

TRANSPORT DES CATIONS A TRAVERS DES MEMBRANES LIPIDIQUES
 BIMOLECULAIRES PAR DES NOUVEAUX MACROCYCLES DI ET TETRAESTERS
 POLYETHERES HYDROPHOBES

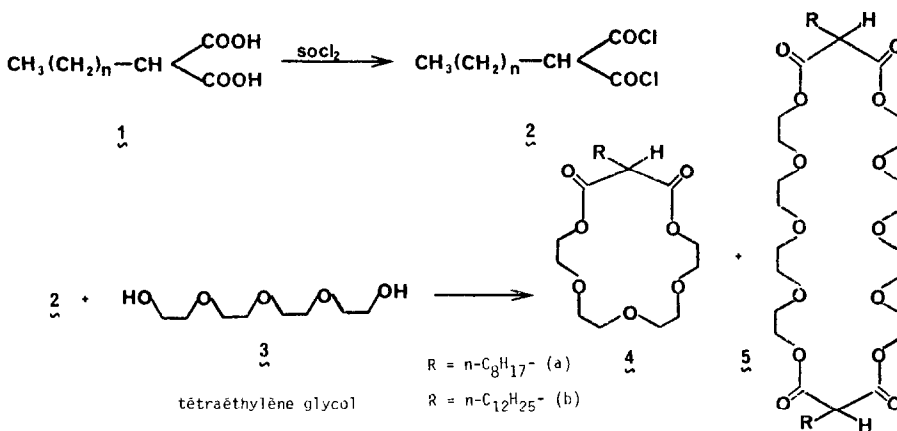
P.GENESTE, A.GUIDA et C.REMINIAC, *Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée*
 E.N.S.C.M. - 8 Rue Ecole Normale - 34075 MONTPELLIER France
 G.AMBLARD et C.GAVACH, *Groupe de Recherche Physico-chimie des Interfaces*
 C.N.R.S. route de Mende - 34060 MONTPELLIER France

SUMMARY : *New hydrophobic polyether tetraesters substituted with carbon chains at C₈ and C₁₂ have the ability to transport selectively, but not very efficiently, the K⁺ and NH₄⁺ ions.*

Les polyéthers macrocycliques, en particulier ceux dérivés des éthers-couronnes {18-6}, ont été très étudiés ces dernières années¹. Certains ont des propriétés analogues à celles des antibiotiques naturels, appelés ionophores², qui complexent sélectivement les cations alcalins et les transportent soit à travers des membranes naturelles, soit à travers des bicouches de lipides synthétiques.

L'utilisation de tels polyéthers dans des membranes pouvant être mises en contact avec des volumes importants de solutions aqueuses nécessite des corps suffisamment hydrophobes pour que la membrane ne soit pas rapidement "vidée" de son complexant. C'est dans ce but que nous avons synthétisé des macrocycles comportant de longues chaînes hydrocarbonées dont peu d'exemples existent dans la littérature³.

A partir du malonate d'éthyle, par action successive d'éthylate de sodium et de bromure de n-alkyle⁴, on obtient les esters maloniques monosubstitués correspondants qui, par hydrolyse basique (KOH/H₂O) donnent les diacides 1. La cyclisation en milieu benzénique⁵ du chlorure d'acide 2 et du tétraéthylène glycol 3 conduit au mélange de monomère 4 et de dimère 5.



Les rendements après chromatographie sur gel de silice sont respectivement, pour a (R = n C₈H₁₇) 28% de 4 et 5% de 5 et pour b (R = n C₁₂H₂₅) 7% de 4 et 1% de 5. La caractérisation de ces esters cycliques a été effectuée par RMN du proton, spectrométrie de masse et analyse centésimale. 4a, C₁₉H₃₄O₇, est un liquide incolore ; les autres composés sont des solides :

