

SYNTHESE TOTALE DU PARATRIFLUOROACETAMIDO-  
PHENYL-20 LTA<sub>4</sub> (ESTER METHYLIQUE)

P. PERRIN, F. AUBERT, J.P. LELLOUCHE, J.P. BEAUCOURT\*

Service des Molécules Marquées, Centre d'Etudes Nucléaires, SACLAY, 91191 GIF-SUR-YVETTE,  
FRANCE.

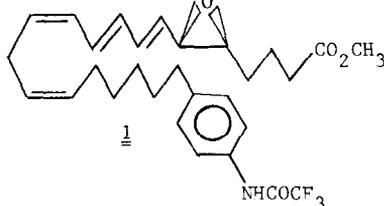
Summary : The synthesis of 20-paratrifluoroacetamidophenyl derivat of LTA<sub>4</sub> is described. The ω-amino peptide analogs of LTE<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub> would be useful in the development of a new RIA or EIA of these compounds

Les recherches menées actuellement en pharmacologie et physiologie des leucotriènes nécessitent le développement de radio-ou enzymo-immuno dosages sensibles et spécifiques pour cette nouvelle classe de lipides biologiquement actifs. Quelques travaux récents décrivent l'obtention d'antisérums dirigés contre le LTC<sub>4</sub><sup>(1)</sup> qui ne permettent pas son dosage en présence de ses métabolites (LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, 11-E LTC<sub>4</sub>) sans purification préalable. <sup>(1b)</sup> Les réactions impliquées ne sont pas spécifiques et empêchent la quantification du dosage. Pour coupler le LTC<sub>4</sub> à une protéine, les différents travaux décrits utilisent les groupes fonctionnels naturellement présents sur la partie C1-C6 du LTC<sub>4</sub>, qui contient les sites biologiquement actifs du leucotriène.

Pour réaliser un couplage à une protéine en vue d'un dosage immunologique avec une bonne spécificité, nous avons cherché une modification des leucotriènes naturels répondant à deux critères :

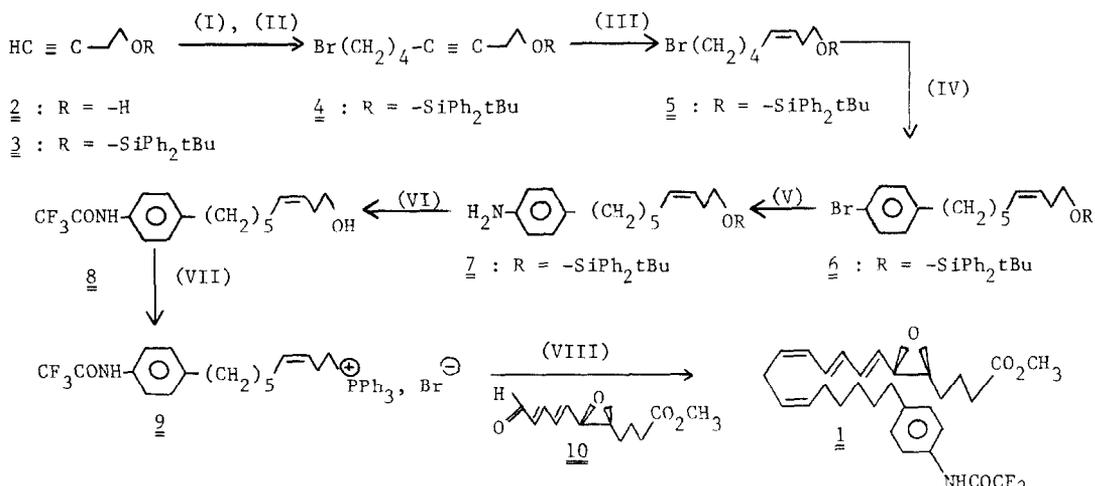
- le site de modification doit être le plus éloigné possible du site biologiquement actif du leucotriène.
- la fonction introduite ne doit pas être présente dans la molécule.

