

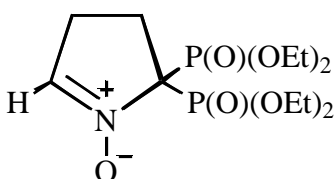
**NOUVELLE NITRONE PHOSPHORYLEE
COMME PIEGE A RADICAUX LIBRES:
LE (N-OXYDE- Δ 1-PYRROLIN-5-YLIDENE)
BISPHOSPHONATE DIETHYLIQUE**

Gilles OLIVE, Anne MERCIER, François LE MOIGNE et Paul TORDO

Laboratoire S.R.E.P., URA CNRS 1412, Université de Provence,
Service 521, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20
Tel: 91.28.85.62 - Fax: 91.98.85.12

Le piégeage de radicaux ou 'spin trapping' est une méthode permettant de détecter les espèces radicalaires à courte durée de vie, particulièrement les radicaux centrés sur l'oxygène, hydroxyle ($\cdot\text{OH}$) et superoxyde/perhydroxyle ($\text{O}_2^{\cdot-}/\text{HOO}\cdot$), susceptibles d'être impliqués dans de nombreux processus pathologiques.

Dans le cadre de l'investigation des propriétés de piégeage de nouvelles nitrones phosphorylées, nous avons synthétisé et caractérisé le (N-oxyde- 1-pyrrolin-5-ylidène) bisphosphonate diéthylique **1**.



1

Le piégeage par **1** des radicaux hydroxyle et superoxyde a conduit à l'observation d'adduits persistants, en milieu aqueux ou organique. Les performances de **1** sont comparées à celles de nitrones de références, DMPO et DEPMPO (récemment décrite au laboratoire).

**NOUVELLE NITRONE PHOSPHORYLEE
COMME PIEGE A RADICAUX LIBRES:
LE (N-OXYDE- Δ 1-PYRROLIN-5-YLIDENE)
BISPHOSPHONATE DIETHYLIQUE**

Gilles OLIVE, Anne MERCIER, François LE MOIGNE et Paul TORDO

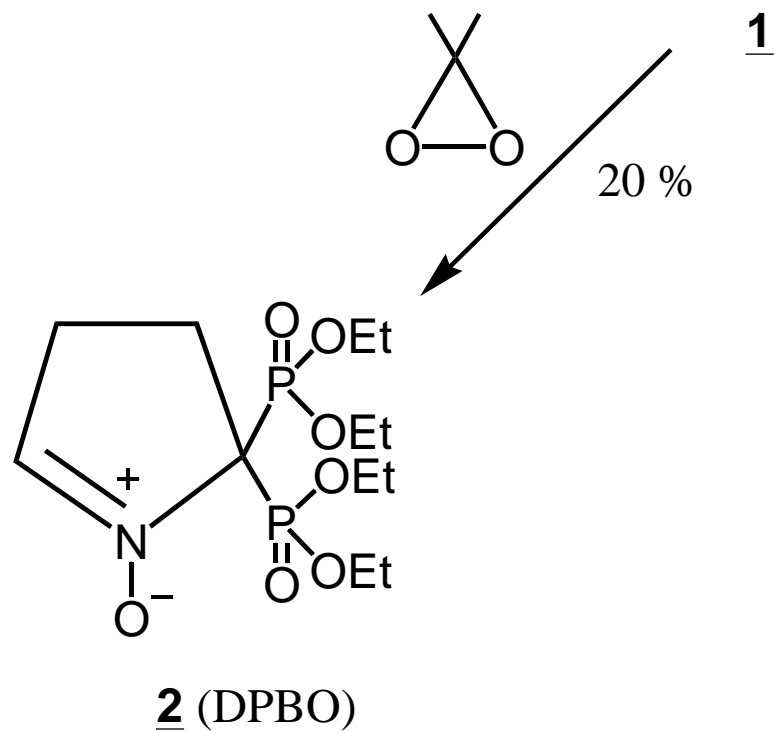
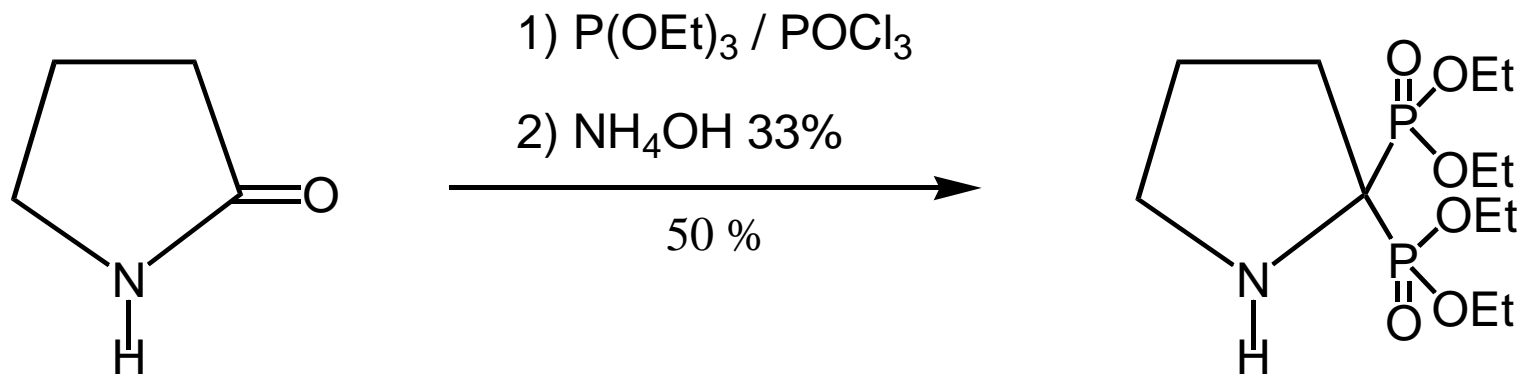
Laboratoire S.R.E.P., URA CNRS 1412, Université de Provence,
Service 521, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20
Tel: 91.28.85.62 - Fax: 91.98.85.12

