

SYNTHÈSE DE L'ACIDE CYCLOPENTANE-DIAMINE-TÉTRAACÉTIQUE, UN NOUVEAU CHÉLATEUR POUR LA DÉCONTAMINATION INTERNE DU RADIOSTRONTIUM\*

O. A. WEBER, NEVENKA PAULIĆ et LJERKA PUREC

*Institut de Recherches Médicales, Académie Yougoslave des Sciences et des Arts, Zagreb*

(Reçu le 29. Decembre 1967)

La synthèse de l'acide cyclopentane-diamine-tétraacétique (1,2-CPD-TA) est décrite. Les valeurs pour les constantes de dissociation protonique et pour les constantes de stabilité de ses complexes alcalino-terreux sont données. Le 1,2-CPDTA pourrait servir pour la décontamination interne du radiostrontium.

Les complexes du strontium avec des réactifs organiques sont presque sans exception moins stables que ceux du calcium. C'est un fait regrettable du point de vue de la décontamination interne du radiostrontium. Nous avons fait une corrélation entre les constantes de stabilité des complexes du strontium et celles des complexes calciques avec un grand nombre des complexants organiques. Les constantes respectives peuvent être trouvées dans la réf. 1. Cette corrélation des constantes, considérées comme des points choisis au hasard, peut être exprimée sous une forme quantitative par l'équation

$$\log K_{SrL} = \log K_{CaL} \cdot (0,77 \pm 0,08)$$

Pour l'acide éthylène-diamine-tétraacétique les constantes respectives sont  $10^{10,7}$  pour le calcium et  $10^{8,69}$  pour le strontium<sup>2</sup>, ce qui signifie que le complexe calcique est environ cent fois plus stable que le complexe correspondant du strontium. L'élimination du radiostrontium serait relativement facile si on pouvait trouver un réactif pour lequel il serait

$$K_{SrL}/K_{CaL} > 1,$$

\* Communication tenue au colloque Franco-Yougoslave à Hercegnovi 1966.

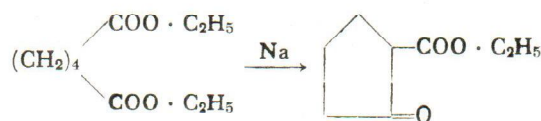
les deux constantes étant très élevées en ce qui concerne leur valeur absolue.

Les considérations thermodynamiques nous permettent de croire qu'il existe une possibilité, au moins théorique, de synthétiser un réactif qui formerait des complexes plus stables avec le strontium qu'avec le calcium. La chaleur d'une réaction chimique n'est que la somme des chaleurs des liaisons chimiques formées ou dissociées dans cette réaction. Nous croyons que c'est la chaleur de la réaction par laquelle la position de l'équilibre dans la réaction compétitive entre Ca et Sr avec un acide poly-amino-poly-carboxylique est déterminée. On peut influencer les chaleurs de liaison en changeant la nature de la liaison et la stéréochimie du chélateur, spécialement par des obstructions stériques. La stabilité du chélate d'un tel chélateur dépend aussi du rayon du cation métallique. Si la stabilité des chélates d'un chélateur s'accroît avec le rayon ionique,  $r$ , dans le domaine  $0,99\text{Å} < r < 1,13\text{Å}$ , ce chélateur pourrait préférer le strontium au calcium.

Dans le but de trouver un tel chélateur nous avons synthétisé quelques analogues de l'acide éthylène-diamine-tétraacétique: l'acide propylène-diamine-tétraacétique (PDTA), diméthyléthylène-diamine-tétraacétique (DIMEDTA) et cyclopentane-diamine-tétraacétique (1,2-CPDTA). Le dernier chélateur peut être aussi considéré comme un dérivé de l'EDTA, parce qu'il a une partie de l'anneau de cyclopentane substituée pour la chaîne éthylénique parmi les deux atomes du nitrogène.

Dans cette communication nous décrivons la synthèse du 1,2-CPDTA et les expériences physico-chimiques que nous avons faites afin de déterminer les constantes de stabilité des chélates du calcium et du strontium avec ce composé.

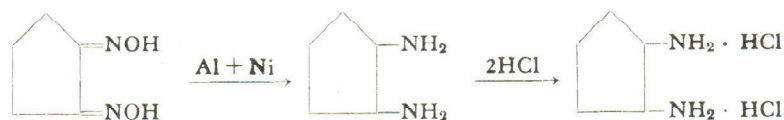
La synthèse du 1,2-CPDTA a commencé avec la préparation de l'ester éthylique de l'acide adipique. Ce composé a été traité avec le sodium élémentaire (3):



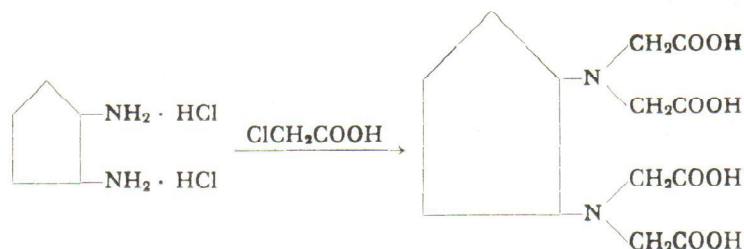
Ce céto-ester cyclique a réagi avec le  $\text{NaNO}_2$  dans un milieu alcalin (la condensation de Dickmann) en donnant le cyclo-pentanedione-monoxyme et celui-ci, après le traitement avec l'hydroxylamine, a fourni le cyclopentanedione-dioxyme (4):



Le dioxyme a alors été réduit avec l'alliage Al-Ni:



La condensation avec l'acide chloroacétique a fourni finalement le 1,2-CPDTA:



