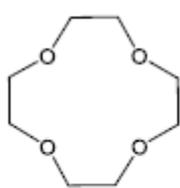


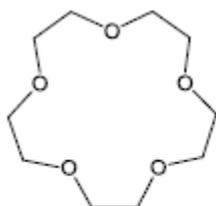
# Les Macrocycles

## 1. Nomenclature

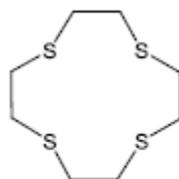
La nomenclature IUPAC est parfois inadaptée à la description des éthers couronnes et de leurs analogues, conduisant à des noms longs et peu explicites. Charles J. Pedersen a proposé une nomenclature spécifique pour décrire les éthers couronnes, efficace pour les plus simples d'entre eux : le mot "crown" est précédé du nombre d'atomes total impliqué dans le macrocycle ("chaînon") et suivi du nombre d'atomes d'oxygène "Crown" peut ensuite être réduit à la lettre "C". Cette description a été par la suite adaptée aux analogues comportant des atomes de soufre (thiacrown) et d'azote (azacrown).



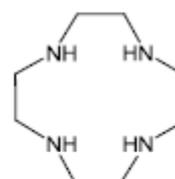
12-crown-4  
(12C4)



15-crown-5  
(15C5)

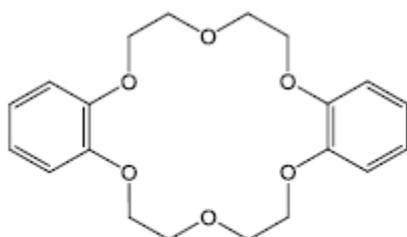


12-thiacrown-4

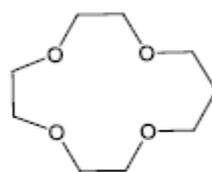


12-azacrown-4

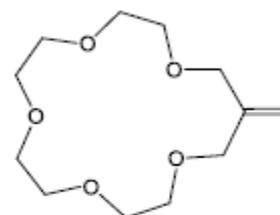
Des éthers couronnes comportant des cycles fusionnés avec le macrocycles (aryle, cyclohexane, etc.) ou d'autres fonctions chimiques peuvent également être décrits ainsi, de même que des molécules où les longueurs de chaîne inter-hétéroatomes sont inégales.



dibenzo-18-crown-6



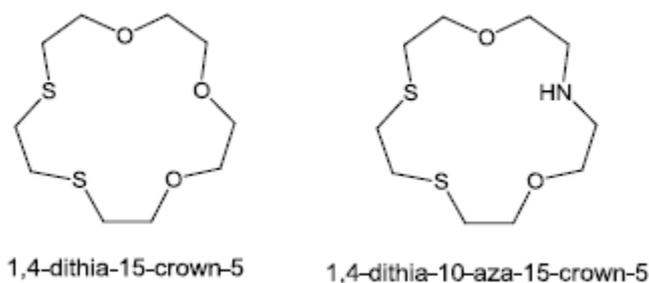
13-crown-4  
(13C4)



méthylène-16-crown-5

Par extension, les molécules comportant plusieurs types d'hétéroatomes peuvent aussi

être nommés par cette méthode, en indiquant en préfixe les hétéroatomes qui ne sont pas des oxygènes.