Le piégeage de radicaux ou 'spin trapping' est une méthode permettant de détecter les espèces radicalaires à courte durée de vie, particulièrement les radicaux centrés sur l'oxygène, hydroxyle ($\cdot\text{OH}$) et superoxyde/perhydroxyle ($\text{O}_2\text{-}\cdot/\text{HOO}\cdot$), susceptibles d'être impliqués dans de nombreux processus pathologiques.

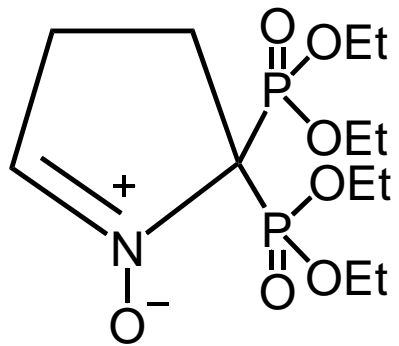
Dans le cadre de l'investigation des propriétés de piégeage de nouvelles nitrones phosphorylées, nous avons synthétisé et caractérisé le (N-oxyde-1-pyrrolin-5-ylidène) bisphosphonate diéthylique **2** (DPBO).

Nous avons effectué le piégeage, en phase aqueuse ou organique, de radicaux alkyle ainsi que de radicaux centrés sur un atome d'oxygène ou de soufre. Les adduits ainsi obtenus présentent généralement une bonne persistance et leurs caractéristiques RPE permettent de les identifier clairement. Le temps de demi-vie de l'adduit DPBO-OO(H) dans la pyridine est voisin de celui de l'adduit DMPO-OO(H) (Voir tableau)

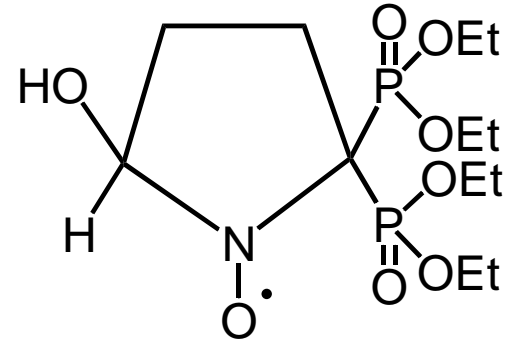
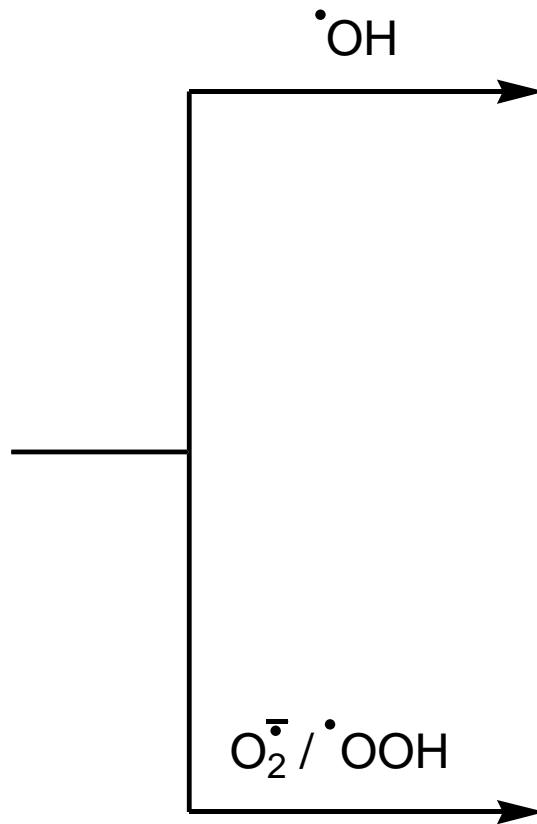
Synthèse