Le résultat de cette synthèse a été vérifié par le titrage potentiométrique utilisant un appareil avec l'électrode de verre et un autre, plus précis, avec l'électrode à l'hydrogène. Les courbes du titrage obtenues dans les expériences avec le dernier appareil ont été utilisées pour le calcul des constantes de dissociation protonique. Les logarithmes négatifs de ces constantes (valeurs pK) sont montrées dans le Tableau 1:

Tableau 1

*Les constantes de dissociation protonique de l'EDTA et ses dérivés  
(température 20° C, milieu 0.1 M KCl)*

	EDTA (2)	PDTA	DIMEDTA	CPDTA	*CHDTA (5)
pK <sub>1</sub>	1.99	1.83	1.67	1.87	2.43
pK <sub>2</sub>	2.67	2.79	2.81	2.44	3.52
pK <sub>3</sub>	6.16	6.23	6.35	7.48	6.12
pK <sub>4</sub>	10.26	10.35	10.63	10.09	11.70

Les constantes de stabilité des complexes du calcium et du strontium (montrées dans le Tableau 2) sont très élevées et, aussi, leur rapport est

Tableau 2

Les constantes de stabilité des complexes alcalino-terreux de l'EDTA et ses dérivés (température 20° C, milieu 0.1 M KCl)

	EDTA (2)	PDTA	DIMEDTA	1,2-CPDTA	1,2-CHDTA (5)
$\log K_{CaY}$	10.70	11.15	8.96	11.26	12.62
$\log K_{SrY}$	8.63	9.16	7.01	9.42	10.41
$\log (K_{CaY}/K_{SrY})$	2.07	1.99	1.95	1.84	2.21

rélativement favorable, car il est le plus petit dans la série des chélateurs étudiés. Quoique ce rapport n'ait pas encore une valeur idéale ( $\log (K_{CaY}/K_{SrY}) \leq 0$ ), ces résultats nous font croire que les considérations théoriques faites au commencement de cette communication sont correctes.

Cela devient encore plus clair si nous calculons des constantes «effectives» qui constituent une meilleure mesure de la puissance de séquestration d'un chélateur. On définit telles constantes comme

$$K'_{MY} = [MY] / [M] [Y]'$$

où

$$[Y]' = \alpha_H [Y],$$

$$\alpha_H = 1 + [H]/K_4 + [H]^2/K_3K_4 + [H]^3/K_2K_3K_4 + [H]^4/K_1K_2K_3K_4$$

Les  $K_1, K_2, K_3, K_4$  sont les constantes successives de dissociation protonique du chélateur.

Si on établit la comparaison des stabilités des complexes du calcium et du strontium pour une valeur de pH fixée, p. ex. le pH physiologique (7,3), le rapport de deux constantes «effectives» reste le même comme pour les constantes «vraies» mais leur valeur absolue change d'une façon significative. Pour pouvoir comparer l'efficacité de deux chélateurs chez le pH = 7,3 on doit calculer les constantes «effectives» pour ce pH.

Comme on peut voir dans le Tableau 3 les valeurs pour le CPDTA sont encore très élevées, et leur rapport reste le même.

Dans la conclusion de cette communication nous voudrions mentionner une possible explication pour un tel comportement du CPDTA. Il nous apparaît possible que cet effet soit dû à la différence des entropies des réactions



Tableau 3

Les constantes de stabilité «effectives» des complexes alcalino-terreux de l'EDTA et ses dérivés (température 20° C, milieu 0.1 M KCl)

	EDTA (2)	PDTA	DIMEDTA	CPDTA	CHDTA (5)
$\log K'_{CaY}$	7.71	8.07	5.67	8.08	8.19
$\log K'_{SrY}$	5.64	6.08	3.72	6.24	5.98
$\log (K'_{CaY}/K'_{SrY})$	2.07	1.99	1.95	1.84	2.21

(X signifie l'EDTA et Y le CPDTA) et qu'il dépende de la restriction de la rotation libre de deux atomes de carbone entre les deux nitrogènes dans la molécule du CPDTA, car ces deux atomes de carbone sont une partie d'un anneau rigide. Cette restriction maintient les deux nitrogènes dans une position relativement favorable à la chélation avec le strontium. Il nous semble qu'il pourrait être utile de continuer les recherches sur les chélateurs cycliques de ce type.

Il faut mentionner que le 1,2-CPDTA a aussi donné des résultats relativement satisfaisants dans des tests biologiques (6).

#### Bibliographie

1. Stability Constants, Part I, Organic Ligands, Chem. Soc. Spec. Publ. No. 6, London 1957.
2. Schwarzenbach, G., Ackermann, H.: Helv. Chim. Acta, 30 (1947) 1798.
3. Cormbernd, B., Borrel, J.: Org. Synth. Coll. Vol. II, 116.
4. Cope, A. C.: J. Am. Chem. Soc., 73 (1951) 1203.
5. Schwarzenbach, G., Ackermann, H.: Helv. Chim. Acta, 32 (1949) 1682.
6. Kostial, K., Uojvodić, S., Maljković, T.: Arh. hig. rada, 18 (1967) 111.

#### Sadržaj

### SINTEZA CIKLOPENTANDIAMIN-TETRAOCTENE KISELINE, NOVOG KELATA ZA INTERNU DEKONTAMINACIJU RADIOSTRONCIJA

Opisana je sinteza ciklopentandiamin-(1,2)-tetraoctene kiseline (1,2-CPDTA). Dane su vrijednosti za konstante disocijacije kao i za konstante stabilnosti kompleksa  $Ca^{+2}$  i  $Sr^{+2}$  s tom supstancijom, koja bi mogla poslužiti za internu dekontaminaciju  $^{90}Sr$ .

Institut za medicinska istraživanja  
i medicinu rada JAZU, Zagreb

Primljeno 29. XII 1967.