## A48 Influence des substituants sur le temps d'échange de la molécule d'eau coordinée aux complexes dérivés du Gd-DTPA

Sophie Laurent, François Botteman, Luce Vander Elst, Robert N. Muller

Laboratoire de RMN, Département de Chimie Organique, Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons, Belgique

Afin d'améliorer l'efficacité des agents de contraste paramagnétiques pour l' IRM, plusieurs voies ont été envisagées : coupler, de façon covalente ou non, les entités paramagnétiques à une macromolécule (et ainsi augmenter le temps de corrélation de rotation,  $\tau_R$ ) et/ou accélérer la vitesse d'échange de la molécule d'eau coordinée (donc optimaliser son temps de résidence  $\tau_M$  et éviter toute limitation par  $\tau_M$  de l'efficacité du complexe). Des travaux récents ont montré que parmi les facteurs qui influencent la vitesse d'échange de l'eau coordinée, l'encombrement stérique à proximité du lanthanide notamment par substitution en position  $C_4$  du Gd-DTPA serait favorable [ $^1$ ]. Afin de confirmer cette observation, différents complexes dérivés du Gd-DTPA dont la position  $C_4$  est de plus en plus encombrée (figure 1) ont dès lors été préparés et caractérisés.

**Figure 1:** Structures des complexes Gd-(S)- $C_4$ -Me-DTPA :  $R_1$ = $CH_3$ ,  $R_2$ =H; Gd-(S)- $C_4$ -iBut-DTPA :  $R_1$ = $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $R_2$ =H; Gd-(S)- $C_4$ -iProp-DTPA :  $R_1$ = $CH(CH_3)_2$ ,  $R_2$ =H; Gd- $C_4$ -diMe-DTPA :  $R_1$ = $R_2$ = $CH_3$ 

Les ligands ont été synthétisés selon le protocole décrit par Brechbiel et al. [²] au départ des acides aminés commerciaux et complexés au gadolinium. Le temps de résidence de la molécule d'eau coordinée a été obtenu par ajustement théorique des vitesses de relaxation transverse paramagnétiques de l'oxygène-17 à température variable [³]. Les données montrent une accélération de la vitesse d'échange de la molécule d'eau coordinée comparable pour les complexes Gd-(S)-C<sub>4</sub>-Me-DTPA, Gd-(S)-C<sub>4</sub>-iBut-DTPA et Gd-(S)-C<sub>4</sub>-iProp-DTPA ( $\tau_{\rm M}^{310}=91$ , 80 et 98 ns respectivement,  $\tau_{\rm M}^{310}$  (Gd-DTPA) = 143 ns), et plus importante pour le dérivé Gd-(S)-C<sub>4</sub>diMe-DTPA ( $\tau_{\rm M}^{310}=57$  ns). A 310 K, les profils NMRD (Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion) des protons de l'eau sont très semblables pour les 4 complexes et les relaxivités longitudinales sont légèrement supérieures à celles du dérivé parent Gd-DTPA. Ces résultats confirment donc qu'une substitution judicieuse du squelette du DTPA permet une accélération de la vitesse d'échange de l'eau coordinée dans les dérivés du Gd-DTPA.

## Références

[1] S. Laurent, L. Vander Elst, S. Houzé, N. Guérit, R.N. Muller *Helv Chim Acta* 83, 394 (2000) [2] M.W. Brechbiel, O.A. Gansow, R.W. Atcher, J. Schlom, J. Esteban, D.E. Simpson, D. Colcher,

*Inorg Chem* **25**, 2772 (1986)

[3] F. Botteman, G.M. Nicolle, L. Vander Elst, S. Laurent, A.E. Merbach, R.N. Muller, Eur J Inorg Chem 2686 (2002)