

## ETUDE EN SOLUTION D'UN IMINOCYCLOPHANE MACROCYCLIQUE PORTEUR DE QUATRE GROUPEMENTS METHOXYLES CONVERGENTS : OLIGOMERISATION SPONTANEE ET REVERSIBLE ET ABSENCE D'EPIMERISATION

William MONETA, Paul BARET \*, Jean-Pierre DUTASTA, Jean-Louis PIERRE  
L.E.D.S.S. (URA CNRS D0332 ; équipe de chimie biomimétique)  
Université Joseph Fourier ; BP 53X ; 38041 Grenoble cedex, France

-----  
(Received in Belgium 8 November 1990)

### **Résumé :**

Un tétraiminocyclophane macrocyclique impliquant 2 axes de chiralité identiques cristallise sous forme de racémate. L'étude par RMN<sup>1</sup>H à haut champ (irradiations multiples ; RMN-2D) et des critères de symétrie permettent de montrer que la transformation spontanée et réversible observée en solution n'est pas une épimérisation mais une oligomérisation. Ceci est confirmé par des études de perméation de gel et de spectrométrie de masse "FAB".

### **Summary :**

A macrocyclic tetraiminocyclophane with two biphenyl units incorporated in the macroring and possessing two identical chirality axes exists as a racemate in the solid state. High-field NMR studies (including multiple irradiation and 2D-NMR) led to the conclusion that the spontaneous and reversible transformation observed in solution is an oligomerisation process instead of the expected epimerisation. This conclusion is corroborated by gel permeation chromatography and F.A.B. mass spectrometry studies.

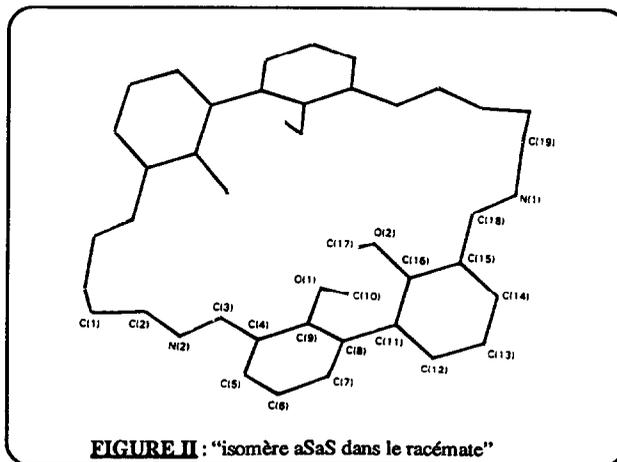
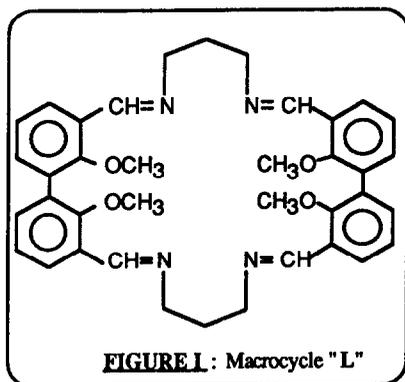
---

Dans le but de mettre en œuvre des récepteurs synthétiques macrocycliques dotés de cavités intramoléculaires, nous avons préparé des tétraiminocyclophanes comportant quatre groupements hydroxyles ou méthoxyles convergents (1). Nous décrivons ici l'étude de la stéréochimie en solution ainsi que de l'oligomérisation spontanée et réversible du ligand L (Figure I).

L implique deux axes de chiralité identiques, donc la possibilité de trois isomères configurationnels : L<sub>méso</sub>, L<sub>d</sub> et L<sub>l</sub>. L'étude cristallographique du composé obtenu au cours de la synthèse a montré qu'il s'agissait d'un racémate (2).

