

DILACTONES MACROCYCLIQUES CHIRALES DERIVEES d'AMINOACIDES,  
SYNTHESE ASSISTEE PAR LES ORGANOSTANNES ; PROPRIETES COMPLEXANTES

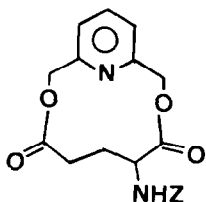
C. PICARD, L. CAZAUX et P. TISNES

Laboratoire de Synthèse et Physicochimie organique - Unité Associée au CNRS n° 471,  
Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE CEDEX (FRANCE)

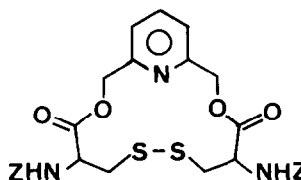
ABSTRACT

Three chiral macrocyclic dilactones containing L-glutamic or L-cystine moiety are synthesised by a simple method based on a tin "template-driven" process. Complexing properties are examined.

Les macrocycles naturels chiraux depsipeptidiques comme la valinomycine ou les éniatines (1) montrent une haute sélectivité vis-à-vis des différents ions métalliques en relation avec leur activité antibiotique. D'autre part, la synthèse de macrocycles dérivés d'acides aminés, complexants énantiosélectifs potentiels, a été peu développée (2,3). La première étape de synthèse de depsipeptides modèles de métalloenzymes nous a conduit à préparer des dilactones macrocycliques chirales à partir de l'acide L-glutamique 1 ou la L-cystine 2 et 3 et à tester leurs propriétés complexantes.



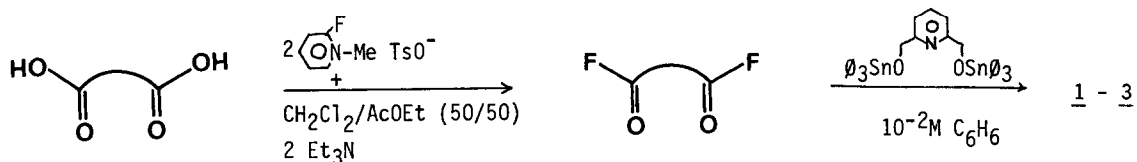
1 Z = -COOCH<sub>2</sub>Ø



2 Z = -COOCH<sub>2</sub>Ø

3 Z = -COOCH<sub>2</sub>Ø-pNO<sub>2</sub>

Ces composés sont préparés en appliquant une méthode que nous avons récemment mise au point (4) basée sur la cyclisation intermoléculaire d'un difluorure d'acide et d'un diol stanné et mettant en jeu les propriétés acide de Lewis de l'atome d'étain (effet de matrice). Cette méthode, de mise en oeuvre aisée, permet d'obtenir avec de bons rendements les monomères, en particulier dans le cas des macrocycles de petite taille comme ceux décrits ici, en évitant l'utilisation de techniques de haute dilution. Dans le cas des composés 1, 2 et 3 les rendements en produits isolés sont respectivement de 66, 57 et 48%.



Les difluorures de l'acide L-glutamique et de la L-cystine Z protégés, préparés d'après la méthode de Mukaiyama <sup>(5)</sup> n'ont pas été isolés ; leur formation est facilement contrôlée en spectroscopie infrarouge par l'apparition de la bande  $\nu_{C-F}^0$  à 1845-1850  $\text{cm}^{-1}$ . Le dérivé stanné du pyridine diméthanol-2,6 est préparé in situ à une concentration de  $10^{-2}$  M par réaction de ce glycol avec l'oxyde de bis(triphenylétain) dans un appareil de Dean et Stark. On ajoute ensuite, à reflux du benzène, et en 1 heure, le difluorure brut. Les macrocycles sont isolés par chromatographie sur colonne de silice avec des mélanges éluants éther : acétone (95 : 5) pour 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acétone (60:40) pour 2 et 3.

Tableau 1 - Propriétés physiques et rendements en dilactones isolées

Composé	RMN $^1\text{H}$ a)	$\delta$ ppm	IR b) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$	F°C	c) $[\alpha]_D^{20}$	Rdt. %
<u>1</u>	7,35 s	5,52 } AB	3350	verre	+ 22,0	66
	7,59 } AB <sub>2</sub>	5,12				
	7,00	5,13 s	1755			
	5,94 d	4,77 m	1715			
	5,61 } AB	2,61 m				
	5,08	2,54 m				
<u>2</u>	8,06 d	5,49 } AB	3343	208	-179,5	57
	7,81 } AB <sub>2</sub>	5,06	1757			
	7,39	5,06 s	1685			
	7,36 s	4,55 m				
		3,12 m				
<u>3</u>	8,2 d	5,49 } AB	3346	145-148	-147,6	48
	7,9 m	5,07	1758			
	7,81 } AB <sub>2</sub>	5,21 s	1727			
	7,39	4,58 m	1697			
		3,20 m				

a)  $\delta$  ppm/ $\text{Me}_4\text{Si}$ , 90 MHz, dans  $\text{CDCl}_3$  pour 1 et DMSO pour 2 et 3

b) pastille dans KBr ; c) 1 (C = 3,6 ;  $\text{CHCl}_3$ ) 2, 3 (C = 0,87 ; DMSO)

