

Chimie des interactions moléculaires

M. Jean-Marie LEHN, professeur

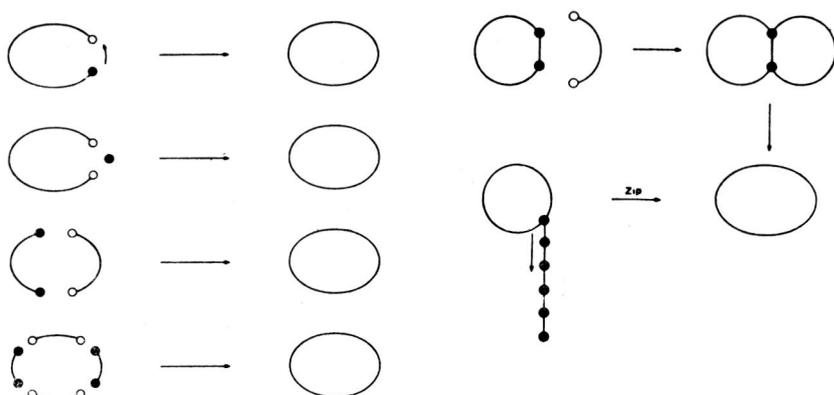
Le cours de 1981-1982 a porté sur la « Chimie des Composés Macrocycliques », incluant notamment la conformation et la dynamique des chaînes, les processus de macrocyclisation, les méthodes synthétiques mises au point, les réalisations et les applications. Les enseignements tirés de l'analyse des résultats synthétiques, structuraux, physico-chimique et réactionnels ont été prolongés ici et là (\Rightarrow) par des propositions indiquant quelques développements possibles de recherches futures.

La chimie des composés macrocycliques s'est développée très rapidement pendant les quinze dernières années. Les raisons pour lesquelles de nombreux laboratoires s'y sont intéressés sont multiples : nouvelles molécules et méthodes de synthèse, produits naturels macrocycliques, propriétés complexantes, modèles bioorganiques et bioinorganiques, catalyse et transport, chimie analytique, etc. Ce domaine de la chimie a conduit à de très nombreux travaux, publications, livres et brevets et des centaines de nouvelles molécules ont été synthétisées.

Principes de synthèse de macrocycles

Le but est de former un cycle à partir d'une chaîne ouverte. Quelle que soit la nature des produits de départ, la dernière étape est toujours la connexion des deux extrémités d'une chaîne qui peut provenir elle-même de l'assemblage de plusieurs fragments. Il s'agit donc de rechercher les moyens de *favoriser la cyclisation* intramoléculaire par rapport à l'enchaînement bout-à-bout (polycondensation).

Les schémas ci-dessous représentent quelques transformations formelles donnant naissance à un macrocycle : cyclisation, fermeture (obturation), condensations ($1 + 1$) et ($2 = 2$) (à gauche), fusion de cycles + rupture de jonction, réaction « zip » d'extension de cycle (à droite) :



De nombreux facteurs influencent l'aptitude à la cyclisation : longueur de la chaîne, nature des atomes qui la forment, types de réactions utilisées, techniques expérimentales, etc.

Les travaux initiaux réalisés par Rüggli, Ruzicka, Ziegler, Lüttringhaus, Prelog et d'autres ont conduit à une courbe générale représentant l'aptitude à la cyclisation en fonction de la *longueur de chaîne* ; elle présente un maximum pour les tailles de cycle 5-7, suivi d'un minimum pour les cycles moyens 9-11 et une remontée pour les grands cycles. Ce sont ces derniers qui font l'objet principal de la présente étude.

En ce qui concerne la *nature des atomes et groupes*, la présence d'hétéroatomes, de groupes rigides (« principe du groupe rigide »), de conformations favorables de la chaîne, favorise la cyclisation.

Propriétés de chaîne et cyclisation

Tout facteur augmentant la *proximité* statistique des extrémités d'une chaîne (conformation, enthalpie, entropie, dynamique) accroît la probabilité de cyclisation. La proximité « fonctionnelle » dépend de la nature de la réaction se produisant entre les extrémités, puisqu'il peut s'agir de réactions à courte (liaison), moyenne (transfert d'électron) ou longue (transfert d'énergie) distance. La cyclisation est sous contrôle conformationnel ou diffusionnel suivant que la réaction entre extrémités est beaucoup plus lente que la diffusion (formation de liaison) ou contrôlée par la diffusion (transfert d'énergie).

Les interactions physiques entre extrémités (accepteur-donneur, extinction de luminescence) étant sous contrôle diffusionnel, permettent d'étudier les populations conformationnelles et la dynamique de chaîne. Il en est ainsi de la formation d'excimères intramoléculaires, de complexes accepteur-donneur

entre les extrémités (bandes de transfert de charge). Par exemple, l'étude de la fluorescence d'excimères de (Pyrène)-(CH₂)_n-(Pyrène) en fonction de la longueur de chaîne, permet l'observation directe de la proportion de conformations à extrémités proches et conduit à une courbe en fonction de *n* assez proche de celle obtenue pour les cyclisations chimiques.

La vitesse du transfert d'électron entre extrémités d'un radical-anion X-(CH₂)_n-X[⊖] ou radical-cation X-(CH₂)_n-X[⊕], qui se fait sous contrôle conformationnel, peut être mesurée par RPE et dépend de la distance moyenne des groupes X.

Les *cyclisations internes*, par repliement d'une extrémité vers l'intérieur de la chaîne, peuvent éventuellement servir à diriger des réactions chimiques en des endroits spécifiques d'une molécule, éloignés des fonctions déjà présentes. Une telle *fonctionnalisation sélective à distance* comprend l'attachement d'un vecteur à une molécule, la réaction avec celle-ci et le détachement du vecteur. Des procédés de ce genre ont été exploités avec le plus de succès par Breslow, permettant la fonctionnalisation sélective photochimique ou radicalaire (vecteurs benzophénone, ou Ph-ICl₂) de chaînes et plus particulièrement de stéroïdes, en des endroits usuellement inaccessibles de façon simple.

⇒ L'application de cette méthodologie à la fonctionnalisation des chaînes dans les micelles et les membranes a été tentée, mais reste un problème ouvert et d'un grand intérêt. L'utilisation de phases mieux organisées et moins labiles dynamiquement (mésophases, phase solide) devrait améliorer les processus.

Méthodologie de cyclisation

Diverses méthodes destinées à favoriser la cyclisation par rapport à la polycondensation ont été développées. Le principe de la *méthode de « haute dilution »* de Rüggl-Ziegler, introduit par Rüggl en 1912, repose sur le fait que, cyclisation et polycondensation étant respectivement mono- et bimoléculaire, toute dilution favorise la réaction interne de cyclisation. Cette méthode a été largement appliquée et a donné lieu à la mise au point d'appareillages variés.

Une extension en est l'isolement sur *support polymérique* dont le principe est d'effectuer la cyclisation sur des chaînes préalablement fixées sur une résine polymérique et donc plus ou moins bien isolées les unes des autres de sorte à rendre difficile les réactions entre chaînes différentes. La réalité est moins nette que le principe, mais des résultats, comme la synthèse de cyclopeptides ont été obtenus.

La *dépolymérisation* d'un polycondensat peut donner un mélange de macrocycles qui restent à séparer.

Finalement, un grand nombre de méthodes de cyclisations reposent sur l'emploi d'un *support temporaire ou permanent* et sur des réactions particulières dépendant de la nature des groupes réactifs entre lesquels se fait la liaison de fermeture.

Endo-support ; cyclisation sur support interne

Lorsque la formation d'un macrocycle s'appuie sur la mise en place d'un cycle plus petit qui subit ensuite une extension incluant toutes les unités préexistant dans la molécule, on peut parler d'utilisation d'un support interne.

C'est le cas de la réaction « *zip* » schématisée ci-dessus, qui repose sur une expansion par glissement le long d'une chaîne latérale. Elle a été appliquée principalement à la synthèse de polyamines macrocycliques de très grande taille.

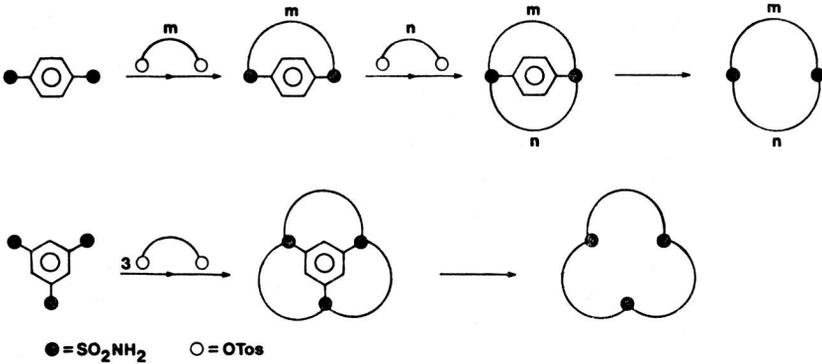
Une autre approche est la formation initiale d'un *système bicyclique* s'appuyant sur une liaison sécable, dont la coupure ultérieure donne un macrocycle. Des jonctions de cycle C-N, N-N, C-C et C = C ont été utilisées à cette fin.

Exo-support ; cyclisation sur support externe temporaire

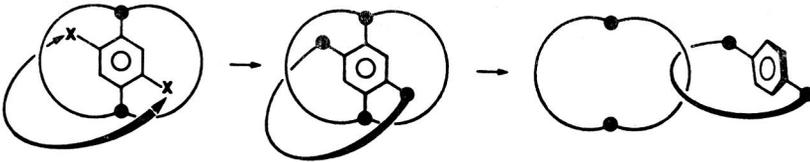
La réaction de cyclisation peut utiliser un centre ou groupe temporaire (ionique ou moléculaire) servant de support sur lequel le macrocycle est mis en place et qui est éliminé ultérieurement.

Les dérivés de *métalloïdes* (Si, Sn, B) ont ainsi été utilisés comme « moules chimiques » servant de supports pour mettre en place des chaînes, et de sites de réaction pour des cyclisations ultérieures sur ces chaînes ainsi maintenues. Ainsi la réaction de dichlorures d'acide ou de diisocyanates X-A-X avec des distannoxanes $R_2Sn(OR'O)_2SnR_2$ ou des silazanes cycliques a conduit notamment à des dicarbamates, des détracarbamates, des tétralactones et des tétralactames macrocycliques (Shanzer).

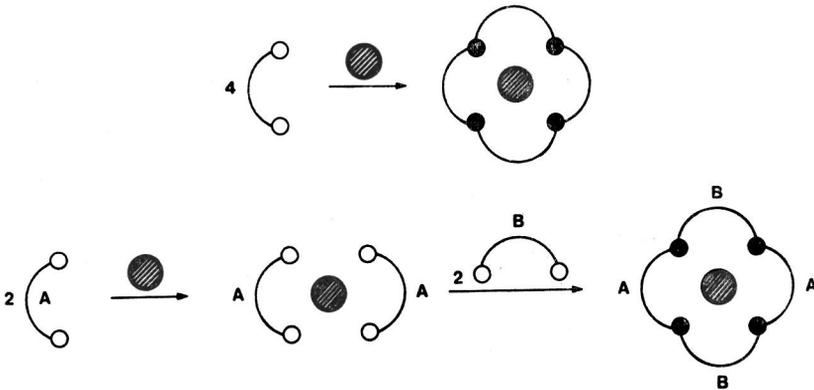
⇒ Des groupes moléculaires pourraient aussi servir de support temporaire. Il en est ainsi de l'édification d'un macrocycle autour de sulfonamides aromatiques suivie de la coupure du support.



