

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA

Faculté des sciences

Département de chimie



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de Master en chimie
Spécialité: chimie organique

Thème

Étude théorique de biomolécules radiomarquées par ^{18}F
utilisées en imagerie par tomographie à émission de positron
(TEP)

Présenté par

Fatima DJELLAL

Devant le jury :

Mr. Abderahmane BELAFRIEKH

MCA

Président

Mme. Houria ALIOUI

MCB

Examinatrice

Mme. Fella ATI

MAA

Promotrice

Année universitaire 2024-2025

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le Tout-Puissant de m'avoir donné la santé, la patience et la volonté nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire. Je remercie tout particulièrement Madame ATI FELLA, à qui j'exprime toute ma gratitude pour son aide précieuse, sa disponibilité, ses conseils avisés qui ont largement contribué à l'avancement de ce travail, ainsi que pour sa gentillesse remarquable et ses encouragements constants et bienveillants.

Je remercie également les membres du jury qui prendront le temps d'évaluer ce modeste travail, et dont les remarques et suggestions seront pour moi d'une grande valeur.

Mes remerciements s'adressent aussi à l'ensemble des enseignants du département de chimie de l'Université Blida 1 pour leur accompagnement, leur disponibilité et leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin, tout au long de cette aventure.

Dédicace

Je dédie ce travail

À mes chers parents, pour leurs prières, leur amour inconditionnel et leur soutien indéfectible, qui m'ont toujours poussée à donner le meilleur de moi-même.

À mes chers beaux-parents, qui m'ont constamment encouragée à progresser et à persévérer, je vous en suis profondément reconnaissante.

À l'homme de ma vie, je te dédie ce travail avec tout mon amour et ma gratitude.

Tu es mon soutien inébranlable, ma source d'inspiration et ma force dans chaque moment de doute. Merci pour ta patience, ta compréhension, tes encouragements constants. Ton amour et ta présence à mes côtés ont transformé ce parcours en une aventure magnifique.

À mes sœurs et à mes chers collègues, pour leur tendresse, leur fidélité et leur réconfort tout au long de ce chemin.

Enfin, à ma promotrice, Mme Ati Fella, je vous remercie sincèrement pour votre encadrement précieux, votre disponibilité et votre patience tout au long de ce



travail.

SOMMAIRE

Remerciement

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 5

Chapitre I Contexte scientifique

I.1 Introduction.....8

I.2 Tomographie par émission de positron (TEP)8

I.3 Radioéléments utilisés en TEP 9

I.4 Le fluor 18.....10

I.5 Méthodes et stratégies de marquage au fluor 1811

I.5.1 La production de ^{18}F12

I.5.2 Marquage direct et marquage indirect..... 14

I.5.2.a Le marquage direct de biomolécules.....14

I.5.2.b Le marquage indirect de biomolécules.17

Chapitre II Modèles théoriques

II.1. Introduction..... 22

II.2 Modèles théoriques.....22

II.2.1 Equation de Schrodinger.....22

II.2.2 Méthodes Hartree-Fock (HF)23

II.3 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)24

Chapitre III Matériels et méthodes

III.1	Méthodologie	des	calculs	
théoriques				27

III.2	Synthèse des traceurs étudiés.....	27
-------	------------------------------------	----

III.2.1	Traceurs (Groupement prosthétiques).....	27
---------	--	----

III.2.2	Traceurs (Biomolécules).....	32
---------	------------------------------	----

Chapitre VI Résultats et discussions

IV.1	Géométrie des traceurs	35
------	------------------------------	----

VI. 2	Propriétés électroniques des traceurs.....	37
-------	--	----

Conclusion.....	45
-----------------	----

Références bibliographiques.....	49
----------------------------------	----

Résumé

Le présent travail est une étude théorique des propriétés électroniques et structurales d'une série de molécules appelées radiopharmaceutiques ou radiotraceurs (six groupements prosthétiques et deux biomolécules) utilisés en tomographie par émission de positron.

Le calcul de l'énergie électronique, le moment dipolaire, les orbitales frontières et le potentiel électrostatique par la DFT révèle que ces molécules possèdent des propriétés qui leurs confèrent une réactivité et une sélectivité particulières.

L'analyse des orbitales frontières met en évidence que, pour la majorité des structures, la HOMO et la LUMO sont localisées dans des régions éloignées du groupement fluor-18, suggérant une réactivité localisée tout en assurant une protection du radionucléide contre d'éventuelles modifications chimiques *in vivo*.

En conclusion, ces résultats fournissent des informations déterminantes pour le design rationnel de nouveaux radiotraceurs TEP, adaptés aux environnements biologiques spécifiques et aux mécanismes réactionnels souhaités. Ils contribuent également à l'amélioration des stratégies de marquage au fluor-18, en orientant le choix des groupements prosthétiques vers des structures plus stables, sélectives et compatibles.

Mots-clés :

Fluor-18, radiotraceurs, tomographie par émission de positons (TEP), positrons, radiosynthèse, groupements prosthétiques, DFT (Density Functional Theory).

Abstract

This work presents a theoretical study of the electronic and structural properties of a set of molecules known as radiopharmaceuticals or radiotracers (six prosthetic groups and two biomolecules) used in positron emission tomography (PET).

The calculation of electronic energy, dipole moment, frontier molecular orbitals, and electrostatic potential using density functional theory (DFT) reveals that these molecules possess properties that confer specific reactivity and selectivity.

Frontier orbital analysis shows that, in most structures, the HOMO and LUMO are localized in regions distant from the fluorine-18 group, indicating a localized reactivity while ensuring protection of the radionuclide against potential **in vivo** chemical transformations.

In conclusion, these results provide valuable insights for the rational design of new PET radiotracers, tailored to specific biological environments and desired reaction mechanisms. They also contribute to the improvement of fluorine-18 labeling strategies, by guiding the selection of prosthetic groups toward more stable, selective, and compatible structures.

Keywords:

Fluorine-18, radiotracers, positron emission tomography (PET), positrons, radiosynthesis, prosthetic groups, DFT (Density Functional Theory).

الملخص

يقدم هذا العمل دراسة نظرية للخصائص الإلكترونية والهيكلية لمجموعة من الجزيئات المعروفة باسم المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية أو المتتبعات الإشعاعية (ست مجموعات صناعية وجزيئين حيويين) المستخدمة في التصوير (PET) المقطعي بالإصدار البوزيتروني.

يكشف حساب الطاقة الإلكترونية، وعزم ثنائي القطب، والمدارات الجزيئية الحدودية، والإمكانات الكهروستاتيكية باستخدام (DFT) نظرية الكثافة الوظيفية. أن هذه الجزيئات تمتلك خصائص تمنح تفاعلاً وانتقائية محددة

يُظهر التحليل المداري الحدودي أنه في معظم الهياكل يتمركز LUMO و HOMO في مناطق بعيدة عن مجموعة الفلور 18، مما يشير إلى تفاعل موضعي مع ضمان حماية الذرات المشعة ضد التحولات الكيميائية المحتملة في الجسم الحي.

في الختام، توفر هذه النتائج رؤى قيمة لتصميم أجهزة التتبع الإشعاعي الجديدة، المصممة خصيصاً لبيئات بيولوجية محددة وآليات التفاعل المرغوبة PET.

الكلمات المفتاحية

(TEP) التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، التخليق، الوسوم الإشعاعية الاصطناعية، الفلور 18 (DFT) نظرية الكثافة الوظيفية، المجموعات الوظيفية، البوزيترونات.

Liste des figures

Figure I.1 : Emission de positrons et détection du rayonnement γ .	8
Figure I.2 Stratégies de marquage au fluor 18.	14
Figure I.3 : marquage direct e au Fluor-18 par voie électrophile.	15
Figure I.4 : synthèse du composé biotiy-ArB[18F] [19F].	16
Figure I.5 : synthèse du [18F] Fluorotriméthylsilane ([18F] FTMS).	17
Figure I.6 : Préparation de l'«Al ¹⁸ F» et chélation avec le NOTA-octréotide.	17
Figure I.7 : Exemple de [18F] FBEM de thiol.	18
Figure I.8 : Exemple choisis de groupes prosthétiques réactifs aux thiols.	19
Figure I.9 : exemple de « F-thioarylation catalysée par le palladium ».	19
Figure I.10 : synthèse de [18F]SB par réaction de lamine.	20
Figure I.11 : Synthèse de FDBCO par réaction SPAAC.	21
Figure I.12 Synthèse de biomolécules radiomarquées par reformation de pont disulfure.	21
Figure III.1 Structures chimiques des molécules étudiées.	28
Figure III.2 : Synthèse et préparation de [18F]FDG par voie électrophile.	29
Figure III.3: Synthèse et préparation de [18F]FDG par voie nucléophile.	29
Figure III.4: Synthèse et préparation de [18F]-FMT.	30
Figure III.5 : Préparation et couplage du [18F]FPYME.	30
Figure III.6 : Synthèse et préparation de [18F]FMISO.	31
Figure III-7 : Synthèse de [18F]-FDBCO par cycloaddition SPAAC.	31
Figure III.8 : Synthèse et préparation de [18F]FBEM	32

Figure III.9 : Structures chimiques 2D des biomolécules étudiées.....	33
Figure IV.1 Géométrie des radiopharmaceutiques étudiés.....	35
Figure VI.2 La forme des orbitales HOMO et LUMO des traceurs étudiés et le gap Δ	39
Figure VI.3 : Surface du potentiel électrostatique des traceurs étudiés.....	40

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Propriétés des atomes émetteurs de positron.....	11
Tableau VI.1 : Les longueurs de liaison et les angles dièdre caractéristiques des traceurs étudiés.....	36
Tableau IV.2 : E_{Totale} , E_{HOMO} , E_{LUMO} , μ (moment dipolaire) et le Gap d'énergie des traceurs étudiés.....	37

Liste des abréviations

TEP : tomographie par émission de positron

[18F] FDG : [18F] fluorodéoxyglucose

18FMISO : [18F] fluoromisonidazole

18FDOPA : [18F]3.4 dihydroxy-6-[18F] fluoro-L-phenylalanine

Trac 1-6 : Traceurs de 1 à 6

Biom 1 : Biomolécule 1

Biom2 : Biomolécule 2

KeV : Kilo électron volt :

GBq : Bequerel

GP : Groupement prosthétique

CuAAC : Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition

SPAAC : Strain Promoted Alkyne-azide cycloadditions

B3LYP : Becke.3-parameter, Lee-Yang-Parr

[18F]FMT : 6-fluoro-L-méthyltyrosine

[18F] FPYME : Fluoro-Pyridinyloxy-Méthyl-Ethyl-Maleimide

([18F] FMISO : Fluoro-Methyl-Sulfonyl-Isoquinoline

([18F] FDBCO([18F] : Fluorodibenzocyclooctyne

18F]FBEM : N-[2-(4-[18F]fluorobenzamido)ethyl]maleimide

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

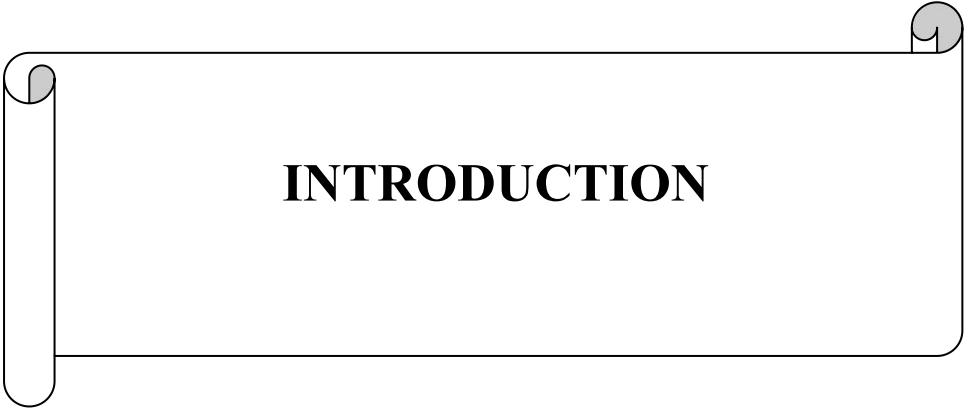
LUMO : Lowest unoccupied Molecular Orbital

ESP : Electronic Surface Potentiel

SCF : Self consistent Field

HF : Hartree-Fock

DFT : Density Functional Theory



INTRODUCTION

En médecine nucléaire, plusieurs molécules appelées radiotraceurs ou radiopharmaceutiques sont utilisées en tomographie par émission de positron (TEP). Ils émettent des positrons lors de leur désintégration radioactive.

Le développement de la TEP est directement lié à la possibilité de disposer d'une structure moléculaire appropriée, marquée avec un atome émetteur de positron comme le fluor-18 qui est actuellement le radio-isotope émetteur de positrons de choix pour le développement de radiopharmaceutiques utilisés en imagerie TEP.[1]

Les radiotraceurs sont conçus pour cibler des processus biologiques spécifiques (par exemple, le métabolisme, la prolifération cellulaire, l'hypoxie, ou encore l'expression de récepteurs). Le plus connu est le [18F] fluorodéoxyglucose, [18F] FDG, un analogue du glucose utilisé pour évaluer l'activité métabolique des tumeurs, mais d'autres radiotraceurs permettent d'explorer des aspects plus spécifiques.

Le (18F-FDG), analogue du glucose est désormais largement utilisé en clinique, et constitue la majorité des examens TEP réalisés dans le domaine de l'oncologie.

Les examens TEP utilisant le FDG comme traceur s'appuient sur la surconsommation de glucose des cellules cancéreuses. En effet, pour vivre, fonctionner et se diviser, les cellules ont besoin d'énergie sous forme de glucose, sucre assimilable par l'organisme. Ainsi, plus l'activité des cellules est importante, plus leur consommation de glucose augmente. Les cellules cancéreuses possèdent un métabolisme très important du fait de leur taux de réplication important et captent donc beaucoup de 18F-FDG. C'est cette hyperfixation de 18F-FDG que l'on détecte par TEP. Cependant, la biodistribution du FDG manque de sélectivité. En effet, certains organes comme le cerveau sont de grands consommateurs de glucose, et on observe donc une hyperfixation du FDG systématique au niveau de ces régions. Cela rend donc impossible la détection de certaines tumeurs à l'aide du FDG.