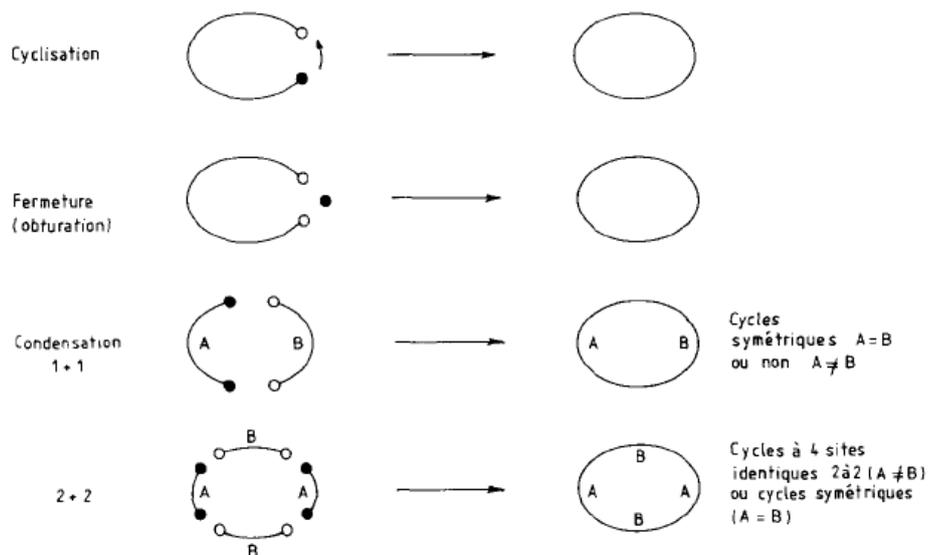
Lorsque les macrocycles gagnent en complexité (mélange d'hétéroatomes, fonctions chimiques additionnelles, etc.), les préfixes se multiplient et cette nomenclature perd en intérêt et en précision. Nous utiliserons généralement la nomenclature IUPAC, et la nomenclature spécifique servira uniquement pour les éthers couronnes les plus simples.

## 2. Méthodes de synthèse

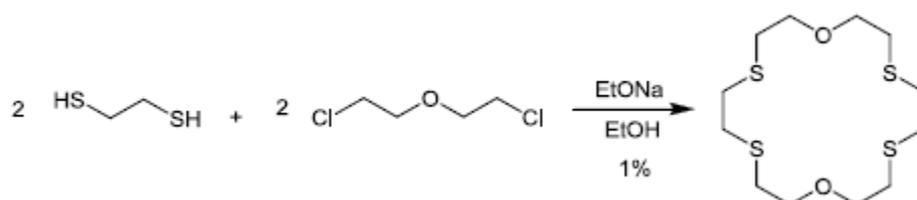
La formation d'un macrocycle peut être réalisée à partir d'une chaîne ou d'un ensemble de fragments linéaires. Quelles que soient la nature des produits de départ et la méthode utilisée, la dernière étape de la cyclisation est presque toujours la connexion des deux extrémités d'une chaîne.

Cependant, cette chaîne peut être le produit de départ lui-même, ou résulter d'un assemblage *in situ* de fragments bifonctionnels.

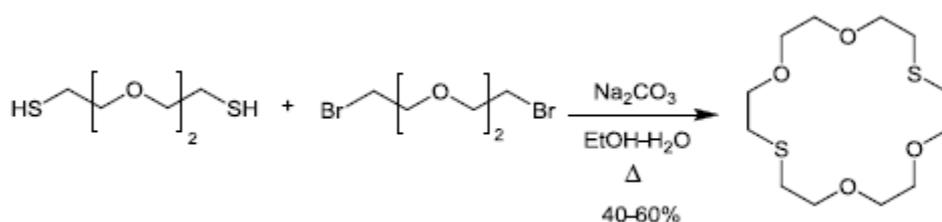
Plusieurs modes d'obtention d'un macrocycle peuvent être envisagés : cyclisation simple ou par l'intermédiaire d'une autre molécule (obturation), condensation de deux ou quatre fragments identiques ou différents.



