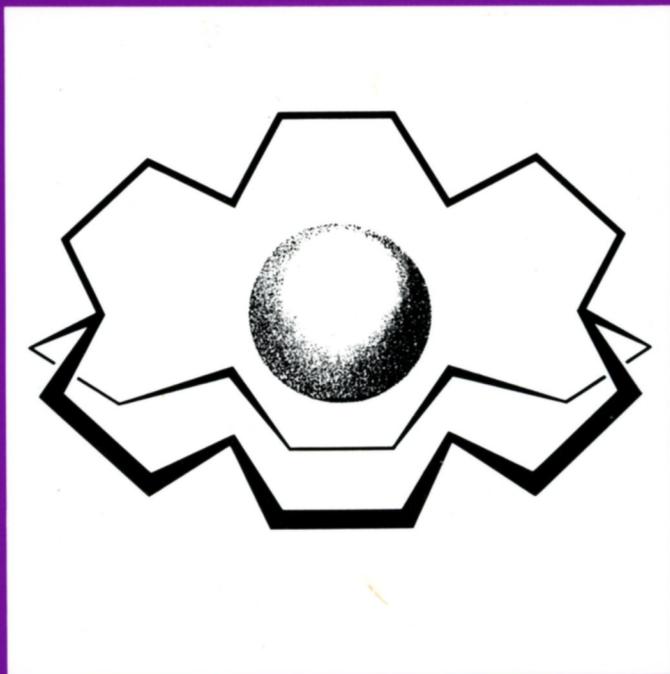


Bernard Dietrich • Paulette Viout
Jean-Marie Lehn

Aspects de la chimie des composés macrocycliques



S A V O I R S A C T U E L S

InterEditions/Editions du CNRS

Aspects de la chimie
des composés macrocycliques



Aspects de la chimie des composés macrocycliques

notes rédigées, augmentées et actualisées par
Bernard Dietrich (CNRS, Strasbourg)
et
Paulette Viout (CNRS, Thiais)

sur la base des cours professés
au Collège de France par
Jean-Marie Lehn

S A V O I R S A C T U E L S

InterEditions/Éditions du CNRS

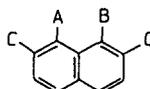
© 1991, **InterEditions**, 7, rue de l'Estrapade, 75005 Paris
et
Editions du CNRS, 1, place Aristide Briand, 92195 Meudon.

Tous droits réservés. Aucun extrait de ce livre ne peut être reproduit, sous quelque forme ou par quelque procédé que ce soit (machine électronique, mécanique, à photocopier, à enregistrer ou toute autre) sans l'autorisation écrite préalable de InterEditions.

ISBN 2-7296-0158-9
ISBN 2-222-03986-X

ERRATUM

Un défaut d'impression a rendu illisible la figure 3.85, page 317, que voici :



	A	B	C
1	NH ₂	NH ₂	H
2	NHMe	NHMe	H
3	NMe ₂	NHMe	H
4	NMe ₂	NMe ₂	H
5	NEt ₂	NEt ₂	H
6	NMe ₂	NMe ₂	OMe
7	NEt ₂	NEt ₂	OMe

Figure 3.85 Diamino-1,8 naphthalènes diversement substitués (232).

