



Communication / Preliminary communication

Synthèse de ligands bisphosphoniques pour la complexation de l'ion uranyle du cobalt et du fer

Ramon Burgada *, Theodorine Bailly, Marc Lecouvey

Laboratoire de chimie structurale biomoléculaire, UMR 7033 CNRS, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny cedex, France

Reçu le 27 mai 2003 ; accepté après révision le 30 septembre 2003

Résumé

L'objectif de ce travail est de synthétiser des ligands capables d'établir six liaisons de coordination avec le fer(III), le cobalt(III) et l'ion uranyle. Ces ligands hexadentés sont obtenus par greffage d'un bisphosphonate, **8**, comportant une chaîne carbonée porteuse d'un groupe carboxylique activé, sur des supports aminés linéaires, cycliques ou tripodes **1** à **7**. Dans les intermédiaires **9** à **15** ainsi formés, toutes les fonctions acide du phosphore sont estérifiées. Le traitement au bromotriméthylsilane de ces intermédiaires conduit aux ligands **9a** à **15a**. *Pour citer cet article : R. Burgada et al., C. R. Chimie 7 (2004).*

© 2003 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Synthesis of bisphosphonic ligands for the complexation of the uranyl ion, cobalt and iron. This work is centered on the synthesis of hexadentate bisphosphonic ligands able to complex iron III cobalt III and uranyl ion. These compounds were obtained from a coupling reaction between a protected and activated bis phosphonic unit **8** and some linear, cyclic or tripodal polyamines support **1** to **7**. In the obtained intermediates species **9–15**, all the hydroxyl groups of phosphorus are esterified. The dealkylation by bromotrimethylsilane gave the free acids **9a–15a**. *To cite this article: R. Burgada et al., C. R. Chimie 7 (2004).*

© 2003 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bisphosphonates ; Ligands hexadentés ; Uranium ; Cobalt ; Fer

Keywords: Bisphosphonates; Hexadentate ligands; Uranium; Cobalt; Iron

La dispersion de métaux plus ou moins radioactifs en cas d'accident nucléaire ou de conflit armé peut conduire, par inhalation ingestion ou blessure, à de graves intoxications, qui résultent de la toxicité chimique ou de la radioactivité.

Ces métaux (plutonium, américium, thorium, neptunium, uranium, cobalt) doivent être éliminés de l'organisme par l'administration de ligands non toxiques, qui permettent l'obtention in vivo d'un complexe stable et soluble, susceptible d'être éliminé par la barrière rénale ou hépatique (décorporation).

Alors que des ligands existent pour la décontamination du plutonium, de l'américium et du thorium, il n'existe

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ramon.burgada@wanadoo.fr (R. Burgada).

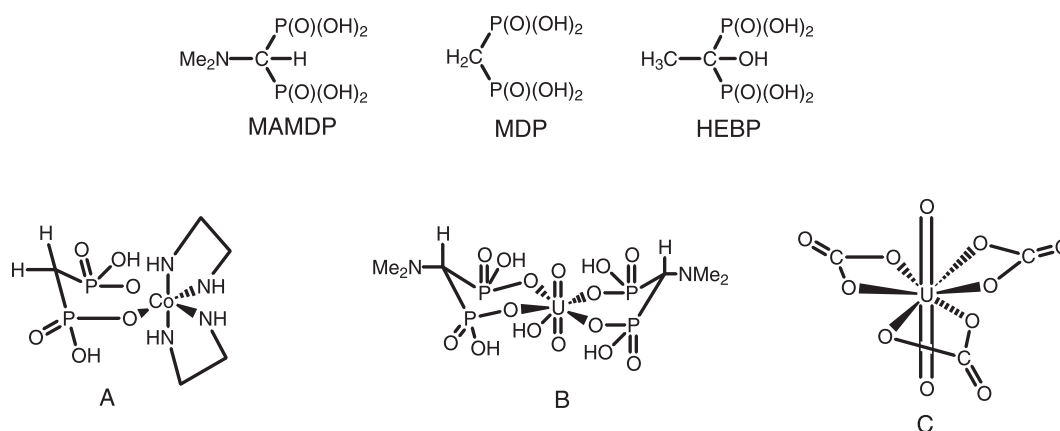


Fig. 1

pas à ce jour de ligands susceptibles d'éliminer l'uranium le neptunium et le cobalt d'une manière satisfaisante. En ce qui concerne l'uranium, des résultats encourageants ont été obtenus avec des ligands polydentés dérivant des hydroxypyridinones [1–4] et des hydroxy bisphosphonates [5,6].