A l'état solide, l'angle dièdre entre les cycles benzéniques des groupements biphényles est de 66.5° ; les méthoxyles sont dirigés alternativement vers l'avant et vers l'arrière, les quatre atomes d'oxygène se retrouvant aux sommets d'un tétraèdre allongé et les méthyles étant orientés vers l'extérieur de la cavité ; les groupements imines, de configuration E, adoptent une conformation anti (dièdre de 177°) autour de la liaison benzène-carbone iminique, ce qui dirige vers l'extérieur les doublets des azotes (Figure II).

Le but initial de notre travail était d'examiner le comportement de L mis en solution. Différents solvants peuvent être mis en œuvre. Nous décrivons l'étude-type dans le chlorure de méthylène.



## ETUDE EN SOLUTION

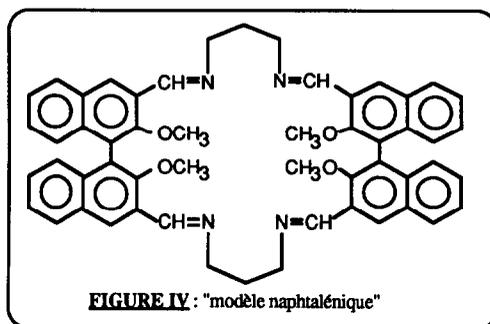
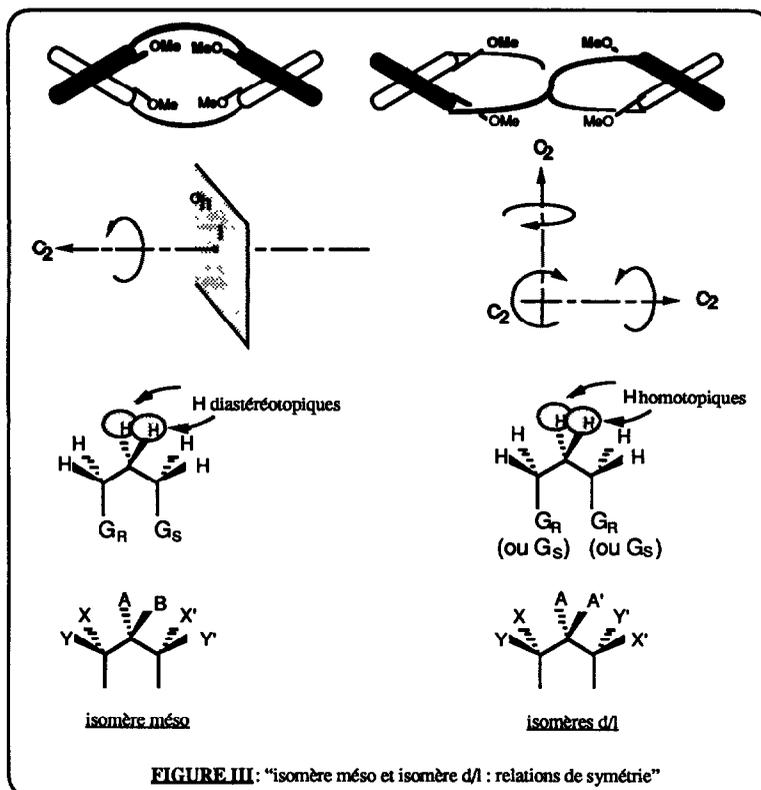
L'examen des modèles moléculaires CPK mettant en évidence la possibilité de rotation des noyaux biphenyles, il était intéressant de voir si *L* s'épimérisait en solution. La Figure III présente les caractéristiques géométriques des épimères et les relations de symétrie devant permettre les attributions configurationnelles.

La configuration aRaR (ou aSaS) implique l'existence de trois axes de symétrie  $C_2$  perpendiculaires ; sous cette forme la molécule appartient donc au groupe  $D_2$ . L'isomère méso possède quant à lui un plan de symétrie et un axe  $C_2$  perpendiculaire à ce plan (donc un centre de symétrie "i") ; la molécule appartient au groupe  $C_{2h}$ .