⇒ On peut aussi envisager sur ce principe la formation de caténanes :



L'utilisation de *cations métalliques* comme exo-supports est de loin la plus ancienne et la plus répandue. Le processus peut comprendre une seule étape où assemblage et connexion des éléments se font en même temps autour de l'ion (cas des phthalocyanines par exemple) ou deux étapes : mise en place d'un type d'élément suivie du pontage par un autre. Par exemple :



D'autres condensations peuvent suivre. La cyclisation dépend de facteurs dus à la fois au cation (taille, sites des coordination préférés, géométrie de coordination) et aux composants moléculaires (taille, structure, rigidité,

réactivité des groupes terminaux). Depuis les résultats initiaux de Curtis, de nombreuses réactions de condensation (amine + carbonyle) donnant des macrocycles polyazotés amine-imine ont été effectuées. Une grande variété de macrocycles présentant d'intéressantes propriétés complexantes envers un ou deux cations ont été obtenus et ont permis d'analyser au moins partiellement, l'effet du cation support et des composants, par exemple dans la formation de tétraamines macrocycliques.

Une autre manière d'utiliser un support temporaire repose sur *l'extrusion d'un élément* contenu dans le macrocycle lui-même et qui a servi à l'édifier. Ainsi, la grande réactivité nucléophile des anions sulfures facilite la formation de macrocycles par des liaisons C-S ; l'extrusion ultérieure de S (par exemple via le sulfonium ou la sulfone) forme un macrocycle avec contraction de taille (voir notamment la synthèse de cyclophanes par Boekelheide).

Un cas particulier, plus intéressant par son principe que par les résultats obtenus, est celui de la *métathèse de cyclooléfines* conduisant à des macrocycles de grande taille.

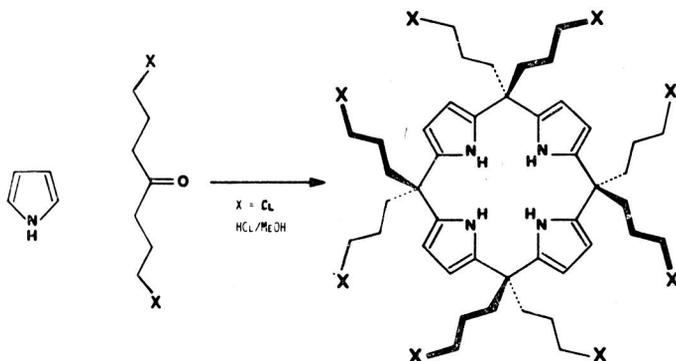
Auto-assemblage

Les processus de formation de macrocycles par auto-assemblage sans utilisation d'un support, reposent sur la rigidité des composants, la stéréochimie des réactions de condensation, les conformations préférées des intermédiaires formés.

Les condensations pyrrole-aldéhyde avec formation de *porphyrines* sont les plus connues et les plus utilisées. De très nombreuses variantes ont été examinées afin d'améliorer les rendements et des modifications ont porté sur l'introduction d'autres sous-unités que le pyrrole (thiophène, furanne, pyrazole). Les effets structuraux sur les rendements mettent en lumière l'importance des conformations des intermédiaires.

La condensation pyrrole-cétone, suivant la réaction initiale de Baeyer, fournit des *macrocycles tétrapyrroliques* octasubstitués avec d'excellents rendements. Des analogues renfermant quatre unités furane ou thiophène ont été obtenus.

⇒ De tels tétrapyrroles devraient pouvoir servir de base à l'édification de systèmes macropolycycliques variés si des chaînes latérales fonctionnalisées peuvent être introduites. Ceci a été réalisé suivant la réaction ci-dessous qui se fait avec un rendement d'environ 50 %. De nombreuses substitutions remplaçant X = Cl par d'autres groupes ont été effectuées (J.C. Lalloz, J.M. Lehn, A.K. Willard, 1977).



D'autres unités macrocycliques plus ou moins rigides ont été obtenues par des *condensations phénol-aldéhyde*, cyclotrivératrylènes (pyrocatechol + formol), calixarènes (phénol + aldéhyde), produits tétramères (résorcinol + aldéhyde).

⇒ Ces types de molécules ont en principe un grand intérêt comme unités de base pour l'édification de systèmes macropolycycliques, de cages moléculaires susceptibles de complexer des grosses molécules ou des agrégat de cations métalliques. Il est à prévoir que la chimie de ces composés se développera fortement dans les années à venir, donnant accès à une multitude de composés nouveaux de structures variées. La combinaison de sites de complexation avec de telles sous-unités rigides ajoutera une autre dimension à ce domaine.

Polyéthers macrocycliques. Composés « couronne »

Bien que des polyéthers macrocycliques aient été préparés antérieurement, la chimie de cette classe de composés s'est développée de manière extrêmement rapide depuis la découverte fortuite par C.J. Pedersen en 1967 de polyéthers macrocycliques, les composés « couronne » à enchaînements C-C-O, et de leurs propriétés complexantes prononcées. Des centaines de composés de ce type ont été synthétisés pendant les quinze dernières années et des centaines de publications leur ont été consacrées. Des variantes renfermant des atomes différents (N, S, P, etc.) ont été étudiées. Des stratégies de synthèse variées ont été mises au point, donnant accès à de nombreux composés avec des rendements satisfaisants ou excellents. On peut citer les différentes condensations diphenol + dihalogénure ou ditosylate, la cyclo-oligomérisation de l'oxyde d'éthylène, l'introduction de sous-unités chirales (dérivées de l'acide tartrique ou des sucres), l'utilisation de l'effet de support de cations alcalins complexés. Un domaine nouveau de la chimie s'est ainsi

développé, mû par les propriétés physico-chimiques, complexantes et les réactivités variées, présentées par ces substances. L'analyse de ces propriétés constituera un chapitre du prochain cours.

Synthèse de lactones macrocycliques

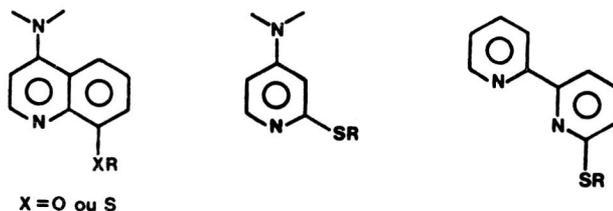
De nombreux produits naturels, notamment des antibiotiques, sont des lactones macrocycliques (picromycine, magnamycine, érythromycine, nonactine, carpaïne, exaltolide, ambrettolide, etc.). La complexité de ces substances en fait aussi une cible synthétique particulièrement intéressante. Comme la cyclisation repose, dans pratiquement toutes les stratégies de synthèse, sur la formation de la lactone, il n'est pas étonnant que de nombreux travaux aient été consacrés ces dernières années à la mise au point de méthodes de lactonisation.

Deux approches sont à distinguer suivant qu'elles portent sur l'activation soit du groupe -OH, soit du groupe -COOH d'un ω -hydroxy-acide.

L'activation du groupe hydroxyle par tosylation, conversion en ω -haloacide, traitement par un diazoester, conduit à la lactonisation par réaction avec le groupe carboxylate terminal. Les vitesses de cyclisation en fonction de la longueur de chaîne suivent l'ancienne courbe évoquée ci-dessus, présentant un minimum pour les cycles moyens. Un certain nombre de résultats semblent indiquer la présence d'un « effet césium », les carboxylates de césium donnant en général des rendements de cyclisation plus élevés que les autres cations alcalins et alcalino-terreux (Kellogg).

L'activation du groupe carboxyle forme la base de la majeure partie des méthodes de lactonisation mises au point. Les procédés de condensation à l'aide de réactions d'oxydation-réduction, suivant la méthodologie développée par T. Mukaiyama, ont été appliquées à la lactonisation. L'utilisation d'esters de la pyridine-2-thiol et d' ω -hydroxyacides permet d'obtenir des rendements de cyclisation élevés ; la réaction semble reposer sur une double activation des deux extrémités de la chaîne par transfert partiel ou total du proton -OH sur le groupe pyridine, et sur une catalyse électrostatique provenant des charges ainsi créées (E.J. Corey). La méthode a été appliquée à divers produits naturels, avec des rendements de lactonisation élevés. L'activation du groupe pyridine-2-thioester par Ag^+ a été employée dans la synthèse de la nonactine, tétralactone naturelle. De nombreux autres groupes terminaux activants et rigides ont été étudiés (par exemple du type thiol hétérocyclique ou comme le cation chloro-2-N-méthylpyridinium). Il existe ainsi actuellement toute une panoplie de réactifs de macrolactonisation de grande utilité en synthèse chimique.

⇒ D'autres réactifs de macrolactonisation peuvent évidemment être imaginés, combinant la double activation, l'activation par complexation et des groupes terminaux rigides. Quelques exemples sont indiqués ci-dessous. Il serait évidemment très intéressant de rendre ces réactions catalytiques.



Ces réactifs pourraient aussi être appliqués à la formation de dilactones, de lactames, de dilactames, au couplage de phosphates activés pour la synthèse d'oligonucléotides. Par ailleurs, l'activation du groupe ester sulfonique pourrait servir dans la synthèse d'éthers cycliques.

J.-M. L.

RÉSUMÉ DES TRAVAUX DU LABORATOIRE

Le laboratoire de « Chimie des Interactions Moléculaires » comprend :

A) d'une part le « Laboratoire de Chimie Organique Physique ERA 265 » du C.N.R.S., Université Louis Pasteur, Strasbourg, dirigé par M. Jean-Marie LEHN ;

B) d'autre part trois équipes de recherche au Collège de France, celles dirigées par MM. Jean-Marie LEHN et Jean JACQUES formant le Groupe de Recherche 20 du C.N.R.S. « Interactions Moléculaires et Stéréochimie », et l'équipe de « Chimie Macromoléculaire », dirigée par M^{lle} Sylvie BOILEAU, qui fait aussi parti du Laboratoire Associé au C.N.R.S. LA 24.

A) LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE PHYSIQUE

I. - Chimie organique théorique

L'activité dans ce domaine a porté principalement sur l'adaptation de programmes de mécanique moléculaire et de représentation graphique dans

le but ultérieur de composer sur ordinateur des récepteurs moléculaires et d'étudier leur interaction avec des substrats potentiels. L'étude de cryptates alcalins est en cours.

Par ailleurs l'application de nos résultats antérieurs sur les effets stéréo-électroniques à d'autres problèmes de réactivité chimique (par exemple celle des oléfines substituées) se poursuit (G. WIPFF).