Les bisphosphonates simples, tels que HEBP (hydroxy éthyle bisphosphonate), MDP (méthylène diphosphonate), MAMDP (*N,N'*-diméthylamino méthylène diphosphonate) (Fig. 1), sont capables de complexer le cobalt(III) [7] et l'uranium(VI) [8]; les complexes formés **A** et **B** (Fig. 1) montrent que les bisphosphonates agissent comme des ligands bidentés. Toutefois, l'uranium(VI) peut également former avec les ligands bidentés des complexes de l'uranyle hexacoordinés dans le plan équatorial de la bipyramide hexagonale, comme dans le cas du tricarbonate d'uranyle, **C**, dont la structure a été déterminée par diffraction X [9].

Notre objectif est de synthétiser des ligands hexadentés par greffage de trois motifs, bidentés, bisphosphoniques comportant une chaîne de liaison à fonction

carboxylique activée, **8**, sur une molécule support aminée par couplage amidique (Fig. 2).

Le ligand obtenu devrait conduire avec l'uranium à un complexe de type ML (Fig. 3). En effet, il a été démontré, dans des études de complexation du fer en milieu très dilué (10^{-6} M) que les constantes de stabilité des complexes ML étaient largement supérieures à celles des complexes ML₃, toutes choses étant égales par ailleurs [10]. De plus, les acides phosphoniques sont plus fortement ionisés que les acides carboxyliques ou que les catécholates à pH 7; leur atome d'oxygène donneur dur respecte la règle *hard-soft* pour établir une liaison de coordination avec l'atome d'uranium dur. Enfin, la formation d'un cycle à six chaînons est également favorable à la stabilité de l'ensemble (effet chélate).

La nature des supports aminés tripodes, **1–4**, linéaires, **5, 6**, ou cycliques, **7** (Fig. 4), ainsi que la longueur de la chaîne activée du bisphosphonate **8** (Fig. 2), ont été choisies pour être compatibles, sans contrainte stérique avec l'ion uranyle (Fig. 3). Ces choix ont été effectués en utilisant des modèles moléculaires Drei-

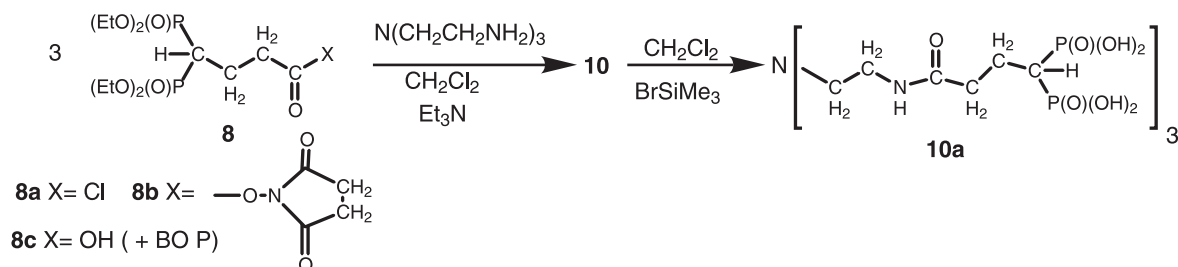


Fig. 2

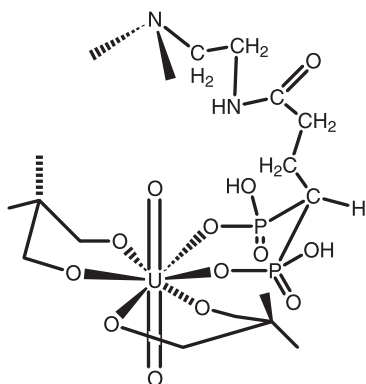


Fig. 3. Modèle présumé du complexe formé à partir du ligand **10a**. Deux des « bras » du tripode n'ont pas été représentés.

ding. L'atome d'uranium non disponible commercialement a été construit en utilisant les paramètres de diffraction X connus, et en particulier ceux du tricarbonate d'uranyle.