D'autres radiopharmaceutiques utilisant le fluor-18 sont utilisés en clinique : par exemple, le 18FMISO est particulièrement utilisé pour l'évaluation de l'hypoxie tumorale, tandis que la 18FDOPA est indiquée pour la détection de tumeurs neuroendocrines, mais également de la maladie de Parkinson [2].

Dans le but d'apporter plus d'informations sur les propriétés structurales et électroniques ainsi que le mode d'action de ce type de molécules ; nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de six traceurs simple (trac1-trac6) et de deux biomolécules (Biom1, Biom2).

Le mémoire est divisé en quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons présenté un bref rappel bibliographique sur la TEP et les radiopharmaceutiques ainsi que leur synthèse.

Dans le deuxième chapitre, nous avons défini les modèles théoriques

La méthodologie des calculs est présentée dans le troisième chapitre.

Le quatrième chapitre a été consacré à la présentation et à la discussion des résultats obtenus. Finalement, nous terminons par une conclusion englobant les résultats les plus remarquables et les perspectives qui ressortent de cette étude.

A decorative scroll frame with a black outline and grey circular accents at the corners, containing the chapter title.

CHAPITRE I

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

I.1 Introduction

De nos jours, l'utilisation des radiotraceurs marqués par le fluor-18 (^{18}F) en tomographie par émission de positons (TEP) connaît un essor considérable en médecine nucléaire. Grâce à ses propriétés physico-chimiques favorables, le ^{18}F permet de marquer diverses molécules d'intérêt biologique, facilitant ainsi l'exploration fonctionnelle et métabolique des tissus *in vivo*. Ces radiotraceurs contribuent notamment au diagnostic précoce, à la stadification des cancers, au suivi thérapeutique, ainsi qu'à l'étude de nombreuses pathologies neurologiques et cardiovasculaires.

I.2 Tomographie par émission de positron (TEP)

La tomographie par émission de positron est une technologie d'imagerie moléculaire de tout le corps que les médecins utilisent pour visualiser les tissus spécifiques du corps humain. Dans les applications cliniques, une faible quantité du composé radiomarké (appelé radiopharmaceutique) est administrée à un patient, généralement par injection intraveineuse.

Après un temps de bio distribution adéquate, la concentration du traceur dans les tissus est mesurée par le scanner. En se désintégrant, le radionucléide émet un positron qui, après avoir parcouru une distance fonction de son énergie, il interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis dans des directions opposées

Ces rayonnements sont ensuite détectés par un dispositif adéquat, placé en cercle autour du sujet (Figure I.1) [3]

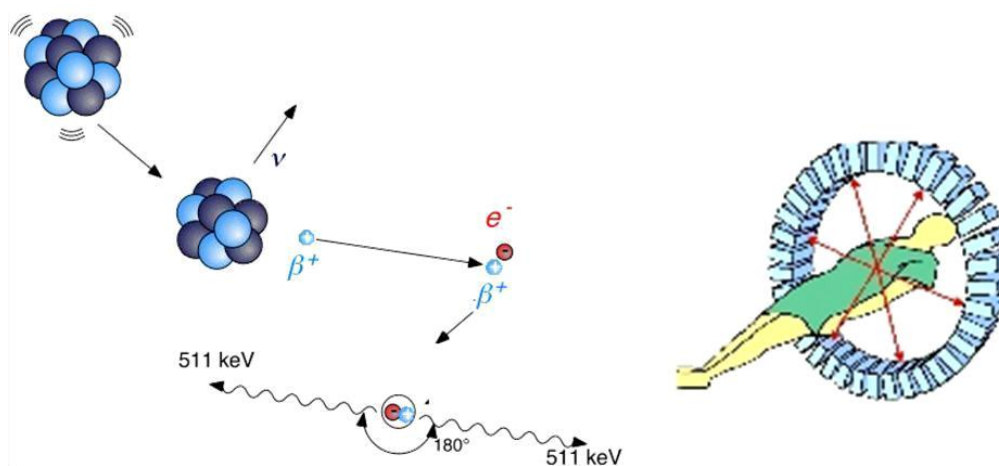


Figure I.1 : Emission de positrons et détection du rayonnement γ .

La compréhension des processus biologiques in vivo est largement basée sur l'étude de la bio distribution, du métabolisme et de l'élimination d'entités chimiques. À l'aide de traceurs appropriés, cette technique non-invasive permet donc la quantification de processus physiologiques ou biochimiques, tels que, par exemple, le débit sanguin, la synthèse protéique, la consommation régionale en glucose, la constante d'affinité d'un ligand pour un récepteur ou encore la concentration des récepteurs. En outre, la cinétique de bio distribution du traceur peut être suivie.[4]

Le signal du traceur TEP peut être détecté à l'aide d'un scanner TEP spécialisé qui permet aux scientifiques de déterminer la localisation du traceur dans le corps. Parce que ces traceurs sont conçus pour s'accumuler de préférence dans des tissus spécifiques, généralement cancéreux, les médecins peuvent identifier où le cancer se trouve dans le corps [5]

Les applications de la TEP vont donc bien au-delà de l'oncologie. Par exemple, le [18F] - FDG, est également utilisé en cardiologie pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une revascularisation du myocarde après un infarctus. En neurologie, ce même traceur est employé pour évaluer les patients épileptiques susceptibles de bénéficier d'une chirurgie, ou pour aider au diagnostic précoce de maladies neuro-dégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ...). La TEP est également capable de fournir des informations quantitatives in vivo du plus grand intérêt pour le développement de nouveaux médicaments. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques (bio distribution, dose optimale...), du métabolisme, ou encore la caractérisation pharmacologique de "candidats" médicaments peuvent être effectués à l'aide de cette technique [6].

L'usage de la TEP est ainsi susceptible de réduire le temps d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments. La TEP est un outil suffisamment utile dans le processus de développement de nouveaux médicaments que pour considérer l'incorporation délibérée d'un atome de fluor (par exemple) dès la conception de la drogue ("design") en vue d'un éventuel radio-marquage [7].

I.3 Radioéléments utilisés en TEP

Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) qui peuvent facilement être incorporés aux molécules, sans altérer leurs propriétés biologiques. Les premières molécules marquées au ^{18}F ont été synthétisées à la fin des années 1970 [8].

Les propriétés physiques des principaux isotopes employés en TEP sont présentées dans le tableau I.1. Les émetteurs de positons les plus fréquemment utilisés en TEP peuvent être regroupés en trois catégories selon leurs caractéristiques physiques et leur période radioactive. La période radioactive, ou demi-vie, correspond au temps nécessaire pour que l'activité d'une source diminue de moitié. On distingue notamment l'oxygène 15 (^{15}O), l'azote 13 (^{13}N) et le carbone 11 (^{11}C), dont les demi-vies respectives sont de 2, 10 et 20 minutes. Ces isotopes, qui entrent dans la composition de la plupart des molécules biologiques, sont particulièrement utiles pour le marquage efficace d'un grand nombre de molécules. Leur courte durée de vie nécessite toutefois une production rapide et une synthèse du traceur réalisée à proximité immédiate du site d'utilisation.

On distingue ensuite les émetteurs dont la période varie de 1 à plusieurs heures. La production et le marquage peuvent être réalisés par un laboratoire radiopharmaceutique. Le traceur peut être ensuite distribué dans des centres cliniques disposant d'un TEP. L'isotope le plus utilisé est le fluor 18 (^{18}F), qui a une durée de vie de 120 minutes. Le brome 76 (^{76}Br) est caractérisé par une période de 16 heures, mais également par une énergie d'émission des positons relativement élevée. La combinaison de ces deux phénomènes entraîne une majoration des doses reçues par le patient par rapport au ^{18}F . Pour des raisons dosimétriques, le ^{76}Br n'est pas recommandé pour des examens diagnostiques, en revanche, son utilisation a été évoquée pour des applications thérapeutiques.

Le dernier groupe concerne des isotopes qui peuvent avoir des périodes très courtes, mais qui sont issus de générateurs isotopiques de longues périodes. Les plus importants sont le gallium 68 (^{68}Ga), dont la période est de 68 minutes (issu du germanium 68 de période de 271 jours), et le rubidium 82 (^{82}Rb), dont la période est de 76 secondes (issu du strontium 82 de période de 25 jours). Du fait de leurs longues durées de vie, le ^{68}Ge (271 jours) et le sodium 22 (2,6 ans) sont utilisés pour effectuer les mesures de transmission et/ou pour les procédures de calibration en TEP [9].

I.4 Le fluor 18

Au cours de la dernière décennie, un nombre important d'articles a été publié concernant l'utilisation du fluor-18 pour la synthèse de nouveaux radiotraceurs et leurs études in vivo, en particulier chez l'homme[10][11][12][13][14][15][16][17][18]. Les raisons d'un tel intérêt pour le fluor-18 sont liées aux propriétés physiques et nucléaires de ce radio-isotope (tableau I). Sa période (d'environ deux heures) et sa décroissance principalement en positon (97 %)

de faible énergie (635 keV maximum) et de court parcours linéaire moyen dans les tissus (2,39 mm) sont particulièrement avantageuses en termes de résolution et de dosimétrie. Le fluor-18 peut être produit de façon fiable et routinière à l'échelle de plusieurs curies (plusieurs Becquerel GBq), et grâce à sa période suffisamment longue, un radiopharmaceutique marqué au fluor-18 peut être utilisé dans des services de médecine nucléaire situés en dehors de son site de production [8].

Tableau I.1 : Propriétés des atomes émetteurs de positron

Isotope	Demi-vie	E _{max} (MeV)
¹¹ C	20.4 min	0.960
¹³ N	10.0 min	1.199
¹⁵ O	2 min	1.732
¹⁸F	109.7 min	0.634
⁶⁴ Cu	12.7 h	0.653
⁸⁹ Zr	78.4 h	0.902
⁶⁸ Ga	67.8 min	1.899, 0.821
⁷⁶ Br	16.2 h	3.382, 0.871
⁸² Rb	1.3 min	3.378, 2.601
⁸⁶ Y	14.7 h	1.221, 1.545
¹²⁴ I	100.2 h	1.535, 2.138

I.5 Méthodes et stratégies de marquage au fluor 18

Les méthodes actuelles de radiosynthèse et les stratégies de marquage au fluor-18 pour les petites molécules et les biomolécules couvrent les substitutions nucléophiles et électrophiles, les réactions de substitution aromatique nucléophile (S_NAr), les réactions de type Balz–Schiemann, ainsi que les méthodes de marquage indirect via des groupements prosthétiques (Figure I.2) [19].

Le ¹⁸F possède la demi-vie la plus idéale pour le marquage de radiopharmaceutiques (petites molécules organiques, peptides, aptamères et protéines), et il possède une chimie unique et variée pour son introduction dans différentes molécules.

En chimie médicinale, le fluor est un atome favorable au développement de médicaments en raison de ses propriétés physiques, notamment un petit rayon de van der Waals (1,47 Å), une forte électronégativité et sa capacité à former une liaison solide avec le carbone (énergie de liaison C–F de 112 kcal/mol), ce qui, comparé à une liaison carbone–hydrogène (C–H = 98 kcal/mol), est plus stable thermiquement et résistant à l'oxydation. Le fluor peut agir comme un bioisostère de l'hydrogène (taille et électrons de valence) et de l'oxygène (taille et électronégativité). En raison de son importance dans le domaine pharmaceutique, plusieurs réactifs de fluoration sélectifs pour l'incorporation nucléophile (F[–]) et électrophile (F⁺) ont été développés et sont désormais disponibles dans le commerce

Dans le domaine de la radiochimie, la faible énergie de positron (maximum 0,634 MeV). De ¹⁸F entraîne une faible distance de diffusion (<2,4 mm), ce qui améliore favorablement les limites de résolution des images TEP. En raison de ses propriétés nucléaires et de la possibilité de synthétiser le fluor-18 en grande quantité, de nombreuses méthodes radiosynthétiques ont été développées pour l'incorporation de ce radionucléide dans des molécules biologiquement importantes et intéressantes, allant des molécules de type médicament aux anticorps et aux oligonucléotides. En raison de la courte demi-vie, l'accent a été mis sur le développement de schémas radiosynthétiques qui introduisent le radionucléide à un stade avancé de la voie de synthèse.

I.5.1 La production de ¹⁸F

Le fluor-18 est produit avec un cyclotron, principalement par irradiation de l'oxygène-18 (¹⁸O), un isotope stable et naturel de l'oxygène, à l'aide de protons (¹H). Lorsque la cible est constituée d'eau enrichie en ¹⁸O (H₂¹⁸O liquide), une solution aqueuse d'ions fluorure ¹⁸F[–] est obtenue. Lorsque la cible est du gaz ¹⁸O₂, on obtient du gaz ¹⁸F–F₂. Le ¹⁸F–F₂ peut également être préparé par irradiation de néon avec des deutons. La méthode de production choisie dépend des réactions chimiques ultérieures souhaitées : le fluorure ¹⁸F est utilisé comme nucléophile, tandis que le fluor ¹⁸F₂ est utilisé dans des méthodes électrophiles. Les différences clés entre ces deux formes chimiques concernent l'activité spécifique (AS = radioactivité/ par mole) de l'isotope ¹⁸F produit. Le fluorure ¹⁸F nucléophile est produit par la réaction nucléaire efficace ¹⁸O(p,n)¹⁸F, qui génère une grande quantité de radioactivité (>370 GBq par lot). Le fluorure ¹⁸F nucléophile est produit avec une activité spécifique de l'ordre de 102 GBq/μmol. L'espèce électrophile ¹⁸F–F₂ présente une activité spécifique beaucoup plus

faible (100 à 600 MBq/ μmol), car il faut ajouter du gaz fluor-19 comme porteur pour extraire le $^{18}\text{F}\text{--F}_2$ de la cible.

