



HAL
open science

Etude thermodynamique d'un complexe gadolinium - β -cyclodextrine modifiée par sept ligands triazole aminobiscarboxylates

Cécile Barbot, Pierre-Luc Champagne, Gaamoussi Issam, Chang-Chun Ling,
Géraldine Gouhier

► To cite this version:

Cécile Barbot, Pierre-Luc Champagne, Gaamoussi Issam, Chang-Chun Ling, Géraldine Gouhier. Etude thermodynamique d'un complexe gadolinium - β -cyclodextrine modifiée par sept ligands triazole aminobiscarboxylates. Journées de l'Association des Enseignants Chercheurs de Chimie Physique et Chimie Minérale des Facultés de Pharmacie (AECCPCM, 15, 2017), Jun 2017, Tours, France. hal-02535371

HAL Id: hal-02535371

<https://hal.science/hal-02535371v1>

Submitted on 10 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

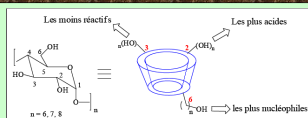
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Contexte de l'étude

Les complexes de lanthanides à base de ligands **aminopolycarboxylates** [1] font l'objet de nombreuses études depuis de récentes années.

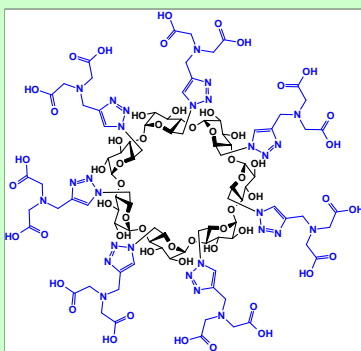
Les propriétés de coordination des lanthanides, et notamment du gadolinium, sont utilisées pour développer de nouveaux agents de contraste thermodynamiquement stables, destinés aux techniques d'imagerie IRM.

De nombreuses sondes IRM à base de cyclodextrines comportant des unités DOTA, DTPA ou carboxylates [2,3] ont été décrites dans la littérature. Leur masse moléculaire élevée et leur haut degré d'hydratation influencent positivement le signal IRM (diminution de la vitesse de rotation de l'eau) et augmentent le contraste des images (augmentation de la relaxivité, notée r_1).



β -cyclodextrine native

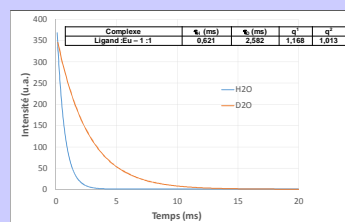
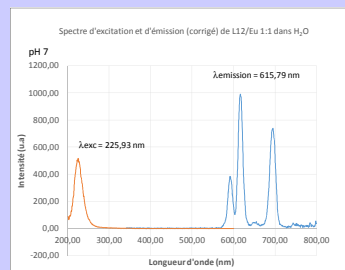
Notre recherche est orientée vers la synthèse d'une nouvelle sonde IRM reposant sur un agent de contraste gadolinium-cyclodextrine modifiée par **sept groupes triazole aminobiscarboxylates** greffés sur la face primaire de l'oligosaccharide.



Structure du ligand étudié

Nous avons évalué la stabilité thermodynamique de ce chélate par potentiométrie et déterminé :

- les constantes de protonation du ligand
- les constantes de complexation du complexe Gd-cyclodextrine modifiée



Relation de Parker : $q^2 = 1,2 \times (1/\tau_H - 1/\tau_D - 0,25)$
Relation de Horrocks et Supkowski : $q^2 = 1,11 \times (1/\tau_H - 1/\tau_D - 0,31)$

1 molécule H₂O dans la sphère d'hydratation

Potentiomètre

Titrages automatiques :
potentiomètre 905 Titrande (Metrohm),
*burette 800 Dosino de volume 2 mL.
*logiciel Tiamo 2.2 qui contrôle le volume des ajouts, l'acquisition des données et la stabilité du potentiel.

