

30. Synthèse d'un thiophospholipide apparenté au PAF

par Bernard Garrigues

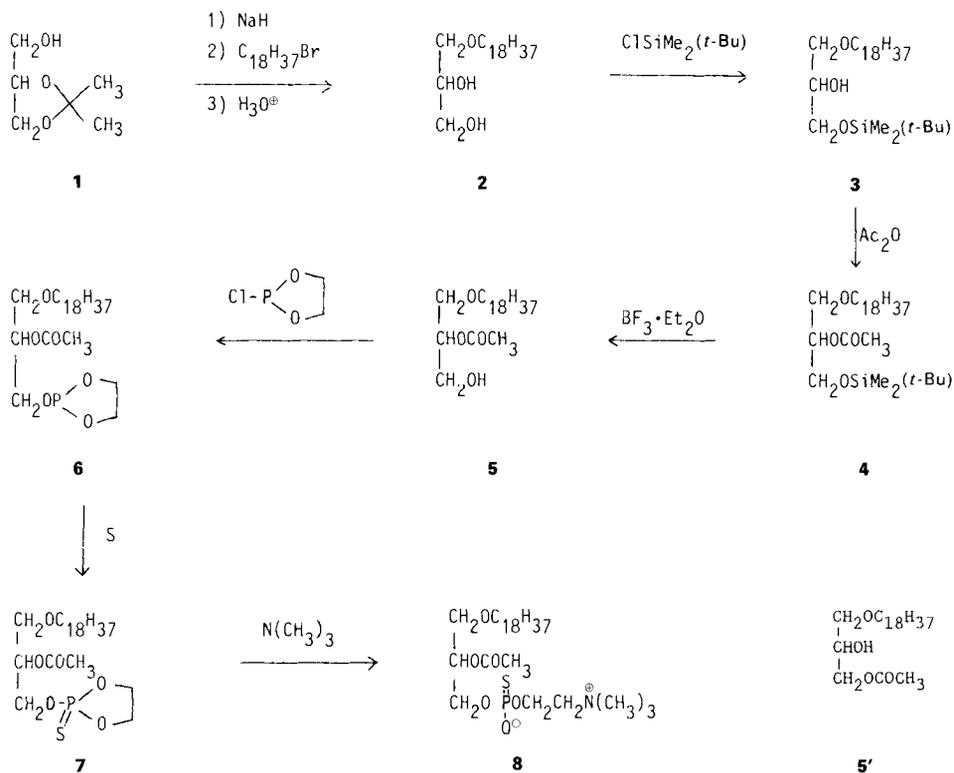
U. A. C. N. R. S n° 454, Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité de Molécules Phosphorées,
118 Route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex

(21. IX. 87)

Synthesis of a New PAF-Related Thiophospholipid

A new thiophospholipid **8**, related to platelet activating factor (PAF), has been synthesized with a seven-step procedure.

Les phospholipides sont des constituants fondamentaux des membranes et des organelles intracellulaires. Ils peuvent jouer un rôle de transmetteur et déclencher des réponses cellulaires en se fixant sur des récepteurs spécifiques de ces cellules. C'est le cas du platelet



activating factor ou PAF [1]. Le PAF est le plus puissant agent agrégant plaquettaire connu à ce jour [2], il agit à des concentrations de 10^{-10} à 10^{-12} M. Plusieurs composés structurellement apparentés au PAF ont été synthétisés [3] dans le but de trouver des antagonistes à ses effets délétères. Nous présentons dans ce travail la synthèse d'un nouveau thiophospholipide.

Le produit désiré a été obtenu en sept étapes à partir de l'alcool **1**. Le chlorure de (*tert*-butyl)diméthylsilyle conduit régiosélectivement et avec un excellent rendement du propyl alcool (**2**) [4] au composé **3** recherché. Par traitement avec l' Ac_2O , en présence de pyridine, l'alcool **3** est transformé en son dérivé acétylé **4**. Le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nous a permis de préparer l'alcool **5**, déjà décrit [5], par déprotection du composé **4**. Il est très important de laisser agiter la solution seulement 1 h à la température ambiante; dans ces conditions, seul l'isomère **5** est présent en solution (R_f 0,15 (CHCl_3); RMN- ^1H (CDCl_3): 3,8 (CH_2OH) et 5,0 (CHOAc) ppm). Si le milieu réactionnel est abandonné pendant plusieurs h, l'isomère de position **5'** se forme par transacylation interne; il a pu être isolé analytiquement pur par CCM (R_f 0,30 (CHCl_3); RMN- ^1H (CDCl_3): 4,1 (CH_2OAc et CHOH)). Le chloro-2-dioxaphospholane-1,3,2 s'est avéré un bon agent de phosphorylation pour **5**. Le phosphite **6** ainsi obtenu a été ensuite soufré (\rightarrow **7**), puis condensé avec un excès de Me_3N pour conduire au thiophospholipide recherché **8**.

