
Synthèse de nouveaux ligands thiacalixaréniques et étude de leurs propriétés de complexation

Sami Ben Maamar^{*,*}, Francis Vocanson^{*,**}, Faouzi Meganem^{***}, Caroline Felix^{*}, Isabelle Bonnamour^{*}, Roger Lamartine^{*,****}**

^{*} ICBMS, UMR CNRS 55246, Université Lyon I, 43 bv du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

^{**} IUT de Saint-Etienne, Département Mesures Physiques, Université Jean Monnet, 28 avenue Léon Jouhaux, 42023 Saint-Etienne Cedex 2

^{***} Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences de Bizerte, Jarzouna, 7021 Bizerte, Tunisie

^{****} IUT B, Département Génie Mécanique, Université Lyon I, 17 rue de France, 69627 Villeurbanne Cedex

francis.vocanson@univ-st-etienne.fr

Sections de Rattachement : 32
Secteur : Secondaire

RÉSUMÉ. *Les perspectives ouvertes par la chimie supramoléculaire sont immenses notamment dans le domaine biomimétique mais aussi à l'interface avec la physique et la science des matériaux. Ainsi, des substrats conducteurs électriques pourraient assurer une transmission de l'information à l'échelle moléculaire. D'autres développements concernent l'utilisation de la reconnaissance comme moyen de contrôle de dispositifs. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à une famille de macrocycles synthétiques appelés thiacalixarènes. De nouveaux ligands ont été préparés et leurs propriétés de complexation ont été étudiées vis-à-vis de métaux lourds et de métaux de transition. Ces récepteurs ont été conçus de telle façon qu'ils puissent être fixés sur des supports, leur permettant alors d'être utilisés en phase solide – liquide.*

MOTS-CLÉS: *chimie supramoléculaire, thiacalixarènes, métaux, cations, complexation.*

1. Introduction

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la chimie supramoléculaire et plus précisément pour la recherche de nouveaux récepteurs macrocycliques complexant des cations métalliques pour des applications de détection notamment.

C'est par-delà la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, que s'étend le

domaine de la chimie supramoléculaire (Lehn 1997). Celui-ci recouvre l'étude des interactions moléculaires non-covalentes de type électrostatique et de Van der Waals, liaison hydrogène, interaction hydrophobe, π -stacking, ou encore liaison dative donneur-accepteur. Les phénomènes mis en jeu dans ces interactions relèvent de la reconnaissance moléculaire, que l'on peut définir comme l'énergie et l'information impliquées dans la fixation et la sélection d'un substrat (cation, anion, ou molécule neutre) par un récepteur moléculaire donné pour former ainsi un complexe « hôte-invité ». Les systèmes supramoléculaires présentent différentes fonctions physiques ou chimiques qui trouvent des applications dans des domaines aussi variés que l'élaboration de techniques séparatives, la mise au point de capteurs d'espèces chimiques, la vectorisation de médicament et la catalyse supramoléculaire. Dans ce contexte, une famille de macrocycles appelée calixarènes connaît un fort intérêt depuis 25 ans (Gutsche 1998). Les calixarènes sont des oligomères cycliques constitués d'unités phénoliques reliées entre elles par des ponts méthyléniques. Ils résultent d'une réaction de condensation entre des phénols *para*-substitués et du formaldéhyde en milieu basique ou acide. La taille de leur cavité et leurs propriétés structurales (figure 1) ont été largement décrites. Ces macrocycles peuvent être régiosélectivement fonctionnalisés sur la partie basse ou/et sur la partie haute. Il en résulte de nombreuses possibilités réactionnelles.

