

SYNTHESE ET ETUDE DE L'AGREGATION MOLECULAIRE D'AMINES DERIVEES DE L'ADAMANTANE

B. ESCOULA, T.N. DE CASTRO DANTAS, I. RICO et A. LATTES [†]

Laboratoire des I.M.R.C.P., ERA n° 264 ; Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 TOULOUSE CEDEX, FRANCE

Summary : Adamantanealkanamines were prepared by a new method : the Wittig reaction of aminophosphonium ylides with 2-adamantanone. Conductance measurements have been employed to examine and compare the aggregation behaviour of these compounds.

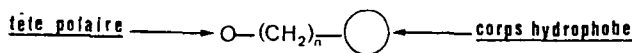
Il existe beaucoup de formes d'associations (micelles, disques, tubes...) pour les molécules amphiphiles en solution aqueuse. L'étude de la nature de ces formes en fonction de différents facteurs, moléculaires et de milieu, constitue un problème important en physique comme en biologie.

Pour établir des relations entre les structures des molécules et les paramètres physicochimiques de leurs associations en solution, il est nécessaire de synthétiser un grand nombre de composés amphiphiles, à tête polaire et corps hydrophobes variables.

Nous avons choisi, pour cette première étude, un corps hydrophobe à structure adamantane et une tête polaire amino, protonée ou non. Ce choix nous semble intéressant à deux titres :

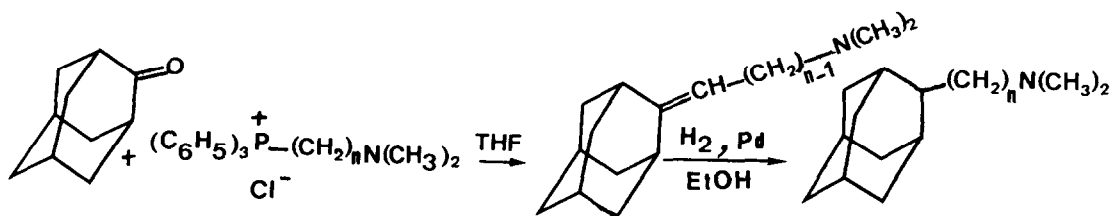
- (i) - La nature particulière du corps hydrophobe adamantane peut conférer des propriétés d'agrégation originales. En effet, il s'agit pratiquement d'un amphiphile à plusieurs chaînes hydrocarbonées, rigides, dont on connaît peu d'exemples.
- (ii) - Notre méthode de synthèse nous permet d'éloigner progressivement la tête polaire du corps hydrophobe.

Le rapport : mobilité/rigidité des deux éléments des amphiphiles étant un paramètre important de leurs associations, nous pouvons ainsi, tout en maintenant un corps rigide, augmenter la mobilité au niveau de la tête :



A notre connaissance, seuls sont décrits dans la littérature, les dérivés de l'adamantane substitués en position 2 par un groupement 3-amino propylidène. Leur méthode de synthèse est relativement longue (quatre étapes à partir de l'adamantanone (1)).

Nous avons mis au point et optimisé un procédé permettant de les obtenir en une étape à partir de l'adamantanone. De plus, ce procédé met en jeu un réactif de Wittig fonctionnalisé (sel d'amino phosphonium) de longueur variable (2,3) ; nous pouvons ainsi faire varier en position 2, la longueur de la chaîne aminée.



| | |
|----------------------------|----------------------------|
| <u>1a</u> (n=2) Rdt. = 76% | <u>1b</u> (n=2) Rdt. = 95% |
| <u>2a</u> (n=3) Rdt. = 63% | <u>2b</u> (n=3) Rdt. = 95% |
| <u>3a</u> (n=4) Rdt. = 43% | <u>3b</u> (n=4) Rdt. = 95% |

Les produits 1a, 2a et 3a, présentent un élément de rigidité supplémentaire ; la double liaison. Par hydrogénation catalytique, on peut aisément avoir accès aux produits saturés 1b, 2b et 3b. Tous ces composés peuvent être isolés purs et quantitativement sous forme de chlorhydrates, respectivement 1'a, 2'a, 3'a pour les produits 1a, 2a, 3a, et 1'b, 2'b, 3'b pour les produits 1b, 2b et 3b (4).

