

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ÉTUDE DE LA COMPLEXATION DU CADMIUM ET DU ZINC AVEC L'ALENDRONATE (ACIDE 4-AMINO-1-HYDROXYBUTYLIDÈNE-1'1'-BISPHOSPHONIQUE)

C. Dufau^a; M. Benramdane^a; Y. Leroux^a; D. El Manouni^a; A. Neuman^a; T. Prangé^b; J. -P. Silvestre^b; H. Gillier^a

^a Chimie Structurale Biomoléculaire (URA 1430-CNRS) UFR, Bobigny, Cedex, France ^b Laboratoire de Chimie et Pysico-Chimie Moléculaires (ERS 70 CNRS), Chatenay-Malabry, Cedex, France

To cite this Article Dufau, C. , Benramdane, M. , Leroux, Y. , Manouni, D. El , Neuman, A. , Prangé, T. , Silvestre, J. -P. and Gillier, H.(1995) 'ÉTUDE DE LA COMPLEXATION DU CADMIUM ET DU ZINC AVEC L'ALENDRONATE (ACIDE 4-AMINO-1-HYDROXYBUTYLIDÈNE-1'1'-BISPHOSPHONIQUE)', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 107: 1, 145 — 159

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509508027930

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509508027930>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ÉTUDE DE LA COMPLEXATION DU CADMIUM ET DU ZINC AVEC L'ALENDRONATE (ACIDE 4-AMINO-1-HYDROXYBUTYLIDÈNE-1,1-BISPHOSPHONIQUE)

C. DUFAU,[†] M. BENRAMDANE,[†] Y. LEROUX,[†] D. EL MANOUNI,[†]
A. NEUMAN,[†] T. PRANGÉ, J.-P. SILVESTRE[‡] et H. GILLIER[†]

[†]*Chimie Structurale Biomoléculaire (URA 1430-CNRS) UFR, Biomédicale,
74 rue Marcel Cachin, 93012-Bobigny Cedex, France;*

[‡]*Laboratoire de Chimie et Pysico-Chimie Moléculaires (ERS 70 CNRS),
Ecole Centrale de Paris, Grande Voie des Vignes 92295,
Chatenay-Malabry Cedex, France*

(Received May 4, 1995; in final form July 4, 1995)

Structural study using X-ray cristallography of the complexes of the title has been done. Alendronate is already known to be a very good chelator of divalent cations and supramolecular species obtained with alendronate and these cations are very stable and make them able to be used in biological systems. Our study points out that the size of the cation strongly modifies the structure of the complex. With Cu(II) and Zn(II) which are two cations with proximate ionic radii one cation is put in the centre of the coordination system and structures are isomorphous. On the other hand, with Cd(II), a binuclear complex is obtained. Results are discussed on the basis of these structures.

Key words: X-ray cristallography, structure, alendronate, Cu(II), Cd(II), 4-amino 1 hydroxybutylidene-1-1 bisphosphonic acid.

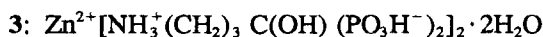
INTRODUCTION

Les bisphosphonates représentent une nouvelle classe de médicaments utilisés dans différentes applications cliniques à savoir la calcification ectopique, l'ossification ectopique, la maladie de Paget, l'ostéoporose et l'ostéolyse d'origine maligne.^{1a,1b} L'etidronate (HEBP), le clodronate et le pamidronate sont déjà commercialisés. L'alendronate (**1**) montre une grosse activité anti-calcémie et fait l'objet d'études cliniques.^{1c} Nous avons réalisé, au laboratoire, la synthèse et l'étude structurale cristallographique d'acides bisphosphoniques fonctionnalisés: les acides 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-bisphosphonique (alendronate, **1**) et 6-amino-1-hydroxyhexylidène-1,1-bisphosphonique (**2**), homologues^{2a,2b} de l'acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-bisphosphonique (HEBP).³ Cette première étape a été suivie par la synthèse et l'étude cristallographique de sels complexes de ces trois acides dans un objectif double selon que l'attention se centrait sur la molécule d'acide ou sur le cation. D'une part, il s'agissait de montrer l'incidence sur la complexation du remplacement du groupe méthyle de HEBP par une chaîne amino-propyle et amino-pentyle: les études parallèles des sels de HEBP, de **1** et de son homologue supérieur **2** ont déjà été réalisées, pour le cation Cu (II), par diffraction des rayons X sur monocristal.^{4,5} D'autre part, nous avons envisagé le changement de la nature du cation en étendant à d'autres acides hydroxybisphosphoniques les recherches déjà amplement déve-

loppées pour l'acide HEBP dont de nombreux sels complexes ont été étudiés aux rayons X. Dans un premier temps, l'acide 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-bis-phosphonique (1) a de nouveau retenu notre intérêt, mais en association avec deux autres cations, ceux de zinc et de cadmium, éléments qui se situent dans la colonne de la classification périodique voisine de celle du cuivre, précédemment considéré. Ce mémoire présente et analyse les résultats structuraux obtenus par diffraction des rayons X sur monocristal pour ces deux sels complexes, dans les deux optiques mentionnées ci-dessus.

STOECHIOMÉTRIE

La stoechiométrie, établie par rayons X d'après le contenu de l'unité asymétrique de la maille, dans le cas des deux complexes, a été parallèlement déterminée par microanalyse pour le complexe de cadmium:



L'analyse des paramètres de maille des cristaux a montré que le sel de zinc est isomorphe du sel de cuivre⁵ contrairement au sel de cadmium. La proportion cation/coordonat passe de 1/2 pour 3 à 1/1 pour 4; une des acidités ayant transformé la fonction amine de la chaîne en ammonium, le groupe hydroxybisphosphonique est doublement ionisé pour 3, triplement pour 4. Alors que l'ionisation simple ou double se présente fréquemment pour les sels monométalliques de HEBP, un seul cas d'ionisation triple a été rapporté avec le sel de cuivre de cet acide.⁴

COORDINATION DES CATIONS. IMPACT SUR L'ORGANISATION SUPRAMOLECULAIRE

Chaque cation se coordine à six atomes d'oxygène suivant une géométrie octaédrique (Tableau I).