Les hydrogènes du groupement méthylène central de la chaîne triméthylène sont donc diastéréotopiques dans la configuration méso (aRaS), et homotopiques dans le racémique (aR\*aR\*). Les hydrogènes des deux autres groupements méthylènes sont diastéréotopiques dans les deux cas.

On peut donc s'attendre à avoir un spectre de type AA'XX'YY' pour l'isomère d/l et ABXX'YY' pour l'isomère méso. Le passage de la forme d/l à la forme méso devrait donc faire apparaître deux familles de signaux correspondants aux groupements triméthylènes.

*Lors de la mise en solution de L à température ambiante, l'étude du spectre RMN<sup>1</sup>H montre une évolution du spectre avec le temps, mettant en évidence deux produits en équilibre. On observe deux types de protons imines, deux systèmes triméthylènes ainsi que deux familles de signaux aromatiques : le produit d'équilibration est de même nature chimique que L. Si la solution est préparée et maintenue à -20°C, l'évolution est considérablement ralentie. Une étude en RMN à haut champ (300 MHz et 400 MHz) et la comparaison avec le modèle naphthalénique non épimérisable (Figure IV) de configuration aSaS ont été effectuées. Ce modèle a été préparé à partir du binaphtol aS selon la séquence décrite dans (1) utilisée à partir du racémique.*