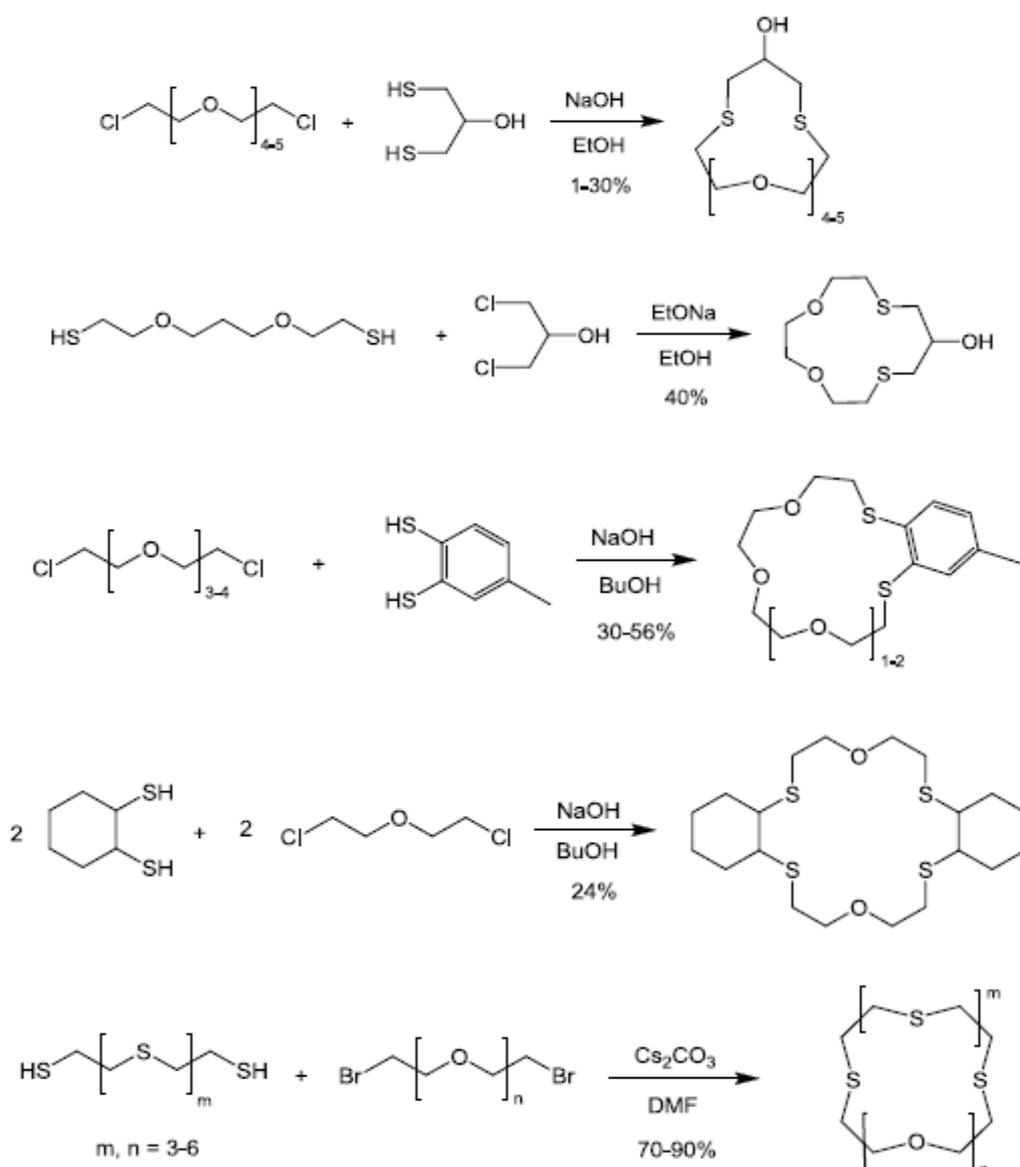
La première synthèse d'un oxathiaéther cyclique a été décrite en 1934: la réaction de l'éthanedithiol avec l'éther dichloroéthylique conduit à la formation d'un cycle à dix-huit chaînons avec un rendement très faible (1%). La formation du cycle à neuf chaînons 1-oxa-4,7-dithia [9]ane n'a pas été observé, ce qui traduit une stabilité supérieure du cycle à dix-huit atomes. Ce phénomène a aussi été constaté lors de la synthèse du 1,4,7,10,13,16-hexathia[18]ane (18-thiacrown-6).