Les propriétés pharmacologiques sont en cours d'évaluation.

Partie expérimentale

Généralités. Chromatographies sur colonne: gel de silice *Merck* (7734). Spectres IR: spectromètre *Perkin-Elmer* 257. Spectres de RMN- ^1H et ^{31}P : *Varian T60* et *Bruker WP 80*, respectivement; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS (réf. interne) dans le cas de ^1H , et par rapport à l' $^1\text{H}_3\text{PO}_4$ (réf. externe) dans le cas de ^{31}P ; constantes de couplage J en Hz. Les analyses élémentaires (C, H, N), effectuées par le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse, ont donné des résultats conformes aux normes habituelles ($\pm 0,3\%$).

[(*tert*-Butyl)diméthylsilyl]oxy-1-(*octadécyloxy*)-3-propanol-2 (**3**). A une soln. de 0,69 g (0,01 mol) d'imidazole dans 40 ml de THF anh. on ajoute 1,50 g (0,01 mol) de (*tert*-butyl)chlorodiméthylsilane dissous dans 40 ml de THF. On porte au reflux pendant 5 min, puis on ajoute 3,44 g (0,01 mol) de **2** dissous dans 70 ml de THF. On laisse au reflux, sous agitation, pendant 24 h. Après refroidissement, on filtre le chlorohydrate d'imidazole formé et on évapore à sec le filtrat. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, cyclohexane/ AcOEt 1:1): 3,62 g (81%) d'une huile incolore. RMN- ^1H (CDCl_3): 0,20 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0,9 (t, $J = 7$, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,1 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,3 (m, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,3–4,1 (m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$).

Acétate de [(*tert*-butyl)diméthylsilyl]oxy-1-(*octadécyloxy*)-3-propanyle-2 (**4**). On chauffe à 60° , sous Ar pendant 24 h, une soln. de 4,47 g (0,01 mol) de **3**, 2,08 g (0,02 mol) d' Ac_2O et 1,58 g (0,02 mol) de pyridine dans 30 ml de dichloro-1,2-éthane. La soln. évaporée à sec laisse une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (gel de silice, cyclohexane/ AcOEt 9:1): 4,40 g (90%) d'une huile incolore. IR (nujol): 1740 (CO). RMN- ^1H (CDCl_3): 0,2 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0,9 (t, $J = 7$, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,0 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,3 (s, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,1 (s, CH_3CO); 3,4–4,1 (m, 3 CH_2O); 5,1 (m, CH).

Acétate d'hydroxy-1-(*octadécyloxy*)-3-propanyle-2 (**5**). A une soln. de 4,89 g (0,01 mol) de **4** dans 50 ml de CHCl_3 anh., on ajoute, sous Ar, 5 g d' $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ et on laisse sous agitation pendant 1 h à temp. amb. On détruit l'excès d' $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ avec une soln. aq. de NaHCO_3 à 10% et extrait avec du CHCl_3 . Les extraits de CHCl_3 , lavés avec du H_2O , sont séchés (Na_2SO_4) et évaporés: 3,68 g (80%) d'une huile incolore. IR (nujol): 3470 (OH), 1740 (CO). RMN- ^1H (CDCl_3): 0,9 (t, $J = 7$, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,3 (m, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,1 (s, CH_3CO); 2,2 (s, OH); 3,3–4,0 (m, 3 CH_2O); 5,0 (m, CH).

Acétate de (dioxaphospholan-1,3,2-yl-1)-1-(*octadécyloxy*)-3-propanyle-2 (**6**). Une soln. de 1,26 g (0,01 mol) de chlorophosphite dans 5 ml de THF anh. est refroidie à 0° . On ajoute successivement 1,01 g (0,01 mol) d' Et_3N et 3,86 g (0,01 mol) de **5** dans 30 ml de THF. Le mélange réactionnel est laissé 2 h sous agitation à la temp. amb. L' $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ est filtré et la soln. évaporée à sec. Le produit **6** est obtenu sans autre purification, il est très peu stable.