II. - *Cryptates - Complexes macropolycycliques*

1) *Cryptates macrobicycliques*

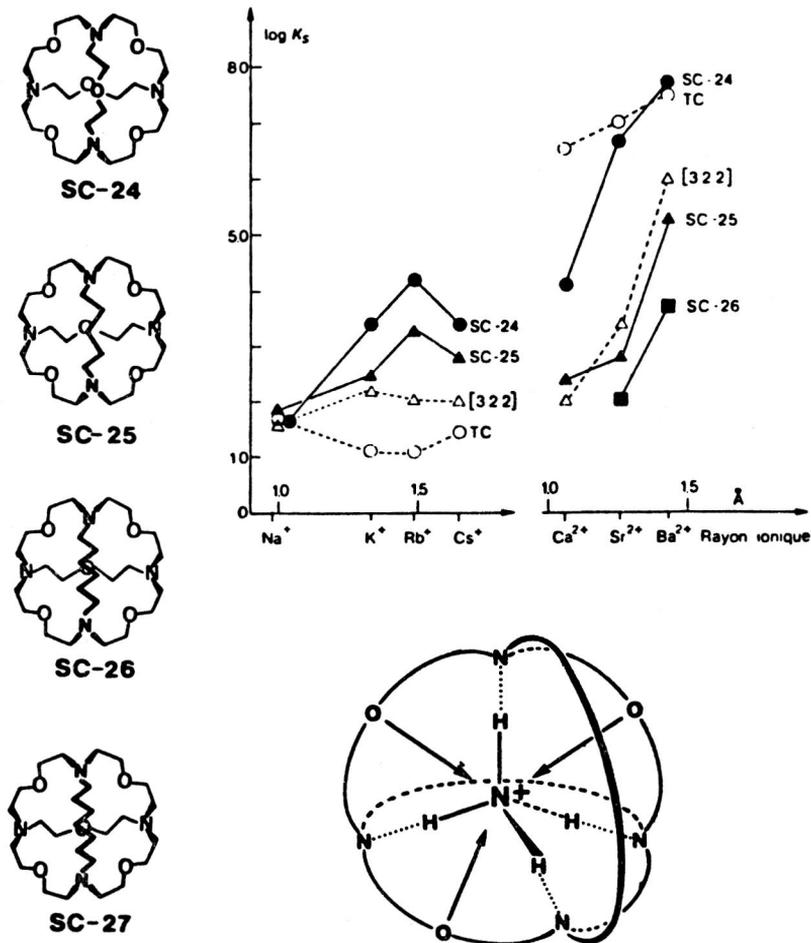
— *Cryptates de protons*. L'étude des propriétés cinétiques et thermodynamiques des cryptates de proton du macrobicyclic [1.1.1] a été publiée (1).

— *ESCA de cryptates*. L'étude réalisée a été publiée (2).

— « *Cryptochromes* ». L'élaboration de cryptands portant des groupes chromophores réagissant à la formation d'un complexe a été envisagée. De tels substances peuvent servir d'indicateur coloré pour la détection de cations métalliques, notamment alcalins et ont de multiples applications. Une première molécule permettant de détecter l'ion potassium a été obtenue (en collaboration avec A.G. MERCK, Darmstadt) (Brevet 1.).

2) *Cryptates macrotricycliques sphériques*

— *Synthèse et cryptates* de macrotricycles sphériques. L'étude de ces ligands et de leurs complexes alcalins et alcalino-terreux réalisée antérieurement, a été publiée (3). Les constantes de stabilité sont représentées ci-dessous :



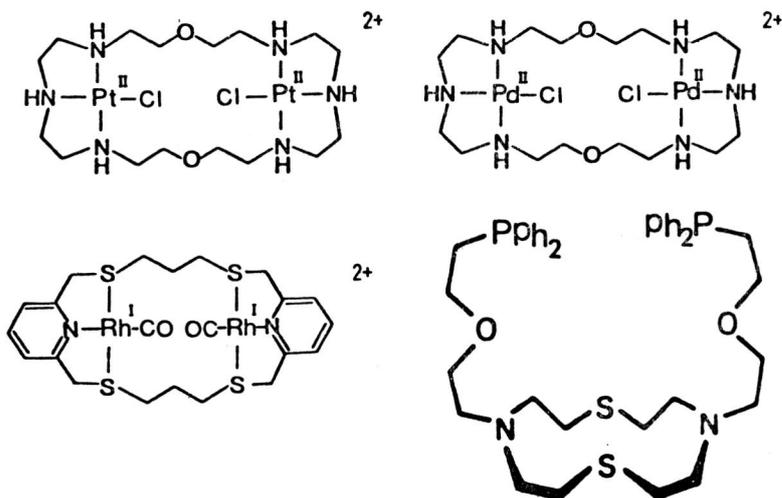
— *Reconnaissance tétraédrique.* Ces mêmes cryptands possèdent un site de reconnaissance moléculaire de nature tétraédrique. Notamment, SC-24 forme un cryptate avec le substrat tétraédrique NH_4^+ beaucoup plus stable et plus sélectif que tous les complexes antérieurement connus, que ce soit avec des ligands naturels ou synthétiques. Ces propriétés sont dues à la complémentarité géométrique et énergétique réalisée dans la supermolécule récepteur-substrat. Elles donnent une illustration optimale des manipulations moléculaires qui font l'objet d'une chimie des récepteurs moléculaires abiotiques (4).

3) Cryptates di- et polynucléaires

Les ligands macropolycycliques possédant deux ou plusieurs sites de complexation sont en principe capables de former des cryptates di- et polynucléaires par inclusion de deux ou plusieurs cations métalliques. Ils peuvent être homotopiques ou hétérotopiques selon qu'ils renferment des sous-unités complexantes identiques ou différentes.

— *Cryptates dinucléaires.* Des complexes dinucléaires de cations de la 2^e et de la 3^e série des métaux de transition ont été obtenus, notamment avec le palladium, le platine et le rhodium. Un complexe bis-rhodium(I) possédant un triple pont carbonyle a été synthétisé (D. PARKER et J.P. LECOMTE).

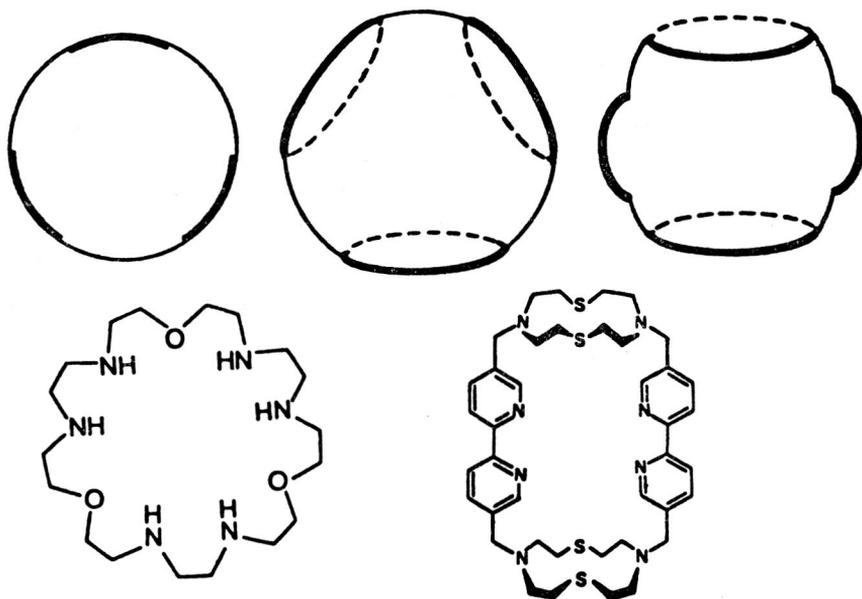
Le greffage de chaînes latérales portant des groupes $-PPh_2$ sur des azamacrocycles a été réalisé. De telles molécules possèdent des sites mixtes susceptibles de former des complexes dinucléaires possédant à la fois un site rédox et un site acide de Lewis (A. CARROY, D. PARKER).



Une étude des constantes de stabilité des cryptates dinucléaires macrobicycliques du ligand Bistren a été réalisée. Elle a permis de mettre en évidence les effets de la structure cryptate et la formation d'espèces pontées (E.I. WATANABE, en collaboration avec R.J. MOTEKAITIS et A.E. MARTELL, College Station, Texas).

Un macrocycle contenant deux groupes bipyridyles a été synthétisé et ses propriétés complexantes sont à l'étude (J.P. LECOMTE).

— *Cryptands polytopiques*. Des macropolycycles contenant plusieurs sites de complexation ont été synthétisés. Ils appartiennent à trois types de structures : macrocycle tris-chelate, macrotetracycle trismacrocycle et macrotricycle bis-chelate, bis-macrocycle (de gauche à droite). Les complexes polynucléaires de ces ligands sont à l'étude. La présence de sites bipyridyles permet d'envisager des propriétés électrochimiques et photochimiques intéressantes (B. DIETRICH, A. HAMILTON, P. PLUMERÉ).



Une présentation générale des études en cours et des résultats récents obtenus dans la chimie des *complexes macropolycycliques* a été faite (5).

III. - Chimie de coordination des anions - Cryptates d'anions

1) *Macrocycles polyammoniums*

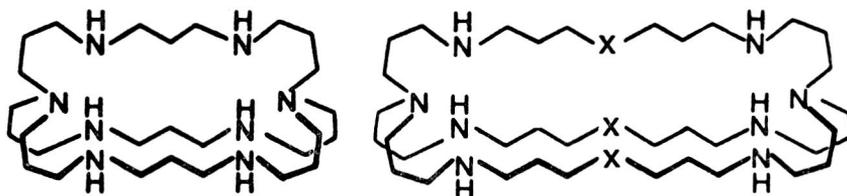
La formation de complexes stables et sélectifs entre divers anions organiques ou minéraux et des macrocycles polyammoniums a été démontrée antérieurement. Lorsque les anions complexés sont électroactifs (cas de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ et de $\text{Ru}(\text{CN})_6^{4-}$ par exemple), leurs potentiels rédox sont fortement déplacés vers des valeurs plus positives, l'espèce la plus chargée étant la plus fortement complexée. Ainsi les potentiels rédox d'espèces anioniques sont modifiables par complexation, fait bien connu pour les cations, et les

mesures électrochimiques peuvent être utilisées pour l'étude des complexes d'anions (6).

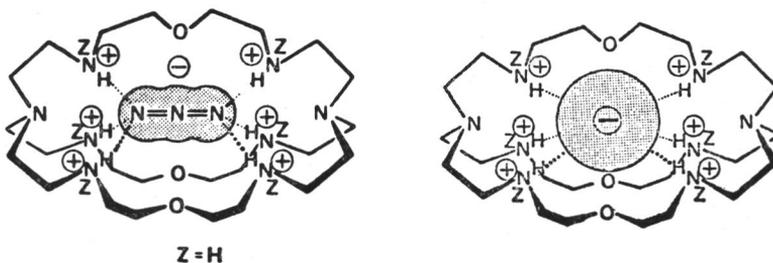
Des ligands polyammoniums à deux sous-unités complexantes seront discutés ci-dessous.

2) *Macrobicycles polyammoniums*

La méthode de synthèse de macrobicycles, par triple couplage de deux sous-unités tripodes, mise au point précédemment, a été étendue à d'autres macrobicycles. Des études préliminaires montrent que ces composés possèdent des propriétés complexantes très marquées envers divers anions (B. DIETRICH, M.W. HOSSEINI).