A cet effet, nous avons introduit un groupement anilino en position 20 et obtenu selon le schéma réactionnel, (page suivante le paratrifluoroacétamido phényl-20 oxido-5S, 6S Eicosatétraène-7E, 9E, 11Z, 14Z oate de méthyle-1 1).



Le butyne-3 ol-1 2 protégé par terbutyldiphénylesilylation<sup>(2)</sup> (DMF, Im, ClSi<sub>t</sub>BuPh<sub>2</sub> ; 20°C, 97%) est lithié dans le THF anhydre à -20°C, puis alcoylé par le dibromo-1,4 butane en excès par rapport à 3 (THF à 10% HMPT, -20°C ; 18H ; 87%). Le bromo-8 alcynol protégé 4 est semi-réduit dans le THF à 20°C de façon quantitative (Ba(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> à 10% Pd empoisonné au Pb(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> FLUKA n° 62145). L'organomagnésien formé sur 5 dans le THF anhydre à 60°C réagit sur le bromure de parabromo benzyle en présence de tétrachlorodilithium cuivre

SCHEMA REACTIONNEL



(I) : tBuPh<sub>2</sub>SiCl, Im, DMF ; (II) : nBuLi, THF, -20°C, Br(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Br ; (III) : H<sub>2</sub>/Pd(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> à 10% Pd ; (IV) : Mg, Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, bromure de parabromo benzyle ; (V) : Mg, N<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ; (VI) : (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, nBuN<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ; (VII) : TsCl/Py, LiBr/CH<sub>3</sub>CN, PPh<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN ; (VIII) : nBuLi, -80°C, THF, 10.

(THF ; 1 équivalent de 5/1 équivalent de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> ; -15°C ; 18H) pour donner le produit de couplage 6 avec 50% de rendement après purification sur colonne de gel de silice "H" MERCK dans l'hexane à 1% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

L'amination électrophile du magnésien formé sur 6 (conditions identiques à celles de 5) par l'azidométhyltriméthylsilane<sup>(3)</sup> dans le THF anhydre à 20°C conduit avec 56% de rendement à l'aminoalcool protégé 7. 7 trifluoroacétylé (0°C ; (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ; Py-Et<sub>3</sub>N ; 1H ; 95%) est désilylé quantitativement par le fluorure de tétra n-butylammonium dans le THF à 20°C en 10 mn. L'ène alcool 8 est alors tosylé dans les conditions usuelles (TsCl-Py anhydre, 0°C ; 4H, 95%). L'action successive de LiBr anhydre (CH<sub>3</sub>CN, 90°C, 1H, 87%) puis de la triphénylphosphine dans l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN anhydre, 90°C, 17H, 72%) conduit à l'acétamido sel de phosphonium 9<sup>(4)</sup> (63% de rendement à partir de 8).

L'ylure formé sur 9 dans le THF anhydre (-80°C, 1 équivalent de 9, 2 équivalents de nBuLi) est additionné goutte à goutte à une solution dans le THF d'un équivalent de l'époxydiène 10<sup>(5)</sup>. La réaction dure 1H à 0°C puis après traitement usuel, 1 brut est purifié sur colonne de gel de silice dans le mélange Hex-AcOEt-Et<sub>3</sub>N 70-30-02<sup>(6)</sup>.

Une ultime purification en CLHP préparative (colonne de silice PROLABO WS5 ; Hex-AcOEt-Et<sub>3</sub>N ; 91-09-01) permet d'isoler l'ester méthylique du LTA<sub>4</sub> modifié en 20 1 avec un rendement de 38 % <sup>(7)</sup>. L'ylure formé sur 9 présente une réactivité intéressante, car, nous n'avons jamais isolé l'analogue de 1 de géométrie E pour la double liaison 11-12. Ce dernier point fait l'objet d'une investigation systématique au laboratoire <sup>(8)</sup>.

Le schéma réactionnel utilisé nous a fourni dans de bonnes conditions l'analogue 1 de l'ester méthylique du LTA<sub>4</sub>. La transformation en leucotriènes dérivés LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> et les essais de dosage immunologique sont en cours de réalisation. La méthode utilisée est générale et applicable en particulier au LTB<sub>4</sub>.