Nous avons, par des mesures de conductance électrique, étudié l'autoassociation de ces chlorhydrates en solution aqueuse (5). Les résultats, pour 1'a et 3'a, sont rassemblés sur les Figures I et II

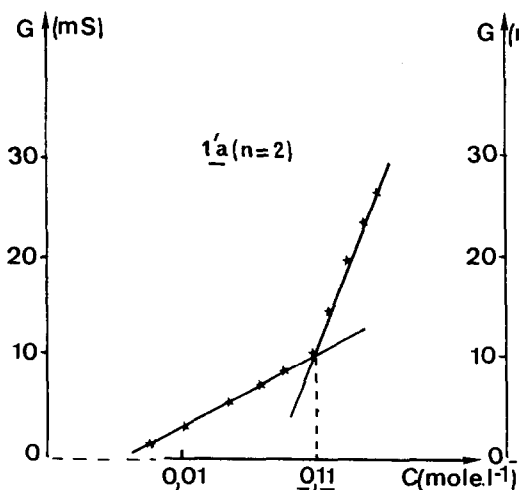


FIGURE I

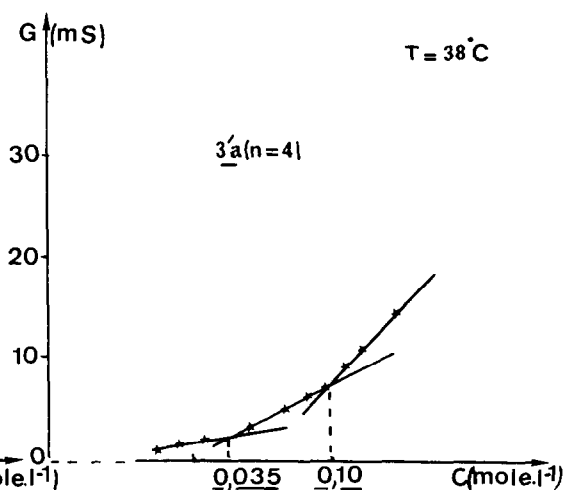


FIGURE II

Mesure de conductances G pour des solutions aqueuses de 1'a (Fig. I) et 3'a (Fig. II), à différentes concentrations C .

Les comportements de 1'a et 3'a apparaissent comme très différents. En effet, la mesure de G montre pour 1'a une variation brutale à partir d'une concentration $C_2 = 0,11$ mole.l⁻¹, correspondant à une autoassociation.

Par contre, pour 3'a, deux ruptures de pente sont observées, successivement pour $C_1 = 0,035 \text{ mole.l}^{-1}$ et $C_2 = 0,10 \text{ mole.l}^{-1}$. Dans ce cas-là, deux types d'association sont mis en évidence, la première intervenant à plus faible concentration que dans le cas des composés à chaîne plus courte.

Les composés 1'a, 2'a, 1'b et 2'b se comportent de manière similaire (une seule autoassociation) alors que pour 3'b, comme pour 3'a, deux phénomènes successifs sont observés.

L'ensemble des résultats se trouve rassemblé dans le Tableau I :

| Composés | <u>1'a</u> (n=2) | <u>1'b</u> (n=2) | <u>2'a</u> (n=3) | <u>2'b</u> (n=3) | <u>3'a</u> (n=4) | <u>3'b</u> (n = 4) |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| $C_1(\text{mole.l}^{-1})$ | | | | | 0,035 | 0,025 |
| $C_2(\text{mole.l}^{-1})$ | 0,11 | 0,09 | 0,22 | 0,20 | 0,10 | 0,07 |

Tableau I : valeurs des concentrations d'association pour les différents chlorhydrates insaturés 1' et saturés 2'.