Les synthèses sont réalisées par addition de 3 équivalents de diphosphonate **8** dans une solution d'un équivalent de triamine (**1–7**) dans CH_2Cl_2 , en présence de quatre équivalents de Et_3N sous agitation à 20°C . Après 12 h d'agitation, le mélange est lavé à l'eau saturée en NaCl . La phase organique est décantée, séchée sur MgSO_4 et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux (intermédiaires **9–15**) est, soit purifié par chromatographie, si nécessaire, soit directement engagé dans l'étape suivante de désestérification. Le rendement moyen est de 75%.

Les ligands **9a–15a** sont obtenus par dissolution des intermédiaires précédents dans CH_2Cl_2 , auquel on ajoute 12 équiv de BrSiMe_3 . Après 4 à 7 jours de contact à 20°C , le mélange homogène est évaporé à sec, sous pression réduite. Le résidu est repris par un excès de méthanol, puis évaporé à sec, cette opération étant répétée quatre fois, dans le but d'éliminer les produits secondaires silylés, très volatils. Le résidu de la dernière évaporation est, soit lyophilisé, pour obtenir les acides phosphoniques libres, soit traité par une solution méthanolique de soude, jusqu'à pH 7,5. Le sel de sodium formé est filtré et séché sous pression réduite.

Les polyamines de départ sont commerciales, à l'exception du tame (tris(aminométhyle)éthane) **1**, du tren-Me (tris(2 aminoéthyle) méthyle amine) **4** et du trpn (tris(3-aminopropyle) amine) **3**, qui ont été respectivement préparés par les méthodes décrites dans les références [11–13]. Le bisphosphonate **8c** à fonction carboxylique libre a été décrit antérieurement [14]. Nous avons réalisé l'activation du groupe carboxylique par le carbonate de disuccinimide en présence de triéthylamine. Un essai d'activation par le BOP (réactif de Castro), en une étape, au moment du couplage amidique, a donné également un bon résultat, mais nécessite une purification laborieuse pour éliminer l'HMPT formé. La fonction carboxylique a également été activée sous forme de chlorure d'acide à partir du chlorure d'oxalyle.

Les tripodes **16a** [15] et **17a** [16] (Fig. 5) ont été synthétisés, sur la base des critères formulés plus haut.