Table des matières

Préface	XIII
Introduction	XV
Note sur la nomenclature	XXI

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE DES MACROCYCLES

Chapitre 1 : Principes de synthèse	3
1.1 Influence de la longueur de la chaîne sur la formation des cycloalcanes	4
1.2 Influence de la nature des atomes et des groupes de la chaîne sur la formation des cycles	8
1.2.1 Hétéroatomes	8
1.2.2 Groupes rigides	9
1.2.3 Substituants gem-diméthyle	11
1.3 Influence du type de cyclisation sur la formation des macrocycles	13
Chapitre 2 : Cyclisation	15
2.1 Principes et concepts	15
2.2 Cyclisation sous contrôle diffusionnel	16
2.2.1 Interaction donneur-accepteur intramoléculaire	16
2.2.2 Excimère - Exciplexe	19
2.2.3 Excimères et Exciplexes intramoléculaires	20
2.2.4 Extinction de fluorescence par transfert d'énergie intramoléculaire	22
2.2.5 Extinction de fluorescence par transfert d'électron intramoléculaire	23
2.3 Cyclisation sous contrôle conformationnel	24
2.3.1 Transfert d'électron	24
2.3.2 Extinction de phosphorescence	26
2.4 Cyclisations internes. Fonctionnalisation à distance	28
2.4.1 Oxydations par l'anhydride chromique	28
2.4.2 Fonctionnalisation photochimique par la benzophénone	30
2.4.3 Chloration à distance	34
2.4.4 Association temporaire entre le réactif et le substrat	36

Chapitre 3 : Méthodes de cyclisation	39
3.1 Méthode de haute dilution.....	39
3.1.1 Principe	39
3.1.2 Mise en œuvre	40
3.2 Dépolymérisation	42
3.3 Cyclisation sur support.....	44
3.3.1 Principe	44
a) endo-support	44
b) exo-support	45
3.3.2 Cyclisation sur support interne	46
a) Réaction « Zip ». Transamidation	46
b) Réactions de coupure d'un système bicyclique	49
3.3.3 Cyclisation sur support externe : métalloïdes.....	54
3.3.4 Cyclisation sur support externe : cations métalliques.....	62
a) Principe.....	62
b) Orientation des condensations (1 + 1) ou (2 + 2) entre une diamine et un composé dicarboxylé	67
c) Synthèse de ligands par exo- ou endo-supports.....	73
d) Synthèse de ligands contenant une superstructure.....	74
e) Utilisation d'un cation métallique comme support pour la synthèse des caténanes.....	76
3.3.5 Réactif support. Métathèse des cyclooléfines	78
3.4 Auto-assemblage d'unités rigides	79
3.4.1 Synthèse de porphyrines.....	80
a) Condensation tétrapyrrolique	80
b) Formation de porphyrine à partir d'alcool pyrrolique	81
c) Synthèse de porphyrines encombrées	82
3.4.2 Thiaporphyrines	84
3.4.3 Composés tétrahétérocycliques voisins des porphyrines.....	85
a) Sous-unités pyrrole	85
b) Sous-unités furanne	86
c) Sous-unités thiophène	87
d) Combinaison de sous-unités différentes.....	88
3.4.4 Macrocyclus phénol-aldéhyde	89
a) Condensation du résorcinol avec le benzaldéhyde.....	89
b) Condensation du phénol avec le formaldéhyde	90
c) Condensation du vétratol avec le formaldéhyde	92
d) Réplication d'un dérivé du cyclotrivératrylène	93
e) Cavitants.....	94
f) Sphérants	96
3.5 Polyéthers macrocycliques. Composés couronne	98
3.5.1 Méthodes générales de synthèse	98
a) Polyaza-macrocyclus et autres macrocyclus polyhétéroatomiques	99
b) Macrocyclus à fonctions latérales	101
3.5.2 Introduction de sous-unités cycliques	102
3.5.3 Introduction de sous-unités chirales.....	102