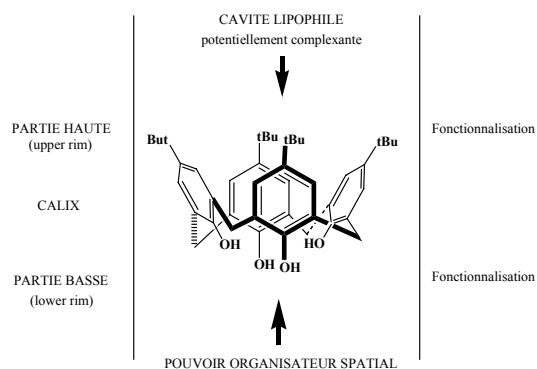


Figure 1. Les sites de fonctionnalisation des calixarènes

Les calixarènes et en particulier les calix[4]arènes sont largement utilisés pour la reconnaissance sélective des ions et des molécules neutres. Selon la nature du substrat, les interactions mises en jeu avec le ligand calixarénique sont de type Van der Waals, électrostatique, liaison hydrogène, interaction hydrophobe, ou encore liaison dative donneur-accepteur ou π -cation. Dans la dernière décennie, une nouvelle famille de macrocycles, les thiacalixarènes, analogue au calixarènes a été découverte (figure 2) ;

les ponts méthylènes situés entre les unités phénoliques ont été remplacés par des atomes de soufre (Sone *et al.*, 1997). La liaison carbone-soufre (1,77 Å), qui est plus longue que la liaison carbone-carbone (1,54 Å), confère aux thiacalixarènes de nouvelles propriétés et dimensions. En plus de la largeur de la cavité et des nouveaux centres de coordination, les ponts sulfure présentent aussi des sites importants pouvant subir d'autres modifications qui peuvent affecter les propriétés réceptrices des thiacalix[4]arènes (Lhotak 2004). Ces derniers présentent de ce fait une affinité importante vis-à-vis des métaux de transition et des métaux alcalins même sans réaliser des modifications au niveau des deux parties haute et basse.

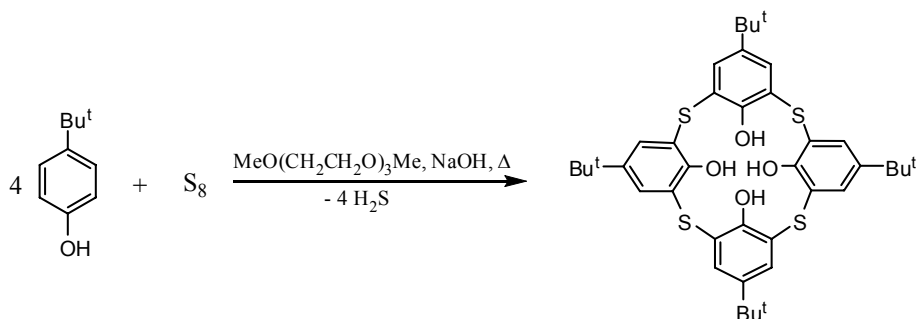


Figure 2. Schéma de synthèse du *p*-tert-butylthiacalix[4]arène (Kumagai *et al.*, 1997)

De nouveaux récepteurs synthétiques à base de thiacalix[4]arènes peuvent être obtenus en introduisant des groupes fonctionnels appropriés. De telles modifications affectent le bord supérieur ou inférieur ou aussi les ponts formés par les atomes de soufre. Ainsi une large variété de groupes fonctionnels peuvent être introduits par alkylation des fonctions hydroxyles des *p*-tert-butylthiacalix[4]arènes et thiacalix[4]arènes. Elle se fait généralement en présence d'un carbonate alcalin (M_2CO_3 , $M = Li, Na, K, Cs$) en présence d'un halogénure d'alkyle dans un solvant polaire aprotique tel que l'acétone. Une étude intensive a été menée pour la synthèse des dérivés tétraalkylés (Lhotak, 2004), mais peu de publications concernent les substitutions sélectives telles que la monosubstitution (Lhotak *et al.*, 2001), la disubstitution (Grun *et al.*, 2002) et la trisubstitution (Akdas *et al.*, 1999). Par exemple, (Lhoták *et al.*, 2000). ont tenté de synthétiser le monométhoxy-, le diméthoxy- et le triméthoxythiacalix[4]arène en jouant sur le rapport molaire entre la base (K_2CO_3) et le thiacalix[4]arène. Ils ont montré qu'avec un large excès d'iodure de méthyle en présence d'un équivalent de carbonate de potassium sous reflux d'acétone pendant cinq jours le dérivé 1,3-dialkylé est obtenu avec un rendement de 64%. L'utilisation de l'acétonitrile à la place de l'acétone donne un résultat comparable (57%). De même le dérivé trialkylé est directement accessible après isolement par chromatographie

