

Étude de la chimie de l'astate à l'aide de la modélisation moléculaire quantique

F. Bassal, F. Guillon Verne, R. Maurice, A. Sabatié-Gogova,
J. Champion, G. Montavon et N. Galland

Journées nationales de radiochimie et de chimie nucléaire

Orsay, 11-12 septembre 2014

Introduction (1)

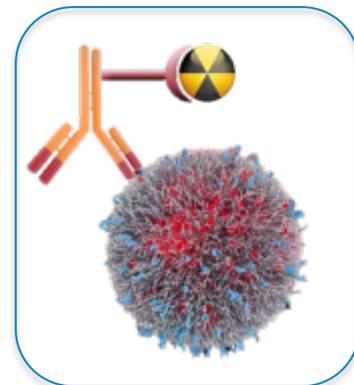
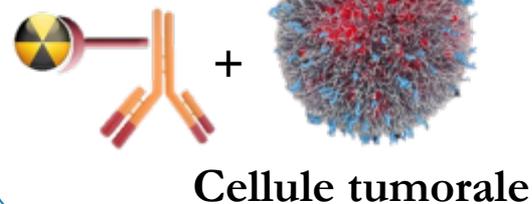
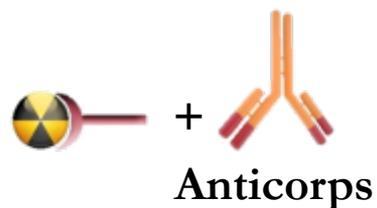
- L'alpha-immunothérapie vectorisée :

- **Principe :**

- amener un émetteur alpha vers les cellules à traiter

- **Stratégie :**

- lier le radioisotope à un anticorps via un agent chélatant bifonctionnel (ACB)



Introduction (2)

- L'astate-211 :

- **Intérêt pour l'alpha-immunothérapie vectorisée :**

- 2 voies de désintégration qui mènent à l'isotope Pb-207

- émission de particules alpha (haute énergie : 5,9-7,5 MeV)

- temps de demi-vie : $t_{1/2} = 7,2$ h

- **Choix d'un agent chélatant bifonctionnel :**

- utiliser un ACB efficace pour l'iode?

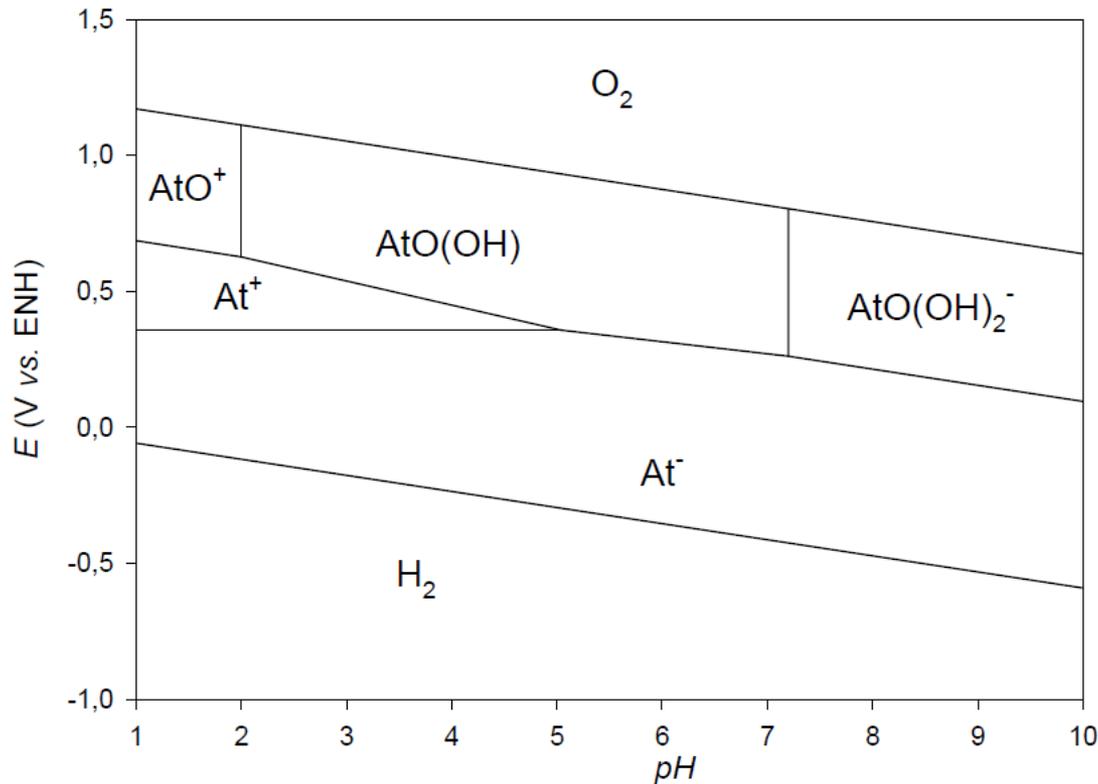
- envisager des voies de marquage innovantes?

