

SYNTHÈSE DE L'ACIDE DIMERCAPTO-2,3 SUCCINIQUE- ^{14}C -2,3.P.-L. COMPAGNON^a, TAN KIMNY^a et J. R. RAPIN^b

^aLaboratoire de Chimie Organique et Pharmacie Chimique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Bd Jeanne d'Arc, F-21100 DIJON (France)

^bLaboratoire de Pharmacodynamie et Physiologie Pharmaceutique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Bd Jeanne d'Arc, F-21100 DIJON (France)

Received

SUMMARY

The synthesis of ^{14}C -2,3 dimercapto succinic acid (DMSA) is described. The starting material ^{14}C -2,3 succinic acid was brominated and then deshydrohalogenated to give acetylenedicarboxylic acid. This ^{14}C -acetylenic compound was transformed into ^{14}C -dithioacetylsuccinic acid. This latter compound was hydrolysed with sodium hydroxyde to give ^{14}C -DMSA. The overall yield was 57% at a specific activity of 1.6 mCi/mM.

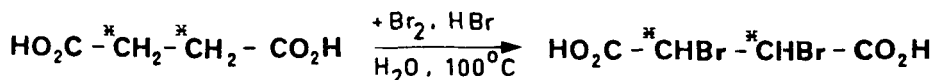
Key words : Dimercaptosuccinic acid, carbon- 14

Le chélate du Technetium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ par l'acide dimercaptosuccinique (DMSA $^{99\text{m}}\text{Tc}$) est utilisé en clinique pour l'exploration fonctionnelle rénale par scintigraphie. Cependant la nature du chélate n'est que partiellement connue et son mode de fixation demeure mystérieuse. En particulier, le DMSA se comporte-t-il uniquement comme un vecteur du $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ou a-t-il un rôle dans le marquage des cellules tubulaires ? Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de disposer de DMSA marqué et d'étudier parallèlement chez l'animal le destin du DMSA radioactif et du Technetium chélaté. Pour éviter les métabolismes, comme les décarboxylations, le choix du lieu de marquage se porte soit sur les atomes de soufre, soit sur les carbones en position 2-3. Au marquage au soufre ^{35}S qui nécessite la préparation à température élevée de P_2S_5 par action du phosphore rouge sur le soufre ^{35}S (1), il a été préféré le marquage original au ^{14}C avec comme substance de départ l'acide succinique- ^{14}C -2,3.

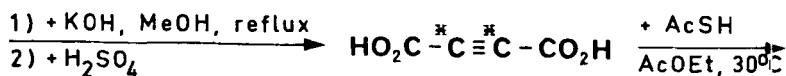
PRINCIPE

L'acide succinique- ^{14}C -2,3 est bromé par Br_2 en présence de HBr dans un tube scellé selon la méthode utilisée avec l'acide succinique- ^{14}C -1,4 (2). L'acide dibromo-2,3 succinique- ^{14}C -2,3 1 est ensuite déshydrohalogéné par KOH dans MeOH (3) pour donner l'acide acétylènedicarboxylique- ^{14}C -2,3 2. Celui-ci traité par l'acide thioacétique dans l'acétate d'éthyle (4) fournit l'acide dithioacétyl-2,3 succinique- ^{14}C -2,3 3 qui est ensuite hydrolysé par NaOH pour donner l'acide dimercapto-2,3 succinique- ^{14}C -2,3 4 (4).

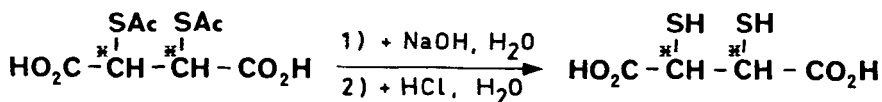
La pureté radiochimique de cette substance, contrôlée par chromatographie sur couche mince $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}/\text{AcOH}$: 45/12/6, est de 99%. Le rendement total est égal à 57% et son activité spécifique est de 1,6 mCi/mM .