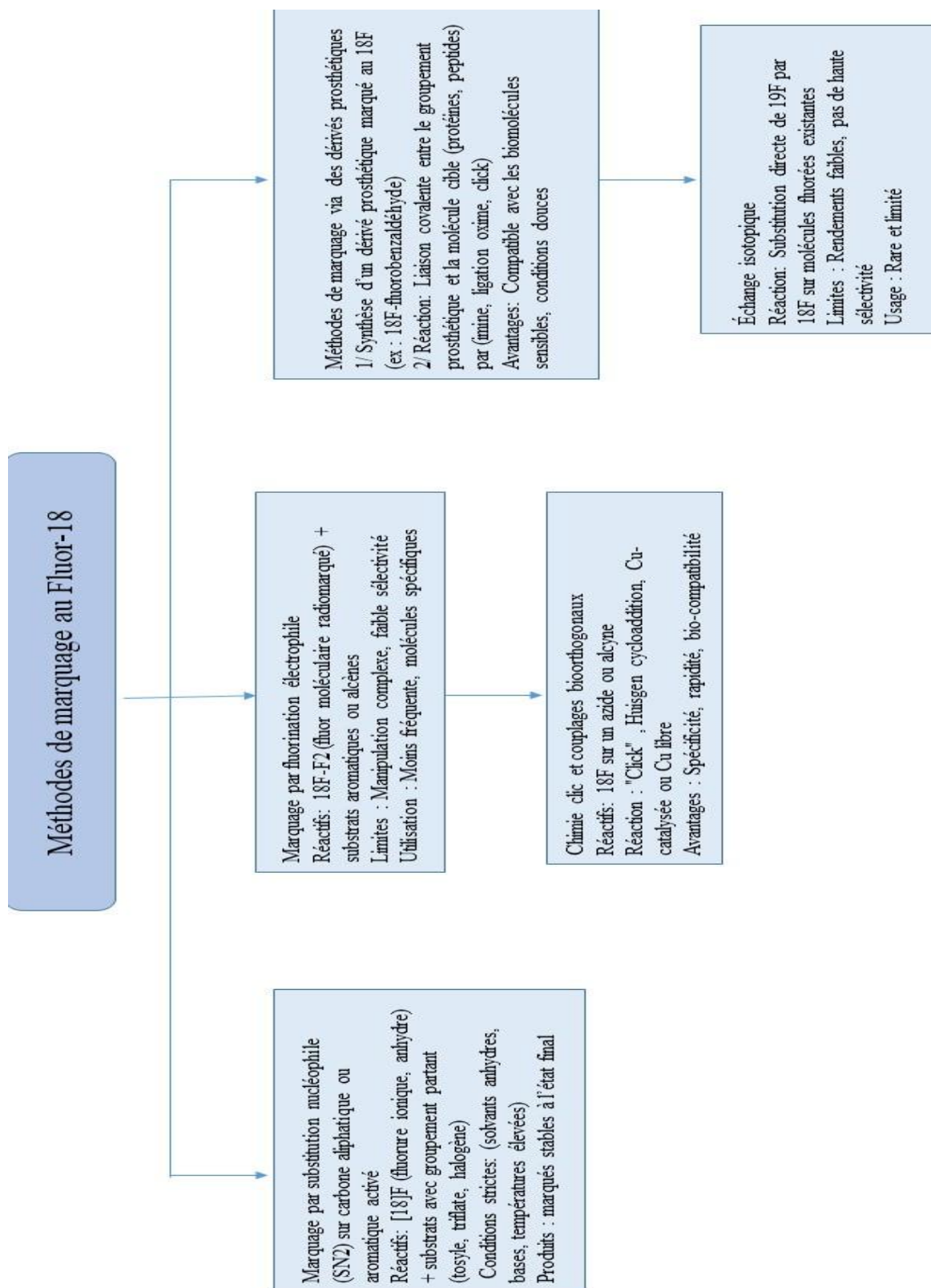


Figure I.2 Stratégies de marquage au fluor 18

I.5.2 Marquage direct et marquage indirect

Le griffage ou l'étiquetage des biomolécules au fluor-18 signifie d'attacher l'isotope radioactif **fluor-18** à une **biomolécule** sans altérer sa fonction biologique, pour en faire un radiotraceur utilisable en imagerie (TEP).

Ce marquage doit à la fois tenir compte de certaines spécificités des biomolécules, notamment leurs « fragilité » chimiques, et aussi des facteurs spécifiques à la chimie du fluor-18. Les biomolécules sont **sensibles à la chaleur** (dénaturation ou dégradation au-delà de 40–60 °C), **intolérances aux pH extrêmes** (perte d'activité ou hydrolyse), **dégradées par certains solvants organiques** ou bases fortes.

Cette incorporation peut s'effectuer de deux manières : par marquage direct ou par marquage indirect. Le choix de la méthode dépend de la biomolécule à marquer.

I.5.2.a Le marquage direct de biomolécules

Le **marquage direct** consiste à introduire directement l'isotope radioactif **fluor-18** dans une biomolécule, sans passer par un intermédiaire. Bien que cette méthode soit **rapide et plus directe**, elle reste **limitée par les conditions chimiques souvent sévères** (haute température, milieu basique ou acide) qui peuvent dégrader les biomolécules fragiles. Par exemple la substitution électrophile par le réactif de marquage ($[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$), qui permet le marquage isotopique de F18 directement sur la molécule cible (2-oxaquizepam) [20] figure .

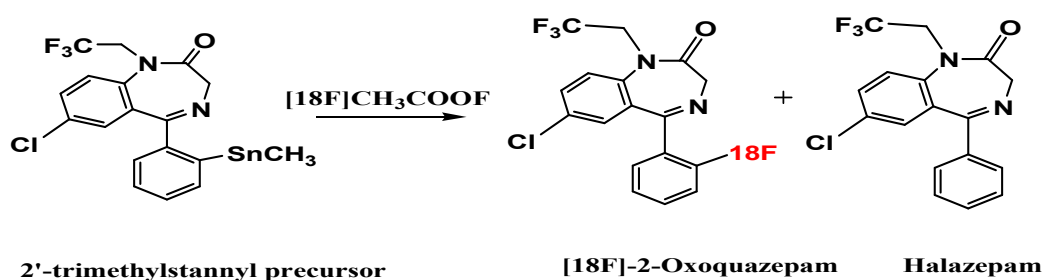


Figure I.3 : marquage directe au Fluor-18 par voie électrophile.

❖ Groupements prosthétiques marqués B-, Si-, Al-18F

Le développement de **groupements prosthétiques utilisant le bore, le silicium ou l'aluminium** permet le marquage au fluor-18 de biomolécules pour l'imagerie TEP. Ces structures servent de **liaisons intermédiaires** entre le radio-isotope et des molécules

biologiques cibles. Leur principal atout réside dans des **conditions de marquage douces**, idéales pour préserver l'intégrité de biomolécules fragiles comme les **protéines et peptides**.

❖ Formation de liaison B_18F

L'utilisation du bore pour le marquage au fluor-18 est réalisé entre le radiomarquage d'un composé alkyltriéthoxysilane et d'un aryltrifluoroborate chacun couplé à une biotine (**figure**). La synthèse de ces composés a pu être réalisée en milieu aqueux à des pH allant de 4 à 7. Ce travail a permis de montrer une nouvelle méthode de marquage de biomolécules par des groupements aryltrifluoroborates qui sont de bons capteurs d'ions fluorure en milieu aqueux[21].

Le marquage au fluor-18 a été réalisé par une réaction SN **au niveau du bore (SN sur un centre électrophile non carboné)**, à partir d'un ester arylboronique, conduisant à la formation de l'anion aryltrifluoroborate $\text{ArB}^{18\text{F}}[^{19}\text{F}]_2^-$. Lors de cette réaction sur l' $\text{ArB}(\text{OR})_2$, un **mélange isotopique non séparable** est obtenu, constitué de l' ArBF_3^- et de l' $\text{ArB}^{18\text{F}}[^{19}\text{F}]_2^-$. Le composé **doublement marqué** n'a été observé qu'à un taux inférieur à 1 %, tandis qu'aucun **composé triplement marqué** n'a été détecté. Au cours de cette synthèse, une **biotine** a été marquée par cette méthode avec un rendement radiochimique de 7 %. Une étude **in vivo** a mis en évidence une **reconnaissance spécifique** vis-à-vis de l'**avidine**. [21]

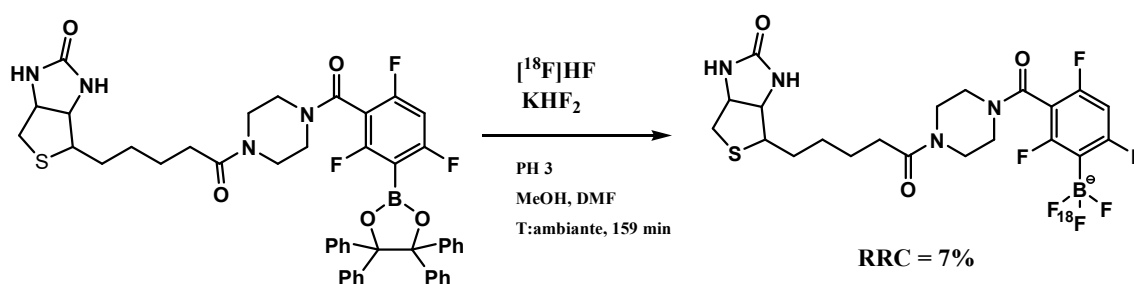


Figure I.4 : synthèse du composé biotyl-ArB[18F] [19F].

❖ Formation de liaison Si_18F

Ce marquage au fluor-18 a été réalisé sur un **groupement silylé**, marquant la première utilisation de la liaison **Si-¹⁸F en milieu aqueux**, et constituant ainsi une étape importante dans le développement de la **radiochimie basée sur le silicium**. La molécule **SiFA** peut être

fluorée via deux approches par **substitution nucléophile** d'un groupement partant ou par **échange isotopique**.

Dans les deux cas, le processus implique un **intermédiaire pentavalent du silicium**. Le marquage est généralement réalisé entre **25 et 95 °C** en **15 à 20 minutes**, et peut nécessiter des **conditions acides** pour optimiser les rendements. Selon la nature du groupement partant, cette méthode permet d'obtenir de **bons à excellents rendements radiochimiques** et de **bonnes activités molaires** [22].

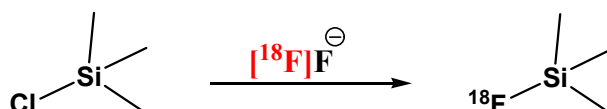


Figure I.5 : synthèse du [18F] Fluorotriméthylsilane ([18F] FTMS).

❖ Formation de liaison Al-¹⁸F

La liaison Al-¹⁸F formé dans le complexe [Al(¹⁸F)]²⁺ par la réaction de **fluorure-18 (¹⁸F⁻)**, généralement sous forme de **KF**, avec du **chlorure d'aluminium (AlCl₃)** dans un **tampon acétate de sodium** à **pH 4**, en présence d'**acide acétique glacial**. Le mélange est chauffé à **100 °C pendant 15 minutes**, favorisant la formation du complexe Al-¹⁸F. Ce complexe est ensuite **chélaté par le ligand 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)** lié à un peptide (ex. : octreotide), conduisant à un radiotraceur **stable et efficace pour l'imagerie TEP**, notamment des tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine[23].

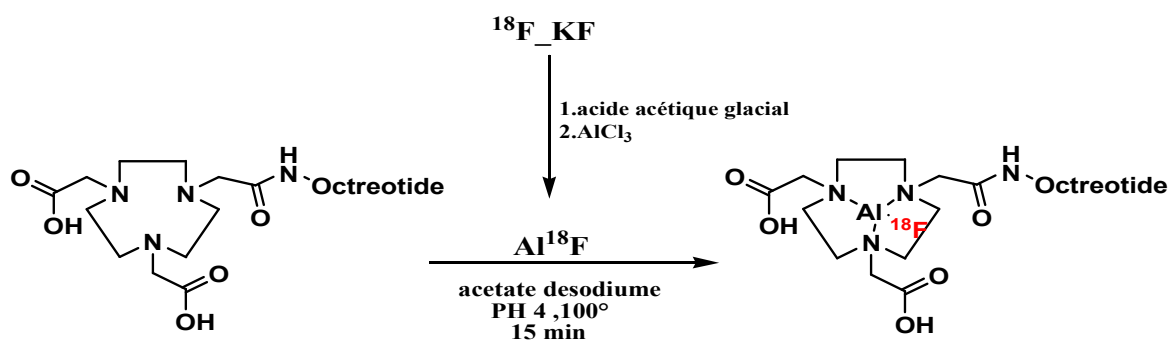


Figure I.6 : Préparation de l'“Al¹⁸F” et chélation avec le NOTA-octréotide.

I.5.2.b Le marquage indirect de biomolécules

Le marquage indirect des biomolécules au fluor-18 (^{18}F) repose sur l'utilisation d'un **groupement prosthétique (GP)**, qui sert d'intermédiaire pour fixer l'isotope radioactif à la biomolécule. Cette approche est nécessaire car les biomolécules sont souvent fragiles et ne supportent pas les conditions sévères (T° élevées ou un pH extrême) exigées par le marquage direct. Le groupement prosthétique est d'abord marqué avec le ^{18}F , puis il est relié à la biomolécule à l'aide des réactions chimiques ciblées. Ce procédé permet de **conserver la structure et la fonction de la biomolécule**, tout en assurant un marquage efficace pour des applications en imagerie médicale, notamment en TEP[19].

❖ Groupements prosthétiques marqués- ^{18}F par réaction de thiol

Les **groupements prosthétiques marqués au fluor-18 (^{18}F)** permettent de cibler les **groupements thiols** des biomolécules pour le marquage en imagerie TEP. Trois grandes familles de réactifs ont été développées :

F-maléimides : Ce sont les plus utilisés. Ils réagissent avec les thiols pour former une **liaison thioéther**, via une addition sur une double liaison. Exemple : $[^{18}\text{F}]\text{FBEM}$ (la liaison formée peut être **réversible** dans des conditions physiologiques).

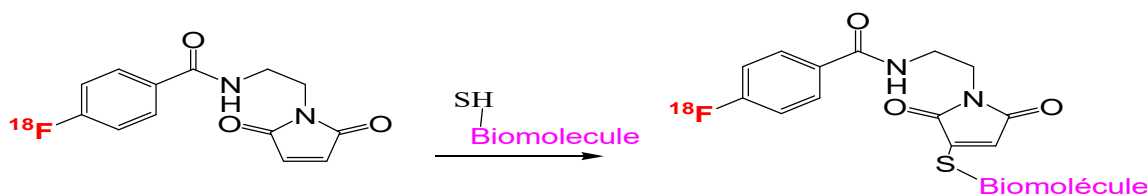


Figure I.7 : Exemple de $[^{18}\text{F}]\text{FBEM}$ de thiol.

F-vinylsulfones: Ce sont des réactifs **linéaires**, permettant une **rotation libre** autour de la liaison C-S. Cela **ralentit l'élimination** du produit formé et améliore la stabilité. (peu utilisés en imagerie médicale en raison de **rendements faibles**).