L'isomorphisme entre les sels de Zn(II) (3) et de Cu(II)⁵ implique que les distances cation-oxygène aient des longueurs voisines, ce que vérifient leurs moyennes globales respectivement de 2,098 et 2,109 Å. Toutefois, dans le cas de Cu(II), l'effet Jahn Teller différencie significativement les liaisons du plan de base (moyenne: 1,992 Å) des deux liaisons axiales nettement plus longues (moyenne: 2,344 Å).

Les déviations par rapport à la géométrie octaédrique idéale, tout à fait comparables, des angles de valence autour de ces deux types de cations restent limitées.

Chaque cation se coordine à une molécule d'eau et à trois molécules d'alendronate (Figure 1 et Tableau IIa): deux molécules suivant une double coordination à deux atomes d'oxygène de l'un ou l'autre groupe phosphonique, la troisième molécule suivant une coordination simple à un autre oxygène de groupe phosphonique. Deux de ces molécules d'alendronate, centrosymétriques l'une de l'autre, s'associent par coordination à deux cations également centrosymétriques. De ce fait, les octaèdres, non reliés directement les uns aux autres, sont impliqués dans des unités structurales

TABLEAU I

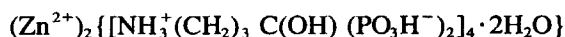
Coordination octaédrique des cations Zn(II) et Cd(II) respectivement dans **3** et **4**. Le plan de base proposé est le mieux défini des trois plans de base de l'octaèdre

Composé	3				4			
Plan de base	O11	O21	O'11	O'21*	O11	O23*	O1	O11*
Ecart au plan (Å)	d<0.07		Moy=0.065		d<0.06		Moy=0.05	
Distance cation-plan	0.004(Å)				0.182(Å)			
Liaisons (Å)	Zn - O11	2.005(5)			Cd - O11	2.417(7)		
	Zn - O21	2.161(6)			Cd - O23*	2.249(7)		
	Zn - O11'	2.039(5)			Cd - O1	2.485(7)		
	Zn - O21''	2.017(6)			Cd - O11*	2.194(7)		
Angles de valence (°)	A Zn B				A Cd B			
	A et B adjacents				A et B adjacents			
	max: 102.0(2)				max: 109.8(3)			
	min: 82.0(2)				min: 73.8(3)			
	A et B opposés				A et B opposés			
	O11 Zn O21''	168.5(2)			O11 Cd O23*	171.0(3)		
	O21 Zn O11'	174.9(2)			O1 Cd O11''	147.7(3)		
Axe	OE Zn O'12*				O21 Cd O12*			
Liaisons (Å)	Zn - OE1	2.143(6)			Cd - O21	2.263(7)		
	Zn - O'12*	2.222(6)			Cd - O12*	2.186(7)		
Angles de valence (°)	A Zn B				A Cd B			
	A et B adjacents				A et B adjacents			
	max: 92.6(2)				max: 105.0(3)			
	min: 86.9(2)				min: 75.3(3)			
	A et B opposés				A et B opposés			
	OE Zn O12''	178.2(2)			O21 Cd O12*	164.4(3)		

* Après translation (x,y,1+z)

** Après opération d'inversion(-x,-y,-z)

distinctes comportant chacune deux cations Zn(II) (ou Cu(II)), deux molécules d'eau coordonnées et quatre molécules d'alendronate (Figure 1), soit, pour **3**:



Cette formulation, complétée par deux molécules d'eau de cristallisation, correspond à deux fois la stoechiométrie annoncée plus haut. La cohésion interne de ces unités structurales est renforcée par certaines liaisons hydrogène repérées sur le tableau IIa qui, par ailleurs, mentionne les liaisons de ce type contribuant à la cohésion entre ces unités structurales.

Pour le sel de cadmium (**4**), la géométrie octaédrique autour du cation est particulièrement déformée, comme cela a déjà été mis en évidence pour le sel de cadmium de HEBP (**5**).⁶

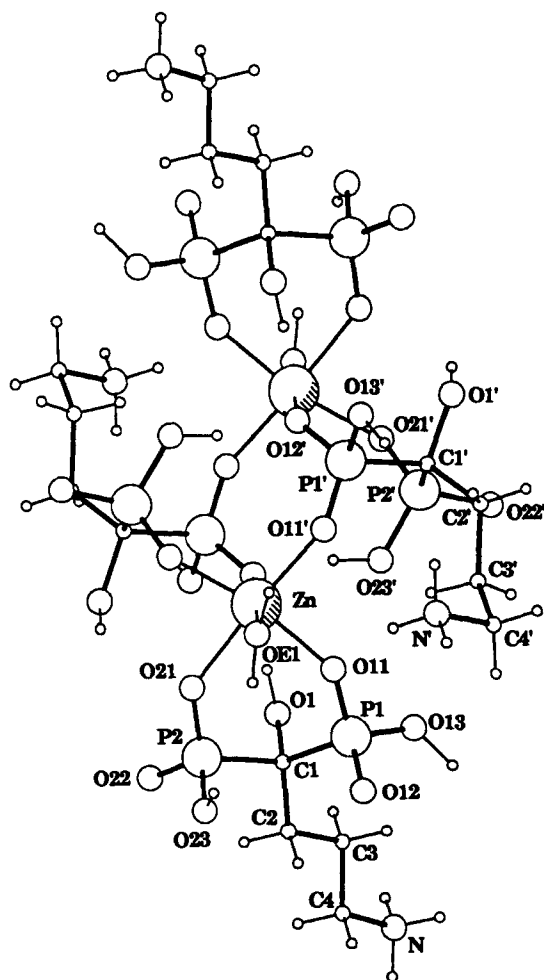


FIGURE 1 Sel de zinc de l'alendronate 3: unité structurale.⁷ Les molécules d'eau de cristallisation ont été omises.