3.5.4	Cyclooligomérisation cationique de l'oxyde d'éthylène	108
	a) En présence d'un acide de Lewis	108
	b) En présence de sels métalliques	111
3.5.5	Cyclisation sur support	112
	a) Etude cinétique de l'effet de support	112
	b) Interprétation de l'effet de support métallique	114
	c) Exemples de l'effet de support dans la synthèse des macrocycles [15-O-5], [12-O-4] et [24-O-8]	114
	d) Stabilisation par complexation	116
3.6	Lactones macrocycliques. Macrolides	117
3.6.1	Méthodes générales de macrolactonisation	117
3.6.2	Cyclisation d' ω -halocarboxylates	118
	a) Etude cinétique	118
	b) Double lactonisation	118
	c) Effet césium	119
	d) Application de l'effet césium	121
	e) Carboxylate de tétraalkylammonium	123
3.6.3	Cyclisation d' ω -hydroxy-acides	123
	a) Double activation	123
	b) Activation du réactif de Mukaiyama par complexation avec Ag^+	126
	c) Autres groupes activants pour la lactonisation	128
	d) Activation et cyclisation par les sels d'onium	130
	e) Activation et cyclisation par l'oxyde de dibutylétain	133
	f) Activation par la phényl-1 tétrazoline-2 thione-5	135
	g) Activation par le chlorure de N,N,N',N'-tétraméthylchloroformamidinium	136
	h) Macrolactonisation par contrôle des étapes de transfert de proton	137
	i) Activation inverse	138
	j) Lactonisation des ω -hydroxy-acides diprotégés	138
	k) Cyclisation d'un ω -hydroxy-acide après transformation en alcoxyde de potassium. Utilisation d'un éther-couronne comme support interne	139
3.6.4	Méthodes diverses de macrolactonisation	143
	a) Translactonisation	143
	b) Oligomérisation	145
	c) Catalyse triphasique	147
	d) Catalyse par transfert de phase solide-liquide	149
	e) Cyclisation sur polymère	151
3.6.5	Macrolactonisation par formation de liaisons carbone-carbone	151
	a) Réaction d'un dibromure allylique avec le nickel-tétracarbonyle	152
	b) Cyclisation utilisant des intermédiaires organo-palladiés ..	152
	c) Synthèse photochimique	154
	d) Couplage oxydant d'esters diacétyléniques	154
3.6.6	Lactonisation de systèmes très complexes. Thiolactones	155

3.7 Lactames macrocycliques	157
3.7.1 Alcaloïdes macrocycliques à spermidine	157
a) Réaction intramoléculaire d'un chlorure d'acide avec une amine	157
b) Réaction intramoléculaire d'un amino-ester en présence d'imidazole.....	158
c) Activation par l'hydroxypipéridine	158
d) Activation par le thiophénol	158
e) Activation par la thiazolidine-thione-2	160
f) Cyclisation par le sel de potassium d'un tosylamide.....	161
3.7.2 Formation de la fonction lactame dans la rifamycine	161
3.7.3 Synthèse de lactames à l'aide de diazasilolidines	162
3.7.4 Cyclopeptides	164
3.8 Macrocycles hydrocarbonés	165
Bibliographie de la première partie.....	171

DEUXIÈME PARTIE

COMPLEXES MACROCYCLIQUES - CRYPTATES

Introduction	183
Chapitre 1 : Complexes macrocycliques synthétiques	185
1.1 Complémentarité cavité-cation.....	185
1.1.1 Conformation du macrocycle.....	185
a) Complémentarité de type « clé » et « serrure »	185
b) Ajustement induit	186
1.1.2 Tailles relatives du cation et de la cavité	188
a) cation > cavité.....	188
b) cation < cavité.....	191
1.2 Effet de l'anion	194
1.3 Participation de molécules d'eau	197
1.4 Interactions latérales	200
1.5 Formation d'une deuxième couche de coordination.....	205
1.6 Complexes divers.....	208
1.7 Sites de complexation différents de l'oxygène	210
1.7.1 Aza-oxa macrocycles	210
a) Obtention	210
b) Structures	213
1.7.2 Oxa-thia macrocycles	214
a) Obtention	214
b) Structures	216
Chapitre 2 : Ionophores macrocycliques naturels	219
2.1 Introduction	219