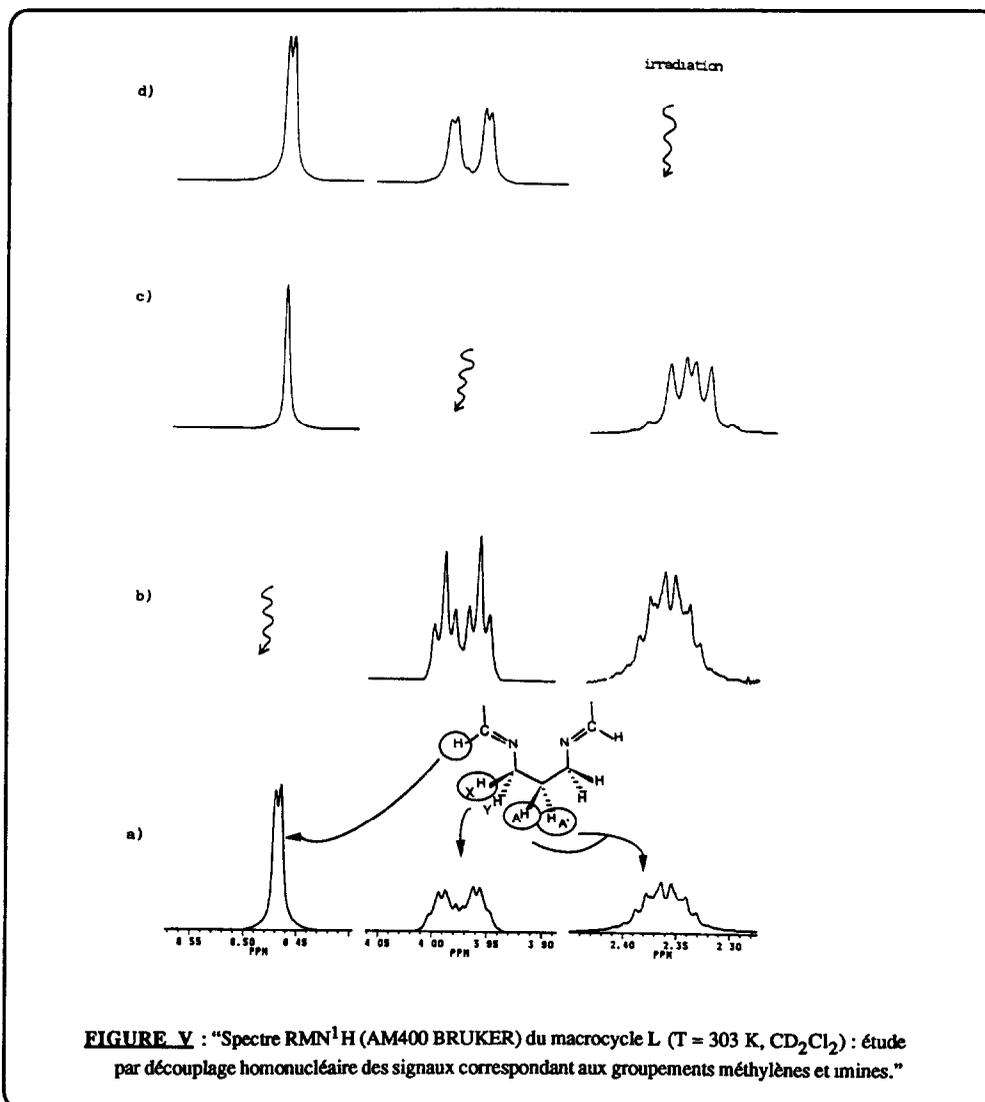


• Etude RMN<sup>1</sup>H des deux produits en équilibre dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : l'équilibration n'est pas une épimérisation.

Les protons imines ont des déplacements très différents (8,47 et 8,72 ppm) ; l'étude de leur temps de relaxation longitudinale montre qu'ils relaxent à la même vitesse ( $\tau = 0,93$  s.) ; ces deux signaux peuvent donc être utilisés pour estimer les proportions relatives des deux composés.

C'est essentiellement l'étude des signaux donnés par le pont  $(\text{CH}_2)_3$  (découplage, RMN 2D, effet NOE...) qui a fait progresser l'identification des composés formant le mélange en solution.

La Figure V représente un montage où les signaux imines et triméthylènes du macrocycle L sont étudiés par découplage homonucléaire. Il est important de noter que le signal (non figuré ici) correspondant aux hydrogènes notés XX' (ou YY') est masqué en partie par le signal du groupement méthoxyle. C'est une séquence COSY double quantum qui a permis de mettre en évidence cet hydrogène à 3,2 ppm. Ce signal est par contre visible dans les spectres du composé binaphtyle aSaS (voir plus loin).



Lorsque l'équilibre est réalisé, le produit formé à partir de L peut être étudié de la même manière par irradiations successives : la partie du spectre correspondant aux protons méthyléniques du (ou des) nouveau(x) produit(s) formé(s) est encore de type AA'XX'YY'. Le signal du proton porté par le carbone iminique résonne

à 8,7 ppm : on observe un singulet, mais aussi des signaux beaucoup plus petits ; le CH<sub>2</sub> central a son signal situé à 2,12 ppm mais il y a également des signaux plus petits ; il en est de même pour le signal centré à 3,77 ppm.

A ce stade, il apparaît que *la mise en solution de L conduit à l'équilibration avec un produit très majoritaire mais non unique, qui n'est pas l'épimère méso attendu.*

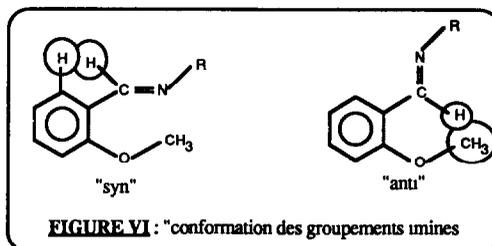
L'étude des protons méthyléniques du modèle naphthalénique apporte une confirmation expérimentale aux prévisions de la Figure III : c'est bien un spectre AA'XX'YY' qui est observé pour cet isomère de configuration aSaS. Cette étude a nécessité le découplage d'avec le proton du carbone de la fonction iminique (8,7 ppm), puis les irradiations successives des protons XX' (3,5 ppm) et YY' (4,1 ppm) ainsi que celles des protons AA' (2,5 ppm) du méthylène central.

*Comme dans le cas de L, le spectre du modèle naphthalénique non épimérisable évolue lentement avec le temps* (il faut plus de quinze jours à la température ambiante pour atteindre l'équilibre). Le produit nouveau obtenu présente un spectre du même type que le produit venant de la transformation de L, en particulier concernant les protons méthyléniques.