préparative, en utilisant 1,5 équivalent de K_2CO_3 , mais avec un faible rendement de 29%.

L'objectif de ce travail est de synthétiser de nouveaux ligands thiacalixaréniques, potentiellement greffables sur des matrices polymériques organiques ou inorganiques, et, complexants des métaux lourds et métaux de transition pour des applications de détection.

2. Résultats et discussion

Des travaux précédents ont montré l'intérêt d'introduire des groupes amides sur des thiacalixarènes (Lamartine *et al*, 2001) Ainsi le récepteur tétrafonctionnalisé complexe un certain nombre d'ions métalliques. La présence de la fonction amide sur la partie basse des ligands thiacalixaréniques peut conduire à l'obtention de complexes stables avec des métaux de transition et des métaux lourds. Aussi l'obtention de thiacalixarènes trifonctionnalisés a été recherchée. Les propriétés complexantes de ces nouvelles molécules trifonctionnalisées ont été déterminées en solution. A l'issue, la substitution de l'hydroxyle phénolique résiduel par des chaînes diverses a été étudiée afin d'évaluer son influence sur la complexation et de disposer de groupes permettant la fixation par greffage sur une surface donnée. La voie synthétique utilisée pour la synthèse des ligands TC1-3 est décrite sur la figure 3.

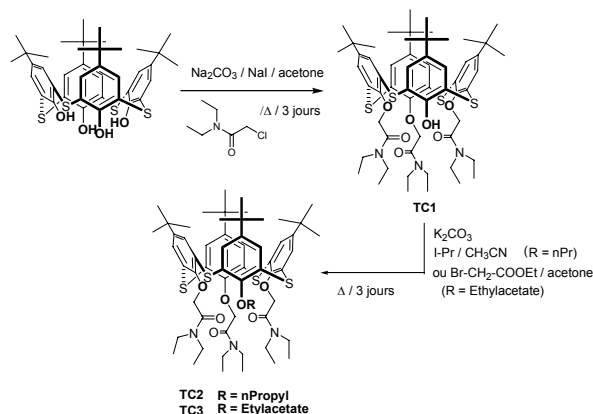


Figure 3. Synthèse des ligands triamide TC 1 à 3

L'O-alkylation de la partie basse du macrocycle avec la 2-chloro-*N,N*-diéthylacetamide dans l'acétone a conduit après 3 jours de reflux au composé trisubstitué TC1 avec un rendement de 48 % après purification. Afin de déterminer la conformation de ce

macrocycle, des expériences RMN 2D (COSY et NOESY) ont été réalisées. La séquence COSY confirme la présence d'un système AB pour deux des groupes $-O-CH_2-C=O$ et d'un singulet pour le troisième. Ce système AB est le résultat d'une rigidité de la conformation du thiacalixarène et de la prochiralité de deux des groupes $-CH_2$. La séquence NOESY montre des taches de corrélation entre les hydrogènes aromatiques des unités phényles voisines. Une tache de corrélation est aussi présente entre un des groupes $-O-CH_2-C=O$ correspondant au signal du singulet et l'hydroxyle phénolique (figure 4). De ces résultats nous pouvons conclure que le ligand TC1 adopte une conformation cône à l'état liquide. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'introduction de fonction ester ou nitrile a conduit à des mono ou à des per substitutions.