2.2	Eléments structuraux	220
2.2.1	Peptides	220
	a) Liaisons hydrogène.....	221
	b) Chaînes latérales.....	221
2.2.2	Depsipeptides et depsides	221
2.3	Cyclodepsipeptides et leurs complexes	222
2.3.1	Valinomycine	223
	a) Historique.....	223
	b) Conformation	223
	c) Complexe valinomycine-K ⁺	225
	d) Complexe valinomycine-Na ⁺	228
2.3.2	Beauvericine. Enniatines A et B	229
	a) Complexes de la beauvericine	230
	b) Complexes Enniatine-K ⁺	231
2.4	Cyclopeptides	232
2.4.1	Antamanide.....	232
2.4.2	Gramicidine S.....	235
2.4.3	Cyclopeptides synthétiques.....	236
	a) Cyclo-(L-Pro-Gly) ₃	236
	b) Cyclo-(D-Val-L-Pro-L-Val-D-Pro). Prolinomycine	239
	c) Cyclopeptide chargé.....	240
	d) Peptides cycliques de la sarcosine	240
2.5	Les depsides et leurs complexes métalliques	244
2.5.1	Nactines.....	244
2.5.2	Analogues synthétiques des nactines	248
2.6	Canaux moléculaires transmembranaires.....	250
2.6.1	Gramicidines	251
	a) Formation de canaux transmembranaires	251
	b) Mécanisme d'action des gramicidines	251
2.6.2	Alaméthicine et Suzukacilline	253
2.6.3	Canal synthétique.....	257
	Chapitre 3 : Ligands macrobicycliques. Cryptants	259
3.1	Introduction	259
3.1.1	Généralités.....	259
3.1.2	Nature des atomes en tête de pont	261
	a) Atomes de carbone.....	261
	b) Atomes d'azote	262
3.2	Stratégies de synthèse	262
3.2.1	Synthèse par étapes	262
	a) Diamines macrobicycliques. Cryptants.....	262
	b) Propriétés conformationnelles des systèmes bicycliques azotés	263
	c) Autres sites de complexation dans les chaînes	264
	d) Cryptants substitués	265
	e) Synthèse de cryptants sous haute pression	270

f) Systèmes macrobicycliques ayant des atomes de carbone en tête de pont	271
g) Composés macrobicycliques fonctionnalisés	279
h) Macrobicycles à sites rédox	281
3.2.2 Condensation de deux tripodes.....	282
3.2.3 Variante de la condensation de deux tripodes (obturation par tripodes).....	287
3.2.4 Cyclisations avec support interne	290
a) Support N-N	290
b) Support N-H	293
3.2.5 Cyclisations avec support externe.....	294
a) Sépulchrates.....	294
b) Cryptants photoactifs.....	302
c) Macrobicycles et macrotricycles comme modèles de la porphyrine	303
3.2.6 Divers.....	306
a) Porphyrine-quinone	306
b) Peptide bicyclique	306
3.3 Complexes macrocycliques et macrobicycliques. Cryptates.....	308
3.3.1 Transfert de proton	309
a) Généralités	309
b) Transfert de proton entre sites azotés : $[\text{NH} \cdots \text{N}]^+ \rightarrow [\text{N} \cdots \text{HN}]^+$	309
c) Mécanisme du transfert $[\text{H}_3\text{NH}^+ \cdots \text{NH}_3] \rightarrow [\text{H}_3\text{N} \cdots \text{H}\text{NH}_3^+]$	310
d) Liaison hydrogène symétrique du type $[\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{N}]^+$	311
e) Vitesse de transfert de proton	312
f) Rôle de la symétrie sur l'effet tunnel dans le transfert de proton	312
g) Mécanisme de transfert intramoléculaire de deux protons	315
h) Transfert de proton très lent	317
3.3.2 Transfert de proton dans les cryptates de proton	320
a) Propriétés acido-basique des cryptants.....	320
b) Méthodes d'étude du transfert de proton	323
c) Cinétique de formation et structure cristalline d'un cryptant diprotoné « endo-endo ».....	325
d) Protonation du cryptant [1.1.1]	327
e) Structures aux rayons X des cryptates de proton	331
3.3.3 Cryptates métalliques : complexes d'inclusion macrobicycliques	333
a) Généralités	333
b) Formation des complexes	333
c) Conformation des cryptates	334
d) Etude comparative des structures des cryptates.....	335
3.3.4 Stabilité et sélectivité des complexes macrocycliques	337
a) Complémentarité cation/cavité.....	338
b) Effet des substituants.....	343
c) Effet macrocyclique	345