Après de très nombreux essais, la cristallisation du cryptate formé par la forme protonée du *macrobicycle Bistren* avec l'anion azide a finalement pu être réalisée. Cette espèce occupe une position clé dans le développement de nos travaux sur la reconnaissance moléculaire et sur les cryptates d'anions. La structure cristallographique a pu en être déterminée, confirmant les propositions antérieures sur lesquelles reposait la reconnaissance de substrats linéaires. La comparaison avec les structures des cryptates des anions Cl^- et Br^- du même cryptand Bistren-6H^+ , déterminées précédemment, illustre de manière particulièrement frappante les phénomènes de complémentarité récepteur-substrat (B. DIETRICH, en collaboration avec C. PASCARD et J. GUI- LHEM, Gif-sur-Yvette).

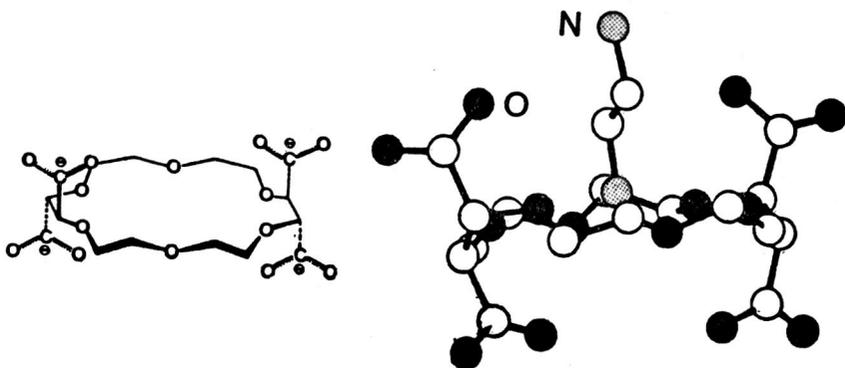


IV. - Mésomolécules

1) Récepteurs moléculaires macrocycliques

Nos travaux utilisant comme sous-unités complexante de base le macrocycle [18]-O₆ tétracarboxylique ont continué dans plusieurs directions.

La structure cristalline du complexe formé par le dication éthylènediamonium avec le récepteur sous forme tétracarboxylate, a confirmé la liaison du substrat dans la cavité macrocyclique (7).

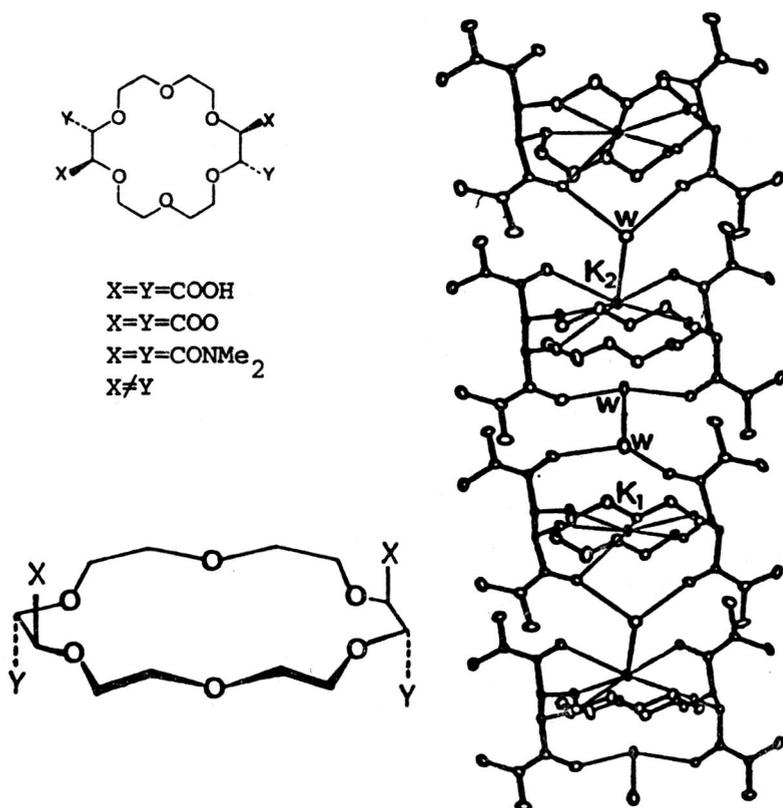


La chimie des dérivés « faces distinguées » ($X \neq Y$), dont la méthodologie de synthèse a été établie précédemment, s'est développée dans trois directions principales :

— la synthèse de composés *syn* de type amino-acide ($X = \text{CONH-R-NH}_2$, $Y = \text{CO}_2\text{H}$) destinés à servir d'unité de base pour la synthèse d'un *canal moléculaire* transmembranaire (J.P. BEHR, R. HENG, K. SHIMOKAWA) ;

— la synthèse de composés *syn* portant des groupes rigides ($X = \text{CONH-Ar-NH}_2$, Ar = noyau de type phényle ou naphthyle) destinés à être utilisés pour la construction de *corécepteurs à deux sites* [18]-O₆ pour la complexation d'ions ammoniums (J.P. BEHR, R. CHARNAS) ;

— la synthèse d'un *réactif SYN* ($X = \text{CO}_2\text{R}$; $Y = \text{COZ}$, Z = groupe activant) dont l'obtention est de première importance à la fois pour l'élaboration d'un canal et de corécepteurs, et qui peut aussi servir à la préparation de nouveaux types de macrobicycles et de macrotricycles (C. BURROWS).



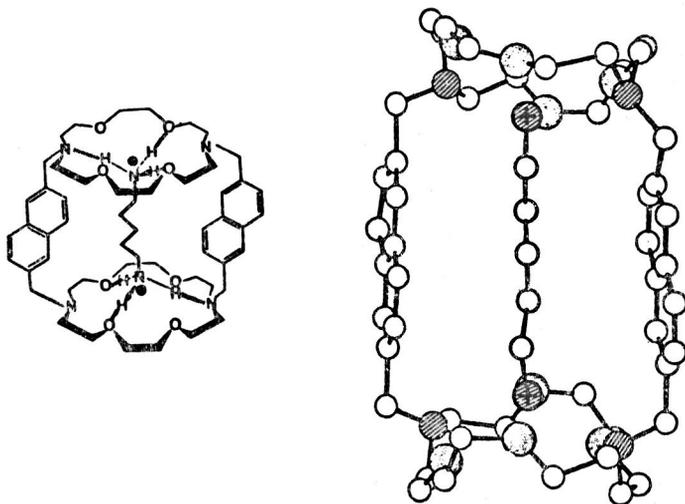
Un modèle instructif de canal moléculaire est fourni par la structure du complexe formé par le macrocycle [18]-O₆ (CONMe₂)₄ (X = Y = CONMe₂) avec KBr. Dans le cristal les macrocycles sont empilés et les ions K⁺ sont localisés alternativement dans la cavité du cycle et au-dessus du cycle, images de deux étapes figées de la propagation d'ions K⁺ à l'intérieur d'un canal défini par les cycles (8).

La condensation du macrocycle [18]-N₃O₃ avec un dérivé trifonctionnel du cyclotrivératrylène a fourni une molécule macropolycyclique creuse d'un type nouveau, portant un site récepteur du groupe -NH₃⁺ et dont la cavité est maintenue par la sous-unité aromatique rigide (F. KOTZYBA-HIBERT, en collaboration avec J. CANCEILL et A. COLLET).

2) Cossystèmes

Les récepteurs ditopiques bâtis sur deux sous-unités macrocycliques de type [18]-N₂O₄ forment des cryptates moléculaires avec les cations diammoniums.

— *La structure cristalline* du complexe du dication de la cadavérine avec le macrotricyclic à ponts 2,6-naphthyle confirme la structure de cryptate moléculaire à double ancrage du substrat dans le récepteur par interaction de chaque groupe $-\text{NH}_3^+$ avec l'un des macrocycles (9).



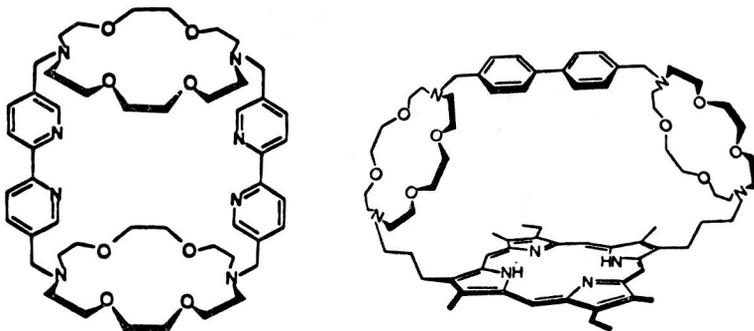
— *Les sélectivités de complexation* des substrats $+\text{H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_3^+$ en fonction de la longueur de la chaîne n et pour divers récepteurs ont été déterminées par une méthode de compétition ; une nette *reconnaissance linéaire* reposant sur la complémentarité de la longueur de la chaîne et de la taille de la cavité du récepteur, est mise en évidence (F. KOTZYBA-HIBERT).

— L'étude des temps de relaxation nucléaire des cryptates diammoniums macrotricycliques a permis de décrire les propriétés dynamiques de ces espèces et de montrer que la complémentarité stérique est accompagnée d'une *complémentarité dynamique* se traduisant par un fort couplage dynamique entre le récepteur et le substrat (10).

— *Les récepteurs macrotétracycliques* contenant deux macrocycles de type $[\text{18}]-\text{N}_3\text{O}_3$ reliés par un triple pont, forment aussi des cryptates moléculaires avec les cations diammoniums. Du fait de leur plus grande rigidité qui maintient la taille de leur cavité, ils montrent une très forte sélectivité de complexation (11).

— *Macropolycycles hétérotopiques*. L'incorporation simultanée de sites de liaison pour des cations ammoniums organiques et pour des cations métal-

liques permet en principe la formation de cryptates polynucléaires à substrats mixtes organiques et inorganiques. Deux types de cryptands de cette classe ont été synthétisés ; ils utilisent tous deux des sites macrocycliques [18]-N₂O₄ pour lier des groupes -NH₃⁺ et par ailleurs des sous-unités bipyridines et porphyrine dont l'aptitude à complexer de nombreux cations métalliques est bien établie. De tels ligands à sites mixtes ouvrent la voie à la mise au point de *métallo-récepteurs* et de *métallo-catalyseurs* (A.D. HAMILTON).



— *Corécepteurs de substrats dianioniques*. L'incorporation dans un macrocycle de deux sites de fixation du groupe carboxylate permet la complexation sélective de dicarboxylates linéaires (M.W. HOSSEINI).