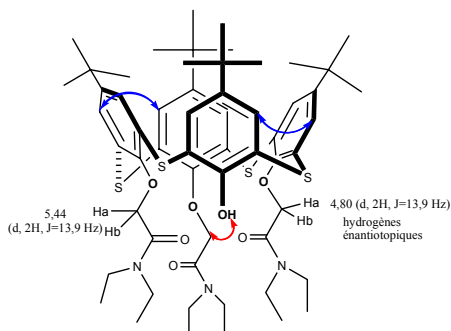


Figure 4. Analyse conformationnelle du ligand TC1

La modification du composé TC1 a ensuite été étudiée afin de connaître l'influence du groupe phénolique résiduel sur les propriétés de complexation de ce macrocycle. La propylation et l'estérification ont été réalisées conduisant respectivement aux composés TC2 et TC3 qui adoptent une conformation cône en solution.

Les propriétés de complexation des composés TC 1 à 3 vis-à-vis de sels métalliques (Cd^{2+} , Pb^{2+} , Pd^{2+} , Ni^{2+} , Hg^{2+} , Hg^+ , Ag^+ , Zn^{2+} and Cu^{2+}) ont été étudiées par spectroscopie UV-visible. L'addition des solutions de cations métalliques dans une solution de ligand se traduit par une modification importante des spectres d'absorption des récepteurs : apparition de points isobestiques, de bandes de transfert de charge (MLCT), montrant la formation de complexe entre le récepteur et le métal. La stoechiométrie des complexes a été déterminée par la méthode des rapports molaires (Yoe *et al.*, 1948) et la méthode de Job (Job 1928). Les résultats obtenus (tableau 1) montrent que ces récepteurs possèdent des capacités de complexation d'une part similaires et d'autre part très proche du ligand tétraamide (Lamartine *et al.*, 2004) hormis pour les sels de mercure. Le nombre de groupe amide ne semblant pas jouer un rôle crucial dans la reconnaissance de ces ions, nous disposons alors de récepteurs efficaces pouvant être greffés sur une matrice.

	Cd ²⁺	Pd ²⁺	Pb ²⁺	Hg ⁺	Hg ²⁺	Zn ²⁺	Cu ²⁺	Ni ²⁺	Ag ⁺
TC1	ML	ML	ML	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	ML	ML
TC2	<i>a</i>	ML	ML	<i>b</i>	<i>a</i>	ML	<i>a</i>	ML	ML
TC3	ML	ML	ML	<i>b</i>	ML	ML	<i>a</i>	<i>a</i>	ML ₂

(*a*) complexes multivalent observés. (*b*) pas de complexation.

Tableau 1. *Stoechiométrie des complexes métal - ligand*

3. Partie expérimentale

3.1. Synthèse des calixarènes

Les solvants utilisés sont des solvants commerciaux de marque SDS. Ils ont été préalablement distillés sous atmosphère inerte (azote) en utilisant des agents dessiccants. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 60 Merck 7734. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker AM-300 MHz pour ¹H et Bruker AM-500 MHz pour 125 MHz pour la RMN 2D. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les symboles suivants sont utilisés pour décrire les spectres : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet. Les spectres de masse ont été enregistrés avec la technique electrospray.

3.1.1. synthèse du 5,11,17,23-tétra-tert-butyl-25,26,27-N,N-diéthylaminocarbonyl-28-hydroxythiacalix[4]arène (TC1).

