

This article was downloaded by:

On: 30 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>

Synthese De LaD,1-(Acetoxy-3 Octadecylthio-1) Propyl-2

Phosphorylcholine: Un Isomere Geometrique Du Thia-Paf

Bernard Garrigues^a; Guy Bertrand^b; Jean-Pierre Maffrand^c

^a U.A. 454 Université Paul Sabatier, Toulouse Cédex, France ^b U.A. 477 Université Paul Sabatier, Toulouse Cédex, France ^c Sanofi Recherche, ligne Hémodiologie, Toulouse Cédex, France

To cite this Article Garrigues, Bernard , Bertrand, Guy and Maffrand, Jean-Pierre(1986) 'Synthese De LaD,1-(Acetoxy-3 Octadecylthio-1) Propyl-2 Phosphorylcholine: Un Isomere Geometrique Du Thia-Paf', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 26: 1, 53 — 56

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648608084569

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648608084569>

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.

SYNTHESE DE LA *d*,1-(ACETOXY-3 OCTADECYLTHIO-1) PROPYL-2 PHOSPHORYLCHOLINE: UN ISOMERE GEOMETRIQUE DU THIA-PAF

BERNARD GARRIGUES*

U.A. 454 Université Paul Sabatier, 31062 Toulouse Cédex, France

GUY BERTRAND

U.A. 477 Université Paul Sabatier, 31062 Toulouse Cédex, France

JEAN-PIERRE MAFFRAND

*Sanofi Recherche, ligne Hémodiologie, 195 Route d'Espagne, 31024 Toulouse
Cédex, France*

d,1-(3-acetoxy-1 octadecylthio)-2 propylphosphorylcholine **1c** was synthesized using a selective cleavage of the ester of the secondary alcohol of the corresponding diacetylated derivative. This method could be used with advantage in the synthesis of other phospholipids as it avoids an isomerization by internal transacylation.

Nous avons synthétisé la *d*,1-(acétoxy-3-octadecylthio-1) propyl-2 phosphorylcholine **1c** en utilisant une méthode de clivage sélective, de la fonction ester en position-2, qui pourrait être utilisée avec profit dans la synthèse d'autres phospholipides puisqu'elle permet d'éviter la trans-acylation interne.

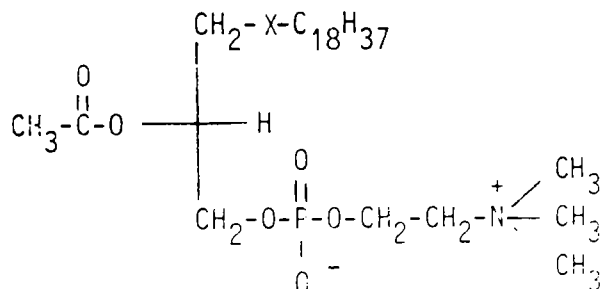
Les phospholipides sont des constituants fondamentaux des membranes et des organelles intracellulaires. Cependant leur importance biologique ne se limite pas à leur participation membranaire. Ils peuvent jouer eux-mêmes le rôle de transmetteur et déclencher des réponses cellulaires en se fixant sur des récepteurs spécifiques de ces cellules. C'est le cas du Platelet Activating Factor ou PAF¹(**1a**).

Le PAF est un puissant médiateur endogène de l'anaphylaxie et de l'inflammation. Cette molécule pourrait être impliquée dans certains processus physiologiques et pathologiques: c'est le plus puissant agent agrégant plaquettaire connu à ce jour.²

Plusieurs composés structuralement apparentés au PAF ont été synthétisés³ dans le but de trouver des antagonistes à ses effets délétères. Nous avons récemment reporté la préparation du thia-PAF **1b**.⁴ Nous présentons dans ce mémoire la synthèse d'un isomère géométrique **1c**.