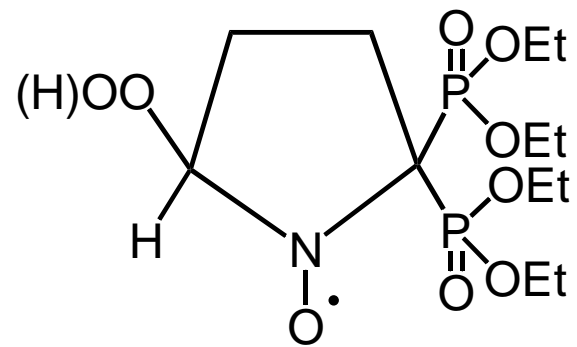
Piégeage



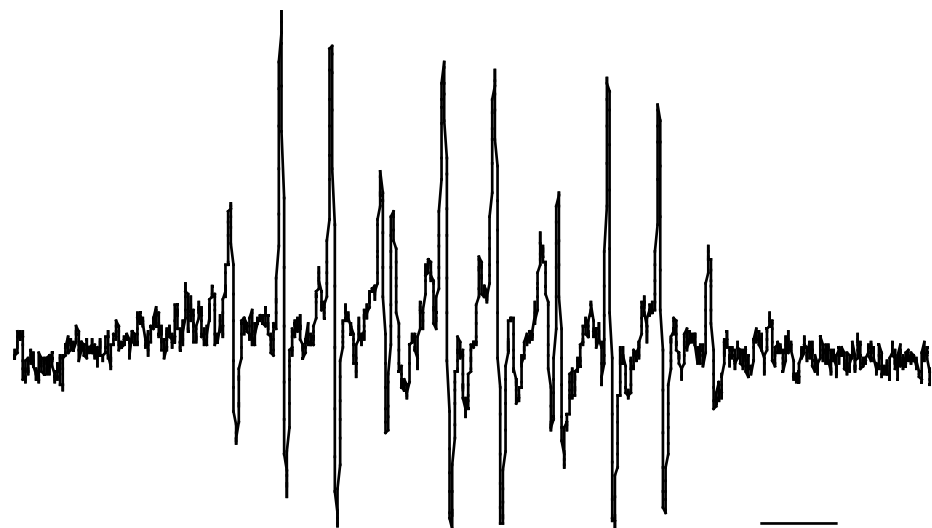
2



3

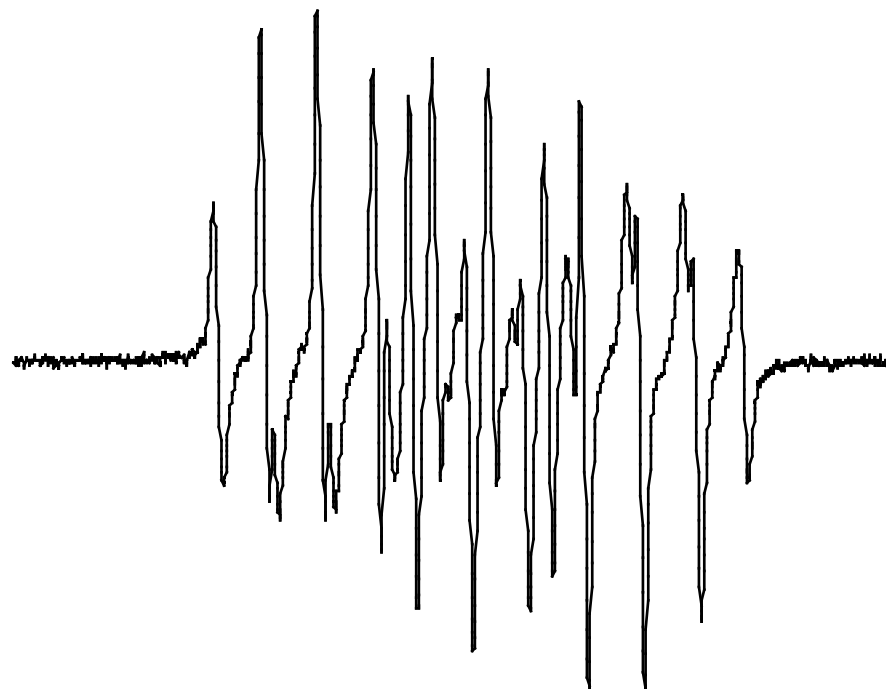


4



20 G

DPBO-OH 3



DPBO-OO(H) 4

Temps de demi-vie dans la pyridine

| Adduit | $t_{1/2}$ (s) |
|--------------|---------------|
| DPBO-OO(H) | 580 |
| DMPO-OO(H) | 510 |
| DEPMPO-OO(H) | 2760 |

Système : lumiflavine (0.1 mM) / DTPA (4 mM)
/ nitrone (0.1 M) / pyridine

Piégeage en milieu organique

| Nitronne | Radical | Solvant | Système | AP1 (G) | AP2 (G) | AH (G) | AN (G) |
|----------|------------------------------|---------|--------------------|---------|---------|--------|--------|
| DMPO | $O_2^{\bullet-}/\bullet OOH$ | DMF | CdS/h | / | / | 9.9 | 12.8 |
| DEPMPO | $O_2^{\bullet-}/\bullet OOH$ | DMF | Riboflavine/DTPA/h | 49.0 | / | 10.4 | 12.3 |
| | | | | 38.5 | / | 9.2 | 12.6 |
| DPBO | $O_2^{\bullet-}/\bullet OOH$ | DMF | Riboflavine/DTPA/h | 43.7 | 36.3 | 9.5 | 12.2 |

Piégeage en tampon phosphate (0.1 M)

| Nitrone | Radical | pH | Système [‡] | AP1 (G) | AP2 (G) | AH (G) | AN (G) |