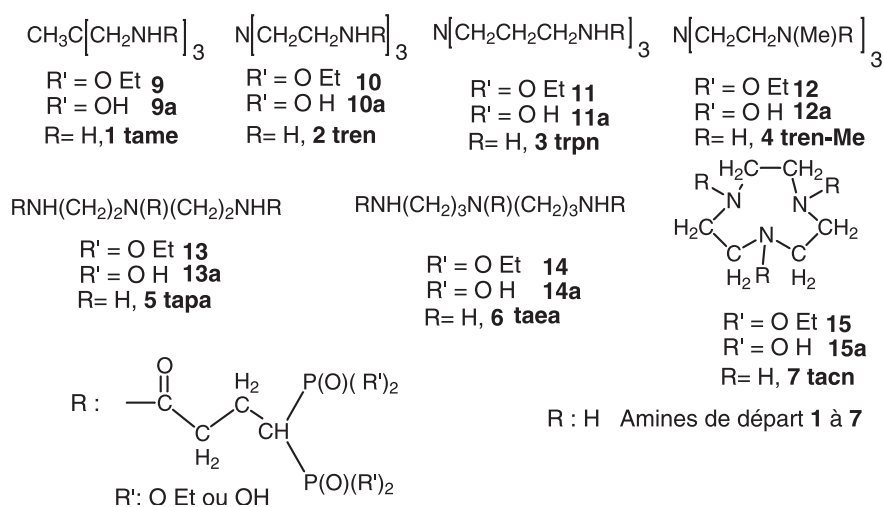


Fig. 4

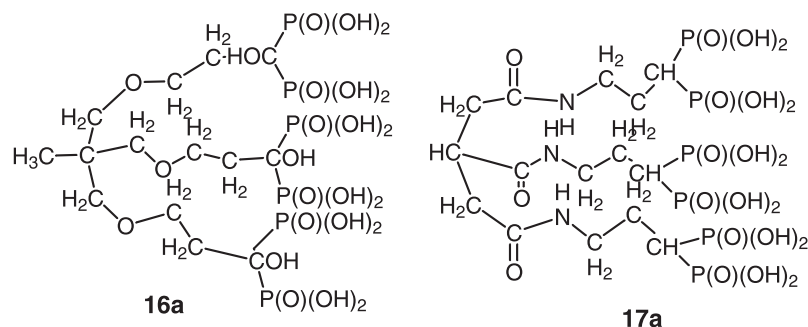


Fig. 5

Tableau 1
Paramètres RMN sur Bruker ARX 400 et Varian Inova 500

N°	$\delta^{31}\text{P}$	$\delta^1\text{H}$ (ppm), J (Hz), $\delta^{13}\text{C}$ (ppm), J (Hz)
8b	23,5 (CDCl ₃)	¹ H: 1,33 t. J 7 (12 H); 2,26–2,38 m (2 H); 2,42–2,56 tt. J_{HH} 6,45 J_{HP} 23,7 (1 H); 2,82 s. (4 H); 2,99 t. J 7,4 (2 H); 4,13–4,22 m (8 H). (CDCl ₃). ¹³ C: 16,8; 21,3; 26; 29,9; 35,9 t. J_{CP} 133,8; 63,4; 168,5; 169,6. (CDCl ₃).
10	24,3 (CDCl ₃)	¹ H: 1,34 t. J 7,02 (36 H); 2,19–2,27 m (6 H); 2,54–2,67 m (15 H); 3,25 qu. J 5,39 (6 H); 4,12–4,19 m (24 H). (CDCl ₃). ¹³ C: 13,3; 21,8; 34,2; 35,3 t. J_{CP} 133; 37,24; 54,2; 62,8; 172,6. (CDCl ₃).
10a	22,3 dt. J_{PH} 21,61 ; J_{PP} 15,8 (D ₂ O) (pH 4)	¹ H: 1,84 t. –1,88 t. –1,94 t. J_{HH} 6,59 J_{HP} 21,97 (3 H); 1,95–2,1 m (6 H); 2,47 t. J 7,5 ; 3,31–3,34 m (6 H); 3,50–3,52 m (6 H). (D ₂ O) (pH 4). L'irradiation du signal 3,31–3,34 transforme le signal à 3,50–3,52 en singulet et inversement, soit δ (respectivement) : 3,33 et 3,51.
11	21,4 (CDCl ₃)	¹ H: 1,3 t. J 7,8 (36 H); 1,7 m (6 H); 2,1–2,2 m (9 H); 2,5 t. J 7,8; 2,53–2,63 m (6 H); 3,22–3,26 m (6 H); 4,1–4,2 m (24 H). (CDCl ₃). ¹³ C: 16,4; 21,7; 25; 35,5 t. J_{CP} 133; 36,8; 51; 62,7; 172,7. (CDCl ₃).
11a	20 (D ₂ O pH 7,6).	¹ H: 1,4–1,9 m (15 H); 2,2 t. J 7,8 (6 H); 2,8–3,2 m (12 H). (D ₂ O pH 7,6).
12	21,5 (CDCl ₃)	¹ H: 1,27 t. 6,8 (36 H); 2,12–2,2 m (6 H); 2,48 tt. J_{HP} 24,4, J_{HH} 5,86 (3 H); 2,56–2,69 m (12 H) + 2,57 d. J 9,76 (HMPT); 2,88 s, 2,95 s (9 H); 3,33 m (6 H); 4 m (24 H). ¹³ C: 16,4; 21,2; 32; 35,8 t. J_{CP} 133; 36; 36,8; 51,4; 62,6–62,7 (4 pics); 172 (CDCl ₃).
12a	20,1 (D ₂ O pH 14).	¹ H: 1,6 tt. J_{HH} 5,5 J_{HP} 21,6 (3 H); 1,8–1,9 m (6 H); 2,5–2,6 m (12 H); 3 s. (9 H); 3,3–3,5 m (6 H). (D ₂ O pH 14).
13	24,4 (CDCl ₃)	¹ H: 1,27 t. J 7,05 (36 H); 2,2–2,39 m (9 H); 2,61 t. J 6,65 (6 H); 2,8 m (4 H); 3,4 m (4 H); 4,13–4,23 m (24 H). (CDCl ₃).
13a	3s. 22,55; 22,60; 22,62 ; (1:1:1) (D ₂ O pH 14).	¹ H: 1,9–2,04 m. (9 H); 2,4–2,6m (6 H); 3,1–3,4 m. (8 H). (D ₂ O, pH 7).
15	21,5 (CDCl ₃)	¹ H: 1,33 t. J 6,84 (36 H); 2,16–2,25 m (6 H); 2,56 t. J 6,84; 2,61 t. J 6,84; 2,65 t. J 6,8 (9 H)*; 3,4 s large; 3,6 s large (12 H); 4,14–4,19 m (24 H). (CDCl ₃). ¹³ C: 16,92; 21,73; 35,73 t. J_{CP} 133,8; 36 t. J_{CP} 133,5; 35,9 t. J_{CP} 134,4 (**); 49; 51,4; 173,7. (CDCl ₃). * triplet de triplet de H–C(P)(P) + triplet de CH ₂ C(O). ** C de H–C(P)(P), 3 triplets.
15a	23,7 (D ₂ O, pH 14)	¹ H: 1,47 * t. J_{HP} 22,3 (3 H); 1,8–1,95 m (6 H); 2,5–2,82 m (6 H); 3,41–3,68 m (12 H). * déplacé à 2,2 à pH 1 (D ₂ O).