L'étape clé réside dans la préparation de l'acétate d'(hydroxy-2 octadecylthio-3) propyle-1 (**4**). En effet, l'action d'un seul équivalent d'anhydride acétique, sur **2**,

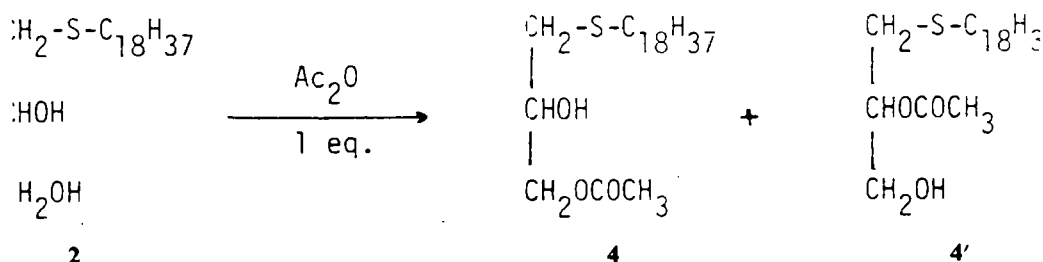
*Author to whom all correspondence should be addressed.



1a X=O

1b X=S

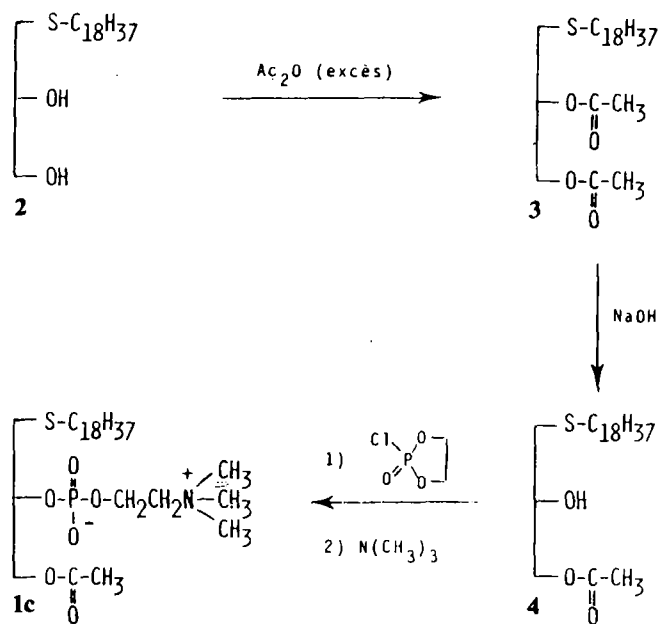
conduit au mélange des dérivés **4** et **4'** dans un rapport 85/15. Toutes nos tentatives de séparation de ces deux isomères géométriques se sont soldées par des échecs.



Récemment, Hirth et Barner⁵ ont publié une réaction de transacylation interne, catalysée par la triéthylamine, dans le cas de composés isologues où la fonction thioéther est remplacée par une fonction éther. Cependant, quel que soit le milieu considéré, acide ou basique, il ne nous a pas été possible de transformer totalement le dérivé **4'** en son isomère souhaité **4**.

Par contre, ce dérivé **4** a pu être obtenu à l'état pur en deux étapes à partir de l'octadécylthio-1 propanediol-2, 3 (**2**)⁴ (Schéma 1). L'action d'un excès d'anhydride acétique, en présence de triéthylamine, permet l'obtention du dérivé diacétylé **3** qui, de façon surprenante, conduit par addition d'un seul équivalent de soude à l'hydroxy-ester **4** recherché. Dans la mesure où il n'est pas possible d'isomériser totalement le composé **4'** en **4**, on peut conclure qu'on a un exemple de réaction de saponification sélective.

Le chloro-2 oxo-2 dioxo-1,3 phospholane⁶ s'est avéré meilleur agent de phosphorylation que le dichlorure de l'acide β -bromoéthyl phosphorique.⁷ Le phosphate, ainsi obtenu, a été condensé, sans aucune purification, avec un excès de triméthylamine pour conduire au phospholipide recherché **1c**.