0,4 g (0,55 mmol) du 5,11,17,23-tétra-tert-butyl-25,26,27,28-tétrahydroxythiacalix[4]arène est introduit dans un mélange de 0,17 g de Na₂CO₃ (1,66 mmol) et d'acétone (60 mL). Après 50 minutes d'agitation à température ambiante 0,25 g (1,66 mmol) de NaI et 0,24 mL (1,71 mmol) de 2-chloro-N,N-diéthylacétamide sont ajoutés. Le mélange est porté à 60°C, sous atmosphère d'azote, pendant 3 jours. Après refroidissement, évaporation du solvant et dilution avec 40 mL de CHCl₃ et 25 mL d'une solution de HCl (1N), la phase organique est extraite avec 2 fois 10 mL de CHCl₃, lavée avec 3 fois 25 mL d'eau distillée (pH = 4), séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie (CHCl₃/heptane, 60/40). 0,28 g (47%) d'une poudre beige a été obtenue. RMN ¹H : δ = 0,94-1,32 (m, 54H, Ar-C(CH₃)₃, -CO-N(CH₂-CH₃)₂); 3,34-3,51 (m, 12H, -CO-N(CH₂-CH₃)₂); 4,82 (d, 2H, Ar-O-CH₂-CO-); 5,46 (d, 2H, Ar-O-CH₂-CO-); 5,54 (s, 2H, Ar-O-CH₂-CO-); 7,12

(s, 4H, Ar-H); 7,38 (s, 2H, Ar-H); 7,53 (s, 2H, Ar-H); 9,18 (s, 1H, Ar-OH). ES-MS : $C_{58}H_{81}O_7N_3S_4$ (MM = 1059); m/z 1060 $[M+H]^+$, 1082,4 $[M+Na]^+$.

3.1.2. synthèse du 5,11,17,23-tétra-tert-butyl-25,26,27-N,N-diéthylaminocarbonyl-28-propyloxythiacalix[4]arène (TC2).

0,1 g (0,09 mmol) du composé TC1 est introduit dans un mélange de 0,065 g (0,47 mmol) de K_2CO_3 et 5 mL d'acétonitrile. Après 50 minutes d'agitation à température ambiante 0,09 mL (0,94 mmol) d'iodopropane sont ajoutés. Le mélange est porté à $80^\circ C$, sous atmosphère d'azote, pendant 3 jours. Après refroidissement, évaporation du solvant, le mélange est repris par 5 mL d'eau distillée et 10 mL de $CHCl_3$. Après extraction de la phase aqueuse avec 2 fois 10 mL de $CHCl_3$, la phase organique obtenue est lavée avec 3 fois 10 mL d'eau distillée puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie ($CHCl_3/MeOH$, 60/40). 23,1 mg (22%) d'une poudre blanche a été obtenue. RMN 1H : δ = 1,04, 1,16 et 1,25 (m, 57H, O- CH_2 - CH_2 - CH_3 , 3 O- CH_2 -CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$ et Ar-C(CH_3) $_3$); 1,94-1,97 (m, 2H, , O- CH_2 - CH_2 - CH_3); 3,36-3,54 (m, 12H, 3 O- CH_2 -CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$); 4,28 (t, 2H, O- CH_2 - CH_2 - CH_3); 5,04 (s, 4H, 2- O- CH_2 - CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$); 5,45 (s, 2H, O- CH_2 -CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$); 7,11 (s, 4H, Ar-H); 7,43 et 7,45 (d, 4H, Ar-H). ES-MS : (MM = 1101); m/z = 1102,5 $[M+H]^+$, 1124,5 $[M+Na]^+$.

3.1.3. synthèse du 5,11,17,23-tétra-tert-butyl-25,26,27-N,N-diéthylaminocarbonyl-28-propyloxythiacalix[4]arène (TC2).