On peut alors conclure que *l'équilibre observé lors de la mise en solution de L n'est pas une épimérisation : l'isomère méso ne se forme pas.*

#### • Conformation en solution autour de la liaison benzène-C-iminique

Une étude d'effet Overhauser (séquence NOE diff.) a permis de montrer que l'hydrogène du groupement imine se trouve à proximité d'un hydrogène aromatique (conformation syn) et qu'au contraire il est proche du méthoxyle (conformation anti) dans le composé apparaissant après équilibration (Figure VI).



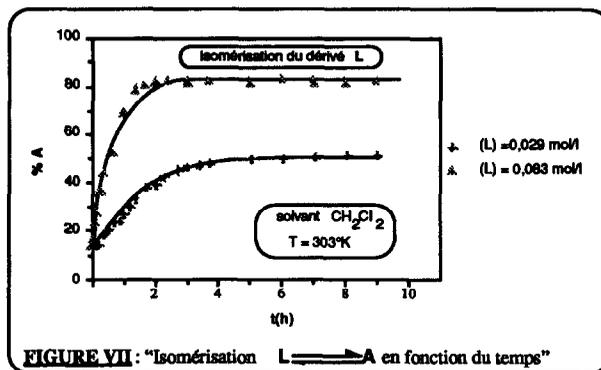
L'étude cristallographique avait mis en évidence une conformation anti pour L à l'état solide : la conformation est donc modifiée en solution, ce qui est fondamental pour les études de complexations (doublet interne à la cavité pour le conformère syn).

#### • Etude de l'équilibration en solution : l'équilibration est une oligomérisation spontanée et réversible

##### • Influence de la concentration sur l'équilibration (étude en RMN<sup>1</sup>H)

Lors de l'étude RMN, nous avons constaté que l'intégration des signaux correspondants à L et au produit d'isomérisation A variait avec la concentration des échantillons. Nous avons examiné l'influence de ce paramètre en étudiant l'évolution d'un échantillon de L cristallisé mis en solution extemporanément. Nous avons alors employé une gamme de concentrations plus large que celle généralement choisie pour la réalisation des spectres de routine. Les signaux des protons imines ont été utilisés pour déterminer la composition du mélange de L et A.

La Figure VII montre l'influence de la concentration initiale en substrat sur la vitesse de conversion.



Les proportions relatives de chaque composé à la température ambiante et à l'équilibre dépendent également de la concentration initiale en substrat (Figure VII) ce qui est en contradiction avec l'existence d'un équilibre entre deux diastéréoisomères. Les proportions à l'équilibre dépendent également de la température de la solution : la proportion de A croît avec la température.

Une étude similaire du dérivé binaphtyle aSaS conduit à des résultats semblables avec néanmoins une cinétique de transformation très ralentie (après quinze jours l'équilibre n'est pas atteint pour une concentration de 0,02 mol/l).

Ces résultats nous ont conduits à envisager qu'en solution le macrocycle tend à se transformer en *un ou plusieurs oligomères*, notamment par une réaction de transamination, ce phénomène étant favorisé par une forte concentration en substrat. De plus *cette réaction est réversible* : une redilution de la solution conduit à reformer le composé macrocyclique.

#### • Etude par perméation de gel :

Nous avons procédé à des analyses chromatographiques par perméation de gel, en injectant la solution diluée dès la solubilisation et sans attendre que l'équilibre s'établisse. Lorsque les oligomères (obtenus par évaporation sans précaution du milieu réactionnel) sont injectés, on observe bien les différents produits de masses plus élevées (temps de rétention plus court :  $5 \text{ mn} < t < 7 \text{ mn}$ ). Il n'est évidemment pas possible de travailler ici avec une méthode quantitative puisque le solvant vecteur (dichlorométhane) provoque lui-même la dilution de la solution étudiée.

