de méthyle ([¹¹C]CH₃I) ou le triflate de méthyle ([¹¹C]CH₃OTf) (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

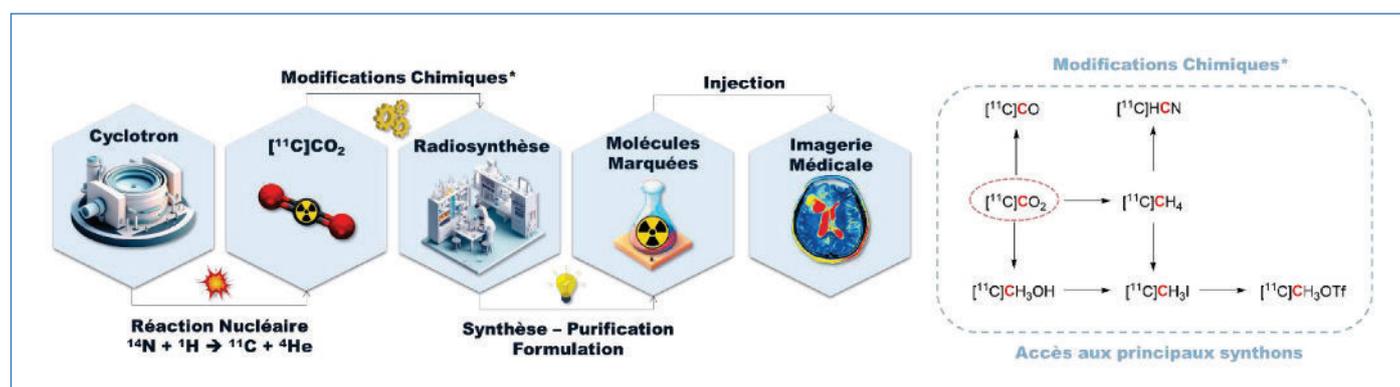


Figure 1 - La vie d'un radiotraceur marqué au carbone-11 depuis la production du radio-isotope en cyclotron jusqu'à son utilisation en imagerie médicale.