0,15 g (0,14 mmol) du composé TC1 est introduit dans un mélange de 0,01 g (0,08 mmol) de K_2CO_3 et 5 mL d'acétone. Après 50 minutes d'agitation à température ambiante, 0,03 mL (0,28 mmol) d'éthylbromoacétate sont ajoutés. Le mélange est porté à $60^\circ C$, sous atmosphère d'azote, pendant 3 jours. Après refroidissement et évaporation du solvant le mélange repris avec 20 mL de CH_2Cl_2 puis lavé avec 10 mL d'une solution de HCl (1N). Après séparation, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie ($CHCl_3/heptane$, 60/40). 0,081 (50%) g d'une poudre blanche a été obtenue. RMN 1H : δ = 1,10, 1,18, 1,25, 1,28 et 1,31 (m, 57H, 3 O- CH_2 - CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$, Ar-C(CH_3) $_3$ et O- CH_2 -CO-O- CH_2 - CH_3); 3,21 et 3,41 (m, 12H, 3 O- CH_2 - CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$); 4,21 (q, 2H, O- CH_2 -CO-O- CH_2 - CH_3); 4,73, 4,98 et 5,37 (m, 8H, 3 O- CH_2 -CO-N(CH_2 - CH_3) $_2$ et O- CH_2 -CO-O- CH_2 - CH_3); 7 (s, 2H, Ar-H); 7,36, 7,52 et 7,64 (m, 6H, Ar-H). ES-MS : (MM = 1145); m/z = 1146,4 $[M+H]^+$, 1168,4 $[M+Na]^+$.

3.2. Complexation

Les spectres UV-visibles ont été réalisés sur un appareil Shimadzu UV-2401 (PC).

Les études de complexation ont été réalisées à 18 °C dans l'acétonitrile ou dans un mélange eau/acétonitrile (3v/v). La procédure consiste en des ajouts croissants de sels métalliques ($5 \cdot 10^{-4}$ M) à une solution de TC1-3 de concentration $5 \cdot 10^{-5}$ M. Les sels suivants ont été utilisés : $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, NiCl_2 , PdCl_2 , $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ et CF_3COOAg .

4. Conclusion

Ayant montré que la fonctionnalisation du macrocycle TC1 n'affectait pas ses propriétés de complexation, nous envisageons maintenant de modifier ce macrocycle par introduction de chaîne allyle ou d'un espaceur terminé par une fonction silane ou un groupe disulfure afin de pouvoir fixer ce récepteur sur des surfaces variées (polymère, matrice inorganique, surface d'or). Une voie très intéressante s'ouvre ainsi pour des applications en détection ou pour la séparation de métaux.

Bibliographie

- Akdas H., Mislin G., Graf E., Hosseini M.W., De Cian A., Fisher J., *Tetrahedron Lett.*, 40, 1999, 2113-2116.
- Grün A., Csokai V., Parlagh G., Bitter I., *Tetrahedron Lett.*, vol. 43, 2002, 4153-4156.
- Gutsche C.D., *Calixarenes Revisited*, Cambridge, Editions Royal Society of Chemistry, 1998
- Job, P. *Anal. Chem.*, vol. 9, 1928, 113.
- Kumagai K., Hasegawa M., Miyanari S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano S., *Tetrahedron Lett.*, vol. 38, 1997, 3971-3972.
- Lamartine R., Bavoux C., Vocanson F., Martin A., Senlis G., Perrin M., *Tetrahedron Lett.*, vol. 42, 2001, 1021-1024.
- Lehn J.-M., *La Chimie Supramoléculaire, Concepts et Perspectives*, Bruxelles, Editions De Boeck., 1997.
- Lhoták P., Kaplánek L., Stibor I., Lang J., Dvořáková H., Hrabal R., Sýkora J., *Tetrahedron Lett.*, vol. 41, 2000, 9339-9344.
- Lhoták P., Dudic M., Stibor I., Petříčková H., Sýkora J., Hodačová J., *Chem. Commun.*, 2001, 731-732.
- Lhotak P., *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 1675-1692.
- Sone T., Ohba Y., Moriya K., Kumada H., Ito K., *Tetrahedron.*, vol. 53, 1997, p. 10689-10698.
- Yoe J.H., Harvey A.E., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 70, 1948, 648-654.