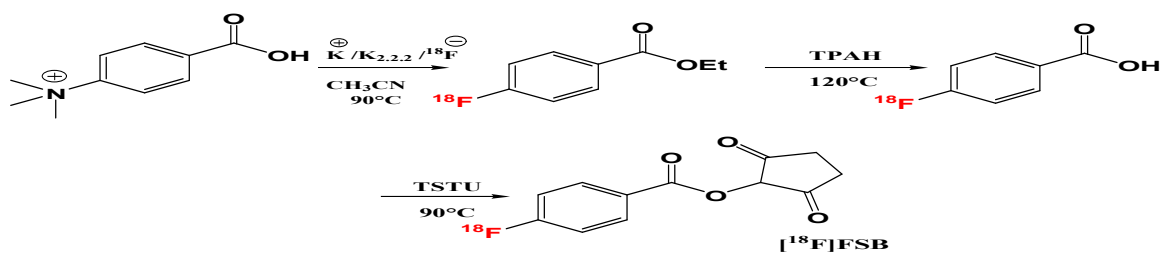


Figure I.10 : synthèse de $[^{18}\text{F}]\text{SB}$ par réaction de lamine

❖ Groupements prosthétiques marqués- ^{18}F par cycloaddition

Il est possible d'obtenir des marquages rapides, sélectifs et compatibles avec les systèmes biologiques par la cycloaddition grâce à la chimie click, notamment les réactions bioorthogonales telles que CuAAC (Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition) et SPAAC (Cycloaddition Azide-Alcyne Promue par la Tension), Ces deux méthodes sont rapides, sélectives et compatibles avec des conditions physiologiques, ouvrant la voie à une nouvelle génération de radiotraceurs.

- La CuAAC est une réaction bioorthogonale de la chimie click qui permet de former des triazoles stables à partir d'un azoture et d'un alcyne terminal, sous catalyse de Cu(I). Très sélective et rapide, elle est compatible avec des milieux biologiques. Elle est largement utilisée pour le marquage indirect de biomolécules.

- La SPAAC est une réaction bioorthogonale de la chimie click qui permet la formation de triazoles stables entre un azoture et un alcyne cyclique contraint (comme un cyclooctyne), **sans catalyseur métallique**. Elle se déroule rapidement dans des conditions physiologiques douces, ce qui la rend idéale pour le marquage in vivo de biomolécules sensibles. Grâce à sa grande spécificité et à l'absence de toxicité liée au cuivre, la SPAAC est largement utilisée pour la bioconjugaison, l'imagerie cellulaire et le marquage au fluor-18 via des groupements prosthétiques comme le 18fluoro dibenzocyclooctine $[^{18}\text{F}]\text{FDBCO}$ [\[19\]](#).

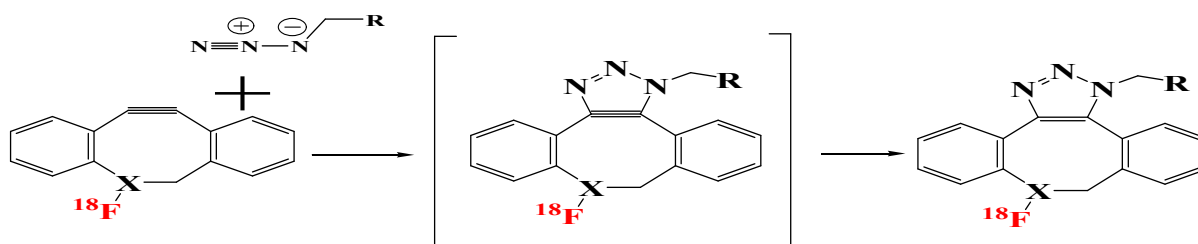


Figure I.11 : Synthèse de FDBCO par réaction SPAAC

❖ Groupements prosthétiques marqués- ^{18}F par formation de pont disulfure

En 2023, Mylène Richard et al ont développé une stratégie de marquage dans des conditions douces de biomolécules renfermant des ponts disulfure, afin de préserver leur structure tertiaire et donc leur activité biologique [18]. L'étude a porté sur la conception d'un prosthétique radio-fluoré (dibromopyridazine dione) capable de re-crée un pont disulfure entre deux cystéines après réduction, sécurisant la structure protéique figure

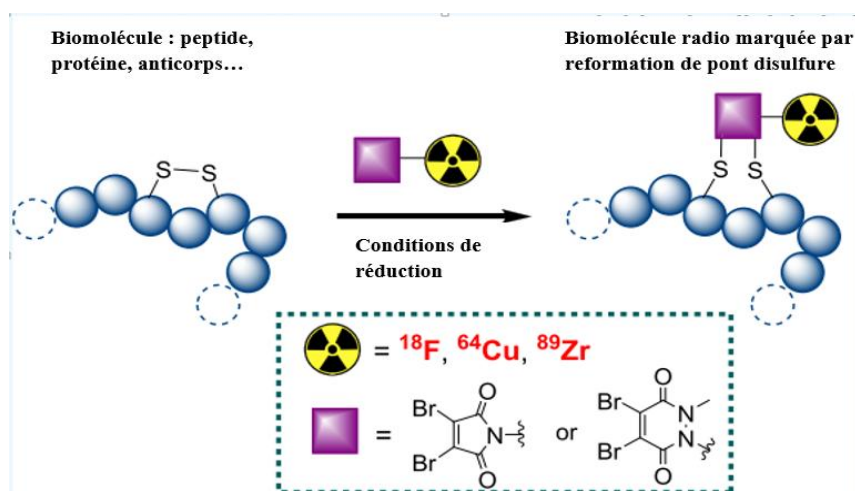
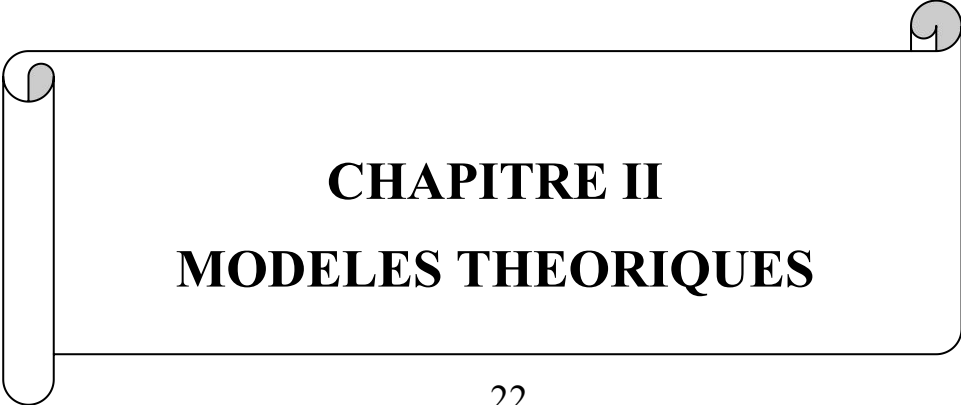


Figure I.12 Synthèse de biomolécules radiomarquées par reformation de pont disulfure

Le procédé de cette synthèse a permis un marquage site-spécifique des biomolécules via les ponts disulfures existants, sans altérer leur conformation ni leur fonction en plus d'une très bonne stabilité des bioconjugués marqués.

A decorative frame resembling a scroll, with a vertical bar on the left and a horizontal bar at the bottom, both with rounded ends. The frame is outlined in black and contains the chapter title.

CHAPITRE II

MODELES THEORIQUES

II.1 Introduction

Les avancées théoriques ont permis de faire de la physique quantique appliquée à la chimie un outil essentiel, complétant la chimie expérimentale.

Au fil du développement de la chimie quantique, deux approches principales se sont dégagées : l'une qui décrit les systèmes par une fonction d'onde, et l'autre qui utilise la densité électronique. Ces méthodes permettent de calculer la structure électronique de divers systèmes, tels que les atomes, les molécules neutres, les radicaux, les ions, les amas d'atomes, ou encore les surfaces solides. Grâce à des algorithmes de calcul très précis, il est possible de minimiser l'énergie totale en ajustant les paramètres structuraux, afin de déterminer la configuration la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde obtenues permettent également de déterminer des propriétés électriques et magnétiques, ainsi que des indices de réactivité et d'autres caractéristiques. Ces approches offrent ainsi la possibilité d'interpréter les résultats expérimentaux, tout en facilitant la prédiction de propriétés encore inconnues expérimentalement.

II.2 Modèles théoriques

II.2.1 Equation de Schrodinger

L'étude théorique de tout système électronique consiste en l'utilisation de méthodes de , indépendante du temps. En résolvant [26] résolution de l'équation de Schrödinger l'équation aux valeurs propres et aux vecteurs propres :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Où $\hat{H}$ est l'opérateur hamiltonien associé à l'énergie totale du système étudié, E l'énergie totale du système et Ψ la fonction d'onde recherchée, il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié.

Des solutions ψ_i physiquement acceptables existent seulement pour certaines valeurs de E [27]. Ainsi, l'interprétation de la fonction d'onde implique la quantification de l'énergie.

L'interprétation de ψ_i est basée sur la suggestion faite par Born. Ce dernier utilise une analogie avec la théorie ondulatoire de la lumière, dans laquelle le carré de l'amplitude d'une onde électromagnétique est interprété comme son intensité et ainsi, en terme quantique, comme le nombre de photons présents.

L'interprétation de Born, sur l'équation de Schrödinger, est que le carré de la fonction d'onde d'une particule (ou l'intégrale de $\psi^* \psi$, si ψ est complexe sur tout l'espace) est proportionnel à la probabilité de trouver cette particule en chaque point de l'espace.

II.2.2 Méthodes Hartree-Fock (HF)

La méthode SCF (Self consistent Field) proposée en 1927 par D. Hartree [28] est un des meilleurs procédés de la résolution des problèmes de la chimie quantique. Elle a été appliquée aux atomes polyélectroniques puis a été rapidement étendue aux systèmes polyatomiques. Cette méthode repose sur un principe simple qui stipule que l'interaction électrostatique du type $\frac{1}{r_{ij}}$ d'un électron i donné d'un atome polyélectronique avec tous les électrons j est remplacée par l'interaction de cet électron avec un champ moyen ou effectif $V_{\text{eff}}(i)$ créée par le noyau et la totalité des électrons j .

La minimisation de l'énergie est effectuée par la méthode SCF à l'aide des équations de Hartree-Fock mono-électroniques obtenues sous la condition d'énergie minimale, tout en respectant la contrainte d'orthonormalité des orbitales.

La méthode de Hartree-Fock (HF) est donc l'application du principe variationnel à la minimisation de l'énergie avec utilisation de fonctions d'onde construites sur la base d'un déterminant de Slater. Les équations HF peuvent donc être considérées comme étant des équations de Schrödinger décrivant un électron se déplaçant dans un potentiel moyen créé par les noyaux et les autres électrons restant. Les valeurs propres seront les énergies mono-électroniques associées aux fonctions d'ondes qui correspondent dans ce cas à des orbitales. Cependant, ces équations ne sont pas réellement de type valeurs propres / vecteurs propres car les fonctions sont développées sur une base de dimension finie.

La méthode proposée par Roothaan et Hall en 1951[29] basée sur l'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) de Mulliken développe les orbitales moléculaires en termes de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour l'expansion des orbitales moléculaires constituent les *fonctions de base* (Basis Set) choisies pour la description du système. Plus le set de fonctions choisi est grand, plus les orbitales moléculaires se rapprocheront de celles qui seraient obtenues si les équations de HF étaient résolues rigoureusement, ce qui est connu comme étant la *limite Hartree-Fock*.

Les méthodes de chimie quantique peuvent être classées sur la base du traitement des intégrales de répulsion interélectronique : méthodes dites « ab initio » (c'est-à-dire basées sur les premiers principes, non empiriques), et méthodes semi-empiriques. Dans les méthodes ab initio les intégrales sont évaluées rigoureusement et tous les électrons sont, en principe, pris en compte (voir plus loin). Dans la seconde catégorie de méthodes, une grande partie de ces intégrales est négligée, simplifiée ou approchée en corrélant les résultats à des données expérimentales. De plus, certains des électrons ne sont pas explicitement pris en considération et généralement seuls les électrons de valence, ou même les électrons π (méthodes de Hückel), sont impliqués dans ce type de calculs.

Une seconde classification possible se fonde sur le traitement de la corrélation électronique. La méthode HF non corrélée peut être améliorée par des traitements appelés *post-Hartree Fock*. De plus, une alternative de choix pour l'ajout de la corrélation électronique est l'utilisation de méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.

II. 3 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (ou DFT pour Density Functional Theory) est une méthode, désormais très utilisée, qui constitue une alternative efficace aux méthodes basées sur l'approximation Hartree-Fock et la description des fonctions d'onde à l'aide de configurations. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique E , quel qu'il soit, peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique $\rho(r)$. On dit alors que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de cette densité ρ .

Ce concept a été à l'origine de divers modèles, notamment celui de Thomas-Fermi et de Kohn et Sham en 1965[30] qui ont étendu à la densité le principe variationnel. D'autre part, ils posent qu'à tout système réel on peut toujours faire correspondre un système fictif d'électrons indépendants de même densité électronique $\rho(r)$. Dans ce cas, l'énergie électronique exacte d'une molécule de n électrons dans son état fondamental est donnée par la relation:

$$E = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \varphi_i(1) | \Delta_1 | \varphi_i(1) \rangle - \sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha} \rho(1)}{r_{1\alpha}} dv_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho]$$

Le premier terme de cette expression correspond à l'énergie cinétique des électrons ; le deuxième à l'attraction entre les noyaux et les électrons ; le troisième traduit l'interaction coulombienne entre les charges et le dernier est une fonctionnelle de la densité et est appelé l'énergie d'échange-corrélation. Ce terme regroupe l'ensemble des interactions non classiques entre les électrons, et c'est bien sur lui qui reste mal connu et qui doit être approché. Les φ_i sont les orbitales Kohn-Sham. La densité électronique exacte peut être déterminée à partir des φ_i

$$\rho(r) = \sum_i^{occ} n_i |\varphi_i(r)|^2$$

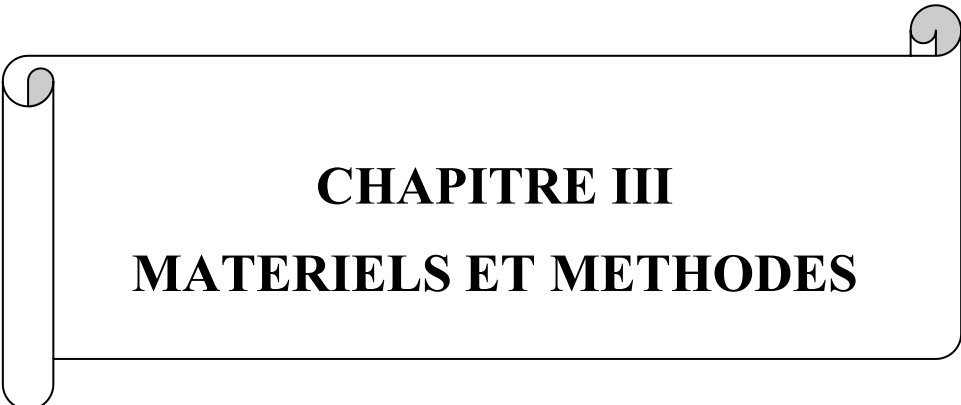
L'énergie d'échange-corrélation rassemble les contributions liées aux effets d'échange et de corrélation. Le problème se ramène à trouver une expression approchée pour les évaluer à partir de la densité ρ . Les recherches sur la formulation des termes d'échange $E_x[\rho]$ et de corrélation $E_c[\rho]$ ont engendré plusieurs méthodes que l'on peut classer :

Les méthodes locales issues de l'approximation LDA (Local Density Approximation).