Néanmoins, on peut observer l'évolution avec le temps de la nature des produits en solution. En particulier, le composé L (obtenu par cristallisation lente), majoritaire dans les solutions diluées, ne donne qu'un seul pic ( $t \leq 7 \text{ mn}$ ).

Des solutions de concentrations supérieures à 0,02 mol/l où prédominent les oligomères ( $T = 303 \text{ K}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou  $\text{CHCl}_3$ ) donnent finalement un chromatogramme semblable à celui de L si on laisse l'équilibre se réaliser.

Ces observations corroborent les analyses faites en  $\text{RMN}^1\text{H}$  qui montraient la réversibilité du phénomène d'oligomérisation.

• Etude par spectrométrie de masse :

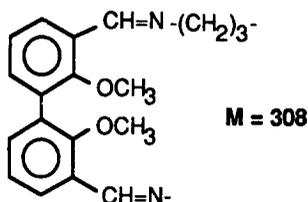
Nous avons également examiné le phénomène d'oligomérisation par spectrométrie de masse FAB.

Un échantillon de macrocycle L cristallisé est placé en solution dans le dichlorométhane ( $C_0 = 0,008 \text{ mol/l}$ ). Immédiatement après la mise en solution, une matrice de ce composé dans l'alcool nitrobenzylique est préparée et analysée par FAB/MS. Nous avons ainsi étudié plusieurs matrices dans lesquelles les concentrations en L augmentaient, la gamme de concentration variant dans un domaine de 1 à 10. Les spectres obtenus montrent la formation de nouveaux composés par augmentation de la concentration dans les matrices (Tableau I).

concentration de L dans la matrice (mol / l)	plus haute masse détectée (M + H)
0,008	617
0,016	925
0,048	1233

**TABLEAU I** : "FAB/MS à différentes concentrations"

Le macrocycle L ( $M + H = 617$ ) peut être assimilé à un dimère cyclique de l'unité structurale de base :



Le cycle monomère équivalent ne peut se former, le groupement triméthylène étant trop petit pour permettre cette cyclisation. La masse 925 correspond à la masse d'un trimère cyclique. De même 1233 correspond à la masse d'un tétramère cyclique. Il n'a pas été possible de détecter de masses plus élevées pour la gamme de concentration étudiée.

Cette étude confirme l'influence de la concentration sur la composition du mélange.

Il faut souligner qu'aucun oligomère linéaire n'est détecté par cette méthode d'analyse. Ce constat avait déjà été fait par RMN<sup>1</sup>H où aucun groupement terminal (aldéhyde ou amine) n'est également observé.

## DISCUSSION

Nos études nous ont amenés à l'ensemble des conclusions suivantes :

- lorsque L est mis en solution, il se transforme, donnant un équilibre avec des oligomères sans qu'intervienne par ailleurs d'épimérisation,
- ces oligomères sont cycliques (il semble qu'il s'agisse de termes à faible poids moléculaire); si des oligomères linéaires sont présents, il ne peut s'agir que de termes à haut poids moléculaire puisque les groupes terminaux ne sont pas visibles en spectroscopie,
- l'équilibre peut être pratiquement totalement déplacé vers la formation de L si la solution est fortement diluée.

Le traitement thermodynamique des réactions de polycondensation cyclisantes (3) a montré que, pourvu que la réactivité des groupements fonctionnels impliqués ne dépende pas de la taille de la molécule et que les étapes élémentaires de polycondensation soient réversibles, la proportion des cycles formés par rapport aux molécules linéaires croît avec la dilution. De plus, il existe une concentration critique au-dessous de laquelle le système peut être entièrement composé de cycles. La théorie montre également que ce sont des cycles de petite taille qui se forment. Par contre, lorsque les macropolycyclisations sont irréversibles, les rendements en cycles sont souvent faibles. Ce phénomène a été en particulier bien décrit en série porphyrine (5,6). On comprend mieux ainsi la dispersion des résultats de la littérature concernant l'obtention ou non, dans des séries identiques ou analogues, de polymères et/ou de macrocycles imines [(7) à (22)]. Dans le cas des macrocycles méthoxylés de type L la réversibilité de la formation est démontrée et ces systèmes obéissent aux règles énoncées ci-dessus.