|-------------|------------------------|-----|--|---------|---------|--------|--------|
| DMPO* | •OH | 6.5 | CPZ/h | / | / | 15.0 | 15.0 |
| DEPMPO | •OH | 7.0 | H ₂ O ₂ /FeSO ₄ | 47.3 | / | 13.2 | 14.1 |
| DPBO | •OH | 5.8 | H ₂ O ₂ /FeSO ₄ | 44.3 | 43.1 | 13.2 | 13.5 |
| DMPO* | O ₂ -•/•OOH | 7.0 | Mitomycin C/h | / | / | 11.3 | 14.1 |
| DEPMPO † | O ₂ -•/•OOH | 7.2 | HX/XOD/DTPA | 52.5 | / | 11.9 | 13.2 |
| | | | | 48.5 | / | 10.3 | 13.4 |
| DPBO | O ₂ -•/•OOH | 4.2 | H ₂ O ₂ 30%/h | 41.7 | 39.4 | 10.0 | 12.8 |
| | | | | 48.2 | 39.0 | 11.6 | 12.9 |
| DPBO | O ₂ -•/•OOH | 6.0 | HX/XOD/DTPA | 41.9 | 39.0 | 10.0 | 12.8 |
| | | | | 48.4 | 38.7 | 12.0 | 12.7 |
| DMPO* | •SG | 7.0 | HX/XOD/GSH | / | / | 16.2 | 15.3 |
| DEPMPO | •SG | 7.4 | GS-NO/h | 45.8 | / | 14.9 | 14.1 |
| DPBO | •SG | 5.8 | GSSG/h | 43.1 | 41.3 | 17.2 | 13.6 |
| | | | | 44.6 | 40.7 | 17.1 | 13.7 |

* d'après la littérature † Frejaville et coll., *J. Med. Chem.*, **1995**, Vol. 38, N° 2, 258-265

‡ CPZ : chlorpromazine HX : hypoxanthine XOD : xanthine oxydase GSH : glutathion