Les méthodes non-locales issues de l'approximation GGA (Generalized Gradient Approximation). Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [31] et de Perdew et Wang (PW91) [32]. Pour la corrélation, on

dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [33], de Lee, Yang et Parr (LYP) [34] et de Perdew et Wang (PW91). Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Les méthodes hybrides qui sont des méthodes non-locales pour lesquelles une partie de l'échange de Slater est substitué par le terme d'échange exact Hartree-Fock (par exemple les méthodes BH&HLYP, B3LYP, B3PW91). La première fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50 % d'échange HF ; c'est la fonctionnelle « half and half » [35]. Elle présentait l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF, et la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP[36]. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr.



CHAPITRE III

MATERIELS ET METHODES

III.1 Méthodologie des calculs théoriques

Dans ce travail, nous avons utilisé le programme GAUSSIAN 09 pour l'optimisation de la géométrie des molécules et le calcul des propriétés électroniques. Tous les calculs ont été effectués avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G(d,p).

Tous les points stationnaires ont été caractérisés comme des vrais minimas sur la surface d'énergie potentielle par des modes normaux de vibration réelles.

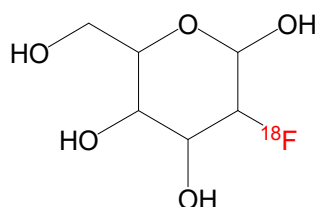
Une étude conformationnelle par la méthode semi empirique PM6 a été réalisée pour chaque molécule dont le but de rechercher la conformation la plus stable.

L'énergie électronique, le moment dipolaire, les orbitales frontières HOMO-LUMO et le potentiel électrostatique des traceurs utilisés ont été calculés par la méthode B3LYP/6-311G(d,p).

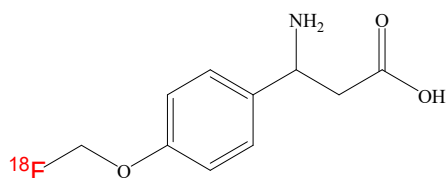
III.2 Synthèse des traceurs étudiés

III.2.1 Traceurs (Groupement prosthétiques)

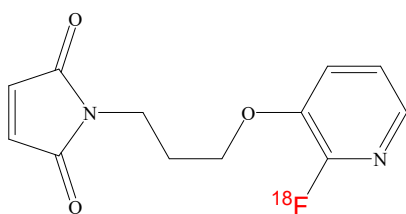
La structure 2D des radiotraceurs choisis pour l'étude est représentée sur la figure III.1



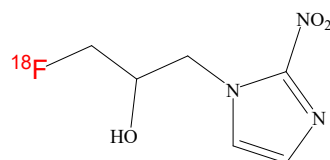
[18F]FDG
18F fluodésoxyglucose



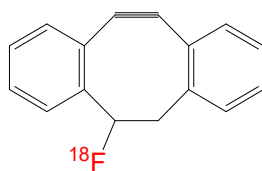
[18F]FET
O-[18F]fluorométhyl-L-tyrosine



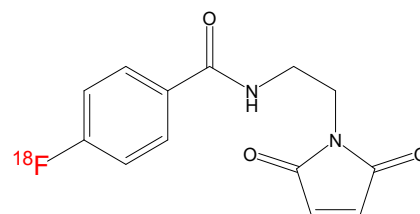
[18F]FPyME
1-[3-(2-[18F]fluoro-pyridin-3-yloxy)-propyl]-pyrrole-2,5-dione



[F]FMISO
[18F] fluoromisonidazole



[18F]-DBCO
Dibenzocyclooctyne



[18F]-FEBM
N-[2-(4-18F-Fluorobenzamido)Ethyl]Maleimide

Figure III.1 Structures chimiques des molécules étudiées

❖ Traceur 1 ([18F] FDG)

Le FDG (2-désoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose) est un radiotraceur largement utilisé en TEP. Il est administré par voie intraveineuse et se mélange rapidement au glucose sanguin. Sa particularité réside dans le fait qu'il est transporté à l'intérieur des cellules par les transporteurs de glucose (GLUTs). Les tissus à forte consommation énergétique (comme les tissus tumoraux, le cerveau, le cœur et les cellules inflammatoires, absorbent activement le FDG car ils possèdent une concentration élevée de ces transporteurs. C'est pourquoi le FDG

est un outil précieux en oncologie, neurologie et cardiologie pour visualiser l'activité métabolique des cellules. Il permet de visualiser les zones de forte consommation de glucose, typiquement les tumeurs malignes, l'activité inflammatoire/infectieuse, et le métabolisme cérébral/cardiaque[37].

Le FDG est synthétisé par deux voies :

Par voie électrophile : selon la réaction suivante :

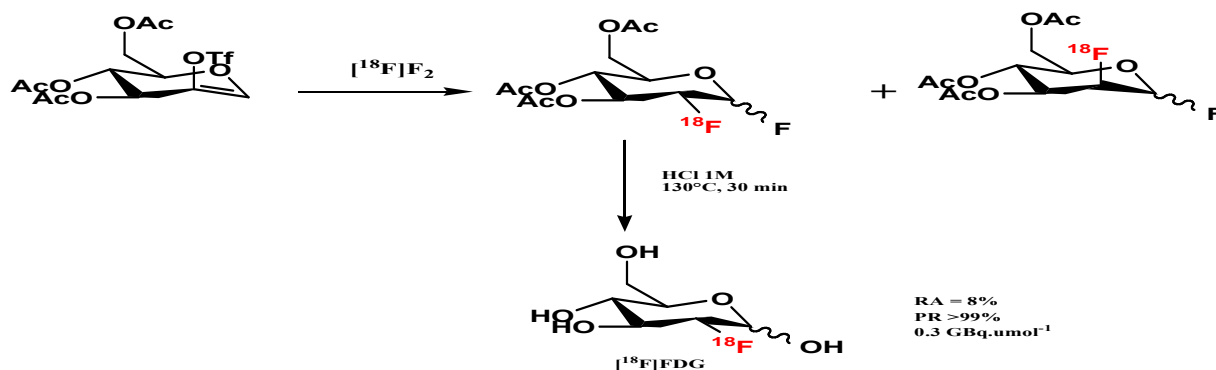


Figure III.2 : Synthèse et préparation de [18F]FDG par voie électrophile

Par voie nucléophile : selon la réaction suivante :

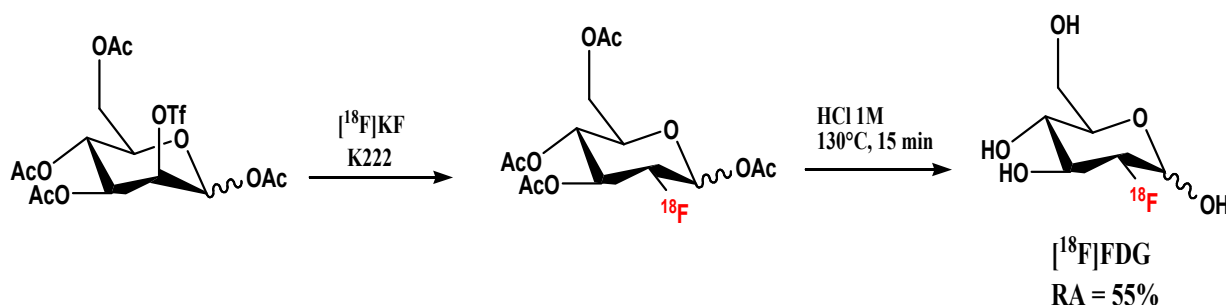


Figure III.3: Synthèse et préparation de [18F]FDG par voie nucléophile

❖ Traceur 2 [18F]FMT

Le [(6-fluoro-L-méthyltyrosine) est un radiotraceur analogue de la tyrosine utilisé en TEP pour l'exploration des **tumeurs cérébrales**, la **différenciation inflammation/tumeur** et le **suiti des gliomes**, surexprimés dans les cellules tumorales. Il est administré par voie intraveineuse et marqué au fluor-18. Sa synthèse d'environ 50 minutes, implique une substitution nucléophile sur un précurseur protégé. Bien que son usage reste principalement

en recherche, le [^{18}F]FMT présente un fort potentiel en **neuro-oncologie**[37] et synthétisé par la réaction suivante.

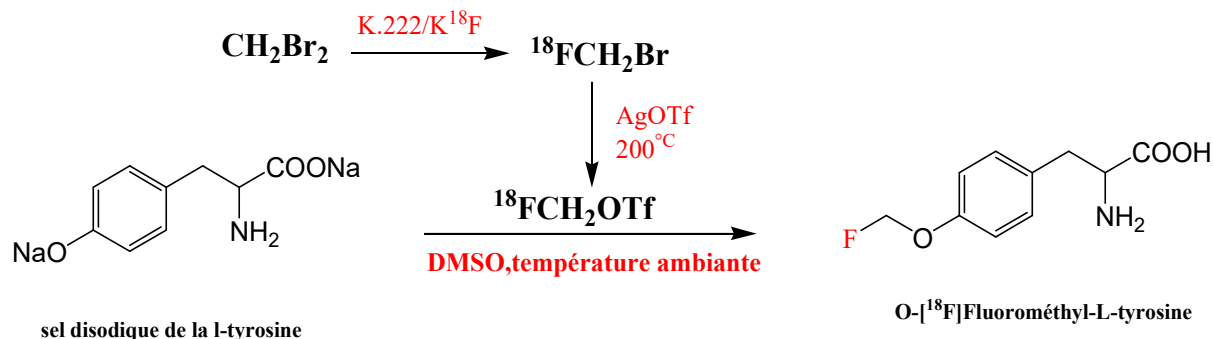


Figure III.4 : Synthèse et préparation de [^{18}F]-FMT

❖ Traceur 3 ([^{18}F] FPYME)

Le (Fluoro-Pyridinyloxy-Méthyl-Ethyl-Maleimide) est un radiotraceur utilisé en TEP pour l'imagerie des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau. Administré par voie intraveineuse, il cible spécifiquement ces récepteurs grâce à sa structure dérivée de la pyridine. Marqué au fluor-18, il est synthétisé par substitution nucléophile suivie d'hydrolyse, en environ 50 minutes. Bien que son utilisation soit encore limitée à la recherche clinique, il représente une piste prometteuse en neuroimagerie, notamment pour l'étude des maladies neurologiques impliquant le système dopaminergique[38] et synthétisé par la réaction suivante:

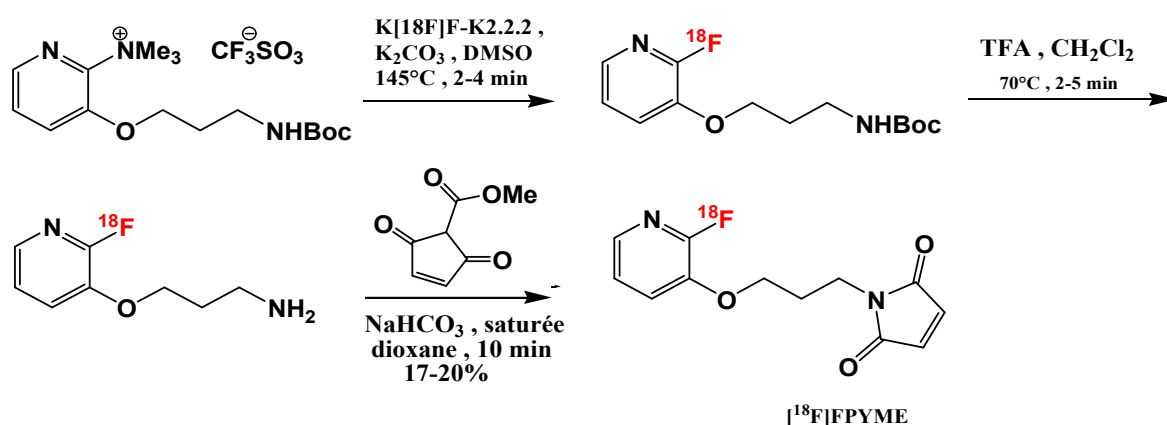


Figure III.5 : Préparation et couplage du [^{18}F]FPYME

❖ Traceur 4 ([¹⁸F] FMISO)

Le (Fluoro-Methyl-Sulfonyl-Isoquinoline) est un radiotraceur utilisé en TEP pour l'imagerie des tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine, notamment dans le contexte des tumeurs cérébrales. Il agit comme un analogue d'acide aminé, capté par les transporteurs surexprimés dans les cellules tumorales. Marqué au fluor-18, il est administré par voie intraveineuse. Sa synthèse repose sur une substitution nucléophile suivie d'hydrolyse, réalisée en environ 50 minutes. Bien que son usage reste en phase de recherche clinique, le [¹⁸F]FMSIO présente un potentiel prometteur en neuro-oncologie ciblée[39] et synthétisé par la réaction suivante:

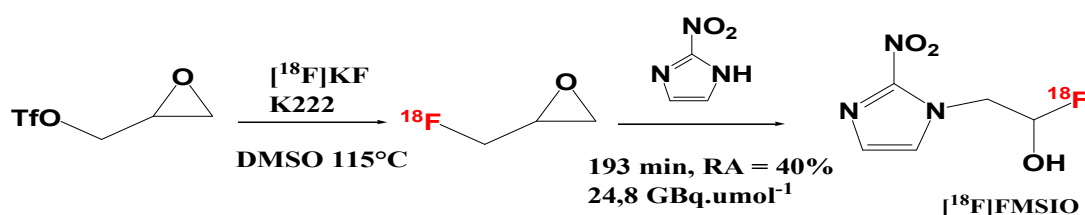


Figure III.6 : Synthèse et préparation de [¹⁸F]FMISO

❖ Traceur 5 ([¹⁸F] FDBCO)

Le [¹⁸F]Fluorodibenzocyclooctyne (FDBCO) est un groupement prosthétique réactif, non destiné à être injecté seul, mais utilisé pour la bioconjugaison via la chimie click. Il s'agit d'un alcyne cyclique contraint conçu pour réagir rapidement et sélectivement avec des biomolécules azoturées par SPAAC (Strain-Promoted Azide–Alkyne Cycloaddition), sans besoin de catalyseur métallique.