d) Formation de complexes entre deux molécules de ligand et un cation ($2L : M^+$) : gros cation + petite cavité	345
e) Elaboration d'un récepteur spécifique du cation Li^+	346
f) Effet du milieu	349
g) Contrôle stéréochimique de la stabilité des complexes. Effet de la conformation du macrocycle	351
h) Effet des groupes latéraux	351
i) Cas des cations onium	356
j) Introduction de sites de liaison différents de l'oxygène....	357
k) Protocontrôle de l'extraction et du transport ionique par couplage de la complexation et de l'irradiation.....	358
l) Propriétés complexantes des sphérants.....	360
m) Stabilité des complexes formés par les macrocycles naturels	364
3.3.5 Stabilité et sélectivité des cryptates, complexes macrobicycliques	365
a) Ligands diaza-polyoxa-macrobicycliques : cryptates de cations alcalins et alcalino-terreux	365
b) Ligands polyaza-polyoxa-macrobicycliques : cryptates de cations de transition et de cations toxiques lourds	367
c) Cryptants lipophiles. Contrôle de la sélectivité M^{2+}/M^+ ..	370
d) Effet de la taille du ligand sur le potentiel rédox.....	375
e) Thermodynamique de la complexation par les cryptants ..	375
f) Applications de la sélectivité de la complexation des cations par les cryptants macrobicycliques.....	379
Bibliographie de la deuxième partie	381
Illustrations : crédits spéciaux	395
Index	399

Préface

Le présent ouvrage utilise comme canevas les cours de chimie des composés macrocycliques que j'ai professés au Collège de France dans le cadre de la Chaire de Chimie des Interactions Moléculaires sur une période de deux ans (1981-82 et 1982-83).

Ils étaient destinés à couvrir de façon étendue mais non exhaustive le vaste panorama de la chimie des composés macrocycliques et macropolycycliques. Ce domaine s'est développé très fortement au cours des vingt dernières années, principalement dans le but de mettre au point des agents complexants, des récepteurs moléculaires, capables de lier de manière très efficace et très sélective des substrats donnés. Ainsi, par la mise en œuvre d'interactions moléculaires spécifiques et de critères de complémentarité entre les géométries et les sites de liaison, s'est construite une chimie de la reconnaissance moléculaire, un pilier majeur de l'édifice de la **chimie supramoléculaire**. Un attrait tout particulier en est son caractère fortement interdisciplinaire, faisant appel à la chimie organique, inorganique, physique et analytique, ainsi qu'à de nombreuses analogies avec des phénomènes biologiques. De multiples laboratoires se sont engagés progressivement dans cette voie nouvelle et y déploient une intense activité.

Du ligand au complexe, du récepteur à la supermolécule, le but de ces cours était de présenter la très grande variété des structures et des propriétés des composés macrocycliques et macropolycycliques, en allant dans le sens d'un accroissement progressif de la complexité des types structuraux, partant des voies de synthèse et aboutissant aux aptitudes à lier divers substrats. Il s'agissait plus de mettre en lumière l'immense diversité du domaine couvert, d'en peindre des aspects majeurs et d'en indiquer des lignes de développement que de donner une description exhaustive.

Tout au long de cette exposition, diverses digressions se sont greffées sur le tronc principal. Elles étaient destinées à attirer l'attention de manière plus générale sur certains phénomènes qui s'exprimaient de façon particulière dans les composés macrocycliques.

A partir de cette trame, Bernard Dietrich et Paulette Viout ont écrit un ouvrage beaucoup plus fourni et plus complet que ne pouvaient l'être les cours sur lesquels il est basé. Ils ont développé, complété et actualisé les

thèmes des cours au point que le produit fini est devenu leur œuvre à eux. Je tiens à les en remercier très sincèrement car sans l'impressionnant travail réalisé, les documents initiaux seraient restés ce qu'ils étaient, des notes de cours.