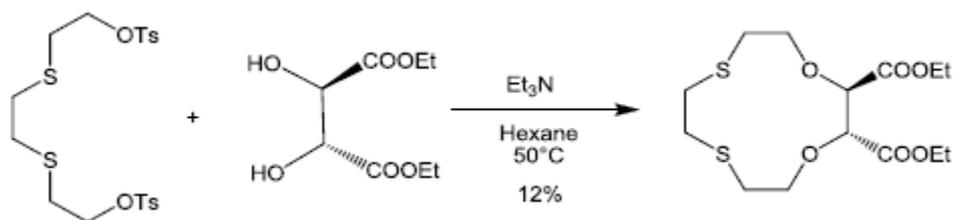
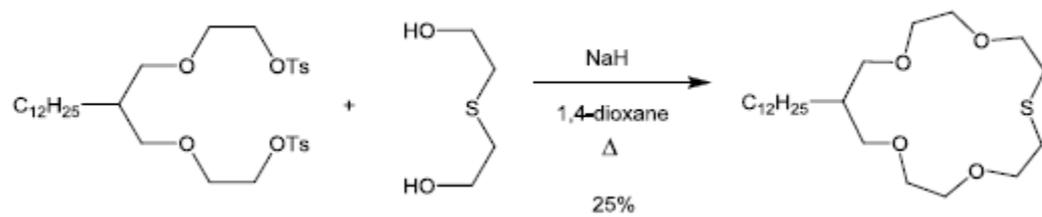
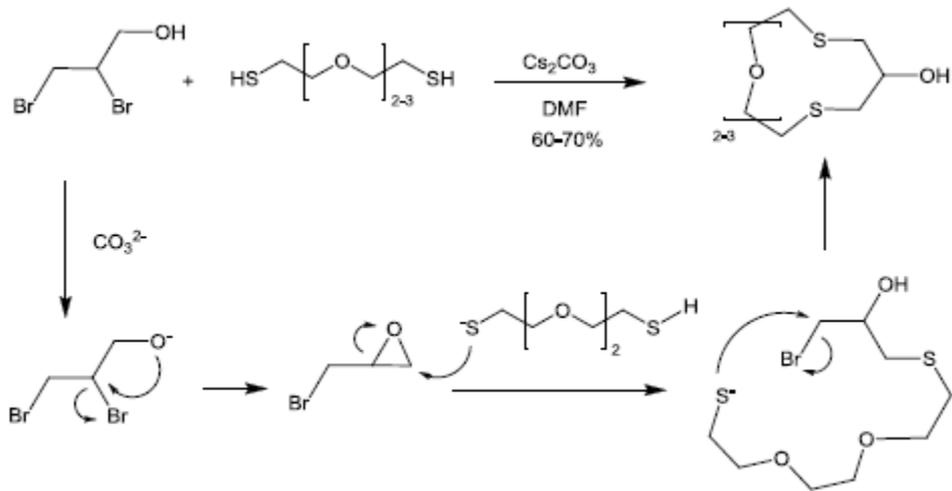
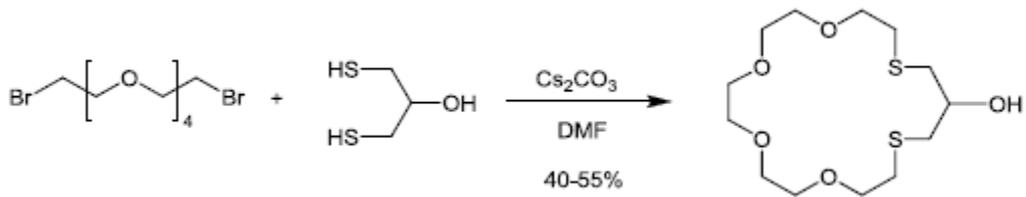


En 1961, la synthèse de plusieurs nouveaux macrocycles est publiée, trois d'entre eux étant obtenus par réaction d'éthers dithiolate sur un éther dihalogéné en milieu hydroalcoolique et à reflux.



Au cours des années 1970-80, des conditions opératoires analogues ont été utilisées pour synthétiser de nouveaux oxathioéthers couronnes, élargissant la gamme de macrocycles disponibles avec de nouvelles combinaisons en terme de taille et de ratio soufre / oxygène. Les travaux de Bradshaw *et al.* furent parmi les plus prolifiques : description des macrocycles à quinze chaînons, préparation de nouveaux cycles de neuf à vingt-quatre chaînons et synthèse des premiers cycles comportant une fonction hydroxyle. Malgré l'utilisation des conditions de haute dilution précédemment décrites, les rendements sont souvent faibles (1-30%).