Dans 4, trois molécules d'acide sont impliquées dans la coordination du cation. La première molécule met en jeu deux atomes d'oxygène O11 et O21 rattachés respectivement aux atomes de phosphore P1 et P2, et l'atome O1 de la fonction alcool. Ce triple ancrage se présente pour un certain nombre de sels de HEBP, en particulier pour celui de Cu(II).⁴ La deuxième molécule, translatée de la première par le vecteur *c*, engage dans la coordination O12 et O23 liés respectivement à P1 et P2. La troisième molécule, centrosymétrique de la première, est impliquée par un seul atome d'oxygène, O11 lié à P1.

Chaque octaèdre de coordination s'associe, par mise en commun d'une arête, à un octaèdre voisin centrosymétrique, formant ainsi un bi-octaèdre disjoint des autres dans le cristal (Figure 2). Les deux cations d'un même bi-octaèdre se maintiennent à la distance mutuelle relativement courte de 3,645 Å en raison de l'accroissement de la densité de charge négative des atomes d'oxygène des groupes phosphoniques

TABLEAU IIa

Réseau des liaisons hydrogène pour le sel complexe de zinc 3. Les liaisons qui contribuent à la cohésion de l'unité structurale sont repérées par un astérisque

Donneur Accepteur (op. symétrie)	distance entre les atomes lourds	distance O...H
O13 - HO13....O22 (-x, -1/2+y, -1/2-z)	2.489	1.435
O23 - HO23....O12 (-x, -y, -z)	2.563	1.688
O1 - HO1....O12' (1-x, -y, -z)	2.909	1.900*
H1N.....O13' (-1+x, y, -1+z)	2.992	2.163
H1N.....O1' (-1+x, y, -1+z)	3.304	2.536
N - H2N....O21 (-x, -1/2+y, -1/2-z)	2.974	2.016
H3N....O22 (-x, -y, -1-z)	2.831	1.846
O13' - HO13'....O22' (x, -1/2-y, 1/2+z)	2.572	1.544
O23' - HO23'....O12' (1-x, -y, -z)	2.647	1.640*
O1' - HO1'....O21 (1-x, -y, -z)	2.924	2.305*
H1N'.....O23 (-x, -y, -z)	2.945	2.440
H1N'.....O13 (x, -1/2-y, 1/2+z)	3.200	2.299
N' - H2N'....O11' (x, y, z)	3.180	2.628*
H2N'.....O11 (x, y, z)	3.194	2.285*
H3N'.....O22' (x, -1/2-y, 1/2+z)	3.182	2.205
H3N'.....O23' (x, -1/2-y, 1/2+z)	2.989	2.448
OE1 - H1OE1....O12 (-x, -y, -z)	2.790	1.834
H2OE1....OE2 (1-x, -y, 1-z)	2.922	2.026
OE2 - H1**....O22' (1-x, 1/2+y, 1/2-z)	2.884	
H2**.....O22' (x, -1/2-y, 1/2+z)	3.292	
O1' (x, -1/2-y, 1/2+z)	3.350	

* Hydrogène contribuant à la cohésion de l'unité structurale.

** Hydrogène non localisé.

résultant de l'ionisation triple des groupes hydroxybisphosphoniques dans **4**, par rapport à la charge nette de ces atomes dans le sel de cadmium de HEBP (**5**), doublement ionisé. Dans le cas de **5**, les octaèdres autour des cations cadmium s'enchaînent les uns aux autres par partage d'un sommet, ce qui porte la distance entre ces cations à 3,897 Å. Il est remarquable que, dans l'oxyde CdO où les anions ont une charge nette accrue par rapport à ce qu'elle est dans **4**, la distance entre cations situés au centre de deux octaèdres à arête commune s'abaisse à 3,321 Å.

D'après la partie du Tableau I relative à **4**, deux liaisons Cd—O (Cd—O1 et Cd—O11, respectivement 2,485 et 2,417 Å) sont significativement plus longues que les quatre autres (moyenne: 2,223 Å). La première met en jeu l'oxygène de la fonction alcool. La seconde liaison aboutit à l'un des deux atomes d'oxygène partagés par deux octaèdres. Ces deux liaisons se trouvent impliquées dans le triple ancrage du

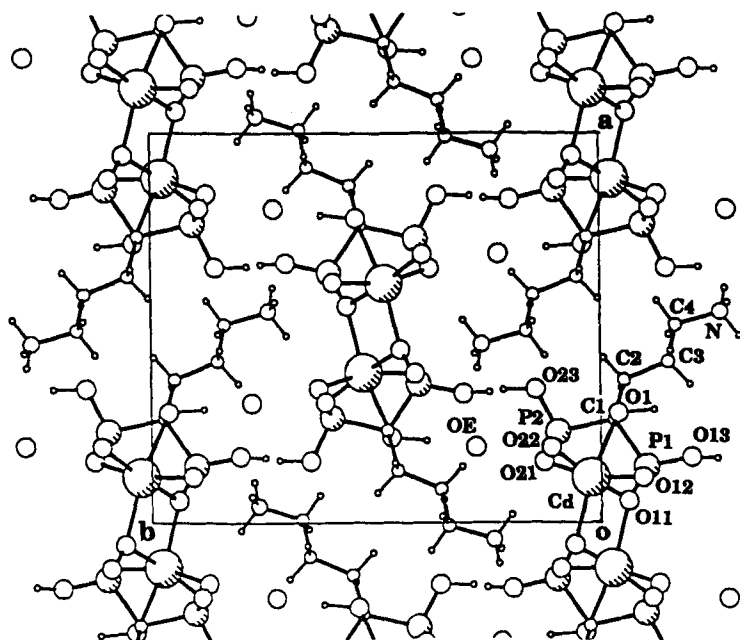


FIGURE 2 Sel de cadmium de l'alendronate **4** structure vue suivant l'axe *c*.⁷ Les bi-octaèdres de coordination des cations Cd II sont représentés par les liaisons Cd-O.

cadmium à une même molécule d'acide, ce qui peut justifier, au moins partiellement, leur rallongement en vue d'une meilleure accommodation. Celui-ci toutefois est en majeure partie imputable, pour O1, à sa charge négative moindre par rapport à celle des atomes d'oxygène portés par un phosphore, et, pour O11, à sa participation à une seconde liaison Cd—O particulièrement courte (2,194 Å) donc construite sur une densité de charge électronique plus élevée que celle de la première liaison.