Le conjugué radiomarqué obtenu peut être administré au patient pour l'imagerie TEP. Le comportement in vivo dépend alors entièrement de la biomolécule porteuse. Le FDBCO libre, s'il était injecté seul, serait rapidement éliminé, par voie rénale ou hépatique. Cette stratégie offre une bioconjugaison rapide, douce et bioorthogonale, idéale pour des applications en imagerie moléculaire ciblée[19]. Il est synthétisé par la réaction suivante :

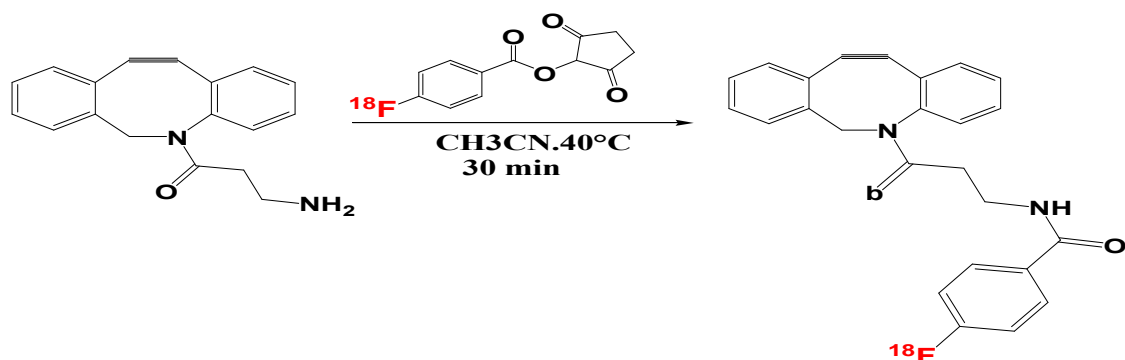


Figure III-7 : Synthèse de [18F]-FDBCO par cycloaddition SPAAC

❖ Traceur 6 ([18F]FBEM)

Le N-[2-(4-[18F]fluorobenzamido)ethyl]maleimide (18F-FBEM) est un radiotraceur utilisé en TEP pour l'imagerie des récepteurs cellulaires actifs, notamment en oncologie et neurologie. Il cible des protéines comme la thymidine kinase, impliquées dans la prolifération cellulaire. Marqué au fluor-18, il est administré par voie intraveineuse. Sa synthèse, rapide (30–45 min), repose sur une substitution nucléophile. Bien que principalement utilisé en recherche, le F-FBEM est prometteur pour l'évaluation des tumeurs prolifératives et des troubles cérébraux liés à l'activité métabolique cellulaire[40]. Il est synthétisé par la réaction suivante :

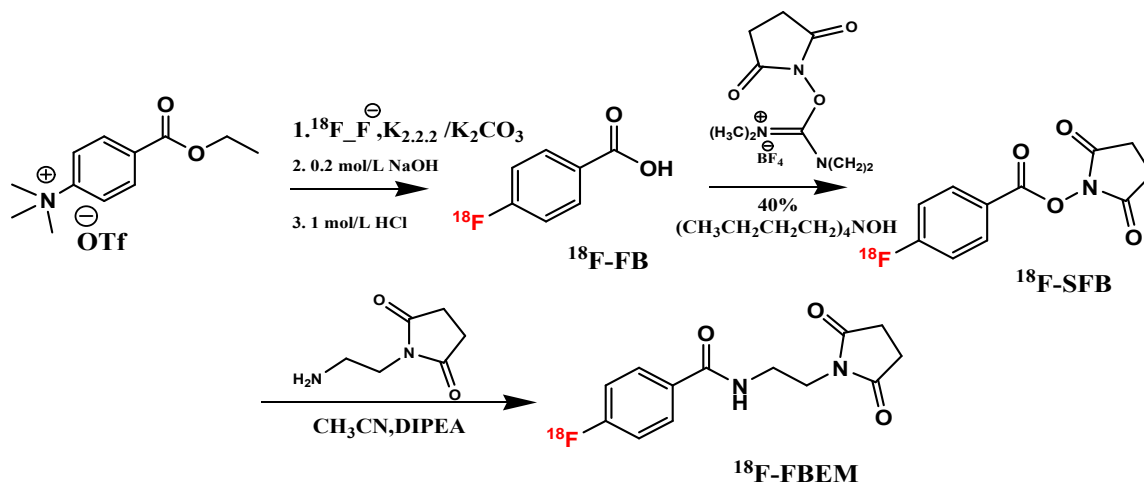


Figure III.8 : Synthèse et préparation de [18F]FBEM

III.2.2 Traceurs (Biomolécules)

Les **biomolécules** jouent un rôle central en tant que **vecteurs biologiques** permettant de cibler des processus physiopathologiques spécifiques (ex : peptides, protéines, enzymes, anticorps et fragments d'anticorps...), Ainsi sont souvent conjuguées à des groupements prosthétiques

marqués au fluor-18 (ou autres isotopes) via des réactions bioorthogonales comme la chimie click, assurant une bioconjugaison rapide et sélective[19].

Nous avons cherché à contribuer à la connaissance des propriétés géométriques et électroniques de ces molécules ainsi que les modifications du radiotraceur (ou radiopharmaceutique) avant et après son couplage à une biomolécule. Nous nous sommes intéressés plus spécialement à la formation de biomolécules radiomarquées par formation de ponts disulfures (cas de Biomolécule 1) et par création de la liaison C-S entre la biomolécule et le GP (cas de Biomolécule 2). Comme modèle de biomolécule protéique, nous avons choisi une biomolécule (tripeptide) formée de trois acides aminés (cystéine-leucine-cystéine) car c'est la cystéine qui forme les ponts disulfures via ses groupements thiol S-H[18].

Biomolécule + Traceur 5 Biomolécule 1 →

Biomolécule + Traceur 6 Biomolécule 2 →

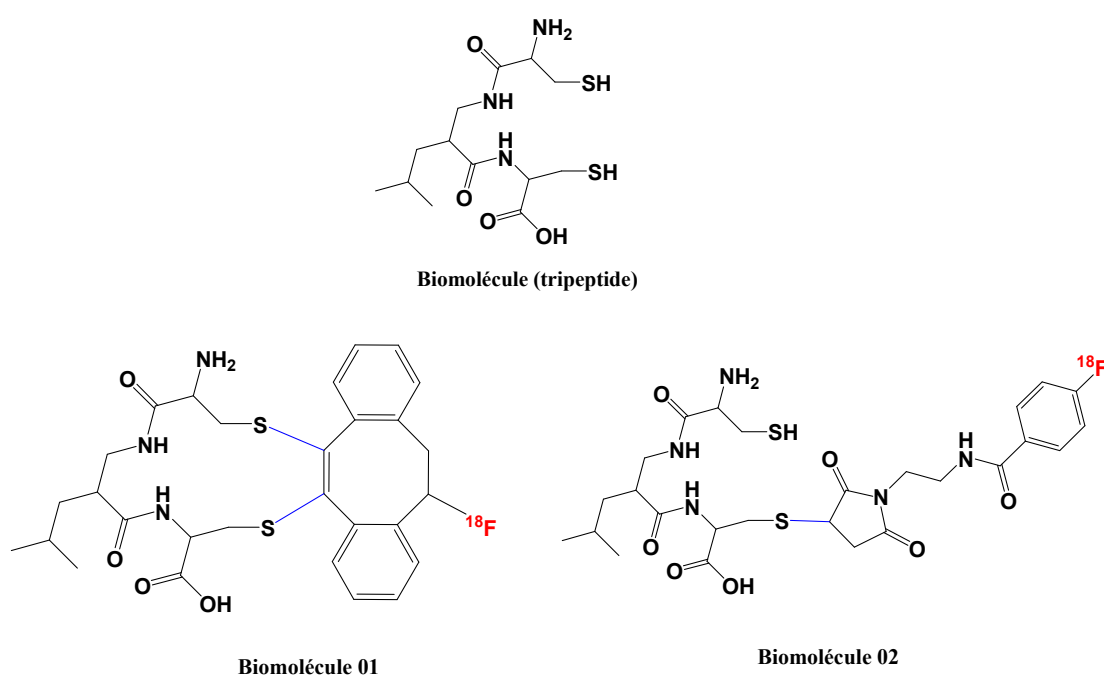
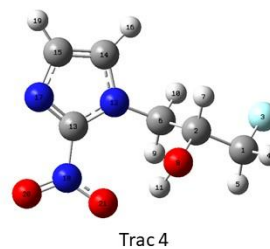
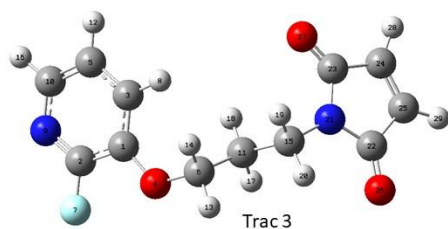
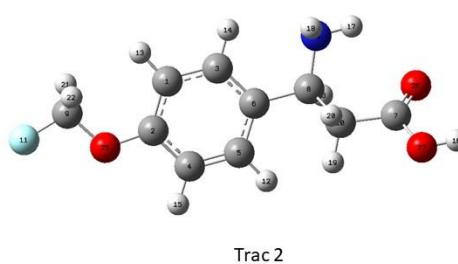
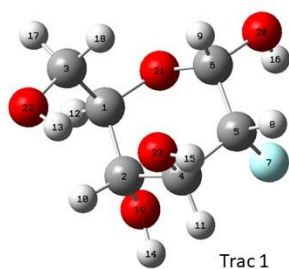


Figure III.9 : Structures chimiques 2D des biomolécules étudiées

CHAPITRE VI
RESULTATS ET DISCUSSIONS

IV.1 Géométrie des traceurs

La géométrie des molécules optimisées est donnée dans la figure VI.1 suivante :



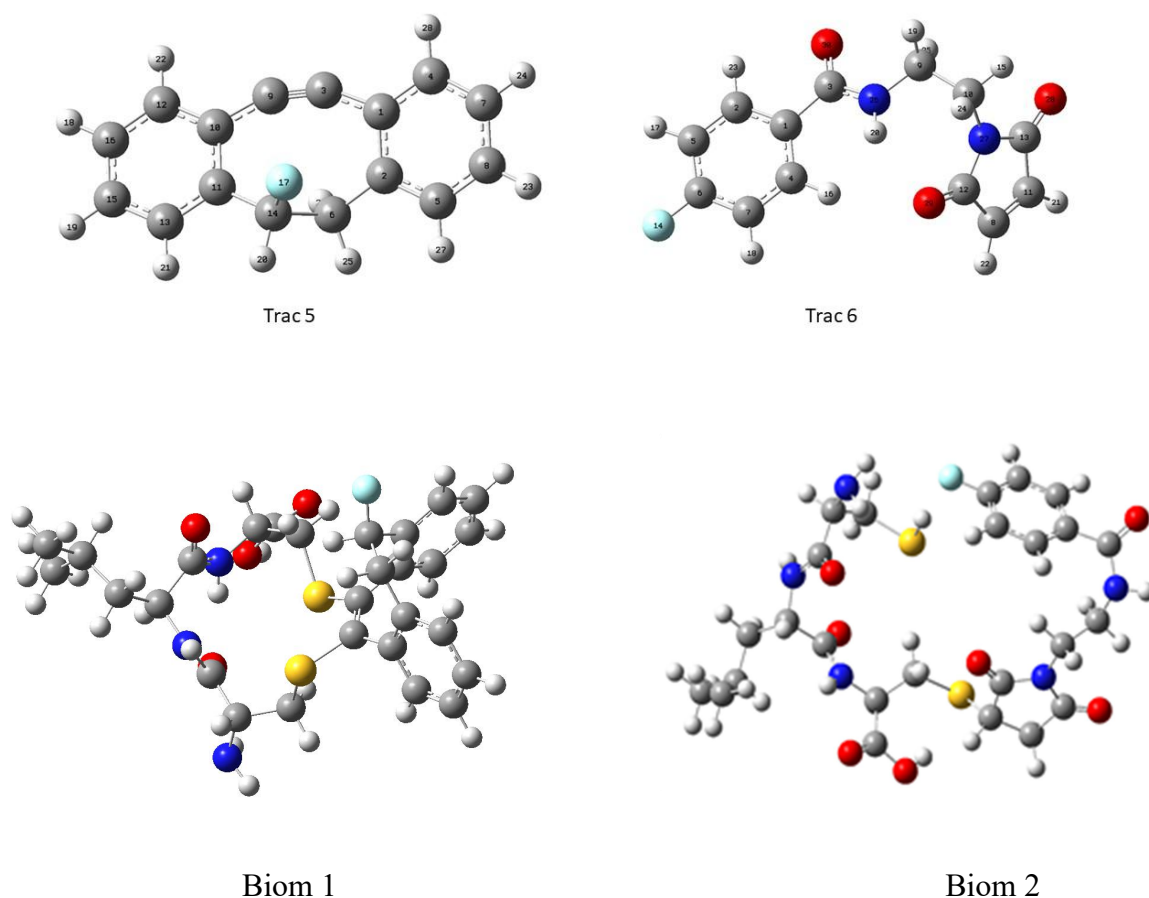


Figure IV.1 Géométrie des radiopharmaceutiques étudiés

Tableau VI.1 : Les longueurs de liaison et les angles dièdre caractéristiques des traceurs étudiés

Traceur	Angle dièdre (°)	Atomes impliqués		Longueur de liaison F-C (Å)	Longueur de liaison S-C (Å)
Traceur 1	+72.82	F ₇ -C ₅ -C ₆ -O ₂₁		1.40	
Traceur 2	-179.60	F ₁₁ -C ₉ -O ₂₅ -C ₂		1.36	
Traceur 3	+179.82	F ₇ -C ₂ -C ₁ -C ₃		1.34	
Traceur 4	+57.95	F ₃ -C ₁ -C ₂ -C ₆		1.40	
Traceur 5	-10.44/ 114.51	F ₁₇ -C ₁₄ -C ₆ -C ₂	C ₂₇ -C ₂₃ -C ₅ -C ₁₅	1.40	
Traceur 6	-179.91	F ₁₄ -C ₆ -C ₅ -C ₂		1.35	
Biom 1	-154.52/ -33.35	F ₂₉ -C ₆ -C ₂₃ -C ₂₇	C ₂₇ -C ₂₃ -C ₅ -C ₁₅	1.41	1.78/ 1.80
Biom 2	-179.82	F ₂₆ -C ₆ -C ₇ -C ₄		1.36	1.85

L'analyse de la géométrie optimisée des radiotraceurs étudiés montrent que :

- ❖ Le traceur 5 quand est lié au tripeptide (Biom 1) adopte une nouvelle géométrie : 18F fait un angle de -154.52° avec les carbones C₆-C₂₃-C₂₇ et il se renferme sur lui en

passant de l'angle dièdre 114.51° ($C_{27}-C_{23}-C_5-C_{15}$) à -33.35° favorisant la formation des deux liaisons C-S avec le tripeptide. La longueur de la liaison C-F devient 1.41 Å.