1



2



3

4

PARTIE EXPERIMENTALE

a) Acide dibromo-2,3 succinique- ^{14}C -2,3 1

Dans un tube de 2,8 mm d'épaisseur, mélanger 200 mg d'acide succinique, 3 mCi d'acide succinique- ^{14}C -2,3 * , soit au total 219,68 mg (1,86 mmol), 0,190 ml d'eau distillée, 0,045 ml de HBr à 48% et 0,212 ml (4,14 mmol) de Br_2 . Le tube scellé est chauffé à 103°C en étuve pendant 96 heures. On obtient un produit blanc bien cristallisé souillé par un produit brun, provenant des impuretés contenues dans l'acide succinique- ^{14}C -2,3 de départ. Le produit brut est filtré plusieurs fois sur gel SEPHADEX LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals) avec l'acétone comme éluant. On obtient après dessiccation sous vide 407 mg (1,48 mmol) d'acide dibromo-2,3 succinique- ^{14}C -2,3 1, blanc bien cristallisé. Rdt. : 79%.

*Fourni par CEA, activité spécifique : 18 mCi/mmol .

b) Acide acétylénédicarboxylique-¹⁴C-2,3 2

Dans un tube à centrifuger de 20 ml contenant un barreau aimanté, dissoudre la totalité de l'acide 1 sous agitation dans 0,5 ml de MeOH R.P.. Ajouter 1 ml d'une solution contenant 4,98 g de KOH dans 10 ml de MeOH R.P. (soit 0,498 g, 8,88 mmol de KOH). Le mélange est agité au reflux du méthanol pendant 2 h. Centrifuger le milieu réactionnel et séparer le surnageant du précipité, celui-ci est lavé 3 fois par 1 ml de MeOH jusqu'à pH 7. On obtient le sel dipotassique qui est dissous dans 1 ml d'eau distillée ; le monosel est précipité par 0,015 ml de H₂SO₄ concentré dissous dans 0,06 ml d'eau : le séparer par centrifugation et le dissoudre dans 0,5 ml d'eau et 0,113 ml de H₂SO₄ concentré. Extraire la phase aqueuse 5 fois par 0,5 ml de Et₂O. Sécher la phase étherée sur Na₂SO₄ pulvérulent, puis évaporer. On obtient après dessiccation sous vide 167,85 mg d'acide acétylénédicarboxylique-¹⁴C-2,3 2. Rdt. : 99%.

c) Acide dithioacétyl-2,3 succinique-¹⁴C-2,3 3

Dans un tube à centrifuger de 20 ml contenant un barreau aimanté, dissoudre la totalité de l'acide 2 dans 0,3 ml de AcOEt et 0,26 ml de AcSH fraîchement distillé. Refroidir le mélange à 0°C pendant 15 mn, puis chauffer à 30°C pendant 3 h ; un précipité blanc apparaît après 30 mn de chauffage. Agiter à 25°C pendant 40 h. Le précipité blanc est lavé 4 fois avec 1 ml d'hexane et 4 fois avec 1 ml de pentane. Sécher sous vide. On obtient 318,58 mg de 3, Rdt. : 81%.

d) Acide dimercapto-2,3 succinique-¹⁴C-2,3 4

L'acide 3 est dissous dans 3,24 ml de NaOH 3N après 1 mn d'agitation à 40°C. Le milieu est refroidi à 0°C, précipiter l'acide 4 par addition de HCl 6N jusqu'à pH 2-3. Centrifuger, séparer le surnageant. On obtient après dessiccation sous vide 196,25 mg de l'acide 4, blanc bien cristallisé, Rdt. : 90%, I.R. (KBr) ν 2200-3600 (large massif centré sur 2900 et 2640)(COOH), 2560 et 2540 (S-H), 1690 (C=O), 1420, 1310, 1290, 1180, 930, 692 et 605 (C-S) cm⁻¹.

REFERENCES

- 1 - CHANG SING et CHENG-HSIU Y. - Acta Chimica Sinica, 28, 263 (1962) ; Chem. Abstract, 12634e (1963)
- 2 - GROSS, D. et SCHUETTE, H.R. - Z. Chem., 3 (5), 192 (1963)
- 3 - ABBOTT, T.W., ARNOLD, R.T. et THOMPSON, R.B. - Org. Synth., coll. vol. 2, 10 (1963)
- 4 - GERECKE, M., FRIEDHEIM, E.A.H. et BROSSI, A. - Helv. Chim. Acta, 44, 955 (1961)