Une situation analogue se présente pour **5** avec deux liaisons Cd—O longues de 2,509 et 2,399 Å impliquant respectivement l'oxygène de la fonction alcool et celui que se partage entre deux octaèdres, pour une moyenne de 2,238 Å des quatre autres liaisons Cd—O.

Les divers facteurs structuraux qui viennent d'être décrits pour **4** conditionnent l'existence de chaînes parallèles à l'axe *c*, correspondant au plus court paramètre de maille (5,765 Å), suivant lequel se succèdent cations et molécules (Figure 3). Chaque chaîne se subdivise parallèlement à *c* en deux demi-chaînes qui se déduisent l'une de l'autre par les opérations des centres d'inversion translatés les uns des autres de *c*/2 et dont un sur deux coïncide avec de centre d'un bi-octaèdre.

Un mode analogue d'ancrage du cation sur les molécules d'acide, pour le sel de cadmium de HEBP (**5**), conduit à la formation dans le cristal de chaînes construites à partir de la même demi-chaîne que celle de **4**; mais dans le cas de **5**, les octaèdres à sommets communs se déduisent les uns des autres par action d'un axe binaire hélicoïdal parallèle à *b*, plus court paramètre de la maille cristalline (5,611 Å) (Figure 4).

Sur les Figures 3 et 4, il apparaît que les groupes méthyles de **5**, aussi bien que

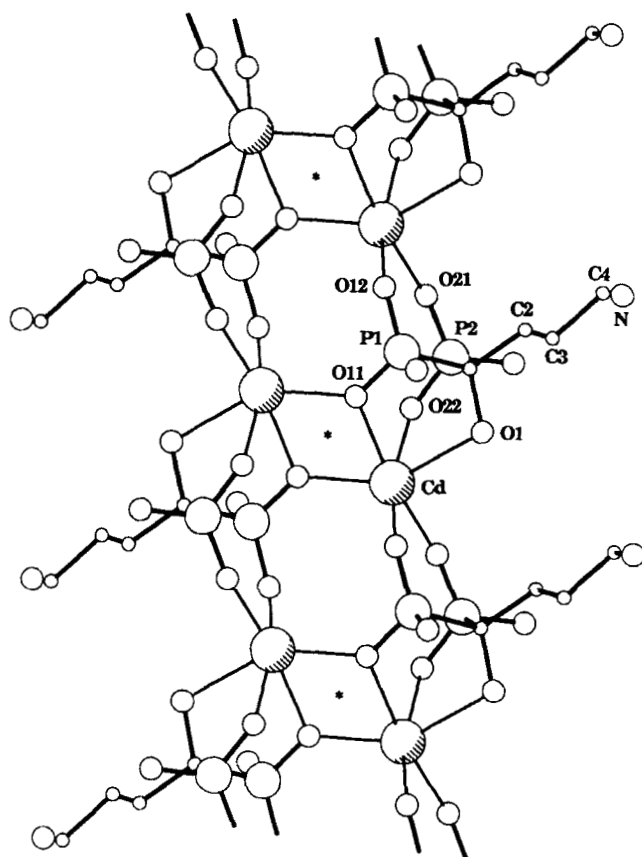


FIGURE 3 Organisation des bi-octaèdres de coordination des cations Cd(II) et des molécules d'acide dans une chaîne parallèle à l'axe c , pour 4. * Désigne un centre d'inversion de bi-octaèdre.

les parties ammoniopropyles de 4, sont rejetés vers l'extérieur des chaînes. L'extension de ces chaînes perpendiculairement à leur axe, dans le cas de 4, se traduit par l'augmentation des valeurs des paramètres cristallins ($a = 12,478$, $b = 14,581$ et $c = 5,765$ Å) par rapport aux valeurs correspondantes pour 5 ($a = 11,515$, $c = 14,232$ et $b = 5,611$ Å). Dans 4, en effet, les parties aliphatiques se rassemblent dans des zones cylindriques hydrophobes d'axe parallèle à c et incluses dans une matrice hydrophile où se regroupent les liaisons hydrogène (Tableau IIb et Figure 2). Le rôle exclusif de celles-ci est d'assurer la cohésion entre chaînes. Ces liaisons hydrogène sont longues, sauf celle entre O23 et O13 ($-x, 1/2 + y, -1/2 - z$) distants de 2,487 Å, au niveau de laquelle est observé un désordre sur la position de l'atome d'hydrogène relié à O23 ou à O13 avec des probabilités respectives de 0,7 ou 0,3.

La comparaison des sels de zinc et de cadmium de l'alendronate, 3 et 4, met en évidence l'effet de la modification de la nature du cation, en particulier de sa taille, sans changement de coordinaat:

- les modes d'ancrage des cations sur les molécules changent: deux ancrages doubles, un simple, complétés par la coordination à une molécule d'eau pour 3; un