L'examen de ce tableau nous conduit à formuler les commentaires suivants :

- (i) L'étude réalisée ici ne permet pas de conclure quant à la nature des types d'associations que nous avons mis en évidence (6). Cependant, le comportement observé à la concentration C_2 , pour les composés 1'a, 1'b, 2'a et 2'b, n'est probablement pas une micellisation au sens strict du terme. En effet C_2 ne diminue pas comme le fait une concentration micellaire critique (c.m.c.) en fonction de l'allongement de la chaîne du tensio-actif (7). Les molécules étudiées sont sans doute à chaîne trop courte pour donner une micellisation simple.
- (ii) Par contre, pour 3'a et 3'b, l'autoassociation que l'on voit apparaître préalablement à une concentration plus faible C_1 pourrait être une réelle micellisation. Dans ce cas, la chaîne serait suffisamment longue pour donner, dans un premier temps, une agrégation de type micellaire. La mise en évidence de deux (et même trois) "c.m.c." a déjà été rapportée dans le passé (8,9) : la deuxième est en général attribuée à un changement de structure des micelles préalablement obtenues. Ceci est en bon accord avec notre interprétation. Cependant l'absence d'une première c.m.c. dans le cas de molécules rigides à chaîne courte est ici rapportée pour la première fois.
- (iii) Les effets des insaturations sur les concentrations d'autoassociation en solution sont assez peu connus. Seuls quelques résultats (10,11) ont montré que, dans le cas de tensioactifs à chaîne linéaire, une insaturation augmente la c.m.c. Ceci est dû au fait qu'une double liaison, plus hydrophile (ou moins lipophile) qu'une simple liaison, défavorise les agrégations. Nos résultats vont toujours dans le même sens, même pour des associations plus complexes que des micellisations.
- (iiii) Il est à souligner que de nombreux dérivés aminés de l'adamantane présentent une activité anti-parkinsonienne. Quelques corrélations activité-structure ont été établies mais elles ne tiennent pas compte de l'aptitude des composés à s'autoassocier (1,12). Il a été montré que l'activité biologique diminue quand augmente la longueur des chaînes aminées latérales ; elle est très faible pour les butanamines (1). Ce dernier point est peut-être lié à la différence de comportement des composés que nous avons étudiés ici ; il est sans doute symptomatique de la nécessité de tenir compte des agrégations dans l'établissement des corrélations activité-structure.

Références

- (1) J.K. CHAKRABARTI, M.F. FOULIS, T.M. HOTTEN, S.S. SZINA et A. TOOD, J. of Medicinal Chem., 1974, 17, 602
- (2) T.N. de CASTRO DANTAS, J.P. LAVAL et A. LATTES, Phosphorus and sulfur, 1982, 13, 97
- (3) T.N. de CASTRO DANTAS, J.P. LAVAL et A. LATTES, Tetrahedron, 1983, 39(20), 3337
- (4) le mode opératoire pour la préparation de 1a, 2a, 3a est analogue à ce qui est décrit dans (3). Les chlorhydrates sont obtenus par action, dans l'éther, de HCl gazeux sur les amines de départ. Les caractéristiques (IR, RMN ¹H et microanalyses) sont en accord avec les structures proposées.
- (5) Les mesures de conductivité électrique ont été effectuées à 38°C avec un appareil TACUSSEL CD6N-G et une cellule de constante K = 0,93 cm.
- (6) Les structures obtenues en solution n'ont pu encore être déterminées en raison, notamment, de la faible diffusion des rayons X dans ces milieux.
- (7) "Micellization, solubilization and microemulsions", vol. 1, K.L. MITTAL, Plenum Press, New York and London, 1977, 206 et 211.
- (8) M. MIURA, M. KODAMA, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, 45, 428
- (9) R. DURAND, R. COUDERT, Comptes Rendus Acad. Sci., 1978, 286, série C, 1 et 59.
- (10) C. TANFORD, "The hydrophobic effect", ed. WILEY, New York, 1980
- (11) E.D. SPRAGUE, D.C. DUECKER, C.E. LARRABEE, Jr., J. of Coll and Int. Sci., 1983, 92 (2), 416
- (12) J.G. HENKEL, J.T. HANE et G. GIANUTSOS, J. of medicinal Chem., 1982, 25, 51

(Received in France 16 August 1983)