- ❖ Le traceur 6 quand est lié au tripeptide (Biom 2) garde le même angle dièdre (-179.82°). La longueur de la liaison C-F passe de 1.35 Å à 1.36 Å.

	Traceur 1	Traceur 2	Traceur 3	Traceur 4	Traceur 5	Traceur 6	Biom 1	Biom 2
E_{HOMO} (Ha)	-0.255	-0.231	-0.240	-0.275	-0.222	-0.253	-0.224	-0.234
E_{LUMO} (Ha)	- 0.003	-0.020	-0.112	-0.110	- 0.059	-0.118	-0.058	-0.062
μ (Debye)	4.552	2.719	5.370	4.279	2.103	4.376	2.879	3.823
ΔE (eV)	6.857	5.741	3.482	4.489	4.435	3.673	4.517	4.680
E (Ha)	-711.381	-768.764	-899.140	-723.295	-716.271	-937.296	-2448.137	-2670.340

VI. 2 Propriétés électroniques des traceurs

Les résultats de calcul de l'énergie totale, du moment dipolaire et des orbitales frontières sont représentés dans le tableau IV.2

Tableau IV.2 : E_{Totale}, E_{HOMO}, E_{LUMO}, μ (moment dipolaire) et le Gap d'énergie des traceurs étudiés

L'analyse du tableau VI montre que

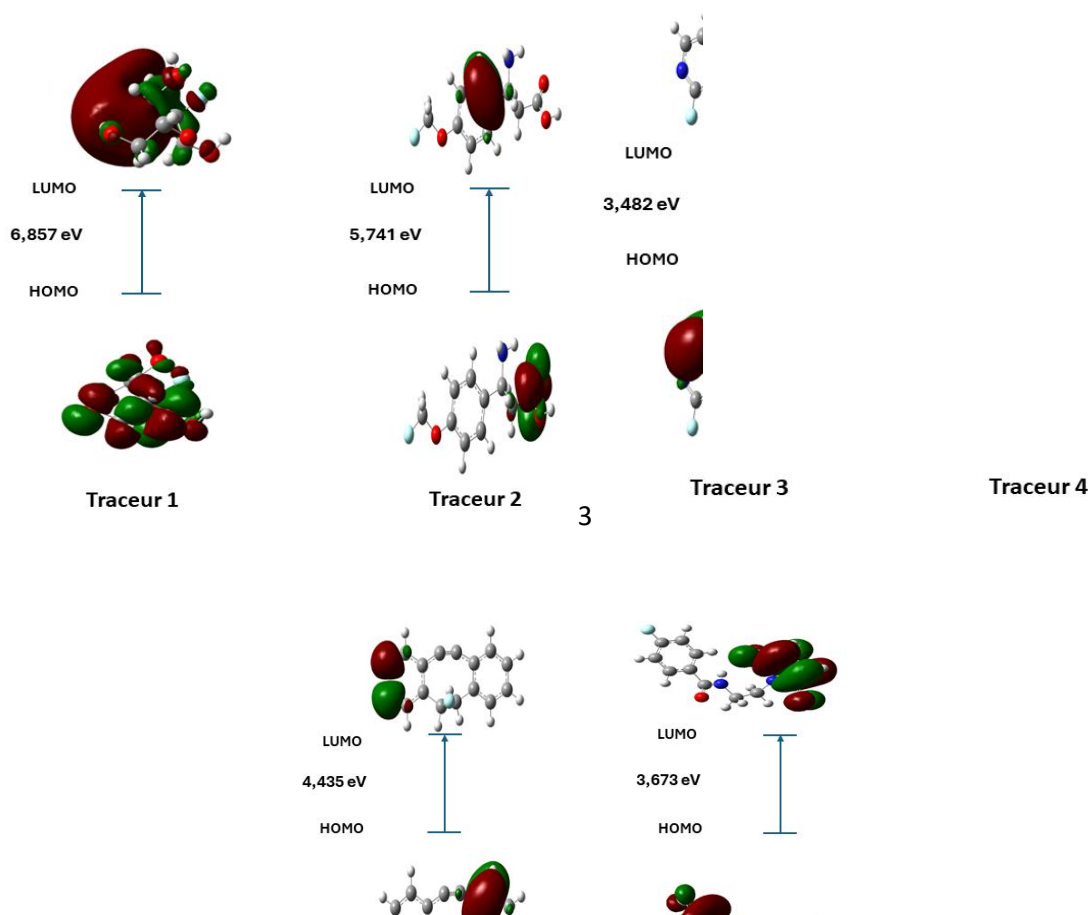
- ❖ Point de vue énergétique, tous les traceurs sont stables mais de point de vue chimique, la stabilité est représentée par l'écart d'énergie ΔE , c'est la différence entre l'énergie de la HOMO et l'énergie de la LUMO qui sont les principaux participants dans les transitions électroniques, et leur écart d'énergie représente la réactivité [41]. L'analyse des orbitales frontières permet d'expliquer la réactivité et les transitions électroniques au sein des molécules. Figure IV.2.

Plus ΔE est faible, plus la molécule est réactive et potentiellement instable. Donc le traceur 3 (3.482 eV) est le plus réactif par contre le traceur 1 (6.857 eV) est le plus stable chimiquement.

- ❖ Le **moment dipolaire** indique la capacité d'une molécule à interagir avec des environnements polaires (comme l'eau) ou apolaires (comme les membranes lipidiques). Une molécule avec une **faible polarité** (comme DBCO avec 2.103 D) est **moins hydrophile** et donc moins soluble dans les milieux aqueux (sang, cytoplasme) et plus soluble dans les milieux lipidiques (membranes cellulaires, tissus adipeux) et donc il présente une meilleure diffusion à travers les membranes lipidiques. (Foie, cerveau). Les molécules faiblement polaires sont souvent **moins facilement éliminées par les reins**, car les reins préfèrent éliminer des molécules hydrophiles solubles dans l'urine donc ils sont **plus susceptibles d'être métabolisées dans le foie** et excrétées par la bile, ce qui peut allonger leur demi-vie dans le corps. Le traceur le plus polaire (trac 3-[18F]PYME à 5.370 D) est généralement plus hydrophile, donc il reste plus longtemps dans le sang ou le compartiment extracellulaire comme il peut avoir une élimination rénale plus rapide et plus prévisible.
- ❖ Le traceur 5 et la Biom1 possèdent la HOMO la plus haute en énergie c'est les meilleures traceurs nucléophiles. Le traceur 6, 3 et 4 ont la LUMO la plus basse en énergie. Ils sont les traceurs les plus électrophiles.
- ❖ Pour tous les traceurs, à l'exception de 18FDG (traceur 1), La forme de la HOMO et de la LUMO montre qu'ils sont localisées sur une partie spécifique de la molécule loin du 18F. Cela montre clairement que la zone de la molécule autour de 18F ne va pas participer dans des réactions in vivo et ainsi le 18F est protégé.
- ❖ Le potentiel électrostatique moléculaire en un point $p(x,y,z)$ donné au voisinage d'une molécule est la force agissant sur une charge test positive (un proton) située en p à travers le nuage de charges électriques généré par les électrons et les noyaux de la molécule. Bien que la distribution de charge moléculaire ne soit pas perturbée par la

charge test externe (aucune polarisation ne se produit), le potentiel électrostatique d'une molécule reste un bon indicateur pour évaluer la réactivité des molécules envers les réactifs chargés positivement ou négativement. Les régions (ESP : Electronic Surface Potentiel), positives (couleur bleue) (Figure VI.3) sont les sites privilégiés d'attaque nucléophile, tandis que les sites ESP négatifs (couleur rouge) sont les sites privilégiés de l'attaque électrophile [42]. Les régions de couleur verte montrent la partie neutre. Pour tous les traceurs, sauf le DBCO (traceur 5), les régions sur les groupements oxygènes ont des valeurs EPS négatives (couleur rouge), le reste des régions est bleu montrant des régions positives autour des atomes d'azote.

L'ESP de DBCO montre un caractère nucléophile très remarquable justifiant son utilisation en chimie clic.



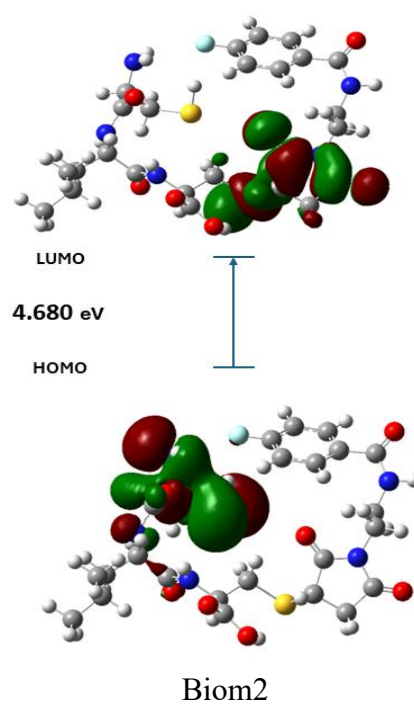
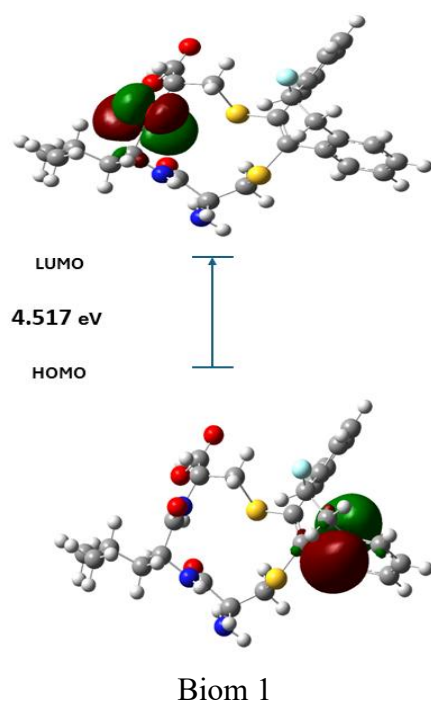
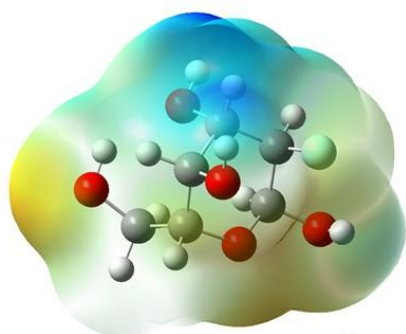
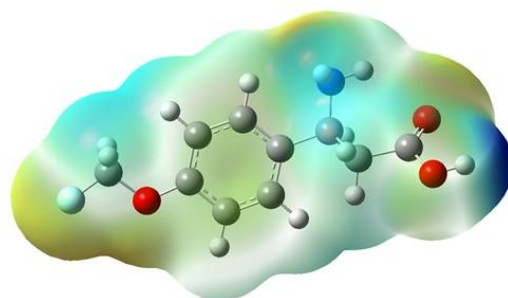


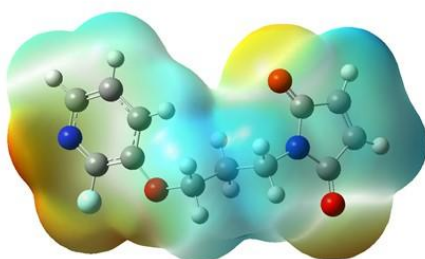
Figure VI.2 La forme des orbitales HOMO et LUMO des traceurs étudiés et le gap ΔE