3) Catalyse moléculaire

Les travaux dans ce domaine ont porté principalement sur la mise au point d'un catalyseur moléculaire susceptible d'effectuer la *fonctionnalisation sélective* des substrats liés. Ainsi, le récepteur dérivé du macrocycle [18]-O₆ tétracarboxylique décrit ci-dessus, et portant en position *syn* les groupes X = -CONH-C₆H₄-*para*-I et Y = CO₂⁻, pourrait en principe permettre la chloration radicalaire sélective d'une molécule organique ancrée par un groupe -NH₃⁺ terminal dans le macrocycle et intercalée entre les deux groupes *para*-iodoaniline latéraux. Des essais de transfert de chlore à partir de Ph-ICl₂ par le relais des groupes latéraux, suivant la réaction mise au point par Breslow, ont été menés mais n'ont pas abouti à des résultats positifs pour l'instant. Diverses modifications sont envisagées (J.P. KONOPELSKI).

V. - Phénomènes de transport

1) Transport de cations métalliques

— La nature de l'anion X dans les sels de rubidium RbX influence fortement l'équilibre d'extraction et la vitesse de transport de ces sels par des

cryptands macrobicycliques. Une étude de la variation des vitesses de transport en fonction des équilibres d'extraction est ainsi possible et devrait permettre une analyse détaillée du processus (M. KIRCH).

— Les essais de transport sélectif de cations toxiques ont été étendus à des porteurs dérivés du macrocycle [18]-O₆-tétracarboxylique (E. BACON).

2) Transport d'anions

Nous avons montré antérieurement que les anions ammoniums quaternaires peuvent servir de porteurs d'anions, permettant ainsi la mise au point de membranes sélectives à anions. Des composés renfermant deux sites ammoniums quaternaires lipophiles maintenus à des distances différentes par une structure acyclique ou cyclique (par exemple $R_2N^+[(CH_2)_n]_2N^+R_2$ où $n = 2$ ou 8 et au moins un radical R est une chaîne hydrocarbonée suffisamment longue) ont été utilisés pour transporter sélectivement les dianions phthalates isomères ainsi que l'AMP, l'ADP et l'ATP. Par ailleurs, afin de pouvoir étudier le transport à travers des membranes plus minces, la mise au point d'une technique d'observation des molécules anioniques à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de liposomes, a été entreprise (A. HRICIGA).

Les dérivés quaternaires de la pipérazine permettent l'élimination sélective d'ions phosphates en présence d'un grand excès d'ions chlorure, une propriété très intéressante pour la purification de liquides biologiques, notamment dans le rein artificiel (P. PLUMERÉ, en collaboration avec G. TROUVÉ et H. RENON, Ecole des Mines) (Brevet 2.).

VI. - Photochimie

1) Photoproduction d'hydrogène et d'oxygène à partir de l'eau.

Divers catalyseurs hétérogènes de photoréduction de l'eau ont été testés, les espèces les plus efficaces étant obtenues par dépôt d'un métal noble sur un support semi-conducteur (12).

Ces propriétés nous ont conduit à tester ces mêmes espèces (Pt° ou Rh°/TiO₂) comme catalyseurs dans la réduction de *déplacement du gaz à l'eau*. Elles se sont révélées plus efficaces que les catalyseurs commerciaux de plusieurs ordres de grandeur (13).

Il a été trouvé que certains complexes du cobalt (notamment la diméthylglyoxime) sont d'excellents catalyseurs homogènes de photoproduction d'hydrogène à partir de l'eau, rendant inutile l'addition d'un catalyseur hétérogène au platine (J. HAWECKER, R. ZIESSEL).

2) *Photolyse de l'eau*

Un catalyseur efficace de photodécomposition de l'eau en hydrogène et oxygène sous irradiation UV avait été obtenu précédemment par photodéposition de rhodium sur une poudre de semi-conducteur, le titanate de strontium. Des améliorations notables de ce système ont été obtenues par une technique de déposition thermique et par une optimisation des conditions expérimentales de la réaction. L'analyse du dépôt de rhodium par ESCA a montré que l'espèce catalytique est un état oxydé du rhodium (J.P. SAUVAGE, R. ZIESEL, en collaboration avec L. HILAIRE, Strasbourg).

Un brevet sur le photocatalyseur de décomposition de l'eau a été déposé (Brevet 3.).

Le problème du déplacement de la photoactivité du système vers les grandes longueurs d'onde afin de le rendre opérationnel en lumière visible reste posé.

Une présentation générale de nos résultats a été faite (14).

3) *Photoréduction du gaz carbonique*

Nous avons décrit précédemment un système de photoproduction d'hydrogène utilisant comme relais des complexes cobalt-bipyridine. Partant de cette réaction qui produit des espèces Co(I) très réductrices, nous avons mis au point un processus de photoréduction de CO_2 dissous dans le milieu réactionnel. Utilisant comme donneur d'électrons une amine tertiaire et comme photosensibilisateur le complexe $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$, l'irradiation en lumière visible d'une solution de CO_2 dans l'acétonitrile aqueux fournit de l'oxyde de carbone et de l'hydrogène par réduction simultanée du CO_2 et de l'eau. Le mélange obtenu ($\text{CO} + \text{H}_2$) est du « gaz de synthèse » utilisé industriellement.

L'efficacité du processus et la composition CO/H_2 du mélange obtenu peuvent être modifiées très notablement par le choix des conditions expérimentales (15). Etant donné l'intérêt présenté par cette réaction, autant du point de vue de l'activation de petites molécules que de celui du stockage chimique de l'énergie lumineuse, des travaux portant sur l'optimisation du processus et sur son mécanisme sont en cours.

VII. - *Chimionique*

Nous avons proposé le terme de « chimionique » pour désigner un domaine futur de la chimie supramoléculaire qui nous semblait riche de pro-

messes : « une *chimie des systèmes organisés et "informés"*, présentant des propriétés de stockage et de transfert d'information, de régulation, d'opération au niveau moléculaire, c'est-à-dire à une sorte d'électronique et d'informatique moléculaires, faisant appel à une connaissance intime des interactions qui règlent les associations moléculaires, leur dynamique, leurs transformations ». Ajoutant « Ces perspectives sont encore lointaines, mais ouvrent des horizons très neufs qui justifient amplement l'entreprise : systèmes moléculaires régulés, informés, coopératifs, et pourquoi pas capables de s'auto-reproduire ! » (Leçon Inaugurale, p. 38).

Ce domaine comprend tout autant la mise au point de « composants moléculaires » et leur assemblage en circuits, que le traitement moléculaire de l'information, c.-à-d. en quelque sorte « hardware » et « software » d'ordinateurs conçus à l'échelle moléculaire. La « chimionique » représente ainsi le pendant chimique de la « biotique » des bio-composants.

Il est clair que ce domaine d'allure futuriste (pour ne pas dire plus !) n'en est que dans une phase exploratoire. Mais, diverses suggestions (allant de l'ordinateur moléculaire à la prothèse oculaire) ont été faites ces derniers temps, avec un enthousiasme plus ou moins fondé, nourri par l'ampleur de l'enjeu à la fois scientifique et technologique !

Reprenant et élargissant des essais antérieurs portant sur l'élaboration de matériaux conducteurs organiques, nous avons engagé des travaux exploratoires principalement dans trois directions :

— l'élaboration de molécules photosensibles pouvant jouer le rôle de semi-conducteurs à l'échelle moléculaire, de « diodes moléculaires » ;

— la mise au point de molécules susceptibles de permettre une conduction électronique à travers une membrane, de fonctionner comme « fil conducteur moléculaire » ;

— la synthèse de dérivés nouveaux de couples accepteur-donneur dont les propriétés de conduction électrique ont déjà été établies, dans le but d'introduire des groupes structuraux qui pourraient permettre une interaction inter-chaîne, conférant ainsi un caractère bidimensionnel à des conducteurs unidimensionnels.

Les synthèses de molécules nouvelles susceptibles de posséder de telles propriétés sont en cours (T.G.S. ARRHENIUS, G.M.L. ARRHENIUS). On peut noter que ces études ne sont pas sans relation avec les travaux menés par ailleurs, par exemple sur les cryptates dinucléaires à valences mixtes, sur les complexes métalliques photosensibles, ou sur le transfert d'électrons.

Des présentations générales ont été faites, exposant les idées directrices et les résultats de nos travaux sur la chimie supramoléculaire (points II-V)

(16-18) et sur la photochimie et le stockage de l'énergie lumineuse (point VI) (19, 20).

LISTE DES PUBLICATIONS PARUES ENTRE JUIN 1981 ET JUIN 1982

1. P.B. SMITH, J.L. DYE, J. CHENEY, J.M. LEHN, *Proton cryptates. Kinetics and thermodynamics of protonation of the [1.1.1] macrobicyclic cryptand* (*J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6044, 1981).
2. O. BOHMAN, P. AHLBERG, R. NYHOLM, N. MÅRTENSON, K. SIEGBAHN, J.M. LEHN, *Electron spectroscopic (ESCA) studies of some cryptates* (*Chemica Scripta*, 18, 44, 1981).
3. E. GRAF, J.M. LEHN, *Cryptates sphériques. Synthèse et complexes d'inclusion de ligands macrotricycliques sphériques* (*Helv. Chim. Acta*, 64, 1040, 1981).
4. E. GRAF, J.P. KINTZINGER, J.M. LEHN, J. LEMOIGNE, *Molecular recognition. Selective ammonium cryptates of synthetic receptor molecules possessing a tetrahedral recognition site* (*J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1672, 1982).
5. J.M. LEHN, *Macropolycyclic structures for bio- and abio-inorganic chemistry from dinucleating to polynucleating cryptands* (*I.U.P.A.C. Frontiers of Chemistry*, Pergamon Press, 265, 1982).
6. F. PETER, M. GROSS, M.W. HOSSEINI, J.M. LEHN, R.B. SESSIONS, *Redox properties and stability constants of anion complexes. An electrochemical study of the complexation of metal hexacyanide anions by polyammonium macrocyclic receptor molecules* (*J.C.S. Chem. Comm.*, 1067, 1981).
7. J.J. DALY, P. SCHÖNHOLZER, J.P. BEHR, J.M. LEHN, *Molecular structure of the ethylenediammonium complex of a tetracarboxymacrocyclic receptor molecule* (*Helv. Chim. Acta*, 64, 1444, 1981).
8. J.P. BEHR, J.M. LEHN, A.C. DOCK, D. MORAS, *Crystal structure of a polyfunctional macrocyclic K^+ complex; a solid state model of a potassium ion channel* (*Nature*, 295, 526, 1982).
9. C. PASCARD, C. RICHE, M. CESARIO, F. KOTZYBA-HIBERT, J.M. LEHN, *Coreceptor-substrate binding. Crystal structures of a macrotricyclic ligand and of its molecular cryptate with the cadaverine dication* (*J.C.S. Chem Comm.*, 557, 1982).