### Références

- (1) a) R.N. YOUNG, M. KAKUSHIMA et J. ROKACH,  
Prostaglandins, 1982, 213, n°4, 603
- b) M.A. WYNALDA, J.R. BRASHLER, M.K. BACH, D.R. MORTON et F.A. FITZPATRICK,  
Anal. Chem., 1984, 56, 1862.
- (2) S. HANESSIAN et P. LAVALLEE,  
Can. J. Chem. 1975, 53, 2975
- (3) K. NISHIYAMA et N. TANAKA,  
J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1983, 1322.

Cette réaction nécessite un azidométhyltriméthylsilane de haute pureté. La publication originale décrit sa purification par distillation sous vide partiel, mais ceci ne suffit pas à éliminer les 2 à 5% de DMF présents dans l'azide. Ce problème est réglé en lavant à l'eau une solution étherée de l'azide puis en distillant de manière usuelle.

- (4) Ce sel de phosphonium très hygroscopique a été purifié par chromatographie sur colonne de silice <sup>H</sup>MERCK éluée par le solvant CHCl<sub>3</sub>-iPROH 85-15. La RMN-<sup>1</sup>H confirme la géométrie Z de la double liaison 3-4 ( $J_{H_3-H_4} = 11$  Hz).
- (5) J. ROKACH, R. ZAMBONI, C.K. LAU et Y. GUIDON  
Tetrahedron Letters, 1981, 22, 2759.
- (6) Cette purification sur colonne ouverte permet d'éliminer le Ph<sub>3</sub>PO qui décompose très rapidement le LTA<sub>4</sub> modifié 1 même conservé à -20°C et en solution sous argon.

(7) 1 Analyses :

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; δ en p.p.m. ; référence TMS) ; 1,35 [4H(CH<sub>2</sub>)] ; 1,8 [2H(CH<sub>2</sub>)] ; 2,05 [2H(H-16)] ; 2,4 [t, 2H(H-20)] ; 2,55 [t, 2H(H-2)] ; 2,9 [m, 1H(H-5) + 2H(H-13)] ; 3,15 [ddd ; 1H(H-6) ; J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub></sub> = 7,5 Hz ; J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub></sub> = 2 Hz] ; 3,6 [s ; 3H(OCH<sub>3</sub>)] ; 5,3-5,55 [m, 1H(H-7) + 1H(H-12) + 1H(H-14) + 1H(H-15)] ; 6,0 [t, 1H(H-11) ; J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>10</sub></sub> = J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>12</sub></sub> = 11 Hz] ; 6,20 [ddd ; 1H(H-9) ; J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>8</sub></sub> = 11 Hz ; J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>10</sub></sub> = 15 Hz] ; 6,42 [ddd ; 1H(H-8) ; J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>9</sub></sub> = 11 Hz ; J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub></sub> = 15 Hz] ; 6,55 [ddd ; 1H(H-10) ; J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>11</sub></sub> = 11 Hz ; J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>9</sub></sub> = 15 Hz] ; 7,15 [d ; 2H m-Ar ; J<sub>H<sub>m</sub>-H<sub>o</sub></sub> = 7,5 Hz] ; 7,45 [d ; 2H o-Ar ; J<sub>H<sub>o</sub>-H<sub>m</sub></sub> = 7,5 Hz] ; 8,1 [s, 1H(-NHCOCF<sub>3</sub>)] .

UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : λ<sub>max<sub>1</sub></sub> = 270,5 mμ (41064) ; λ<sub>max<sub>2</sub></sub> = 282 mμ (49048) ; λ<sub>max<sub>3</sub></sub> = 293 mμ (33650)

$\left[ \alpha \right]_D^{22} = -13,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> ; 0,01 M)

SM : m/e = 519 (M<sup>+</sup>).

(8) Ces résultats seront publiés ultérieurement dès l'achèvement des travaux en cours.

(Received in France 12 July 1986)