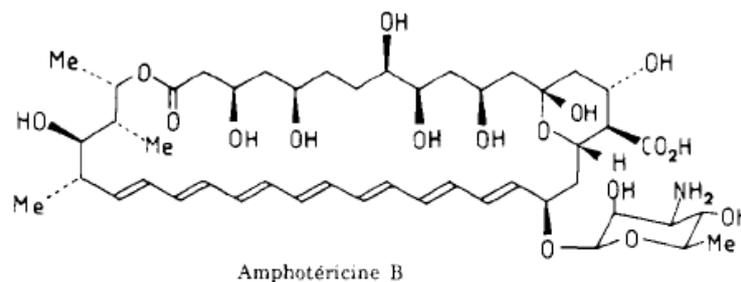




### 3. Intérêt Pharmacologique des macrocycles

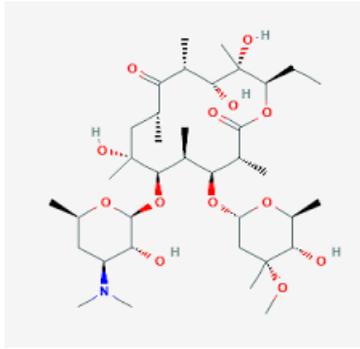
La deuxième moitié des années soixante marque les débuts de la chimie macrocyclique actuelle avec la prise de conscience de l'aptitude des structures macrocycliques à donner naissance à des agents complexants particulièrement efficaces et sélectifs. Tel est aussi le cas pour divers macrocycles naturels,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

Les **antibiotiques cycliques** constituent une classe forte d'un nombre impressionnant de représentants.

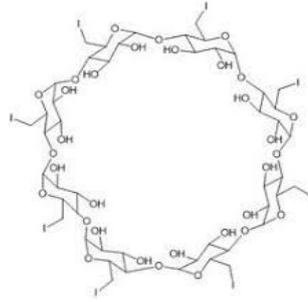


**L'érythromycine** est un antibiotique utilisé pour le traitement de nombreuses infections bactériennes .

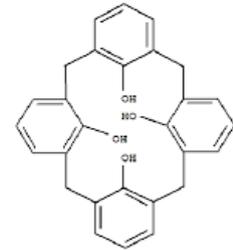
L'érythromycine a été isolée pour la première fois en 1952 à partir de la bactérie *Saccharopolyspora erythraea*



**Érythromycine**



**cyclodextrine**

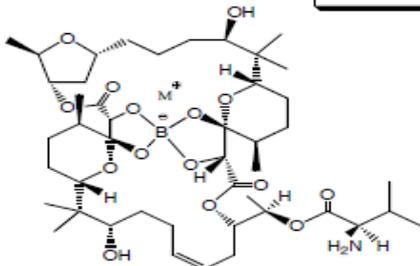


**calixarène**

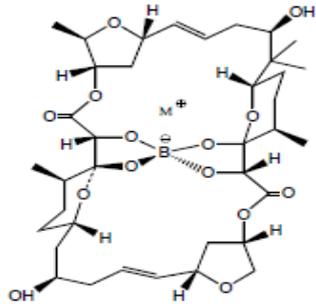
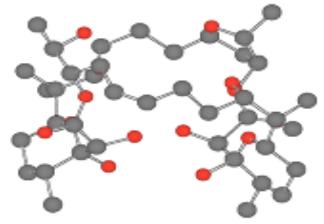
Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides cycliques, constituées d'un cycle macrocyclique de sous-unités de glucose reliées par des liaisons  $\alpha$ -1,4 glycosidiques. Les cyclodextrines sont produites à partir d'amidon par conversion enzymatique. Ils sont utilisés dans les aliments, les produits pharmaceutiques, l'administration de médicaments, et les industries chimiques, ainsi que l'agriculture et l'ingénierie de l'environnement.