Jean-Marie Lehn

Les auteurs tiennent à remercier vivement Madame Cécile Bertrand pour le travail de dactylographie qu'elle a mené avec beaucoup de compétence et de patience. Leurs remerciements vont également à Madame Françoise Le Goff pour la réalisation et la qualité des nombreux dessins qui illustrent le texte.

Introduction

Les systèmes cycliques, $\text{cyclo}(\text{CH}_2)_n$ peuvent se classer en quatre familles : *petits cycles* ($n = 3,4$), *cycles normaux* ($n = 5,6,7$), *cycles moyens* ($n = 8-11$), *grands cycles* ($n \geq 12$). Cette classification s'est faite à partir de la constatation ancienne que l'accès synthétique à chacune de ces familles nécessitait, soit la modification d'une méthode bien adaptée à une autre des catégories, soit la mise au point d'une méthode particulière.

Les cycles normaux remontent à l'origine de la chimie organique et ont été largement étudiés.

La longue fascination pour les petits cycles est à mettre en parallèle avec le développement des théories des liaisons; la synthèse de cycles « tendus » a été un défi permanent aux théories existantes.

L'obtention de cycles moyens et grands a été assez bien étudiée il y a environ cinquante ans et certaines grandes règles dans ce domaine, établies à cette époque. Sont à citer les noms de Ruggli, Ruzicka, Stoll, Lüttringhaus, Prelog, Ziegler. Pendant les quelques décennies suivantes l'intérêt pour les macrocycles a été plus sporadique.

La deuxième moitié des années soixante marque les débuts de la chimie macrocyclique actuelle avec la prise de conscience de l'aptitude des structures macrocycliques à donner naissance à des agents complexants particulièrement efficaces et sélectifs. Tel est aussi le cas pour divers macrocycles naturels, par exemple de nature peptidique ou depsipeptidique telle la valinomycine, dont il sera beaucoup question plus loin. De nombreuses substances naturelles possèdent ainsi une structure macrocyclique, qu'elles présentent ou non des propriétés complexantes. Quelques exemples en illustreront la variété.

Les *antibiotiques cycliques* constituent une classe forte d'un nombre impressionnant de représentants (Fig. I.1); nous mentionnerons dans la deuxième partie ceux ayant des propriétés complexantes vis-à-vis des cations.

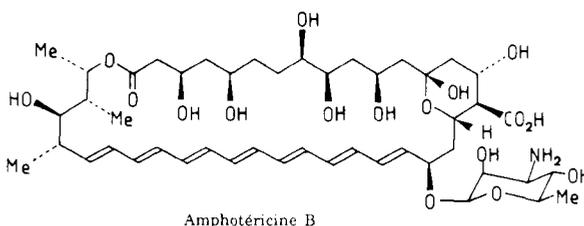


Figure I.1

Les *cyclodextrines* et certains de leurs dérivés sont capables de lier divers substrats moléculaires et d'effectuer sur eux des réactions qui peuvent servir de modèle à certains processus enzymatiques (Fig. I.2).

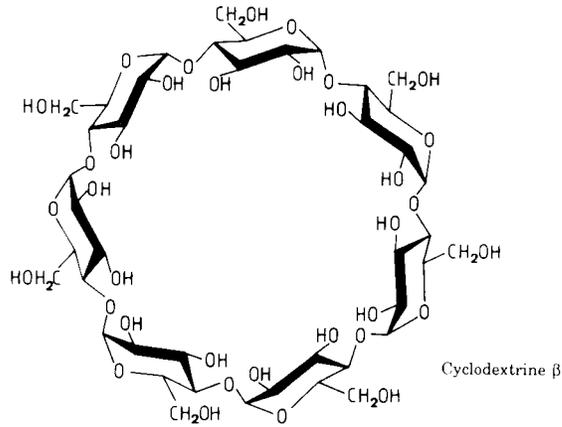


Figure I.2

Ces deux classes ont été les plus abondamment étudiées mais bien d'autres macrocycles sont présents dans les systèmes vivants. Certains alcaloïdes sont macrocycliques (Fig. I.3).