La Figure VIII envisage une voie possible pour la cyclooligomérisation. Le processus de transformation des oligomères en macrocycle suit évidemment le chemin inverse.

De nombreux cas sont signalés dans la littérature montrant la très grande sensibilité des macrocycles imines à l'hydrolyse. Nous n'avons jamais pu, malgré divers essais avec des solvants soigneusement séchés, empêcher la transformation du macrocycle. Nous ne pouvons néanmoins exclure l'intervention de traces d'eau : nous avons pu constater, lors de la réalisation d'un spectre de masse FAB à partir d'un mélange à l'équilibre de L et des oligomères (provenant de la mise en solution des oligomères), la présence d'un pic à  $(M + H_2O)$ .

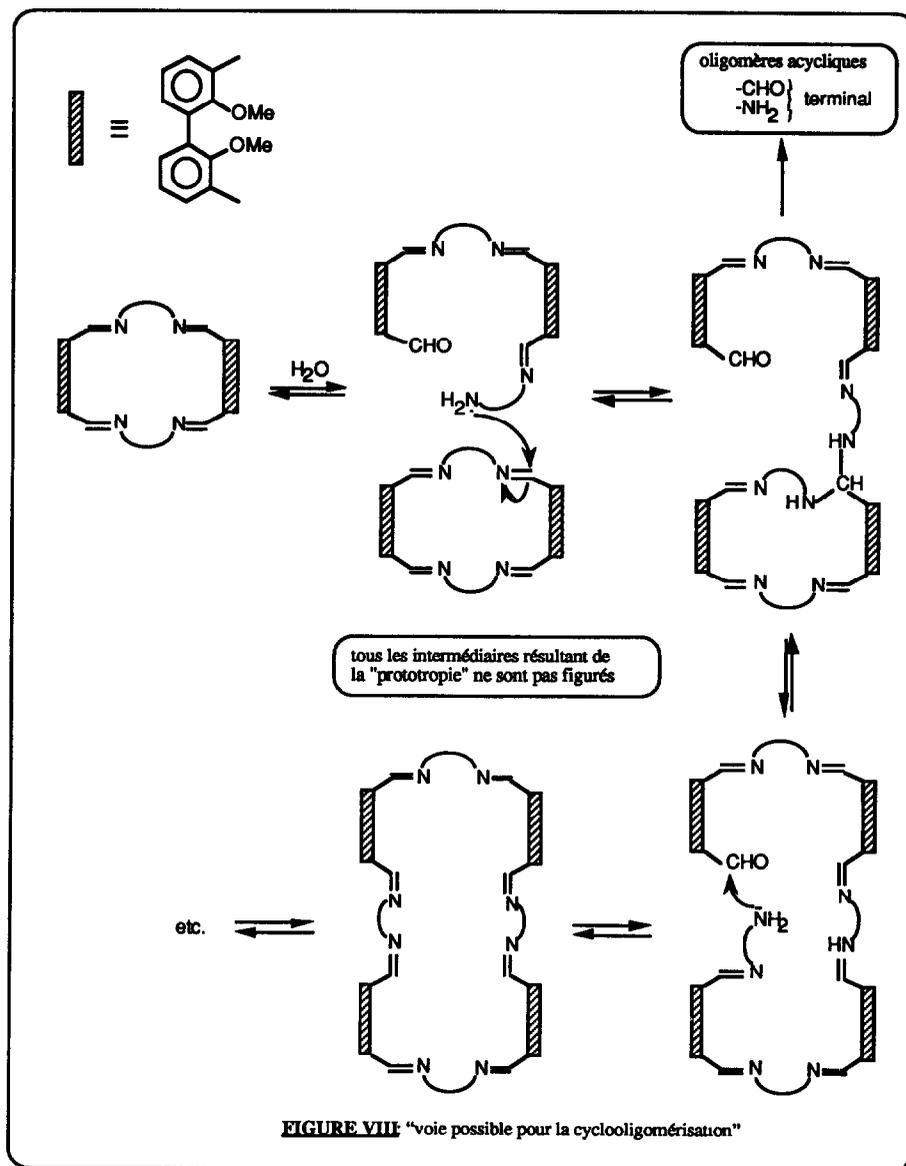
## PARTIE EXPERIMENTALE

La préparation des produits a été décrite dans (1).