L'objectif étant d'améliorer la stabilité du complexe formé avec UO_2^{++} par rapport au HEBP décrit antérieurement. Cette approche s'est avérée concluante : en effet, les tests de décorporation sur **17a** ont confirmé nos prévisions [16]. Dans **17a**, la molécule support des trois groupements bisphosphoniques est l'acide carbalyle, dont les trois fonctions CO_2H ont été transformées en chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle. La réaction de couplage a été réalisée avec un bisphosphonate à fonction terminale NH_2 , analogue de **8**.

Les paramètres RMN sont reportés dans le [Tableau 1](#).

Nous envisageons de poursuivre ce travail, avec la même stratégie, sur d'autres supports polyaminés ou polycarboxyliques tels que le *cis,cis*-triaminocyclohexane ou l'acide de Kemp. En effet, la stéréochimie de ces composés permettrait d'exploiter le concept de préorganisation et ainsi d'augmenter encore la stabilité des complexes formés *in vivo*.

Références

- [1] P.W. Durbin, B. Kullgren, S.N. Ebbe, J. Xu, K.N. Raymond, *Health Phys* 78 (2000) 511.
- [2] P.W. Durbin, B. Kullgren, J. Xu, K.N. Raymond, *Radiat. Prot. Dosim* (1994) 305.
- [3] J. Xu, K.N. Raymond, *Inorg. Chem* 38 (1999) 308.
- [4] M.H. Henge-Napoli, M. Archimbaud, E. Ansoborlo, H. Métivier, P. Gourmelon, *Int. J. Radiat. Biol* 68 (1995) 389.
- [5] M.H. Henge-Napoli, E. Ansoborlo, V. Chazel, P. Houpert, F. Paquet, P. Gourmelon, *Int. J. Radiat. Biol* 75 (1999) 1473.
- [6] A.M. Ubios, E.M. Braun, R.L. Cabrini, *Health Phys* 66 (1994) 540.
- [7] S.S. Jurisson, J.J. Benedict, R.C. Elder, I.R. Whittle, E. Deutsch, *Inorg. Chem* 22 (1983) 1332.
- [8] J.E. Bollinger, D.M. Roundhill, *Inorg. Chem* 33 (1994) 6421.
- [9] R. Graziani, G. Bombieri, E. Forsellini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* (1972) 2059–2061.
- [10] Z.D. Liu, R.C. Hider, *Coord. Chem. Rev* 232 (2002) 151.
- [11] E.B. Fleischer, A.E. Gebala, A. Levey, P.A. Tasker, *J. Org. Chem* 36 (1971) 3042.
- [12] H. Schmidt, C. Lensink, S.K. Xi, J.G. Verkade, *Z. anorg. allg. Chem* 578 (1989) 75.
- [13] J. Chin, M. Banaszczyk, V. Jubian, X. Zou, *J. Am. Chem. Soc* 111 (1989) 186.
- [14] G. Sturtz, J. Guervenou, *Synthesis* (1991) 661.
- [15] M. Lecouvey, I. Mallard, T. Bailly, R. Burgada, Y. Leroux, *Tetrahedron Lett* 42 (2001) 8475.
- [16] P. Houpert, V. Chazel, F. Paquet, T. Bailly, R. Burgada, M.H. Henge-Napoli, *Hum. Exp. Toxicol.* 20 (2001) 237.