- $\alpha$  (alpha) -cyclodextrine : 6 sous-unités de glucose
- $\beta$  (beta) -cyclodextrine : 7 sous-unités de glucose
- $\gamma$  (gamma) -cyclodextrine : 8 sous-unités de glucose

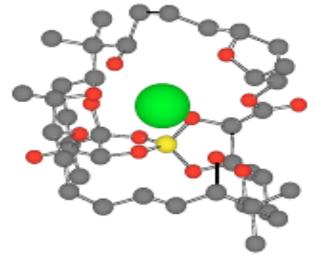
Des antibiotiques naturels



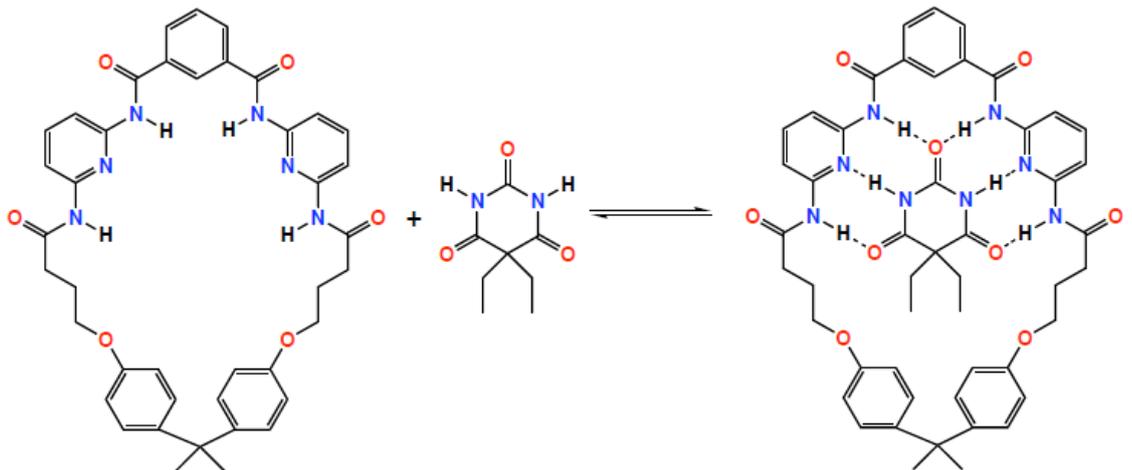
Boromycine



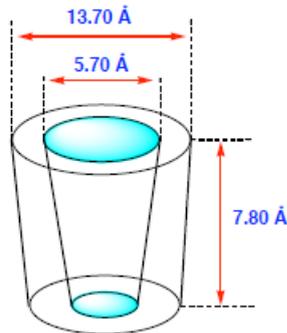
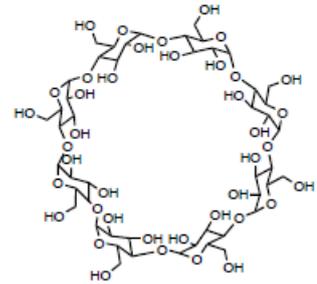
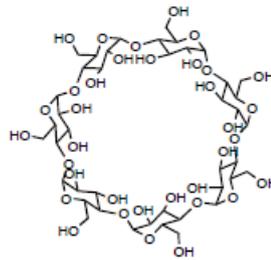
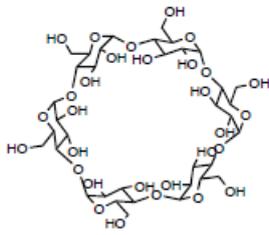
Aplasomycine