IR (nujol): 1740 (CO). RMN-¹H (CDCl₃): 0,9 (*t*, *J* = 7, (CH₂)₁₆CH₃); 1,3 (*m*, (CH₂)₁₆C₃); 2,1 (*s*, CH₃CO); 3,3-4,4 (*m*, 5 CH₂O); 5,1 (*m*, CH). RMN-³¹P (CHCl₃): 133,6.

Acétate d'-(octadécyloxy)-1-(thioxo-1-dioxaphospholan-1,3,2-yl-1)-3-propanyle-2 (7). On chauffe à 80° une soln. de 5,08 g (0,01 mol) de **6** et 0,2 g de soufre dans 10 ml de benzène. Après refroidissement de la soln. l'excès de soufre est éliminé par filtration; le composé **7** est isolé par chromatographie sur colonne (gel de silice, toluène/CHCl₃ 1:1). 4,32 g (85%) d'une huile incolore. IR (nujol): 1740 (CO). RMN-¹H (CDCl₃): 0,9 (*t*, *J* = 7, (CH₂)₁₆CH₃); 1,3 (*m*, (CH₂)₁₆C₃); 2,1 (*s*, CH₃CO); 3,3-4,3 (*m*, 5 CH₂O); 5,1 (*m*, CH). RMN-³¹P (CHCl₃): 81.

Thiophosphate de O-[acétoxy-2-(octadécyloxy)-3-propyle] et de O-[(triméthylammonio)-2-éthyle] (8). Une soln. de 5,08 g (0,01 mol) de **7** et 5,9 g (0,1 mol) de Me₃N dans 10 ml de benzène est chauffée, en tube scellé, à 70°, pendant 5 h. La soln. évaporée à sec conduit à la formation du produit recherché qui est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, CHCl₃/MeOH/H₂O 65:15:5); 3,45 g (61%) d'un produit très hygroscopique ayant un p.f. mal défini. Le produit cristallise avec 2 molécules d'H₂O. IR (nujol): 1740 (CO). RMN-¹H (CDCl₃): 0,9 (*t*, *J* = 7, (CH₂)₁₆CH₃); 1,3 (*m*, (CH₂)₁₆CH₃); 2,1 (*s*, CH₃CO); 3,3 (*s*, (CH₃)₃N⁺); 3,3-4,4 (*m*, 4 CH₂O, CH₂N(CH₃)₃⁺); 5,1 (*m*, CH). RMN-³¹P (CHCl₃): 54,2.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. B. Vargaftig, J. Benveniste, *Trends Pharm. Sci.* **1983**, *4*, 341; C. A. Demopoulos, R. N. Pinckard, D. J. Hanahan, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 9355; J. J. Godfroid, F. Heymans, E. Michel, C. Redeuilh, E. Steine, J. Benveniste, *FEBS Lett.* **1980**, *116*, 161; M. L. Blank, F. Snyders, L. W. Byers, B. Brooks, E. E. Muirhead, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *90*, 1194; J. Benveniste, *Behring Inst. Mitt.* **1981**, *68*, 92; N. J. Cusack, *Nature (London)* **1981**, *285*, 193.
- [2] B. Vargaftig, M. Chignard, J. Benveniste, *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 263; J. Benveniste, *Nature (London)* **1974**, *249*, 581; J. Benveniste, *Monogr. Allerg.* **1979**, *14*, 138.
- [3] a) M. Tence, E. Coeffier, F. Heymans, J. Polonsky, J. J. Godfroid, J. Benveniste, *Biochimie* **1981**, *63*, 1981; b) P. Hadvary, H. R. Baumgartner, *Thrombosis. Res.* **1983**, *30*, 1981; c) J. T. O'Flaherty, W. L. Salzer, S. Cousart, C. E. Mc Call, C. Piantadosi, J. R. Surles, M. J. Hammett, R. L. Wykle, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1983**, *39*, 291; d) N. S. Chandrakumar, J. Hajdu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2949; e) M. D. Tsai, R. T. Jiang, K. Bruzik, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2478; f) B. Garrigues, G. Bertrand, J. P. Maffrand, *Synthesis* **1984**, 870.
- [4] F. Paltauf, 'Chemical Synthesis of Ether Lipids', in 'Ether Lipids', Eds. H. K. Mangold and F. Paltauf, Academic Press, 1983.
- [5] G. Hirth, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1059.