La structure monomère des trois composés a été démontrée par spectrométrie de masse (désorption-ionisation chimique : DCI/NH<sub>3</sub>). Dans chaque cas le pic de masse la plus élevée correspond à l'ion moléculaire protoné MH<sup>+</sup>. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H confirment les structures proposées (tableau 1) ; les bandes ν<sub>C=O</sub> en infrarouge à 1755-1758 cm<sup>-1</sup> sont compatibles avec celles des dilactones macrocycliques déjà décrites (4).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H de la dilactone dérivée de l'acide D,L glutamique en présence du réactif lanthanidique optiquement actif Eu(hfc)<sub>3</sub> permet d'observer les signaux propre à chaque énantiomère (6). La pureté optique des composés synthétisés a donc été analysée par cette méthode ; elle a montré qu'à la précision de la RMN, aucune épimérisation n'intervient au cours de la synthèse.

Les résultats préliminaires des complexations effectuées sur le composé 1 selon la méthode de Cram (7) en utilisant les picrates de divers métaux et d'α-méthyl benzylammonium sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2 - Pourcentages d'extraction (a) pour le macrocycle 1

K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Na <sup>+</sup>	Zn <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	(+)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH $\begin{matrix} \nearrow \text{NH}_3^+ \\ \searrow \text{CH}_3 \end{matrix}$	(-)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH $\begin{matrix} \nearrow \text{NH}_3^+ \\ \searrow \text{CH}_3 \end{matrix}$
0,013	0,084	0,075	0,152	0,113	0,17	0,17

(a) déterminés à 25°C après 5 minutes d'agitation pour des rapports molaires picrate/dilactone égaux à 1,5 en utilisant un système H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>

La sélectivité Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> est de 6 ; on peut la comparer à la valeur de 3 obtenue pour le composé 12 - couronne-4, un macrocycle de même taille (8). Les pourcentages d'extraction sont les plus élevés pour les ions Zn<sup>2+</sup> et α-méthyl benzylammonium.

Pour ces derniers, ils sont 13 fois supérieurs à celui de K<sup>+</sup>. Ce résultat n'est pas totalement surprenant. En effet, si la trioxa-4,7,10 cyclododécane (9) (oxo-12-couronne-3) présente une constante de complexation peu différente pour K<sup>+</sup> et MeNH<sub>3</sub><sup>+</sup>, l'introduction de motif pyridinique dans un macrocycle de même taille peut orienter l'extraction au profit de l'ammonium (10). Dans le cas du composé 1 la complexation de l'ammonium doit intervenir sur le noyau pyridinique dans une disposition extracyclique car les rayons ioniques de K<sup>+</sup> et NH<sub>4</sub><sup>+</sup> sont sensiblement les mêmes. Cette observation peut expliquer la non reconnaissance chirale observée pour ce macrocycle 1 à 12 chaînons.

Références et notes

- (1) - S. Lindenbaum, J.H. Rytting, L.A. Sternson, Ionophores. Biological Transport Mediators, chapter 5, p. 219 in Progress in Macrocyclic Chemistry, vol. 1, Wiley Interscience, New-York, 1979
- (2) - S.T. Jolley, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, J. Heterocyclic Chem., 19, 3,(1982) et références citées dans cette revue
- (3) - A. Shanzer, J. Libman, J. Chem., Soc. Chem. Comm., 846, (1983)
- (4) - P. Tisnès, L. Cazaux, C. Picard, J. Chem. Research (S), 38,(1984)
- (5) - T. Mukaiyama, T. Tanaka, Chem. Lett., 303, (1976)
- (6) - L'effet de  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  est le plus marqué sur les protons méthyléniques en  $\alpha$  et  $\alpha'$  du noyau pyridinique. En l'absence de réactif lanthanidique on observe deux systèmes AB distincts (tableau 1), qui, en sa présence sont dédoublés. Par exemple pour un rapport lanthanide/substrat = 0,34, les écarts  $\Delta\nu_{D,L} = \nu_D - \nu_L$  sont de 6,7 Hz pour les deux protons A les plus déblindés et de 3,2 Hz et 7,0 Hz pour les protons B.
- (7) - S.S. Moore, T.L. Tarnowski, M. Newcomb, D.J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 99, 6398, (1977)
- (8) - T. Maeda, K. Kimura, T. Shono, Bull. Chem. Soc. Jpn, 55, 3506, (1982)
- (9) - G.D. Beresford, J.F. Stoddart, Tet. Lett., 867, (1980)
- (10) - J.M. Timko, R.C. Helgeson, M. Newcomb, G.W. Gokel, D.J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 96, 7097, (1974)

(Received in France 2 May 1984)