10. J.P. KINTZINGER, F. KOTZYBA-HIBERT, J.M. LEHN, A. PAGELOT, K. SAIGO, *Dynamic properties of molecular complexes and receptor-substrate complementarity. Molecular dynamics of macrotricyclic diammonium cryptates* (J.C.S. Chem. Comm., 833, 1981).
11. F. KOTZYBA-HIBERT, J.M. LEHN, K. SAIGO, *Synthesis and ammonium cryptates of triply bridged cylindrical macrotetracycles* (J. Am. Chem. Soc., 103, 4266, 1981).
12. J.M. LEHN, J.P. SAUVAGE, R. ZIESSEL, *Photochemical hydrogen production : development of efficient heterogeneous redox catalysts* (Nouv. J. Chim., 5, 291, 1981).
13. R. RUPPERT, J.P. SAUVAGE, J.M. LEHN, R. ZIESSEL, *Heterogeneous water gas shift reaction catalyzed by titanium dioxide supported noble metals* (Nouv. J. Chimie, 6, 235, 1982).
14. J.M. LEHN, *Photoinduced generation of hydrogen and oxygen from water (Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy, éd. J.S. Connolly, Academic Press, chapitre 6, 1981).*
15. J.M. LEHN, R. ZIESSEL, *Photochemical generation of carbon monoxide and hydrogen by reduction of carbon dioxide and water under visible* (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 79, 701, 1982).
16. J.P. BEHR, J.M. LEHN, *Design of synthetic molecular receptors and catalysts (Structural and Functional Aspects of Enzyme Catalysis, Springer-Verlag, Eds. H. Eggerer, R. Huber, 24, 1981).*
17. J.M. LEHN, *La Chimie supramoléculaire (La Recherche, 127, 1213, 1981).*
18. J.M. LEHN, *Chimie et création. Science, art et industrie (Le Débat, 18, 46, 1982).*
19. J.M. LEHN, *Chimie et énergie solaire (Bull. de la Société Franco-Japonaise des Sciences Pures et Appliquées, 33, 27, 1981).*
20. J.M. LEHN, *Solar photochemistry and water photolysis (« Commentarii », Pontificia Academia Scientiarum, vol. III, 28, 1-32, 1982).*

BREVETS

1. J.M. LEHN, avec MERCK AG, Darmstadt, *Kaliumreagens und Verfahren zur Bestimmung von Kaliumionen*, P 32 02 779.6, déposé le 27-1-1982.
2. C. LECOMTE, J.M. LEHN, P. PLUMERÉ, H. RENON, G. TROUVÉ, *Procédé pour l'élimination sélective des ions phosphates contenus dans un milieu aqueux*, ARMINES N° 82 09597.

3. J.M. LEHN, J.P. SAUVAGE, R. ZIESSEL, *Photocatalyseur, procédé pour sa préparation et ses applications*, ANVAR N° 80 235 95, déposé le 5-11-1980.

THÈSES

Thèses de Docteur-Ingénieur

Jacques COMARMOND, *Cryptates dinucléaires du cuivre* (7 juillet 1981).

Alain PAGELOT, *Propriétés dynamiques de cryptates moléculaires. Etude par résonance magnétique nucléaire* (22 mai 1982).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN :

— Conférence E.U.C.H.E.M., Ajaccio, 11-17 mai 1981, *Photoinduced Generation of Hydrogen and Oxygen from Water. Approaches to the Photochemical Conversion*.

— Third International Symposium, Groningen, Pays-Bas, 25-27 mai 1981, *Homogeneous and Heterogeneous Catalysis in the Photoinduced Decomposition of Water*.

— Woodward Memorial Symposium, New York, U.S.A., 23-28 août 1981, *Chemistry beyond the Molecule - Organic Supramolecular Structures and Functions*.

— Convention Intercantonale Romande pour l'Enseignement du 3^e Cycle en Chimie. Séminaire d'Eté en Chimie Organique, les Diablerets, Suisse, 6-11 septembre 1981, *Chemistry of Molecular Receptors*.

— Prelog Symposium, Zürich, Suisse, 18 septembre 1981, *Chemistry beyond the Molecule*.

— Workshop on « Transition Metals in Biochemistry », Amsterdam, Pays-Bas, 5-10 octobre 1981, *Dinuclear Cryptates - Design and Properties of Inclusion Complexes of two Transition Metal Cations*.

— Académie Pontificale, Rome, 4 octobre 1981, *Solar Photochemistry and Water Photolysis*.

— Chaire P. Bruylants de l'Institut de Chimie, Université Catholique de Louvain, Belgique, 23 octobre 1981, *Thèmes et Variations pour une Chimie Supramoléculaire*.

— Université de Bordeaux I, Talence (Société Chimique de France), 11 janvier 1982, *Thèmes et Variations pour une Chimie Supra-Moléculaire : des Cryptates aux Récepteurs Moléculaires*.

— Département de Physique de l'Université Louis Pasteur, Société Française de Physique, Strasbourg, 19 janvier 1982, *Thème et Variation pour une Chimie Supramoléculaire*.

— 5^o Encontro Anual da Sociedade Portuguesa de Quimica, Porto, Portugal, 29 mars - 3 avril 1982, *Chemistry beyond the Molecule - From Cryptates to Molecular Receptors and Coreceptors*.

— Hutchinson Lectures, University of Rochester, Rochester, New York, U.S.A., 13-15 avril 1982, 3 conférences : *Chemistry beyond the Molecule. Design of Molecular Receptors, Catalysts and Carriers* : 1) *Cryptates : Macropolycyclic Cation Inclusion Complexes, Anion Cryptates, Dinuclear Cation Cryptates*. 2) *Molecular Receptors : Co-Systems, Catalysts, Carrier Molecules and Transport Processes*. 3) *Artificial Photosynthesis and Solar Energy Conversion. Photochemical Water Splitting and Carbon Dioxide Reduction*.

— Bell Laboratories, Murray Hill, New Jersey, U.S.A., 16 avril 1982, *Organic Supramolecular Structures. Design of Molecular Receptors and Coreceptors*.

— Stony Brook Chemistry Lecture Series, State University of New York at Stony Brook, U.S.A., 20-21-22 avril 1982, 3 conférences : *Chemistry beyond the Molecule. Design of Molecular Receptors, Catalysts and Carriers* :

1) Part A) *Cryptates : Macropolycyclic Cation Inclusion Complexes*. Part B) *Anion Coordination Chemistry and Anion Cryptates*.

2) Part A) *Dinuclear Cation Cryptates*. Part B) *Molecular Receptors and Co-Systems*.

3) Part A) *Molecular Receptors and Catalysts*. Part B) *Macrocyclic Carrier Molecules and Transport Processes*.

— Indiana University, Department of Chemistry, Bloomington, Indiana, U.S.A., 28 avril 1982, *Chemistry beyond the Molecule : From Cryptates to Molecular Receptors and Co-Receptors*.

— Sherwin-Williams Lectures, Chemistry Department, University of Illinois, Urbana, Illinois, U.S.A., 29-30 avril 1982, 2 conférences : 1) *Chemistry beyond the Molecule. Design of Molecular Receptors, Catalysts and Carriers*. 2) *Artificial Photosynthesis and Solar Energy Conversion. Photochemical Water Splitting and Carbon Dioxide Reduction*.

— The Reuben Benjamin Sandin Lecture Series, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, 3-6 mai 1982, 4 conférences : 1) *Cryptates*. 2) *Multisite Cryptates*. 3) *Receptors, Catalysts, Carriers and Transport Processes*. 4) *Artificial Photosynthesis and Solar Energy Conversion. Photochemical Water Splitting and Carbon Dioxide Reduction*.

D^r Jean-Paul BEHR, Chargé de Recherche, C.N.R.S. :

— Séminaire d'été en Chimie Organique, Les Diablerets, Suisse, 6-11 septembre 1981, *Structure, Selectivity and Catalysis* (T.D. du cours « Chemistry of Molecular Receptors »).

D^r Bernard DIETRICH, Chargé de Recherche, C.N.R.S. :

— Université de Clermont-Ferrand, 18 juin 1981, *Complexes et Cryptates d'Anions*.

— Université d'Oujda, Maros, 19-22 octobre 1981, 3 conférences : 1) *Les Cryptates : Complexation de Cations* ; 2) *Ethers-Couronnes. Cryptates : Applications* ; 3) *Complexation des Anions*.

— Université de Louvain, Belgique, 6 mai 1982, *Complexes d'Anions*.

— Cycles d'Actualisation des Connaissances de l'I.P.S.O.I., Marseille, 13 mai 1982, *Complexes Macrocycliques. Applications. Complexes d'Anions*.

D^r Jean-Pierre KINTZINGER, Maître de Recherche C.N.R.S. :

— The Delaware NMR Symposium, Newark, Delaware, juin 1981, *¹⁷O NMR, Basic Characteristics and Applications*.

D^r Georges WIPFF, Maître-Assistant :

— 5th Symposium on Macrocyclic Compounds, Provo, Utah, U.S.A., août 1981, *A molecular Mechanics Study of 18-crown-6 and its Alkali Complexes*.

— Third West Coast Theoretical Chemistry Conference, Ames, California, U.S.A., 23 avril 1981, *Nonplanar Bonds and their Reactivity towards Electrophiles. An Ab Initio Study of Norbornene and Norbornadiene*.

M. Raymond ZIESSEL :

— Centre de Recherche sur les Macromolécules, Strasbourg, 14 janvier 1982, *Photodissociation de la Molécule d'Eau par l'Intermédiaire de Semi-Conducteurs*.

— Royal Institution of Great Britain. Symposium on Photogeneration of Hydrogen, Londres, G.B., 11 mars 1982, *Photochemical H₂ Production by Water Reduction and Photolysis*.

CONFÉRENCIERS INVITÉS PAR LE LABORATOIRE

P^r H.G. VIEHE, Université de Louvain, Belgique :

— *Liaison Oxydative entre C-C comme principe général de synthèse*, le 20 mai 1981.

P^r G.A. OLAH, University of Southern California, Los Angeles :

— *New Hydrocarbon Chemistry*, le 22 mai 1981.

P^r A. HELLER, Bell Laboratories, Murray Hill, U.S.A. :

— *Photoelectrochemical Solar Cells*, le 1^{er} juin 1981.

D^r W.E. HULL, Bruker, Karlsruhe :

— *Two-Dimensional NMR*, le 26 juin 1981.

P^r P.J. STANG, University of Utah, U.S.A. :

— *Preparation, Characterization and Chemistry of novel dication ether salts and related compounds*, le 17 juillet 1981.

P^r J.B. TORRANCE, Research Laboratory, I.B.M., San José, California, U.S.A. :

— *Another view of Conducting and Insulating Organic Solids*, le 25 septembre 1981.

P^r E. MEYER, Texas University, U.S.A. :

— *Modelling Receptor + Substrate Binding*, le 16 octobre 1981.

P^r G. WILKE, Max-Planck Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, R.F.A. :

— *Catalytic Cyclooligomerizations and Metallacycles*, le 21 octobre 1981.

— *Cyclooctatetraene-Transition Metal - Complexes Synthesis, Structure, Catalytic Activity*, le 22 octobre 1981.

— *Catalytic Olefin-Oligomerizations*, le 23 octobre 1981.

P^r D.H. BUSCH, The Ohio State University, Columbus, U.S.A. :

— *The Use of Nonporphyrin Macrocyclic Lingands in Mimicking the Iron Chemistry of Heme Proteins*, le 20 novembre 1981.

P^r J. TSUJI, Tokyo Institute of Technology, Japon :

— *New Reactions via π -allylpalladium intermediates*, le 4 décembre 1981.

D^r A. COLLET, Collège de France :

— *La Chimie du Cyclotriveratrylène*, le 15 février 1982.