- étudier la chimie de base de l'astate

Introduction (3)

- Spéciation en milieu aqueux :

➤ Diagramme de Pourbaix de l'astate¹ :



→ plusieurs formes de base possibles:

- At^- : At(-I)
- At^+ : At(I)
- AtO^+ : At(III)

¹ J. Champion, thèse de doctorat, Université de Nantes, 2009.

Introduction (4)

- Complexation de ligands avec AtO^+ :
 - **Approche expérimentale :**
 - méthodes de compétition entre deux phases
 - changement du coefficient de distribution \rightarrow nouvelle espèce
 - \rightarrow stoechiométries
 - \rightarrow constantes de complexation
 - **Questions en suspens :**
 - structure des espèces formées?
 - nature des liaisons chimiques?

La modélisation moléculaire quantique

- Concepts-clés :

- **Différents types de méthodes :**

- statiques *vs* dynamiques (propagation des positions des noyaux)
- *ab initio vs* (semi-)empiriques (valeurs de paramètres empiriques)

- **Optimisation de la structure électronique :**

- variable principale : fonction d'onde ou densité électronique
- variables de travail : orbitales (*e.g.* moléculaires), etc.

- **Optimisation de géométrie :**

- chercher les coordonnées minimisant l'énergie électronique

Calcul de constantes de complexation (1)

- Ingrédients :
 - **Données calculées en phase gaz pour le(s) conformères(s) :**
 - énergie électronique
 - fréquences de vibration
 - constantes rotationnelles
 - **Prise en compte de la solvation :**
 - cycle thermodynamique
 - calcul des enthalpies libres de solvation (ligands et complexes)
 - constantes d'échange de ligand(s) en phase aqueuse

Calcul de constantes de complexation (2)

- Premiers tests¹ :

- Méthodes de calcul :

- phase gaz : SO-DFT(B3LYP)

- enthalpies libres de solvation : HF; UAHF-CPCM

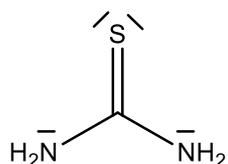
- Résultats :

Log K _{éch} (nX ⁻ /nY ⁻)	Cl ⁻ /Br ⁻		Br ⁻ /SCN ⁻	
	Calcul	Expérience	Calcul	Expérience
AtOX+Y ⁻ ↔ AtOY+X ⁻	0,3	0,2	-0,1	0,1
AtOX ₂ ⁻ +2Y ⁻ ↔ AtOY ₂ ⁻ +2X ⁻	0,8	2,0	-2,0	0,3

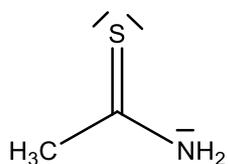
¹ J. Champion *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 14984-14992.