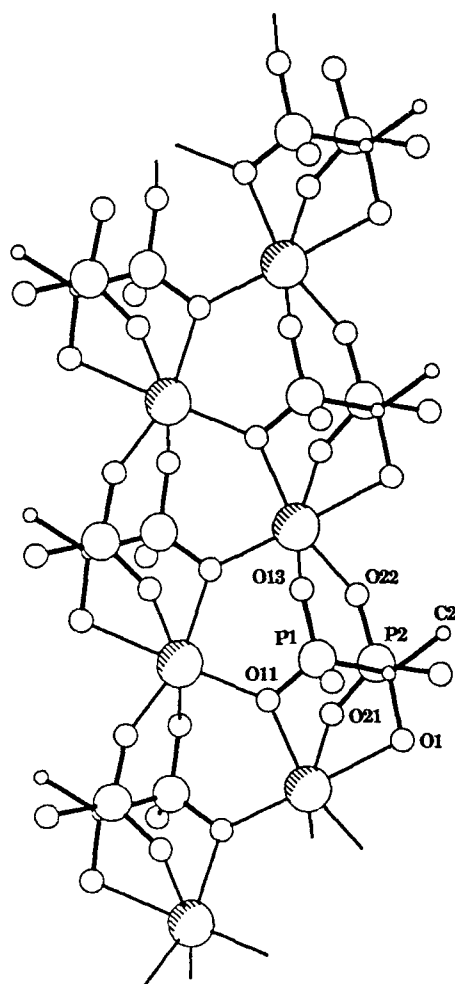


FIGURE 4 Organisation d'une chaîne parallèle à l'axe *b* à partir de molécules d'acide et d'octaèdres de coordination à sommets communs dans le sel de cadmium de HEBP 5. A l'exception du substituant de C1, la partie droite de la chaîne est quasiment identique à celle de 4, représentée en partie droite de la Figure 3.

ancrage triple, un double et un simple, pas d'eau dans la sphère de coordination, pour 4.

- dans 4, chaque molécule d'acide est coordonnée à trois cations cadmium tandis que dans 3, les molécules sont de deux types selon qu'elles se rattachent à un seul ou deux cations zinc.
- la nature des polyèdres de coordination diffère: octaèdres discrets pour 3; bi-octaèdres discrets pour 4.

Ces divers facteurs induisent un changement fondamental de l'organisation supra-moléculaire qui se réalise suivant des oligomères (deux cations associés à quatre molécules d'acide) pour 3, des chaînes polymères dans 4.

TABLEAU IIb
Réseau des liaisons hydrogène pour le sel complexe de cadmium 4

Donneur Accepteur (op.symétrie)	distance entre les atomes lourds	distance O...H
O13 - HO13*....O23 (1/2-x, -1/2+y, -1/2-z)	2.487	1.528
O23 - HO23**....O13 (1/2-x, 1/2+y, -1/2-z)	2.487	1.741
O1 - H....OE (1/2-x, -1/2+y, 1/2-z)	2.846	1.761
H1....O13 (1/2+x, -1/2-y, -1/2+z)	2.804	1.861
N-H2....O22 (1/-x, -1/2+y, -1/2-z)	2.973	1.993
H3....O12 (1/2+x, -1/2-y, 1/2+z)	2.839	2.133
OE - H1OE***....O13 (1/2-x, 1/2+y, 1/2-z)	2.866	
H2OE***....O21 (x, y, 1+z)	2.892	
O22 (x, y, z)	2.821	

* Probabilité de présence 0.3.

** Probabilité de présence 0.7.

*** Hydrogène non localisé.

GÉOMÉTRIE DE LA MOLÉCULE D'ACIDE DANS SON RÔLE DE COORDINAT MULTIDENTATE

Le bilan des liaisons phosphore-oxygène basé sur les longueurs données dans le Tableau III rend compte de l'ionisation du groupe hydroxybisphosphonique, double pour les deux molécules indépendantes (*prime* et *non-prime*) de **3**, triple pour celle de **4**. Toutefois, l'état de receveur de l'oxygène dans des liaisons hydrogène, et ceci d'autant plus qu'elles sont fortes, induit un déplacement de densité électronique vers l'oxygène avec allongement de la liaison phosphore-oxygène. Tel est le cas de P2'-O22', P1'-O12' de la molécule *prime* de **3**, et de P1-O13 de **4**. La coordination à un cation contribue à l'allongement de P1'-O12' de **3** mais s'avère déterminant pour P1-O11 de **4**, liaison de type P=O ou P—O⁻ de longueur anormalement élevée (1,544 Å). Comme il a été signalé plus haut, O11 est coordiné aux deux cations cadmium d'un même bi-octaèdre, l'une des deux liaisons Cd-O11 étant particulièrement courte. Ceci suppose une accumulation de densité de charge électronique au niveau de cette liaison au détriment de la liaison P1-O11 qui, moins forte, voit sa longueur augmenter.

Les divers modes d'ancrage des cations sur les molécules d'acide, envisagés plus haut, ont une incidence directe sur la géométrie de la zone moléculaire médiane décrite par les angles de torsion relatifs aux liaisons, et de pseudo-torsion suivant la direction de vision P2....P1 (Tableau IV).

TABLEAU III
Valeurs des liaisons (Å) et des angles de valence (°) pour la molécule
d'acide hydroxybisphosphonique ionisée deux fois pour 3,
trois fois pour 4

Composé	3		4
	<i>molécule 1</i>	<i>molécule 2</i>	
Liaisons (Å):			
P1 - O11	1.496(6)	1.506(6)	1.544(7)
P1 - O12	1.508(6)	1.525(6)	1.544(7)
P1 - O13	1.565(5)	1.564(7)	1.528(7)
P2 - O21	1.508(6)	1.481(6)	1.496(6)
P2 - O22	1.506(6)	1.525(6)	1.516(8)
P2 - O23	1.558(6)	1.596(7)	1.523(7)
P1 - C1	1.838(8)	1.860(8)	1.865(11)
P2 - C1	1.861(8)	1.808(10)	1.860(9)
C1 - O1	1.445(10)	1.475(11)	1.443(11)
C1 - C2	1.525(13)	1.545(13)	1.539(15)
C2 - C3	1.524(12)	1.537(15)	1.536(14)
C3 - C4	1.485(14)	1.504(16)	1.523(15)
C4 - N	1.499(11)	1.534(15)	1.494(11)
Longueurs standards 1:			
	P = O ou P - O ⁻	1.498 Å	
	P - O (H)	1.556 Å	
Angles (°):			
O11 - P1 - O12	115.0(3)	116.8(3)	114.6(4)
O11 - P1 - O13	107.8(3)	110.7(3)	109.0(4)
O11 - P1 - C1	107.8(4)	111.4(4)	102.4(5)
O12 - P1 - O13	110.5(3)	106.3(3)	112.3(4)
O12 - P1 - C1	109.3(4)	107.2(4)	110.8(5)
O13 - P1 - C1	106.1(3)	103.5(4)	107.1(5)
O21 - P2 - O22	114.6(3)	114.7(4)	115.9(4)
O21 - P2 - O23	111.2(3)	111.3(3)	110.3(4)
O21 - P2 - C1	109.8(4)	108.8(4)	110.3(5)
O22 - P2 - O23	108.3(3)	106.5(4)	108.3(4)
O22 - P2 - C1	105.7(4)	109.0(4)	108.1(5)
O23 - P2 - C1	106.8(4)	106.2(4)	103.2(5)
P1 - C1 - P2	110.3(4)	113.6(5)	108.8(6)
P1 - C1 - O1	108.8(5)	105.8(6)	106.6(7)
P1 - C1 - C2	116.1(6)	111.0(6)	114.8(8)
P2 - C1 - O1	105.5(5)	105.0(6)	105.9(7)
P2 - C1 - C2	107.0(6)	114.0(6)	108.0(7)
O1 - C1 - C2	108.7(6)	106.6(7)	112.4(9)
C1 - C2 - C3	116.5(7)	115.0(8)	116.1(9)
C2 - C3 - C4	110.1(7)	116.9(9)	110.3(9)
C3 - C4 - N	113.0(7)	108.3(9)	109.7(8)