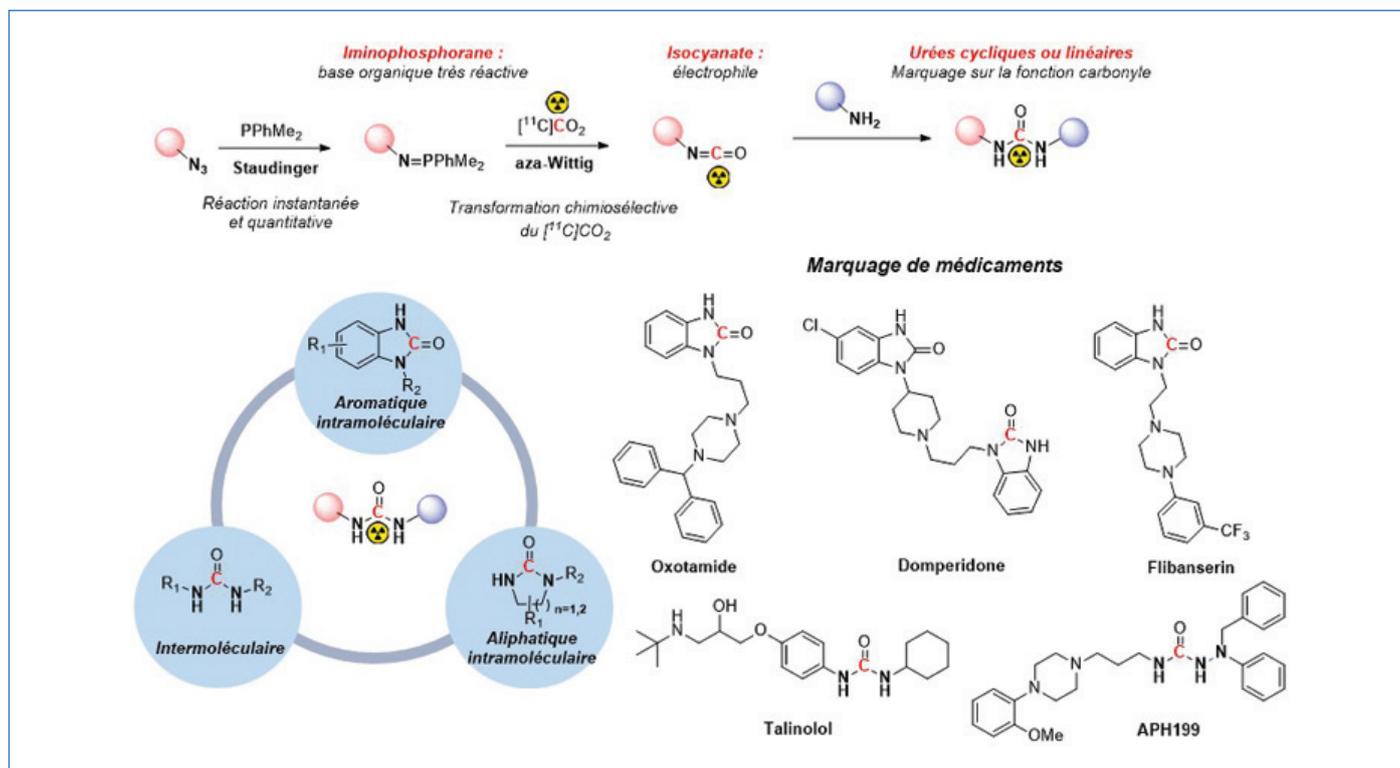


Figure 2 - La réaction tandem Staudinger/aza-Wittig permet de piéger le $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ pour former des urées aromatiques et aliphatiques, cycliques ou linéaires, radiomarquées au niveau de la fonction carbonyle.

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 radiomarkage 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 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 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 radiomarkage 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}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

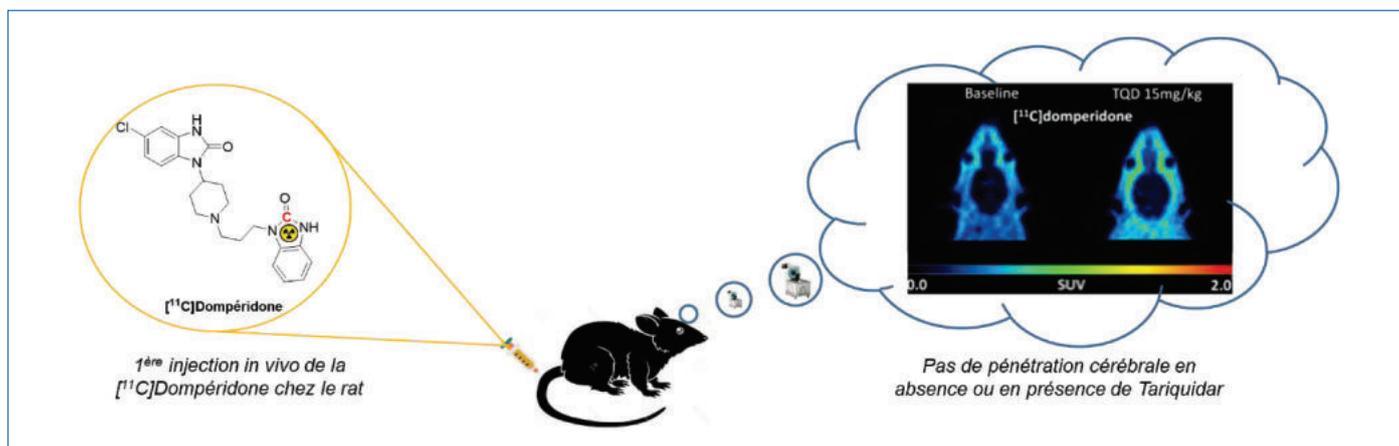


Figure 3 - Imagerie TEP cérébrale de la [^{11}C]dompéridone chez le rat en présence ou en absence de tariquidar, un inhibiteur de la P-gp.

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}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}C]CO₂ 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}C]CO₂ 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}C]CO₂, source primaire de carbone-11 produite en cyclotron, en [^{11}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}C]CO₂ en [^{11}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}C]CO₂ en [^{11}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}C]CO₂ restant par passage sur une garde de soude permet d'obtenir du [^{11}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}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}C]CO₂ et une activité molaire de 30 GBq/μmol compatible avec une utilisation *in vivo*.