Validation de la méthode (1)

- Ligands soufrés :

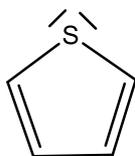


Thiourée



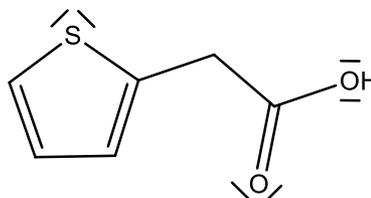
Thioacétamide

(1)



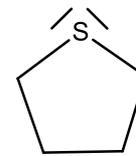
Thiophène

(2)



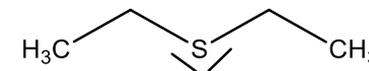
Acide ténoïque

(3)



Tétrahydro-
thiophène

(4)



Diéthanesulfide

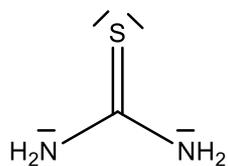
(5)

➤ Résultats :

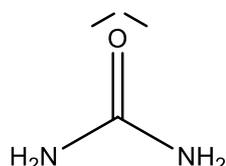
Log $K_{\text{éch}}$ (Thiourée/L)	1	2	3	4	5
Calcul	-0,8	-2,3	-0,5	-3,8	-4,6
Expérience	-0,2	-1,1	-0,5	-1,6	<-4,4

Validation de la méthode (2)

- Ligands oxygénés et azotés :

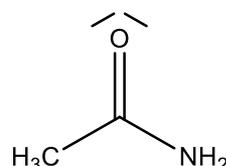


Thiourée



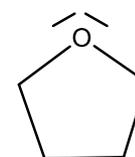
Urée

(6)



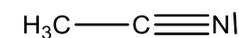
Acétamide

(7)



Tétrahydrofurane

(8)



Acétonitrile

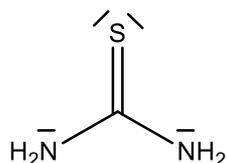
(9)

➤ Résultats :

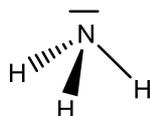
Log K _{éch} (Thiourée/L)	6	7	8	9
Calcul	-7,9	-9,8	-10,6	-18,1
Expérience	<-4,4	<-4,4	<-4,4	<-4,4

Prédictions (1)

- Ligands azotés :

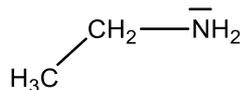


Thiourée



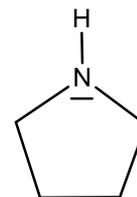
Ammoniac

(10)



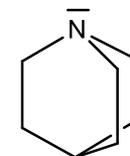
Éthylamine

(11)



Pyrrolidine

(12)



Quinuclidine

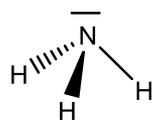
(13)

➤ Résultats :

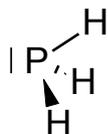
Log K _{éch} (Thiourée/L)	10	11	12	13
Calcul	1,3	0,6	1,2	-1,8

Prédictions (2)

- Ligands phosphorés :

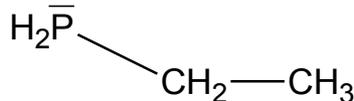


Ammoniac



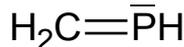
Phosphine

(14)



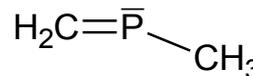
Éthylphosphine

(15)



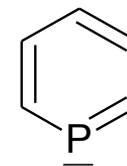
Méthylène-
phosphine

(16)



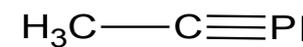
2-phospha-
propène

(17)



Phosphinine

(18)



Phospha-
propyne

(19)

➤ **Résultats :**

Log $K_{\text{éch}}$ (Ammoniac/L)	14	15	16	17	18	19
Calcul	16,6	28,6	11,9	12,9	12,7	24,7

Conclusions et perspectives

➤ Échelle d'affinité pour AtO^+ :

$\text{P}(\text{sp}^3, \text{sp}) > \text{P}(\text{sp}^2) \gg \text{N}(\text{sp}^3) > \text{S}(\text{sp}^2) > \text{S}(\text{sp}^3) \gg \text{O}(\text{sp}^2, \text{sp}^3) \approx \text{N}(\text{sp}^2, \text{sp})$

➤ Modes de liaison :

- P et S : liaison covalente entre l'oxygène et l'hétéroatome
- N et O : liaison entre l'astate et l'hétéroatome

➤ Perspectives :

- constantes expérimentales avec des ligands phosphorés
- étendre l'étude à de nouveaux types de ligands

Merci de votre attention!