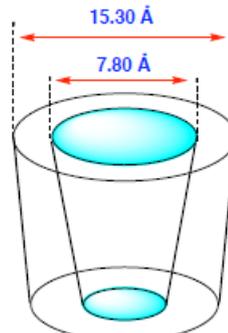
Reconnaissance de molécule neutre



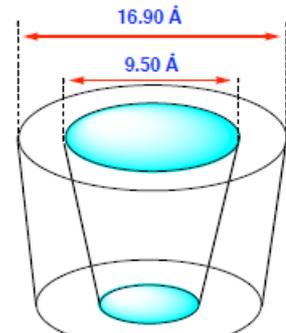
## Les Cyclodextrines



$\alpha$ -cyclodextrine

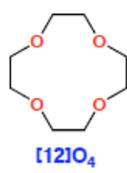


$\beta$ -cyclodextrine

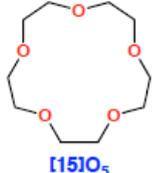


$\gamma$ -cyclodextrine

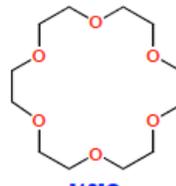
## Les polyéthers cycliques (Ethers Couronnes)



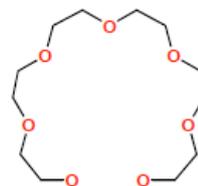
[12]18O<sub>4</sub>



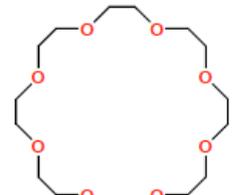
[15]18O<sub>5</sub>



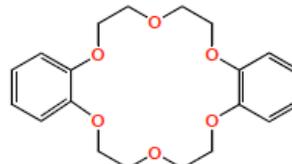
[18]18O<sub>6</sub>



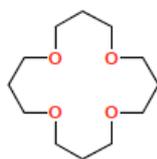
[21]18O<sub>7</sub>



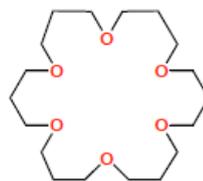
[24]18O<sub>8</sub>



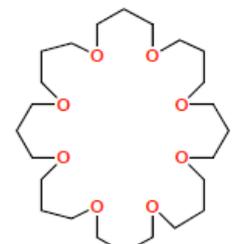
Dibenzo[18]18O<sub>6</sub>



[16]10<sub>4</sub>

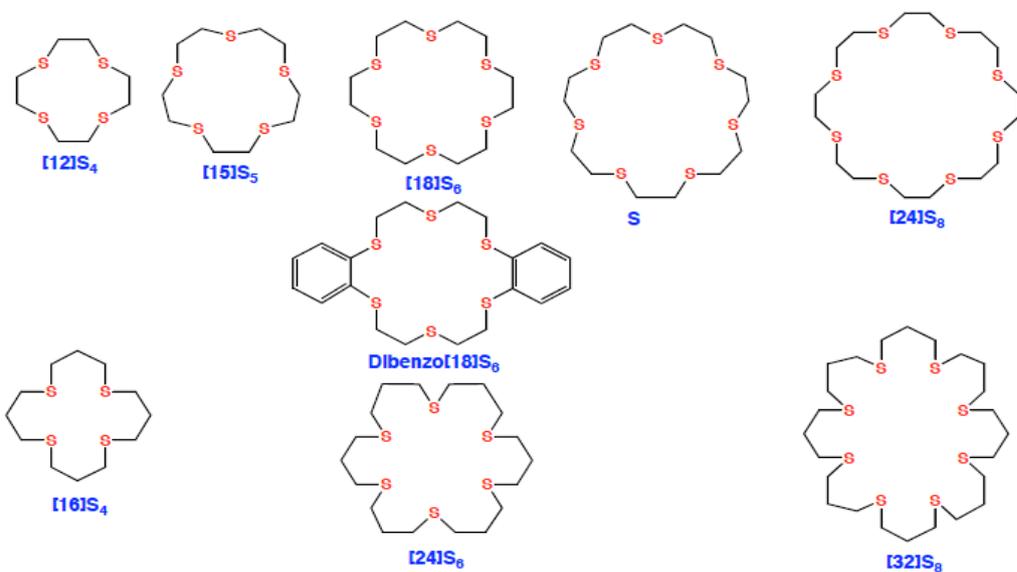


[24]10<sub>6</sub>



[32]10<sub>8</sub>

### Les polythioéthers cycliques (Thioéthers Couronnes)



### Les polyaza-oxa-thia cycliques