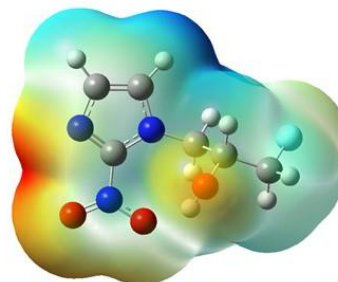
Traceur 1



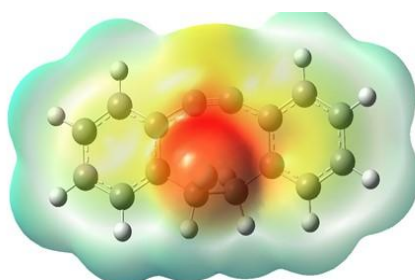
Traceur 2



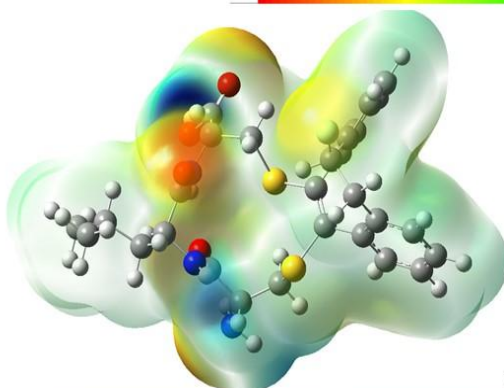
Traceur 3



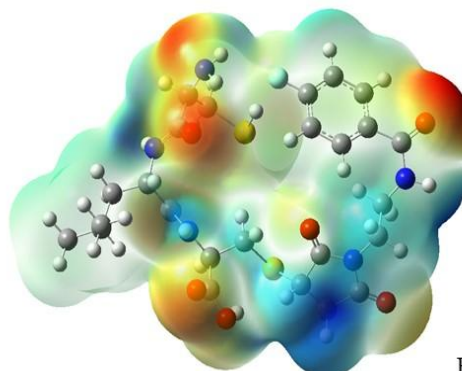
Traceur 4



Traceur 5

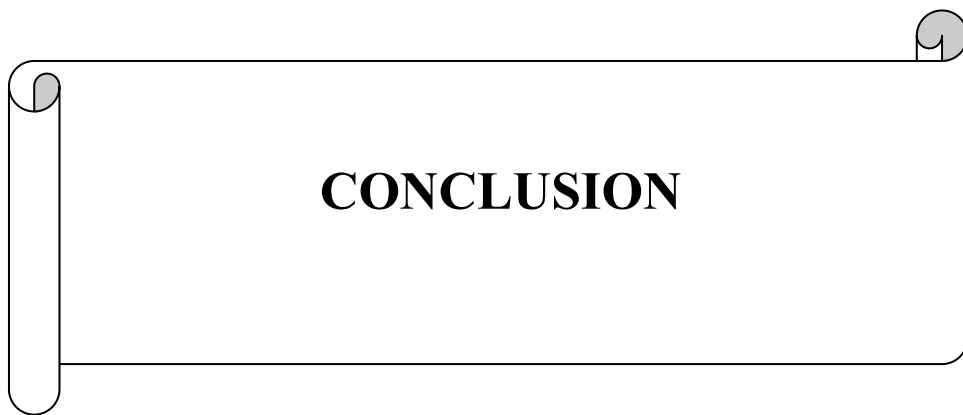


Biom1



Biom 2





Dans ce mémoire, nous avons mené une étude théorique approfondie des propriétés structurales et électroniques de huit radiotraceurs, comprenant six groupements prosthétiques et deux biomolécules. L'optimisation de géométrie ainsi que les calculs de fréquences ont permis d'obtenir des données clés telles que les énergies totales, les moments dipolaires, les orbitales frontières (HOMO–LUMO) et les potentiels électrostatiques moléculaires.

Les résultats révèlent que le traceur [^{18}F]DBCO (traceur 5) subit une importante réorganisation structurale lors de sa liaison au peptide, contrairement au traceur 6 qui conserve sa conformation d'origine.

Sur le plan électronique, l'étude des orbitales moléculaires montre que, pour la majorité des traceurs, les orbitales HOMO et LUMO sont localisées sur des zones éloignées du groupement ^{18}F , ce qui indique une réactivité régionale spécifique tout en assurant une protection du fluor-18 vis-à-vis des transformations chimiques in vivo. Seul le 18FDG déroge à cette règle, avec une délocalisation des orbitales incluant le fluor-18.

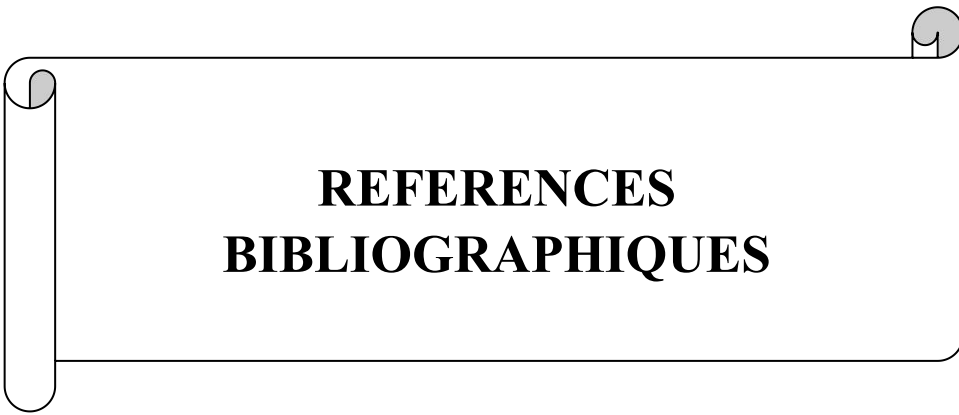
D'un point de vue réactif, [^{18}F]DBCO se distingue comme le meilleur nucléophile, tandis que [^{18}F]FBEM, [^{18}F]PYME et [^{18}F]FMISO se révèlent être les plus électrophiles.

Par ailleurs, l'analyse des moments dipolaires souligne l'importance de la polarité moléculaire dans la biodistribution : les molécules faiblement polaires, comme [^{18}F]DBCO, sont moins hydrophiles, favorisant leur diffusion dans les milieux lipidiques. À l'inverse, les traceurs plus polaires, tel que [^{18}F]PYME, sont plus hydrosolubles, circulent préférentiellement dans les milieux aqueux.

Enfin, l'examen des potentiels électrostatiques moléculaires (ESP) met en évidence des zones préférentielles d'attaque nucléophile et électrophile. Le traceur [^{18}F]DBCO présente un fort caractère nucléophile, ce qui corrobore son utilisation efficace en chimie clic, notamment pour des stratégies de bioconjugaison rapides et sélectives.

Ces résultats peuvent être utiles pour le design de nouveaux radiotraceurs choisis selon les réactions désirées in vivo. Ainsi l'étude des mécanismes de réaction intervenant le fluor-18 permet de développer des méthodes chimiques plus robustes pour améliorer la production des groupes prosthétiques au fluor-18 et faciliter l'accès à des radiotraceurs TEP utiles. Ces observations offrent des perspectives précieuses pour la conception de nouveaux radiotraceurs, en fonction des mécanismes réactionnels ciblés in vivo. Elles contribuent également au

développement de stratégies de marquage plus efficaces, en facilitant la production de groupements prosthétiques fluorés adaptés à l'imagerie TEP.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rounded ends and a slight shadow effect.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] B. J. F. Gaillard, "Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)," 2002.
- [2] J. Rong, A. Haider, T. E. Jeppesen, and S. H. Liang, "Radiochemistry for positron emission tomography," *Nat. Commun.*, vol. 14, 2023.
- [3] Z. T. Al-sharify, T. A. Al-sharify, N. T. Al-sharify, and H. Yahya, "A critical review on medical imaging techniques (CT and PET scans) in the medical field," *IOP Conf.Series Mater. Sci. Engeneering*, vol. 870, p. 012043, 2020.
- [4] S. M. Ametamey, M. Honer, and P. A. Schubiger, "Molecular Imaging with PET," pp. 1501–1516, 2008.
- [5] M. Conti and L. Eriksson, "Physics of pure and non-pure positron emitters for PET : a review and a discussion," *EJNMMI Phys.*, vol. 3, no. 8, 2016.
- [6] A. K. Shukla and U. Kumar, "Positron emission tomography : An overview," vol. 31, no. 1, pp. 13–21, 2006.
- [7] T. Jones, "The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging," *Eur J Nucl Med*, vol. 23, pp. 207–211, 1996.
- [8] M. Reivich *et al.*, "The [18 F] Fluorodeoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization in Man," *Circ. Res.*, vol. 44, no. 1, p. 1979, 1977.
- [9] O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, and J.-F. Gaillard, "Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)," *EMC-Radiologie*, vol. 1, pp. 2–35, 2004.
- [10] M. Guillaume, A. Luxen, B. Nebeling, M. Argentini, J. C. Clark, and V. W. Pike, "Recommendations for Fluorine- 18 Production," vol. 42, no. 8, pp. 749–762, 1991.
- [11] G. Vaidyanathan and M. R. Zalutsky, "Improved Synthesis of N-Succinimidyl4 -1[8F] Fluorobenzoate and Its Application to the Labeling of a Monoclonal Antibody Fragment," *Bioconjugate chem*, vol. 5, pp. 352–356, 1994.
- [12] J. Bergman and O. Solin, "Fluorine 18 Labeled Fluorine Gas for Synthesis of Tracer Molecules," vol. 24, pp. 677–683, 1997.
- [13] O. Josse, D. Labar, B. Georges, and V. Gre, "Synthesis of [18 F] -Labeled EF3 [2- (2-Nitroimidazol-1-yl) - N - Detection of Hypoxia," vol. 9, 2001.
- [14] C. Lu, X. Wang, Q. Wang, L. Zhang, J. Lin, and L. Qiu, "Development of a Promising18F-Radiotracer for PET Imaging Legumain Activity In Vivo," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 5, pp. 1–16, 2022.
- [15] M. Failla, G. Floresta, and V. Abbate, "RSC," vol. 14, no. 4, pp. 592–623, 2023.
- [16] E. Campbell, C. Jordan, and R. Gilmour, "Chem Soc Rev," vol. 52, no. 11, pp. 3593–3948, 2023.
- [17] Q. Gan, K. Cui, Q. Cao, N. Zhang, M. Yang, and X. Yang, "Development of a 18F-Labeled Bicyclic Peptide Targeting EphA2 for Molecular Imaging of PSMA-Negative Prostate Cancer," *J. Med. Chem.*, vol. 66, pp. 14623–14632, 2023.

- [18] R. Mylène *et al.*, “Fluorine-18 and Radiometal Labeling of Biomolecules via Disulfide Rebridging ,” *BC Bioconjugate Chem.*, vol. 34, pp. 2123–2132, 2023.
- [19] O. Jacobson, D. O. Kiesewetter, and X. Chen, “Fluorine-18 Radiochemistry , Labeling Strategies and Synthetic Routes,” vol. 26, pp. 1–18, 2015.
- [20] J. Bergman, P. Johnstrom, M. Haaparanta, O. Solin, T. Duelfer, and S. Stone-Alander, “Radiolabelling of 2-Oxoquazepam with Electrophilic,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 46, no. 10, pp. 1027–1034, 1995.
- [21] M. Tisseraud, “Developpement de plateformes moleculaires silylees supportees pour une fluoration facilitee de biomolecules: Études de réactivité et applications en imagerie par tomographie d’émission de positons (TEP),” 2018.
- [22] V. Bernard-gauthier *et al.*, “F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors : Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014.
- [23] P. Laverman, W. J. McBride, R. M. Sharkey, D. M. Goldenberg, and O. C. Boerman, “Al 18 F labeling of peptides and proteins,” *J Label Comp. Radiopharm*, vol. 57, pp. 219–223, 2014.
- [24] S. Hou, D. L. Phung, W. Lin, M. Wang, K. Liu, and C. K. Shen, “Microwave-assisted One-pot Synthesis of N -succinimidyl-4- [18 F] fluorobenzoate ([18 F] SFB),” *J. Vis. Exp.*, vol. 1, no. 2, pp. 4–9, 2011, doi: 0.
- [25] V. V Orlovskaya, O. S. Fedorova, and N. B. Viktorov, “Simple and Efficient Synthesis of N -Succinimidyl-4- [18 F] fluorobenzoate ([18 F] SFB)— An Important Intermediate for the Introduction of Fluorine-18 into Complex Bioactive Compounds,” *Pharmaceuticals*, vol. 17, no. 1732, 2024.
- [26] E. Schrodinger, “Quantisierung als Eigenwertproblem,” *Ann. del Phys.*, vol. 384, no. 4, pp. 361–376, 1926.
- [27] P. Knowles, M. Schutz, and H. Werner, *Ab Initio Methods for Electron Correlation in Molecules, Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*, vol. 3. 2000.
- [28] D. R. Hartree, “The Wave Mechanics of an Atom with a non-Coulomb Central Field. Part III. Term Values and Intensities in Series in Optical Spectra,” *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.*, vol. 24, no. 3, pp. 426–437, 1928, doi: 10.1017/S0305004100015954.
- [29] C. C. J. Roothaan, “New developments in molecular orbital theory,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 23, no. 2, pp. 69–89, 1951, doi: 10.1103/RevModPhys.23.69.
- [30] W.Kohn and L.J.Sham, “Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects,” *Phys. Rev*, vol. 140, no. 4A, 1965.
- [31] A. D. Becke, “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior,” *Phys. Rev. A*, vol. 38, no. 6, pp. 3098–3100, Sep. 1988, doi: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
- [32] J. P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke, J. P. Perdew, M. Ernzerhof, and K. Burke, “Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations,” vol. 9982, no. 1996, pp. 9982–9985, 2010.

- [33] J. P. Perdew, "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas," *Phys. Rev. B*, vol. 33, no. 12, pp. 8822–8824, 1986, doi: 10.1103/PhysRevB.33.8822.
- [34] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Phys. Rev. B*, vol. 37, no. 2, pp. 785–789, Jan. 1988, doi: 10.1103/PhysRevB.37.785.
- [35] A. D. Becke, "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 2, pp. 1372–1377, 1993, doi: 10.1063/1.464304.
- [36] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652, 1993, doi: 10.1063/1.464913.
- [37] F. Dollé, C. Perrio, L. Barré, M. Lasne, and D. Le, "Les molécules marquées au fluor-18 Synthèse et application en imagerie médicale," *Actual. Chim.*, no. 301–302, pp. 93–98, 2006.
- [38] B. de Bruin, B. Kuhnast, and Franc, oise Hinnen, "1-[3-(2-[18F]Fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione: Design, Synthesis , and Radiosynthesis of a New [18 F] Fluoropyridine-Based Maleimide Reagent for the Labeling of Peptides and Proteins," *Bioconjugate chem*, vol. 16, pp. 406–420, 2005.
- [39] Z. Xu, X. Li, H. Zou, X. Sun, and B. Shen, "18F-Fluoromisonidazole in tumor hypoxia imaging," *Oncotarget*, vol. 8, no. 55, pp. 94969–94979, 2017.
- [40] W. Cai, X. Zhang, Y. Wu, and X. Chen, "J Nucl Med," vol. 47, no. 7, pp. 1172–1180, 2006.
- [41] U. Nancy, G. Bram, and J.-L. Rivail, "L a théorie des orbitales moléculaires et l'émergence de la chimie quantique," 2003.
- [42] M. J. Alam and S. Ahmad, "Quantum chemical and spectroscopic investigations of 3-methyladenine," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 128, p. 653–664, 2014, doi: 10.1016/j.saa.2014.02.170.