L'ancrage double d'un même cation sur l'un ou l'autre groupe phosphonique d'une même molécule d'acide favorise une position éclipée symétrique, sinon faiblement décalée, de ces groupes phosphoniques. Tel est le cas de la molécule bidentate *non-prime* de 3 (décalage moyen: 2,5°; Tableau IV, Figure 1). Le renforcement de cet ancrage par une coordination supplémentaire à l'oxygène de la fonction alcool porté par le carbone médian C1 respecte la symétrie du groupe hydroxybisphosphonique qui doit donc présenter un décalage limité. Pour la molécule d'acide hexadentate de 4, à cet ancrage triple s'adjoignent l'ancrage double symétrique d'un second cation,

TABLEAU IV
Angles dièdres (°) torsion autour des liaisons et de pseudo-torsion suivant la direction de vision P2....P1

Composé	3		4
	<i>molécule 1</i>	<i>molécule 2</i>	
Angles de torsion (°):			
O11 - P1 - C1 - P2	-53.2(4)	79.2(5)	-57.7(6)
O12 - P1 - C1 - P2	72.4(5)	-49.7(5)	64.9(6)
O13 - P1 - C1 - P2	-168.5(5)	-161.8(6)	-172.4(7)
O21 - P2 - C1 - P1	55.2(4)	65.3(5)	-54.8(6)
O22 - P2 - C1 - P1	179.3(5)	-168.9(6)	72.8(6)
O23 - P2 - C1 - P1	-65.4(4)	-54.6(5)	-172.6(7)
O1 - C1 - P1 -	O12 -172.4(6)	O11' -166.1(7)	O12 178.6(8)
O1 - C1 - P2 -	O23 177.3(6)	O23' -169.7(7)	O21 -169.1(8)
C2 - C1 - P1 -	O11' -175.0(7)	O12' -179.7(7)	O11 -178.9(9)
C2 - C1 - P2 -	O21 -177.7(7)	O21' -166.2(8)	O22 -162.1(9)
C3 - C2 - C1 -	P2 165.5(8)	O1' -161.5(10)	P2 173.6(11)
C4 - C3 - C2 - C1	178.7(10)	-144.2(12)	174.5(12)
N - C4 - C3 - C2	179.9(10)	67.3(10)	-171.2(12)
Angles de pseudo-torsion (°):			
O21 - P2....P1 - O11	O21' - P2'....P1' - O12'	O21 - P2....P1 - O12	
0.8(3)	12.5(3)	7.9(4)	
O22 - P2....P1 - O13	O22' - P2'....P1' - O13'	O22 - P2....P1 - O11	
16.4(4)	42.0(4)	9.3(3)	
O23 - P2....P1 - O12	O23' - P2'....P1' - O11'	O23 - P2....P1 - O13	
4.3(3)	17.3(3)	22.8(5)	
Décalage moyen entre groupes phosphoniques ^{3b} (°):			
2.5	15.1	8.6	

et aussi l'ancrage simple- forcément dissymétrique- d'un troisième cation. Ce dernier ancrage justifie que le décalage moyen des groupes phosphoniques de cette molécule, quoique limité à 8,6° par les ancrages aux deux premiers cations, soit supérieur à celui précédemment signalé. Pour la molécule d'acide *non-prime* de 3 ainsi que celle de 4, la chaîne ammonio-propyle, en conformation totalement étirée, se rattache à C1 en *trans* d'un phosphore.

La géométrie de la molécule *prime* tridentate de 3 diffère de celle des deux précédentes. A un ancrage double symétrique d'un premier cation s'ajoute l'ancrage simple, donc dissymétrique, d'un second cation, ce qui porte à 15,1° le décalage entre les groupes phosphoniques (Tableau IV). La chaîne ammoniopropyle se branche sur C1 approximativement en *trans* non pas d'un phosphore mais de l'oxygène O1 de la fonction alcool. De plus, cette chaîne, par une amorce de coude en C3 et un coude caractérisé en C4, adopte une conformation repliée qui favorise l'établissement d'une liaison hydrogène faible (3,188 Å) entre le groupe ammonium et l'oxygène phosphonique O11' de la même molécule (Figure 1).