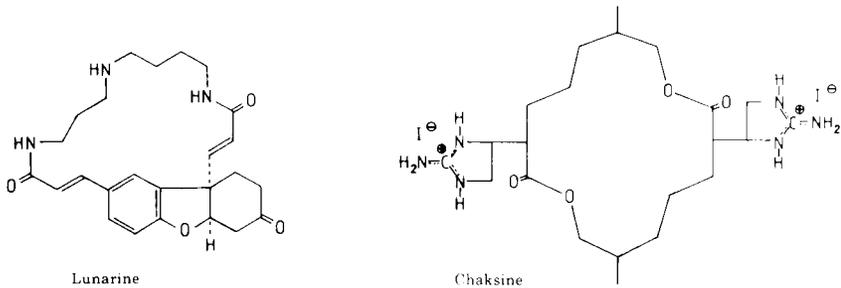
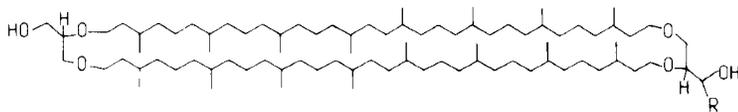


Figure I.3

Des macrocycles de très grande taille ayant des propriétés de bolaamphiphiles se rencontrent dans les membranes lipidiques de certaines bactéries se développant dans des conditions plutôt vigoureuses ($\text{pH} \sim 2$, $t = 85^\circ\text{C}$; Fig. I.4).



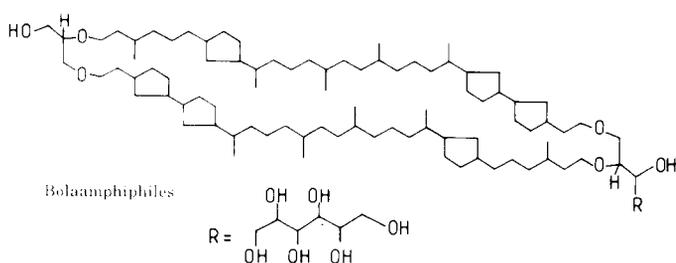


Figure I.4

La chimie marine a révélé un grand nombre de macrocycles, certains présentant d'intéressantes propriétés antinéoplastiques; leurs structures sont parfois surprenantes (Fig. I.5).

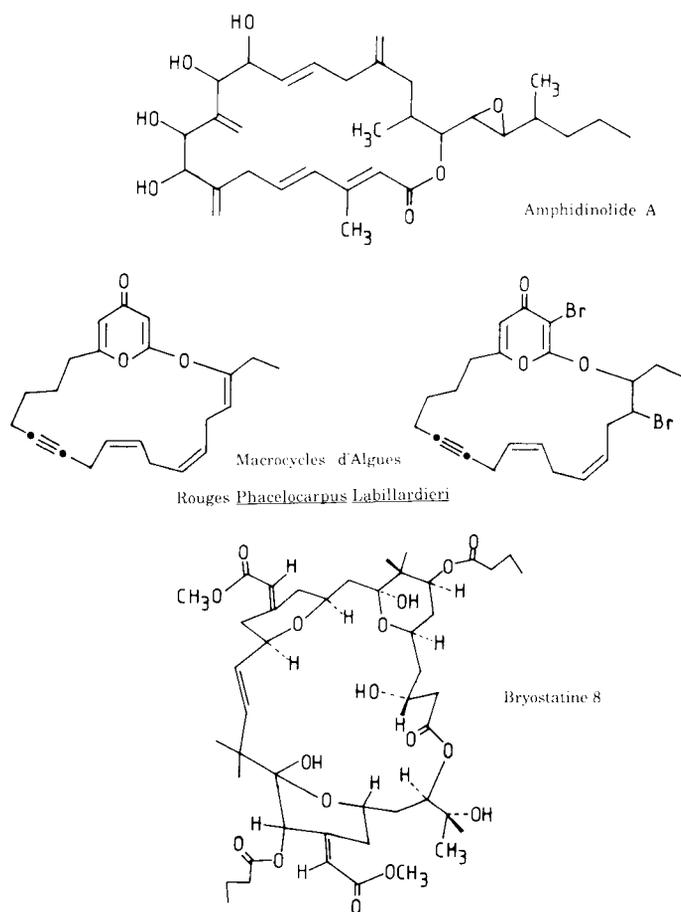


Figure I.5

Certains *macrobicycles* naturels existent aussi, telles la phalloïdine tirée du champignon vénéneux, l'amanite phalloïde. D'autres exemples sont connus (Fig. I.6).