P^r N. SERPONE, Concordia University, Montréal, Canada :

— *On the Nature of the [Ir(bpy)₂(H₂O)(bpy')]³⁺ Cation. D^r Jekyll or M^r Hyde?*, le 22 avril 1982.

P^r S. PINE, California State University, Los Angeles, U.S.A. :

— *Carbonyl Methylenation, Metathesis, and Homologation Using a Titanium-Aluminium Carbenoid Complex*, le 10 mai 1982.

B) LABORATOIRE DU COLLÈGE DE FRANCE

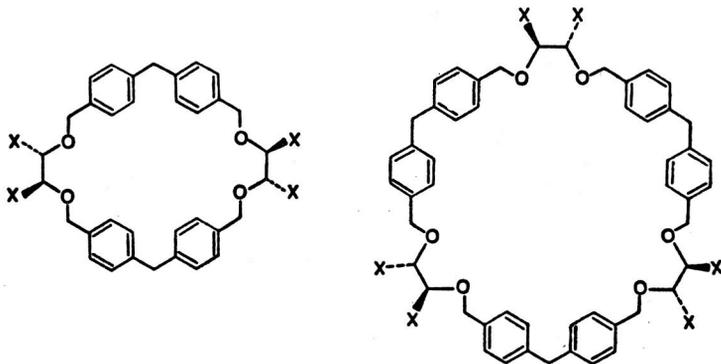
B 1) *Equipe « Interactions Moléculaires »* dirigée par J.M. LEHN

Quatre thèmes de recherche sont à l'étude :

1) Récepteurs moléculaires macrocycliques

La complexation de divers substrats aussi bien organiques qu'inorganiques par des systèmes macropolycycliques synthétiques a fait appel principalement à des interactions intermoléculaires de type électrostatique. Par ailleurs, la formation de complexes moléculaires par les cyclodextrines repose sur des effets hydrophobes. Il serait très intéressant de combiner effets électrostatiques et hydrophobes dans un même récepteur moléculaire. Dans ce but, nous avons entrepris la synthèse de macrocycles : a) dont la structure est maintenue par des groupes aromatiques rigides et hydrophobes, b) qui portent des groupes carboxylates assurant à la fois de fortes interactions électrostatiques et la solubilité dans l'eau.

Une première série d'essais a conduit à la synthèse d'un dimère et d'un trimère incorporant d'une part le groupe diphenyle méthane et d'autre part l'acide tartrique. Les propriétés des produits obtenus (X = CO₂⁻) sont en cours d'étude (M. DHAENENS, J.P. VIGNERON).



De tels récepteurs permettent d'aborder deux types d'études :

— la complexation de molécules organiques cationiques lipophiles ;

— l'assemblage à l'intérieur de la cavité macrocyclique d'agrégats complexes (cryptates de « grappes » ou « clusters »), dans le but de tester si la forme de la cavité et la disposition des groupes X permettent de contrôler la structure des espèces formées.

2) Complexation sélective - Applications

Les propriétés complexantes très prononcées du macrocycle polyéther dérivé de l'acide tartrique, synthétisé antérieurement à Strasbourg (voir ci-dessus, A-IV-1), peuvent être utilisées pour diverses applications. Deux d'entre elles sont à l'étude.

a) La synthèse de dérivés portant des *groupes latéraux fluorescents* pourrait permettre la détection très fine d'ions à l'intérieur des cellules si la formation du complexe conduit à une modification de la fluorescence. Des dérivés de la fluorescéine et du pyrène (X = CONH-Fluorescéine ou X = CONH-Pyrène, Y = CO₂⁻) ont été obtenus et l'étude de leurs propriétés est en cours (I. JACQUET, J.P. VIGNERON).

b) Des dérivés lipophiles du polyéther tétracarboxylique et de son analogue dicarboxylique sont en cours de synthèse dans le but d'étudier le *transport sélectif* d'ions potassium et calcium. L'application à deux systèmes biologiques est envisagée : d'une part la purification de liquides biologiques (rein artificiel), d'autre part, la transpiration des plantes qui est influencée par le transport d'ions.

3) Transport sélectif d'anions

Alors que le transport sélectif de cations a été réalisé avec de nombreux complexants synthétiques ou naturels, très peu d'études ont été consacrées au transport sélectif d'anions. En particulier, induire le transport sélectif d'ions phosphates en présence d'ions chlorures en excès, serait d'un grand intérêt à la fois du point de vue fondamental (facteurs contrôlant la sélectivité) que pour la purification de liquides biologiques, notamment dans le rein artificiel. Ceci a pu être réalisé en jouant simplement sur la différence de charge de ces ions. Ainsi, un transporteur dicationique, portant deux groupes ammoniums quaternaires lipophiles proches de l'autre (R₃N⁺(CH₂)_nNR₃⁺) permet l'extraction préférentielle des ions phosphates par des membranes liquides émulsionnées (C. LECOMTE, en collaboration avec G. TROUVÉ et H. RENON, Ecole des Mines ; Brevet 2).

4) *Cages moléculaires macropolycycliques*

La combinaison du groupe cyclotrivératrilénique rigide avec un macrocycle [18]-N₃O₃ fournit une cage moléculaire macrotétracyclique, possédant une cavité interne dont la taille dépend de la longueur des ponts liant les deux sous-unités. L'unité [18]-N₃O₃ étant un site de fixation pour le groupe -NH₃⁺, ces cages permettent la formation de cryptates moléculaires par inclusion de substrats R-NH₃⁺, avec une forte sélectivité stérique dépendant de la taille de R. Ainsi, l'inclusion sélective de CH₃-NH₃⁺ a pu être mise en évidence avec la première substance synthétisée. Ces composés sont les premiers représentants d'un nouveau type de molécules, dénommées *spéléands*, qui, combinant sous-unité(s) réceptrice(s) et sous-unité(s) structurante(s), sont des cages (σπήλαιον) moléculaires capables de former des complexes d'inclusion (*spéléates*). De ce fait, elles représentent une nouvelle variété moléculaire au sein de la classe générale des cryptands (A. COLLET, en collaboration avec F. KOTZYBA-HIBERT, Strasbourg).

Préparation de produits biologiquement actifs par synthèse asymétrique (J.P. VIGNERON, V. BLOY, R. MÉRIC)

Le groupe a participé à la détermination de la structure d'une phéromone émise par les glandes alaires du mâle de la pyrale de la canne à sucre, puis l'a synthétisé grâce à une méthode originale. Ce travail a été effectué en relation avec l'I.N.R.S.

Une synthèse de l'acide cis-chrysanthémique optiquement pur est, par ailleurs, en voie d'achèvement. Ces dernières recherches sont réalisées en collaboration avec M. FRANCK-NEUMANN de Strasbourg.

PUBLICATIONS

G. KUNESCH, P. ZAGATTI, J.Y. LALLEMAND, A. DEBAL, J.P. VIGNERON, *Structure and synthesis of the wing gland pheromone of the male African sugar-cane borer : eldana saccharina* (WLK) (*Tetrahedron Letters*, 22, 5271, 1981).

R. WEIDMANN, A.R. SCHOofs, A. HOREAU, *Effets stéréoélectroniques dans la méthode du dédoublement cinétique partiel de l'anhydride α-phénylbutyrique. Détermination de la configuration absolue d'halogénométhylphénylcarbinols* (*C.R. Acad. Sc., Série II*, 294, 319, 1982).

CONFÉRENCE PRÉSENTÉE SUR INVITATION

D^r J.P. VIGNERON, Chargé de Recherches, C.N.R.S. :

— Centre de Recherche Roussel-Uclaf, Romainville, 26 mars 1982, *Substances Antiappétantes Naturelles*.

SÉMINAIRES

G. PASCARD (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette), *Structure et conformation d'antibiotiques peptidiques soufrés* (27 novembre 1981).

J. REEDIJK (Université de Leiden, Pays-Bas), *Copper chelate coordination compounds containing imidazole group as models for copper proteins* (18 décembre 1981).

P. CAUBÈRE (Université de Nancy), *Réducteurs complexes et leurs applications en chimie organique* (8 janvier 1982).

H. RUDLER (Université de Paris VI), *Synthèse et réactivité chimique des complexes dinucléaires du tungstène* (5 février 1982).

W. SIMON (Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, Suisse), *Ionophores and their analytical applications* (19 février 1982).

H.B. KAGAN (Université de Paris-Sud, Orsay), *Potentialités des lanthanides divalents comme agents réducteurs et donneurs monoélectroniques* (19 mars 1982).

K.B. SHARPLESS (Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, U.S.A.), *On the mechanism of the titanium-catalyzed asymmetric epoxidation* (14 mai 1982).

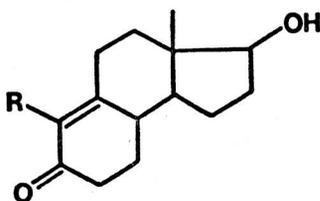
H. FELKIN (Institut de chimie des substances naturelles, Gif-sur-Yvette), *Réactions mettant en jeu les complexes de l'iridium et du rhénium* (4 juin 1982).

K. BLOCH (Université Harvard, Cambridge, Massachusetts, U.S.A.), *The sterol structure ; evolution and membrane function* (25 juin 1982).

B 2) *Travaux d'équipe de « Chimie des hormones et stéréochimie »*, dirigée par J. JACQUES (Directeur de Recherche au C.N.R.S.)

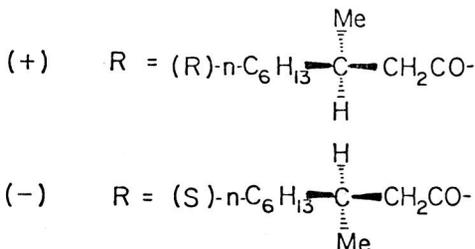
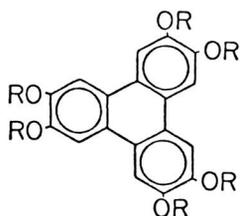
Outre les thèmes explorés depuis plusieurs années, de nouvelles orientations se dessinent qui visent à répondre en particulier au changement d'orientation de la chaire.

1) Dans le domaine des substances possédant des propriétés hormonales ou antihormonales, en collaboration avec les Laboratoires Roussel-Uclaf où s'effectuent des mesures systématiques de l'affinité de nouvelles molécules pour les différents récepteurs hormonaux, d'intéressants résultats se sont confirmés. Il a été en effet trouvé que des dérivés tricycliques aussi simples que :



possèdent des propriétés *antiandrogènes*, utilisables en thérapeutique.

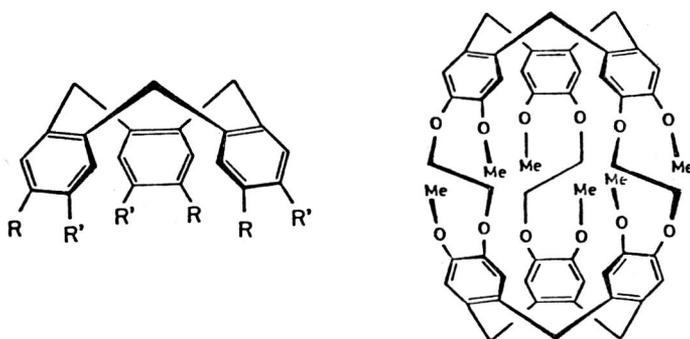
2) La préparation et l'étude de nouvelles molécules en forme de disques et présentant des propriétés de « cristaux liquides » ont été poursuivies. On s'est attaché, en particulier, en collaboration avec le centre P. Pascal de Bordeaux, à l'obtention de molécules douées de chiralité. Parmi celles-ci, le composé répondant à la structure :



adopte au cours de sa « fusion » et avant de devenir isotrope, un arrangement en « colonnes » qui permet d'observer, au microscope, des figures spiralées qui reflètent la chiralité moléculaire.