SCHEMA 1

Le rendement global de la synthèse, à partir du mercapto-1 propanediol-2,3 commercial est de 49%.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires, effectuées par le service de microanalyse de la Société Sanofi Recherche à Toulouse ont donné des résultats conformes aux normes habituelles ($\pm 0.3\%$); ils ne sont pas publiés et seuls sont indiqués les symboles des éléments dosés.

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc Kofler. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques de silice Merck 7734.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257.

Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés, respectivement, sur des appareils Hitachi-Perkin-Elmer R24A, Bruker WP80 et Perkin-Elmer R32. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, dans le cas du ^1H et du ^{13}C et par rapport à l'acide phosphorique pris comme référence externe, dans le cas du ^{31}P . Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les abréviations utilisées sont les suivantes: *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *m* (multiplet).

Composé 3. On chauffe à 70°C pendant 3 jours une solution de 18 g (0.05 mole) de diol 2, 25.5 g (0.25 mole) d'anhydride acétique, 19.7 g (0.25 mole) de pyridine dans 700 cm^3 de dichloro-1,2 éthane. Après hydrolyse avec 200 cm^3 d'eau et décantation lente, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 7/3, $r_f = 0.73$). On obtient 20 g (Rdt = 90%) d'une huile incolore.

$\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{S}$: (C, H); IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$: 1750 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) 0.9 (*t*, $J = 7\text{ Hz}$, CH_2-CH_3) 1.3 (*s*, 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}$) 2.1 (*s*, 6 H, $\text{CO}-\text{CH}_3$) 2.8 (*m*, 4 H, $\text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2$) 4.2 (*m*, 2 H, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{O}-\text{CH}_2$) 5 (*m*, 1 H, $\text{O}-\text{CH}$) RMN ^{13}C (CDCl_3) 14.03 (CH_2-CH_3) 20.55 ($\text{CO}-\text{CH}_3$) 20.89 ($\text{CO}-\text{CH}_3$) 22.65 (CH_3-CH_2) 63.92 ($\text{O}-\text{CH}_2$) 70.83 ($\text{O}-\text{CH}$) 170.35 ($\text{CO}-\text{CH}_3$) 170.66 ($\text{CO}-\text{CH}_3$).

Composé 4. A 4.44 g (1/100 de mole) du composé 3, on ajoute une solution aqueuse contenant 0.4 g de soude (1/100 de mole) dans 10 cm³ d'eau. Le milieu réactionnel est laissé 30 minutes sous agitation. On extrait avec 10 cm³ d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. L'huile incolore ainsi obtenue présente une pureté analytique convenable.

Rdt = 78%, rf = 0.42 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) P.F. < 30°C. C₂₃H₄₆O₃S (C, J); IR (KBr) $\nu_{C=O}$ = 1740 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) 0.9 (t, J = 7 Hz, CH₂-CH₃) 1.3 (s, 32 H (CH₂)₁₆) 2.1 (s, 3 H, COCH₃) 2.6 (m, 4 H, H₂C-S-CH₂) 3.1 (s, 1 H, OH) 4.0 (m, 3 H, H-C-O et H₂C-O); RMN ¹³C (CDCl₃) 14.08 (CH₂-CH₃) 20.81 (COCH₃) 21.14 (CH₃-CH₂) 67.17 (O-CH₂) 68.19 (OCH) 171.21 (C=O).

Composé 1c. On agite pendant 24 heures à la température ambiante, sous atmosphère d'argon, une solution de 1.45 g (0.0036 mole) de dérivé 4, 0.56 g (0.004 mole) de chloro-2-oxo-2 dioxo-1,3 phospholane et 0.4 g (0.004 mole) de triéthylamine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre.