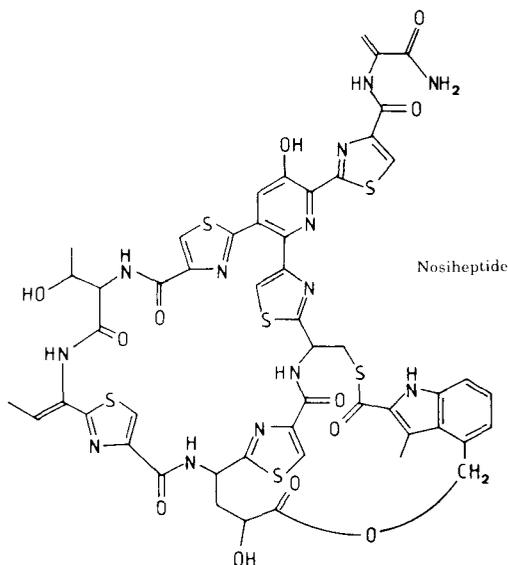
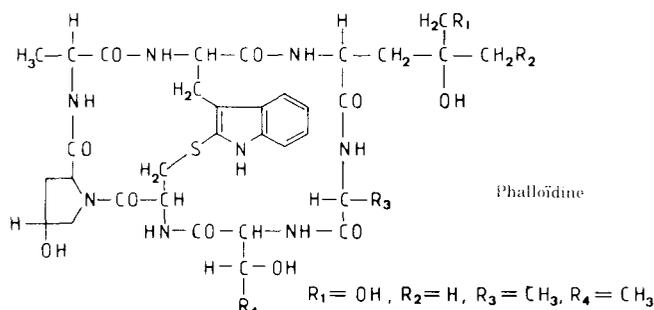
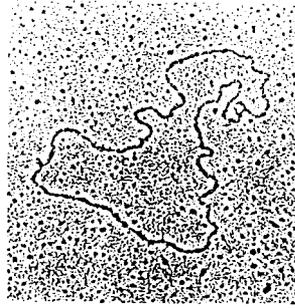


Figure I.6

Citons enfin les immenses macrocycles d'ADN circulaire (Fig. I.7).

Parallèlement à cette mise au jour de nombreux macrocycles naturels, une chimie synthétique des macrocycles s'est développée. Basés sur des constituants naturels, les amino-acides, un grand nombre de cyclopeptides ont été synthétisés et étudiés. Leurs applications, tant fondamentales (conformation, transport d'ions, etc.) que pratiques (activité biologique) sont très importantes. Sur l'impressionnant volume d'études consacrées aux systèmes macro-



ADN circulaire

Figure I.7

cycliques naturels nous ne mentionnerons que quelques points très particuliers.

Si la structure macrocyclique est si largement répandue dans la nature on peut en conclure que cet agencement cyclique présente, par rapport à un enchaînement linéaire, certaines caractéristiques « utiles » pour les fonctions à remplir. La chimie de la reconnaissance moléculaire a pris en compte, dès ses origines, cette constatation fondamentale et *l'organisation* du ligand est un concept de base de la chimie supramoléculaire.

Ainsi, des structures linéaires aux structures macrocycliques puis macropolycycliques, la maîtrise de la forme moléculaire s'affine, permettant de réaliser une correspondance de plus en plus parfaite entre le récepteur et son substrat, entre la serrure et la clé pour reprendre l'image d'Emil Fischer. C'est cette voie allant dans le sens d'une complexité croissante qui sera suivie ici.