3) L'étude des méthodes de dédoublement des racémiques et la détermination de la pureté optique (surtout par calorimétrie) sont restées au centre des activités de l'équipe. Un livre (*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*), paru cette année, représente la somme de l'expérience acquise sur ce sujet.

4) Le cycle cyclotrivérratrylénique est intéressant par ses propriétés intrinsèques (dichroïsme circulaire par exemple) et par sa géométrie qui peut fournir les éléments de cages lipophiles telles que celle représentée ci-dessous :



Il continue à faire l'objet des recherches de A. COLLET qui vient d'être l'objet d'une récente promotion au grade de Maître de Recherche. On verra dans le rapport du P^r LEHN quelques aspects des résultats auxquels elles ont récemment conduit.

PUBLICATIONS

M. CESARIO, A. COLLET, J. GABARD, J. GUILHEM, J. JACQUES, C. PASCARD, *Synthesis and absolute configuration of chiral C_3 -cyclotriveratrylene derivatives. Crystal structure of $M(-)$ -10,15-dihydro-2,7,12-triethoxy-3,8,13-tri [R-(1-methoxycarbonyl)ethoxy]-5H-tribenzo [a,d,g]-cyclononene* (*J. Chem. Soc. Perkin I*, 1630, 1981).

A. COLLET, G. GOTTARELLI, *Circular dichroism of (C_3)-cyclotriveratrylene- d_9 : An example of exciton optical activity due to isotopic substitution* (*J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 5912, 1981).

J. GABARD, A. COLLET, *Synthesis of a (D_3)-Bis(cyclotriveratrylenyl)macrocage by stereospecific replication of a (C_3)-subunit* (*J. Chem. Soc. Comm.*, 1137, 1981).

J. DOUCET, I. DENICOLO, A. CRAIEVICH, A. COLLET, *Evidence of a phase transition in the rotator phase of the odd-numbered paraffins $C_{23}H_{48}$ and $C_{25}H_{52}$* (*J. Chem. Phys.*, 75, 5125, 1981).

A. GARNIER, J.P. ALBERTINI, A. COLLET, L. FAURY, J.M. PASTOR, L. TOSI, *Spectrophotometric studies of the Cu(II)-D-o-tyrosine complex. Assignment of the 330 nm dichroic band in Cu(II) and Fe(III)transferrins* (*J. Chem. Soc. Dalton*, 2544, 1981).

J. CANCEILL, A. COLLET, J. JACQUES, *Application of the exciton chirality method for the stereochemical assignment of remote groups. Determination*

of the α - or β -configuration of a 2-hydroxy substituent in 2,17 and 2,16-dihydroxy-A-nor-5 α -androstane and estrane derivatives (*J. Chem. Soc., Perkin II*, 83, 1982).

NGUYEN HUU TINH, J. MALTHETE, C. DESTRADE, *Reentrant phenomenon in disc-like liquid crystal (Mol. Cryst. Liq. Cryst. (Letters)*, 64, 291, 1981).

C. DESTRADE, H. GASPAROUX, A. BABEAU, NGUYEN HUU TINH, J. MALTHETE, *Truxene derivatives : a new family of disc-like liquid crystals with an inverted nematic-columnar sequence (Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 67, 37, 1981).

C. DESTRADE, NGUYEN HUU TINH, H. GASPAROUX, J. MALTHETE, A.M. LEVELUT, *Disc-like mesogens : a classification (Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 71, 111, 1981).

NGUYEN HUU TINH, J. MALTHETE, C. DESTRADE, *Reentrant nematic and columnar phases in disc-like liquid crystals at atmospheric pressure (J. de Phys. (Lettres)*, 42, L-419, 1981).

J. MALTHETE, J. CANCEILL, J. GABARD, J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésogènes. VIII - Préparation et propriétés mésomorphes de séries isométriques (Tetrahedron*, 37, 2815, 1981).

J. MALTHETE, J. CANCEILL, J. GABARD, J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésomorphes. IX - Smectiques fourchus. Organisation moléculaire dans les phases smectic A (Tetrahedron*, 37, 2823, 1981).

C. DESTRADE, P. FOUCHER, J. MALTHETE, NGUYEN HUU TINH, *On a reentrant isotropic phase (Phys. Letters A*, 88, 187, 1982).

NGUYEN HUU TINH, C. DESTRADE, J. MALTHETE, J. JACQUES, *Reentrant cholesteric phase (Mol. Cryst. Liq. Cryst. (Letters)*, 72, 195, 1982).

C. FOUQUEY, J. JACQUES, M.M. BOUTON, R. SAUVETRE, C. CHUIT, *Dérivés trifluorovinylés des A-nor(5)estrane et A-npr(5)androstane (Eur. J. Med. Chem., Chimica Therapeutica*, 16, n° 3, 285, 1981).

M.J. BRIENNE, J. JACQUES, P. GAYRAL, F. DUSSET, « *Modèles ouverts* » du tétramisole et de l'iso-tétramisole. *Préparation et activité sur les nématodes (Eur. J. Méd. Chem. - Chimica Therapeutica*, 16, n° 4, 363, 1981).

LIVRE

J. JACQUES, A. COLLET, S.H. WILEN, *Enantiomers, racemates and resolutions (J. Wiley et Sons Editeurs, New York, 1981).*

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

D^r J. JACQUES, Directeur de Recherche au C.N.R.S.

a été invité à présenter certains résultats obtenus par son équipe au :

— Symposium Annuel de Chimie Organique de la Société Chimique de Belgique, Belgique, Bruxelles, 12 novembre 1981.

— Laboratoires Delalande, Rueil-Malmaison, 2 février 1982.

— Laboratoires ICI Pharma et Section Champagne-Ardenne de la Société Chimique de France, Reims, 4 mars 1982.

— D.E.A. de Chimie Organique de l'Université de Rouen, 29 avril 1982.

— Laboratoire de Chimie Organique des Facultés Universitaires de Namur, 7 mai 1982.

— Cycle de Formation Continue des Universités de Clermont-Ferrand, 13 mai 1982.

B 3) *Equipe de « Chimie Macromoléculaire »*,

dirigée par S. BOILEAU (Maître de Recherche au C.N.R.S.)

Les travaux de l'équipe sont axés sur l'étude du mécanisme et de la cinétique des polymérisations. Une partie de ces recherches est menée en collaboration avec le laboratoire de Physique de la Matière condensée.

Dans le domaine de la polymérisation anionique en présence de cryptates, le comportement des cyclosiloxanes et de propiolactones substituées a été plus particulièrement examiné.

La catalyse par transfert de phase appliquée à la modification chimique de polymères chlorométhylés a permis de préparer toute une gamme de polymères nouveaux. Cette technique a été également utilisée avec succès pour les réactions de polycondensation. Le mécanisme et la cinétique de ce type très particulier de polycondensation interfaciale sont en cours d'étude.

La polymérisation et la copolymérisation radicalaires du chloroformiate de vinyle et de ses dérivés constituent le troisième thème de recherches de l'équipe. La modification chimique des fonctions chloroformiate ainsi que la polymérisation de carbonates vinyliques ont permis d'accéder à des polymères nouveaux dont les propriétés complexantes sont examinées.

PUBLICATIONS

G. MEUNIER, P. HEMERY, J.P. SENET, S. BOILEAU, *Polymerization and copolymerization of vinyl chloroformate (Polymer Bulletin, 4, 699, 1981).*

G. MEUNIER, P. HEMERY, J.P. SENET, S. BOILEAU, *Polymerization and copolymerization of vinyl carbamates and vinyl carbonates (Polymer Bulletin, 4, 705, 1981).*

J.P. COHEN-ADDAD, M. DOMARD, S. BOILEAU, *Slow dynamics of entangled polydimethylsiloxane chains observed by proton transverse magnetic relaxation (J. Chem. Phys., 75, 4107, 1981).*

S. BOILEAU, *Use of cryptates in anionic polymerization of heterocyclic compounds (A.C.S. Symposium Series, 166, 283, 1981).*

J.P. MUNCH, J. HERZ, S. BOILEAU, S. CANDAU, *Light spectroscopy investigation of dilute and semi-dilute polydimethylsiloxane solutions (Macromolecules, 14, 1370, 1981).*

T.D. N'GUYEN, J.C. GAUTIER, S. BOILEAU, *Chemical modification of chloromethylated polystyrene with phosphine oxides using phase transfer catalysis (Polymer Preprints, 23 (1), 143, 1982).*

T.D. N'GUYEN, S. BOILEAU, *Synthesis of polyethers by phase transfer catalyzed polycondensation (Polymer Preprints, 23 (1), 154, 1982).*

G. MEUNIER, P. HEMERY, J.P. SENET, S. BOILEAU, *Chemical modification of polyvinyl chloroformate (Organic Coatings and Plastics Chemistry Preprints, 46, 274, 1982).*

THÈSES

Thèse de Doctorat d'Etat :

T.D. N'GUYEN, *Application de la catalyse par transfert de phase à la modification chimique des polymères chlorométhylés et à la préparation de polyéthers par polycondensation (21 octobre 1981).*

Thèse de Docteur-Ingénieur :

J. HAGGIAGE, *Polymérisation anionique de β -propiolactones disubstituées et du sulfure de propylène en présence de cryptates (22 juin 1982).*

Thèse de Doctorat de 3^e Cycle :

C. MONTAZ, *Polymérisation anionique des cyclosiloxanes en présence de cryptates de lithium* (22 juin 1982).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

D^r S. BOILEAU, Maître de Recherche, C.N.R.S. :

— Université de Mayence, R.F.A., 9 novembre 1981, *Anionic Polymerization of Cyclosiloxanes with Lithium Cryptates as Counterions.*

— Université de Bayreuth, R.F.A., 10 novembre 1981, *Use of Phase Transfer Catalysis for the Chemical Modification of Chloromethylated Polymers and for Polycondensation.*

— Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, U.S.A., 6 avril 1982, *Use of Phase Transfer Catalysis for the Synthesis of Polyethers by Polycondensation.*

— Pennsylvania State University, State College, Pennsylvania, U.S.A., 7 avril 1982, *Polymerization and Copolymerization of Vinyl Chloroformate and of its Derivatives.*

— University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts, U.S.A., 9 avril 1982, *Anionic Polymerization of Episulfides and Lactones with Cryptates as Counterions.*

DISTINCTIONS

M. J.M. LEHN a reçu la Médaille d'Or du C.N.R.S. 1981, la Médaille Pierre Bruylants (Université de Louvain, 1981) et le Prix Paracelse de la Société Chimique Suisse (1982).