CONCLUSION

L'alendronate présente le propriété de complexer fortement les cations divalents. Cette complexation conduit à des édifices supra-moléculaires très stables qui ont été mis à profit pour le transport de ces cations métalliques en milieux biologiques. Notre étude montre que la taille du cation modifie fortement la structure du complexe obtenu. Dans le cas des complexes Cu(II) et Zn(II), deux cations de rayons ioniques voisins ($r = 0,74 \text{ \AA}$), un seul cation métallique constitue le centre du polyèdre de coordination, et les sels obtenus sont isomorphes. Dans le cas de Cd(II) ($r = 0,97 \text{ \AA}$), c'est un complexe bi-nucléaire qui est obtenu. Il est intéressant de noter que le cadmium, tout comme le zinc, s'associent volontiers en milieu biologique selon ce dernier type de coordination lorsque les interactions de type *mou-mou* prédominent comme c'est le cas avec les chaînes latérales des cystéines (protéines à doigts de zinc,¹¹ interactions mettant en jeu des atomes de soufre neutres, facilement polarisables). Dans les complexes de l'alendronate (interactions de type cation . . . oxygène), ces interactions sont moins favorables (type *mou-dur*) et déstabilisent cette association bi-nucléaire. Cependant, le rayon ionique supérieur du cadmium et la distribution des charges anioniques plus élevées sont des facteurs qui contribuent à l'obtention d'une telle association.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les données de diffraction X ont été enregistrées sur diffractomètre 4 cercles PHILIPS PW1100 en utilisant la radiation $K\alpha(\lambda = 1,5418 \text{ \AA})$ du cuivre, sélectionnée par un monochromateur graphite.

Les spectres de RMN du ^{31}P ont été enregistrés sur un appareil JEOL JNM-FX100 FT. Les déplacements chimiques sont comptés positivement vers les champs faibles, par rapport à H_3PO_4 (85% dans D_2O) pris comme référence externe.

Les microanalyses ont été réalisées au Service Central d'analyse du C.N.R.S.

Synthèse et Cristallisation

La préparation de l'acide 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-bisphosphonique (alendronate) (1) a été effectuée selon une procédure déjà décrite par notre laboratoire.²⁴

Sel de cadmium de l'alendronate (4): A une solution $6,6 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ d'alendronate 1 (50 mg; 0,2 mmole) dissous dans 3 ml de D_2O est ajoutée à part égale 0,2 mmole (34,5 mg) de CdCO_3 pulvérulent, ce qui provoque un dégagement de CO_2 . La suspension peut être chauffée à 70°C dans le but d'accélérer la réaction dont l'évolution est suivie par RMN du ^{31}P , dans un tube de 10 mm.

Dans un délai de quelques heures, le spectre indique la disparition progressive de l'acide bisphosphonique (19 ppm) au profit de son sel de cadmium insoluble.

Après repos de cette suspension à température ambiante, les cristaux obtenus sous forme de plaquettes sont récupérés par filtration.

Microanalyse:	C	H	N	P	Cd
% calculé	12,70	3,47	3,71	16,41	29,77
% trouvé	12,99	3,37	3,66	15,65	27,65

Sel de zinc de l'alendronate (3): Plusieurs tentatives de cristallisation ont été effectuées dans diverses conditions de synthèse, en présence de carbonate de zinc, de sulfate de zinc ou d'acétate de zinc: variations des conditions de température et de dilution, dialyse . . . De nombreux essais ont conduit à l'absence ou à l'obtention de cristaux trop petits pour une étude cristallographique aux rayons X.

Des cristaux de taille suffisante ont été obtenus dans les conditions suivantes: à une solution d'alendronate (25 mg; 0,1 mmole) dans 60 ml d'eau distillée est ajoutée, très lentement, une solution de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (28,8 mg; 0,1 mmole) dans 40 ml d'eau distillée.

Après repos de ce mélange avec évaporation lente et partielle de l'eau, le sel de zinc cristallise sous forme de plaquettes.

La petite taille et la rareté des cristaux n'a pas permis l'obtention d'un échantillon pour une microanalyse.

Etude par Diffraction des Rayons X

Les dimensions des cristaux de **3** et **4** respectivement $0,25 \text{ mm} \times 0,25 \text{ mm}$ et $0,1 \text{ mm} \times 0,4 \text{ mm}$ (plaquettes) a permis leur étude aux rayons X. Toutes les caractéristiques expérimentales pour les deux composés **3,4** sont regroupées sur le Tableau V. Les coordonnées ainsi que les coefficients d'agitation thermique moyens pour les deux complexes **3** et **4** sont respectivement regroupés sur les Tableaux VIa et VIb. Les structures ont été résolues par méthodes directes⁸ et affinées selon la méthode moindres-carrés⁹ (matrices pleines) en utilisant des facteurs d'agitation isotropes, puis anisotropes, pour les atomes non-hydrogène. En fin d'affinement isotrope, une correction empirique d'absorption¹⁰ est réalisée. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur synthèses de Fourier-différence, et leur contribution aux facteurs de structure calculés, ajoutée. Ils ne sont pas affinés, leur facteur de température isotrope est fixé comme celui de l'atome porteur.

TABLEAU V
Paramètres de la maille et données expérimentales

Composé	3		4	
Formule	Zn(P ₂ O ₇ NC ₄ H ₁₂) ₂ ·2H ₂ O		Cd(P ₂ O ₇ NC ₄ H ₁₁)·H ₂ O	
Système cristallin	Monoclinique			
Groupe spatial	P2 ₁ /C		P2 ₁ /n	
Paramètres de maille	a	12.589(5) Å	12.478(5) Å	
	b	13.582(4)	14.581(4)	
	c	12.447(6)	5.765(14)	
	β	110.0(1)°	98.1(1)°	
Densité calculée (g/cm ³)	1.938		2.415	
Rayonnement	λCuKα=1.5418 Å			
Domaine angulaire	2 ≤ θ ≤ 62°		2 ≤ θ ≤ 60°	
Mode de balayage	θ / 2θ			
Vitesse de balayage (°/s)	0.02		0.03	
Nombre de réflexions Mesurées	4875		2188	
Indépendantes	2625		1210	
Utilisées dans les affinements	2321		1193	
Valeurs des facteurs d'accord R :				
R _{sym}	0.082		0.080	
R	0.066		0.048	
R _w (w=1/σ ² (F))	0.059		0.043	
RG=(Σ F _o -F _c ² /ΣwF _o ²) ^{1/2}	0.062		0.049	

TABLEAU VIa

3: Coordonnées réduites et paramètres équivalents d'agitation thermique des atomes