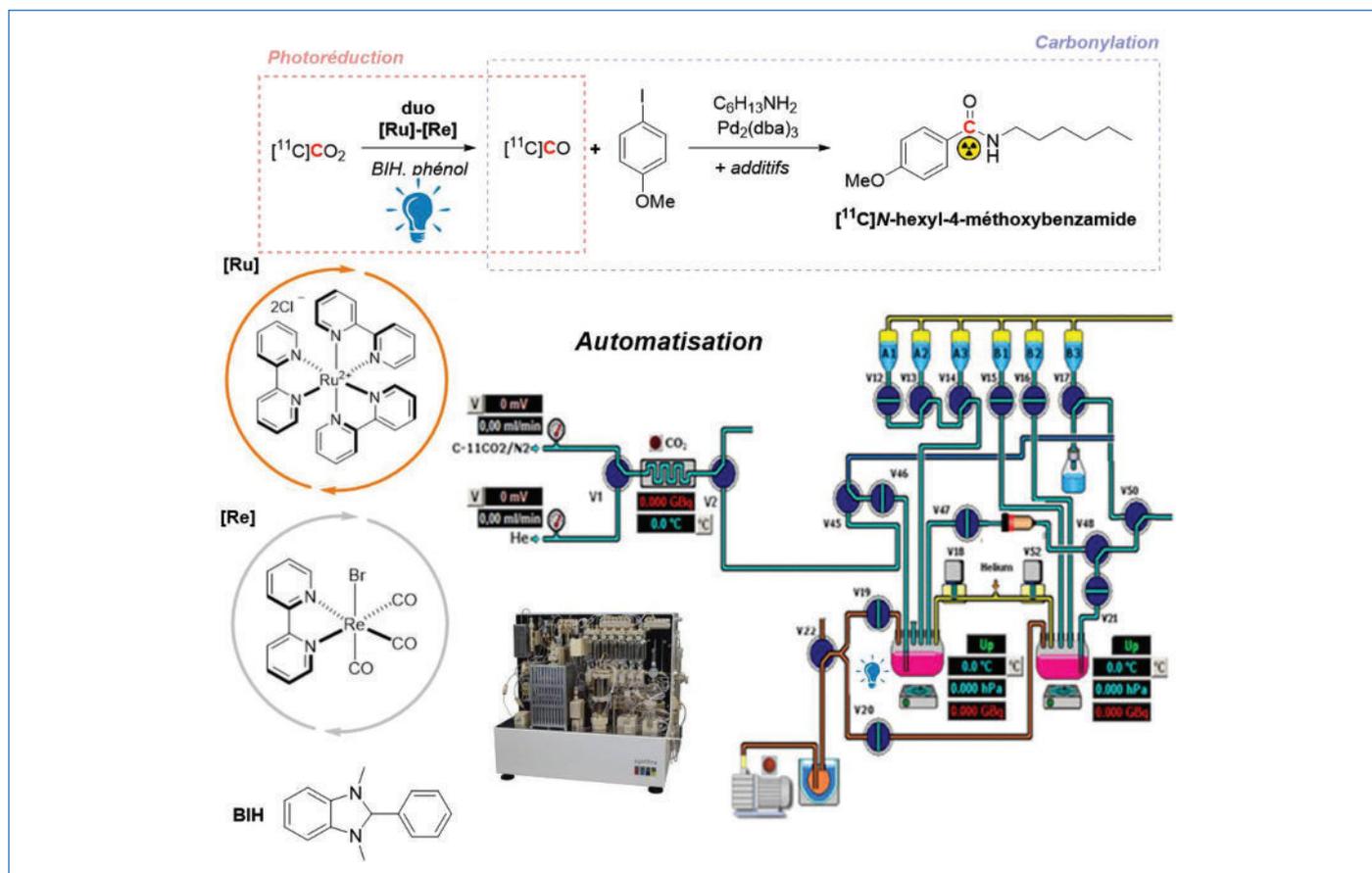


Figure 4 - Photoréduction du $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ en $[^{11}\text{C}]\text{CO}$ assistée par des complexes de rhénium et ruthénium pour des réactions de radiocarbonylation au carbone-11.

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 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 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 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/ μmol , 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.