Cellule

*Micro-électrode de verre combinée (Ag/AgCl, KCl 3M)
*Réponse de l'électrode : attente 6 min ou pente inférieure à 0,4 mV/min avant enregistrement de la valeur du potentiel
*Sel de fond NMe₄Cl 0,1 M
*Cellule sous argon
*Température : 25 ± 0,1 °C

Traitement des données potentiométriques

Les constantes de protonation du ligand et de complexation du complexe Gd-ligand sont déterminées à l'aide du programme de calcul Hyperquad [4] et la spéciation effectuée avec le logiciel Hyss [5]. Ce programme affine les constantes de stabilité, la valeur de la déviation standard a été fixée par défaut à 33%.

Constantes de protonation du ligand

Dissolution du ligand dans une solution de NMe₄Cl 0,1 M avec ou sans HCl, dégazage à l'argon pendant 10 min.

Titrage MET U
Incréments fixes (4 μ L)

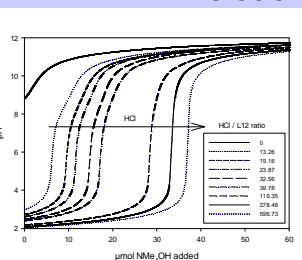
Vtot = 4 mL

Ligand : 0,0625 - 1 μ mol

HCl : 0 - 37,3 μ mol dans NMe₄Cl 0,1 M

Constantes de protonation

$$L + hH = LH_h \quad \beta_h = \frac{[LH_h]}{[H]^h [L]}$$



Constantes de dissociation

$$pK_a = \log \beta_h - \log \beta_{h-1} \quad K_{a,h} = \frac{[H][LH_{h-1}]}{[LH_h]}$$

	log β_h	pK_a
LH	-	-
LH ₂	18,12	-
LH ₃	27,24	9,12
LH ₄	35,62	8,37
LH ₅	43,49	7,87
LH ₆	51,03	7,54
LH ₇	57,40	6,37
LH ₈	62,30	4,90
LH ₉	65,97	3,67
LH ₁₀	68,57	2,67
LH ₁₁	-	< 2
H ₁₁	-13,68	-

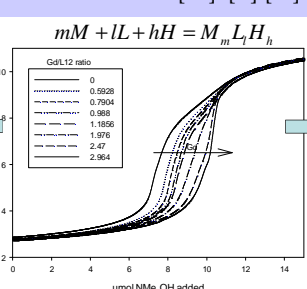
Constantes de complexation du complexe Gd(III) - β -cyclodextrine modifiée

L : 0,5 μ mol
HCl : 9,95 μ mol

Espèces mononucléaires

	log β_{mnh}	pK_{mnh}
GdLH ₁	15,55	
GdL	24,64	9,09
GdLH	33,01	8,37
GdLH ₂	40,90	7,89
GdLH ₃	48,22	7,32
GdLH ₄	54,74	6,52
GdLH ₅	58,36	3,62
GdLH ₆	61,78	3,42

$$\text{Constantes de stabilité} \quad \beta_{mnh} = \frac{[M_m L_n H_h]}{[M]^m [L]^n [H]^h}$$



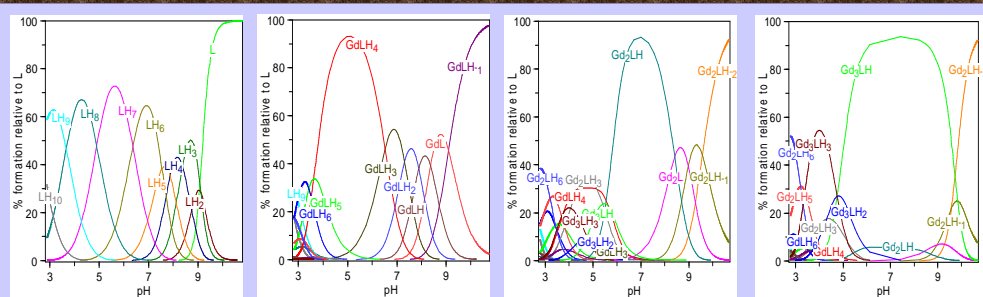
$$\text{Constantes de dissociation} \quad K_{mnh} = \frac{[H][M_m L_n H_{h-1}]}{[M_m L_n H_h]}$$