Les spectres RMN ont été obtenus soit sur AM300 Bruker (300 MHz) soit sur AM400 Bruker (400 MHz).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur Nermag R1010C en utilisant une technique FAB, les produits étant solubilisés dans une matrice d'alcool nitrobenzylique.

L'étude chromatographique a été réalisée sur Gilson 802C équipé de colonnes Merck (Lichrogel PS4 ; 5  $\mu$ m) conditionnées au  $CH_2Cl_2$  (détection UV à 254 nm).



## BIBLIOGRAPHIE

- (1) W. MONETA, P. BARET, J.L. PIERRE, *Bull. Soc. Chim. France* **1988**, 995-1004.
- (2) P. BARET, W. MONETA, J.L. PIERRE, M.T. AVERBUCH-POUCHOT, A. DURIF, *Acta Cryst.* **1988**, C-44, 1254-1256.
- (3) H. JACOBSON, W.H. STOCKMAYER, *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1600-1606.
- (4) P.J. FLORY, U.W. SUTER, M. MUTTER, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5733-5739.
- (5) D. MAUZERALL, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2601-2609.
- (6) J.S. LINDSEY, D.C. MAUZERALL, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4448-4500.
- (7) M.G.B. DREW, J. NELSON, F. ESHO, V. Mc KEE, S.M. NELSON, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 1837-1843.
- (8) M. GREEN, J. SMITH, P.A. TASKER, *Inorganica Chimica Acta.* **1971**, *5*, 17-24.
- (9) D. St. C. BLACK, A.J. HARTSHORN, M. HORNER, S. HUNIG, *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 2493-2514.
- (10) P.G. OWSTON, R. PETERS, E. RAMSAMMY, P.A. TASKER, J. TROTTER, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1218-1220.
- (11) K.P. DANCEY, K. HENRICK, P.M. JUDD, P.G. OWSTON, R. PETERS, P.A. TASKER, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4952-4954.
- (12) N.W. ALCOCK, R.G. KINSTON, P. MOORE, C. PIERPOINT, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1937-1943.
- (13) P.A. TASKER, E.B. FLEISCHER, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7072-7077
- (14) L.G. ARMSTRONG, L.F. LINDOY, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1322-1326.
- (15) N.A. BAILEY, M.E. DAVID, D.E. FENTON, G. JONES, S. MOSS, A. MUKHOPADHYAY, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 628-630.
- (16) N. A. BAILEY, M. M. EDDY, D.E. FENTON, S. MOSS, A. MUKHOPADHYAY, G. JONES, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 2281-2288.
- (17) J. JAZWINSKI, J.M. LEHN, D. LILIENBAUM, R. ZIESSEL, J. GUILHEM, C. PASCARD, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1691-1694.
- (18) J. JAZWINSKI, J.M. LEHN, R. MERIC, J.P. VIGNERON, M. CESARIO, J. GUILHEM, C. PASCARD, *Tetr. Letters* **1987**, 3489-3492.
- (19) D. MacDOWELL, J. NELSON, *Tetr. Letters* **1988**, 385-386.
- (20) W. STEINKOPF, R. LEITSMANN, A. HERBERT MULLER, H. WILHELM, *Liebigs Ann Chem* **1939**, *541*, 260-282.
- (21) C.S. MARVEL, N. TARKOY, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6000-6002.
- (22) S.K. MANDAL, K. NAG, *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 3902-3903.