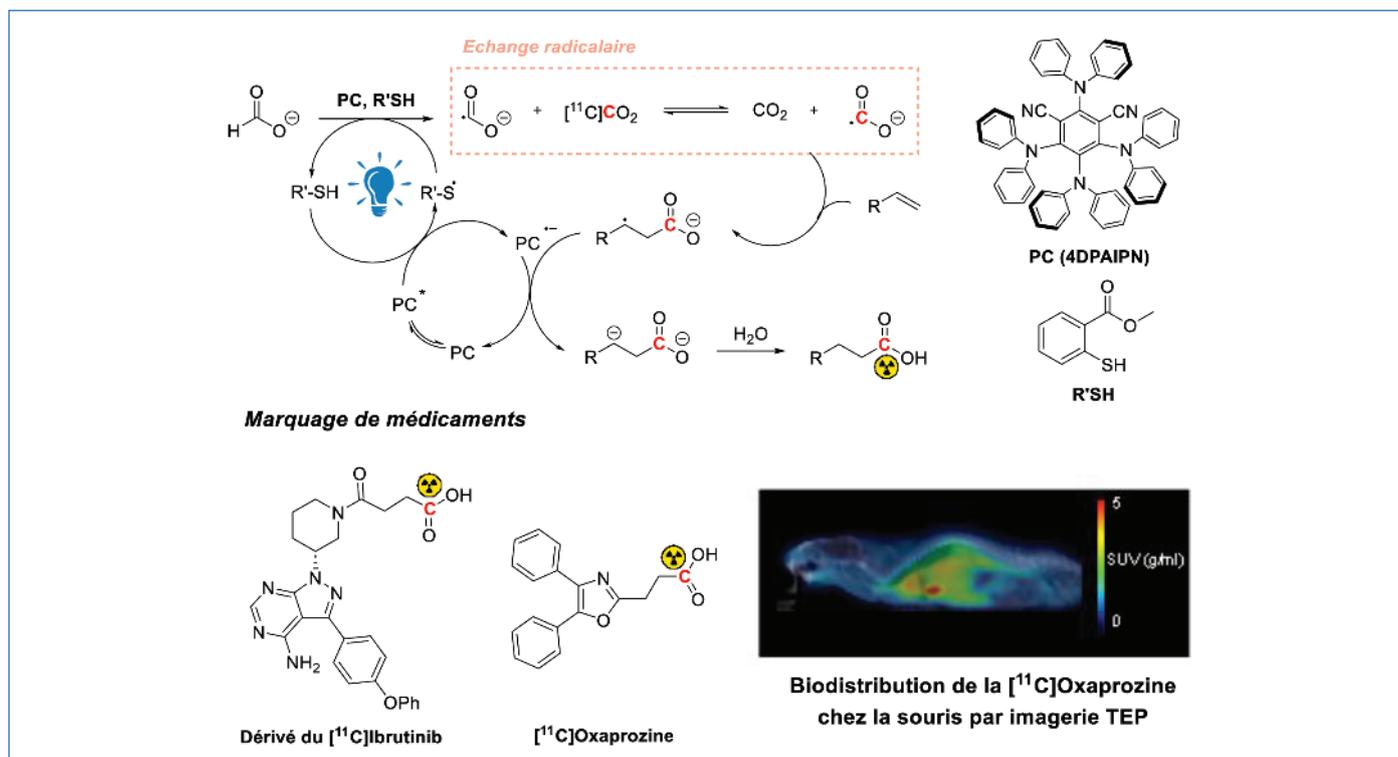


Figure 5 - Formation du radical-anion $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2^{\bullet-}$ par échange radicalaire photo-induit pour la carboxylation d'alcènes. Application à la radiosynthèse de la $[^{11}\text{C}]\text{oxaprozine}$ dont la biodistribution a été réalisée par imagerie TEP *in vivo* chez la souris.

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. Huiban, 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 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}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 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}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}C , ^{12}C , and ^{13}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^{1,2}, doctorant, **Davide AUDISIO**², ingénieur-chercheur, et **Fabien CAILLÉ***¹, ingénieur-chercheur.

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

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

* fabien.caille@cea.fr

Classification Périodique

légende

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																														
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium																														
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon																														
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon																														
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton																														
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon																														
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astate	86 222 Rn Radon																														
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																	58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium
58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium																																			
90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium																																			

(H Bépa, chimie PCSI)