4b, $C_{25}H_{42}O_7$, $F = 43-45^\circ C$; 5a, $C_{38}H_{68}O_{14}$, $F = 48-50^\circ C$ et 5b, $C_{46}H_{84}O_{14}$, $F = 60-61^\circ C$. Les IR présentent une $\nu_{C=O}$ à $1720-1725cm^{-1}$ avec un épaulement à $1740-1745cm^{-1}$. En RMN du 1H ($CDCl_3$, Me_4Si) les signaux se situent à : 0.87 δ et 1.28 δ (protons de la chaîne 3.43 δ (t correspondant à CO-CHR-CO) 3.67 δ (m O-CH₂-CH₂-O), 4.30 δ (m COOCH₂). Les dimères ne diffèrent des monomères que par de très légères variations dans l'allure des multiplets et sont caractérisés grâce à la spectrométrie de masse. Les dimères obtenus 5 sont des tétraesters dont le cycle à 32 chaînons comporte 10 oxygènes. On peut donc ainsi accéder en une seule étape, à partir de produits aisés à obtenir, à des macrocycles lactoniques voisins de la nonactine (tétraester cyclique à 32 chaînons avec 8 oxygènes).

Des essais ont été entrepris pour analyser l'influence de ces produits sur la perméabilité des membranes lipidiques. Celles-ci sont composées de 20mg d'un mélange commercial de dipalmitoyl et dioléolyl phosphatidylcholines (SUPELCO) et de cholestérol (20mg) dans 1 ml de décane. Leur bimolécularité est vérifiée par la méthode coulométrique qui permet de mesurer la capacité de la membrane (3 à 5 nF/cm²).

Les essais sont effectués selon deux méthodes :

- Les composés sont dissous dans le décane et incorporés ainsi à la membrane⁷.

Dans ces conditions, sous une tension de 5mV en présence de solutions ioniques 1M, les dimères 5 ($5.10^{-4}M$) conduisent à un abaissement de résistance de la membrane. Cet effet est sensible dans le cas des ions K^+ et NH_4^+ mais nul dans le cas des ions Ca^{++} et Ba^{++} . Ce phénomène est lié au transport des ions à travers la membrane, qui est donc sélectif dans le cas de K^+ et NH_4^+ mais reste faible. En effet, dans les mêmes conditions de concentration la nonactine dont les propriétés complexantes sont bien connues conduit à des effets cent fois plus importants. Les mêmes expériences effectuées avec les monomères 4 n'indiquent aucun transport.

- Dans une deuxième série d'expériences, on introduit les produits directement en phase aqueuse à partir de solutions éthanoliques $10^{-3}M$.⁸ Dans ces conditions on observe dans le cas des dimères un transport environ cent fois plus faible que celui provoqué par la nonactine dans les mêmes conditions. Les monomères n'assurent aucun transport de ces ions.

La synthèse relativement simple de ces macrocycles et les premiers résultats de transport sélectif observés pour les ions K^+ et NH_4^+ sont en cours d'optimisation.

BIBLIOGRAPHIE

Convention de Recherche 77.63 (Ministère de la Culture et de l'Environnement).

1. a) J.J. CHRISTENSEN, D.J. EATOUGH, R.M. IZATT, *Chem. Rev.*, **74**, 351 (1974).
- b) *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Edited by M. IZATT et J.J. CHRISTENSEN. Academic Press, 1978.
2. D.E. FENTON *Chem. Soc. Rev.* **6**, 325 (1977).
3. J.S. BRADSHAW, G.E. MAAS, R.M. IZATT et J.J. CHRISTENSEN *Chem. Rev.*, **79**, 37 (1979) signalent un malonate de n-heptyle.
4. B. HOTHSTEIN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **80** (1935).
5. J.S. BRADSHAW, C.T. BISHOP, S.F. NIELSEN, R.E. AZAY, P.R.K. MASIHIDAS, E.D. FLANDERS, L.D. HANSEN, R.M. IZATT, J.J. CHRISTENSEN, *J.C.S. Perkin I*, 2505 (1976).
6. C. GAVACH et R. SANDEAUX, *Biochim. Biophys. Acta.*, **413**, 33 (1975).
7. G. SZABO, G. EISENMAN et S. CIANI, *J. Membrane Biol.* **I**, 1 (1969).
8. G. SZABO, G. EISENMAN et S. CIANI, *J. Membrane Biol.* **II**, 346 (1969).

(Received in France 21 January 1981)