	log β_{mnh}	pK_{mnh}
Gd ₂ LH ₂	17,48	
Gd ₂ LH ₁	27,05	9,57
Gd ₂ L	36,03	8,98
Gd ₂ LH	44,44	8,41
Gd ₂ LH ₂	46,85	2,41
Gd ₂ LH ₃	55,43	8,58
Gd ₂ LH ₄	58,77	3,34
Gd ₂ LH ₅	63,06	4,29
Gd ₂ LH ₆	66,27	3,21
Gd ₂ LH ₇	67,94	1,67

Espèces dinucléaires et trinucléaires

	log β_{mnh}	pK_{mnh}
Gd ₃ LH	50,79	
Gd ₃ LH ₂	55,53	4,74
Gd ₃ LH ₃	60,29	4,76

Courbes de distribution des espèces pendant le titrage



[L] = 0,5 μ mol

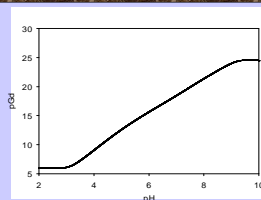
[Gd] = [L] = 0,5 μ mol

[Gd] = 2 x [L] = 1 μ mol

[Gd] = 3 x [L] = 1,5 μ mol

[extra-HCl] = 9,9456 μ mol in NMe₄Cl 0,1 M - Total initial volume : 4 mL - Burette : [NMe₄OH] = 0,05M

Pouvoir complexant du ligand



A pH 7,4 et pour [L]_{tot} = 10⁻⁴ [Gd]_{tot} = 10⁻⁶ M

$$\Rightarrow pGd = -\log [Gd]_{libre} = 19,7$$

Pour le DTPA, pGd = 19,1 [6]

Pour le DOTA, pGd = 18,9 [6]

\Rightarrow Affinité du ligand aussi élevée pour le Gd que celle du DTPA ou du DOTA

Références

[1] Gritton T. F., Goedken M. P., Choppin G. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, 39, 2021.
[2] (a) Skinner P. J., Beedy A., Dickens R. S., Parker D., Aime S. and Botta M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 2, 1329; (b) Barge A., Cravotto G., Robaldo B., Gianolio E. and Aime S., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, 57, 489; (c) Song Y., Kohlmeier E. and Meade T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6662; (d) Bryson J. M., Chu W. J., Lee J. H. and Reineke T. M., *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 1505; (e) Maffeo D., Lampropoulou M., Fardis M., Lazarou Y. G., Mavridis I. M., Mavridou D. A. I., Urso E., Pratsinis H., Kleitsas D. and Yannakopoulou K., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1910; (f) Kotkova Z., Helm L., Kotek J., Hermann P. and Lukes I. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 13509.
[3] Idriss, H., Estour, F., Zgani, I., Barbot, C., Biscotti, A., Petit, S., Galaupe, C., Hubert-Roux, M., Nicol, L., Mulder, P. and Gouhier, G. *RSC Adv.* **2013**, 3, 4453.
[4] Gans P., Sabatini A., Vacca A. *Talanta* **1996**, 43, 1739.
[5] Alderighi L., Gans P., Lenzo A., Peters D., Sabatini A., Vacca A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 184, 311.
[6] Burgess J., Rangel M. *Adv. in Inorg. Chem.* **2008**, 60, 167.

Conclusion

- Le ligand complexe le gadolinium de manière aussi efficace que le DOTA ou le DTPA.
- A pH neutre, les espèces GdLH₃, Gd₂LH et Gd₃LH sont majoritaires pour des stoechiométries respectives Gd/ligand : 1:1 ; 2:1 ; 3:1.