Le chlorhydrate de triéthylamine formé est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le produit contenu dans le résidu est très sensible à l'hydrolyse et sa conservation, même à froid, est délicate. On le dissout donc, immédiatement dans 50 cm³ d'acétonitrile anhydre contenant un large excès de triméthylamine. Le mélange réactionnel est abandonné sous bonne agitation et sous atmosphère inerte, pendant 48 heures. Le phospholipide 1c précipite dans le milieu réactionnel. Après filtration, on achève sa purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme-méthanol-eau 65/15/5; rf = 0.05). On obtient un produit très hygroscopique ayant un point de fusion mal défini. Le produit cristallise avec 2 molécules d'eau.

C₂₈H₅₈NO₆PS. 2H₂O (C, H, N, P) Rdt 60%; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ = 1740 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) 0.9 (t, J = 7 Hz, CH₃-CH₂) 1.3 (s, 32 H, (CH₂)₁₆) 2.0 (s, 3 H, CH₃-CO) 2.5 (m, 4 H, CH₂-S-CH₂) 3.3 (s, 9 H, CH₃-N) 4.8-3.5 (m, 7 H, CH₂O, CHO, CH₂CH₂N); RMN ¹³C (CDCl₃) 13.97 (CH₂-CH₃) 20.99 (CO-CH₃) 22.59 (CH₃-CH₂) 54.39 (N(CH₃)₃) 59.36 (N-CH₂) 65.31 (P-O-CH₂) 66.23 (CH-CH₂-O) 72.72 (CHO-P) 170.91 (C=O); RMN ³¹P: -1.

BIBLIOGRAPHIE

1. B. B. Vargaftig et J. Benveniste, *Trends in Pharm. Sci.*, **4**, 341 (1983). C. A. Demopoulos, R. N. Pinckard et D. J. Hanahan, *J. Biol. Chem.*, **254**, 9355 (1979); J. J. Godfroid, F. Heymans, E. Michel, C. Redeuilh, E. Steine et J. Benveniste, *Febs. Lett.*, **116**, 161 (1980); M. L. Blank, F. Snyders, L. W. Byers, B. Brooks et E. E. Muirhead, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 1194 (1979); J. Benveniste, *Behring Inst. Mitt.*, **68**, 92 (1981); D. M. Humphrey, L. M. McManus, K. Satduchi, D. Hanahan et R. N. Pinckard, *Lab. Invest.*, **46**, 422 (1982); N. J. Cusack, *Nature*, **285**, 193 (1981).
2. B. Vargaftig, M. Chignard et J. Benveniste, *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 263 (1981). J. Benveniste, *Nature*, **249**, 581 (1974); J. Benveniste, *Monogr. Allergy*, **14**, 138 (1979); G. Camussi, J. M. Mencia-Huerta et J. Benveniste, *Immunol.*, **33**, 523 (1977).
3. M. Tence, E. Coeffier, F. Heymans, J. Polonsky, J. J. Godfroid et J. Benveniste, *Biochimie*, **63**, 1981 (1981); P. Hadvary et H. R. Baumgartner, *Brombosis Res.*, **30**, 1981 (1983); J. T. O'Flaerty, W. L. Salzer, S. Cousart, C. E. McCall, C. Piantadosi, J. R. Surles, M. J. Hammett et R. L. Wykle, *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **39**, 291 (1983); N. S. Chandrakumar et J. Hajdu, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2949 (1981); B. Garrigues, G. Bertrand et J. P. Maffrand, *Synthesis*, **10**, 870 (1984); H. Betzing, F. Wirtz-Peitz et G. Prop, *Eur. Patent Application*, N° 43472 (1981); G. Bertrand, B. Garrigues et J. P. Maffrand, *Brevet Français*, N° 2541283 (1984); G. Bertrand, B. Garrigues et J. P. Maffrand, *Brevet Français*, N° 2548669 (1985).
4. B. Garrigues, G. Bertrand, D. Frehel et J. P. Maffrand, *Phosphorus Sulfur*, **21**, 171 (1984).
5. G. Hirth et R. Barner, *Helv. Chim. Acta.*, **65**, 1059 (1984).
6. N. T. Thuong et P. Chabrier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 667 (1974).
7. H. K. Mangold, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **18**, 493 (1979).