Atome	X	Y	Z	<U>
Zn	3074(1)	443(1)	309(1)	25(1)
P1	948(2)	-1002(2)	-1163(2)	22(2)
P2	679(2)	1164(2)	-1799(2)	22(2)
O11	2017(4)	-697(4)	-246(5)	33(7)
O12	-73(4)	-1067(4)	-793(5)	36(7)
O13	1169(4)	-2013(3)	-1652(5)	29(6)
O21	1782(4)	1357(3)	-850(5)	31(6)
O22	456(5)	1824(4)	-2826(5)	36(7)
O23	-339(4)	1249(4)	-1361(5)	28(6)
O1	1584(4)	-155(4)	-2790(5)	23(6)
C1	667(7)	-114(5)	-2341(7)	20(9)
C2	-446(7)	-245(6)	-3325(8)	27(10)
C3	-532(7)	-1136(6)	-4094(9)	29(10)
C4	-1667(7)	-1174(6)	-4991(8)	30(10)
N	-1811(6)	-2035(5)	-5781(6)	30(8)

deuxième molécule :

P1'	5448(2)	-886(2)	1543(2)	23(2)
P2'	5194(2)	-2230(2)	-512(2)	37(3)
O11'	4261(4)	-511(4)	1290(5)	33(6)
O12'	6221(4)	-275(3)	1092(5)	30(6)
O13'	6066(5)	-986(4)	2861(5)	31(7)
O21'	6146(4)	-1754(4)	-754(5)	34(6)
O22'	4986(5)	-3300(4)	-896(6)	62(9)
O23'	4037(5)	-1659(4)	-1118(6)	34(7)
O1'	6616(5)	-2528(4)	1550(6)	40(8)
C1'	5452(7)	-2164(6)	1006(8)	30(10)
C2'	4681(8)	-2841(6)	1416(9)	37(11)
C3'	3422(8)	-2810(7)	682(10)	52(14)
C4'	2586(8)	-2904(7)	1298(10)	58(14)
N'	2676(7)	-1983(8)	2037(9)	79(14)
OE1	2391(5)	652(4)	1644(5)	37(7)
OE2	6347(10)	-50(8)	6016(11)	98(18)

TABLEAU VIb

4: Coordonnées réduites et paramètres équivalents d'agitation thermique des atomes

Atome	X	Y	Z	<U>
Cd	1152(1)	233(1)	2237(2)	13(1)
P1	1433(2)	-944(2)	-2715(6)	10(3)
P2	2313(2)	941(2)	-2181(6)	11(3)
O11	562(5)	-599(4)	-1342(13)	21(8)
O12	1169(6)	-918(4)	-5329(15)	26(9)
O13	1683(6)	-1980(4)	-1918(14)	27(8)
O21	1911(5)	1089(4)	-4724(13)	17(8)
O22	1557(5)	1245(4)	-486(13)	21(8)
O23	3427(5)	1431(4)	-1493(14)	20(8)
O1	2817(5)	-389(4)	906(15)	10(9)
C1	2645(8)	-289(6)	-1609(25)	13(14)
C2	3666(8)	-515(6)	-2717(21)	17(13)
C3	4146(8)	-1476(7)	-2207(21)	10(13)
C4	5081(8)	-1637(6)	-3597(21)	16(12)
N	5425(7)	-2618(5)	-3382(18)	21(10)
OE	1926(7)	2757(5)	2572(16)	38(10)

REFERENCES

1. (a) K. W. Brunner, H. Fleisch et H. J. Senn, "Bisphosphonates and Tumor Osteolysis," Vol. 116, in "Recent Results in Cancer Research," 1989, Springer-Verlag; (b) H. Fleisch, *Drugs*, **42**, 919 (1991); (c) R. Balena, B. C. Toolan, M. Shea, A. Markatos, E. R. Meyers, S. C. Lee, E. E. Opas, J. G. Seedor et H. Klein, *J. Clin. Invest.*, **92**, 2577 (1993).
2. (a) Y. Leroux, D. El Manouni, A. Safsaf, A. Neuman et H. Gillier-Pandraud, *Phosphorus, Sulfur & Silicon*, **63**, 181 (1991); (b) Z. Abkhar, Thèse de Doctorat, Université Paris Nord, 1991.
3. (a) V. A. Utchman et R. A. Gloss, *J. Phys. Chem.*, **76**, 1298 (1972); (b) J. P. Silvestre, M. Messbahi, A. Spasojevic, Nguyen Quy Dao et G. Heger, *New J. Chem.*, (1995 à paraître).
4. A. Neuman, A. Safsaf, H. Gillier, Y. Leroux et D. El Manouni, *Phosphorus, Sulfur & Silicon*, **70**, 273 (1992).
5. (a) Y. Leroux, A. Neuman, H. Gillier, D. El Manouni et T. Prangé, Proceedings of the XIIth International Conference on Phosphorous Chemistry (Toulouse, juil. 1992) in *Phosphorus, Sulfur & Silicon*, **77**, 270 (1993); (b) Y. Leroux, A. Neuman, H. Gillier, D. El Manouni, Z. Abkhar et T. Prange, *Supramolecular Chemistry* (1995 sous presse).
6. N. Messbahi, J. P. Silvestre, Quy Dao Nguyen, M. R. Lee, A. Neuman et H. Gillier, *Acta Cryst. allogg set. C*, (1995 à paraître).
7. W. D. S. Motherwell et W. Clegg, PLUTO, A program for drawing crystal and molecular structures. Chemical Laboratory, Cambridge, UK (1978).
8. G. M. Sheldrick, "SHELXS86," program for X-ray structure determination, University of Göttingen, Federal Republic of Germany, 1986.
9. G. M. Sheldrick, SHELX76, Program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, England, 1976.
10. G. M. Walker et D. Stuart, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **39**, 158 (1983).
11. P. Kulmberg, T. Prangé, M. Mathieu, D. Sequeval, C. Scazzocchio et B. Felenbock, *F.E.B.S. Lett.*, **280**, 11 (1991).