

## Nouveaux dérivés fonctionnels du cyclotrivératrylène. Préparation, dédoublement, configuration absolue, et dichroïsme circulaire de cyclotrivératrylènes triiodés de symétrie C<sub>3</sub>

Chantal Garcia, André Collet\*

*Ecole normale supérieure de Lyon, Stéréochimie et Interactions moléculaires<sup>#</sup>,  
46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France*

(reçu le 20 octobre 1994, accepté le 22 novembre 1994)

**Summary – New functionalized derivatives of cyclotrivératrylene. Synthesis, resolution, absolute configuration and circular dichroism of C<sub>3</sub>-triiodocyclotrivératrylenes.** New functionalized C<sub>3</sub>-cyclotrivératrylenes bearing iodide groups at the periphery of the ring system were synthesized from the corresponding C<sub>3</sub>-tris(amino)-tris(methoxy)derivative (±)-**3**. On reaction with HNO<sub>2</sub> and KI, (±)-**3** afforded (±)-**5**, which in turn was demethylated (BBr<sub>3</sub>) to the triphenol (±)-**6**. Resolution of (±)-**6** was effected by chromatographic separation of the diastereoisomeric triesters **9** obtained from this triphenol and *R*-(+)-2-(4-chlorophenoxy)propionic acid **8** as the resolving agent. The resolved (+) and (–)-**6** were eventually converted to (+) and (–)-**5**, respectively, on methylation, and (+)-**6** on reaction with acetic anhydride gave the triacetate (+)-**10**. The absolute configuration of **5** was established to be *M*-(+) by chemical transformation to the known *P*-(–)-cyclotrianisylène **7**. Thus, all (+)-enantiomers of **5**, **6**, and **10** have *M* absolute stereochemistry. The inversion barrier of the cyclotrivératrylene ring in **6** was calculated to be  $\Delta G_{298}^\ddagger$  114.9 ± 0.4 kJ mol<sup>–1</sup> from its racemization rate. Finally, the circular dichroism spectra of **5** and **6** were analyzed in the light of the exciton theory. It was concluded that the spectroscopic moment of the iodide group was smaller in magnitude than that of the CH<sub>3</sub>O or OH groups for the <sup>1</sup>L<sub>b</sub> transition of the benzene ring.

functionalized cyclotrivératrylenes / chiral cyclotrivératrylenes / resolution / circular dichroism / exciton chirality / benzene chromophore / iodobenzene

### Introduction

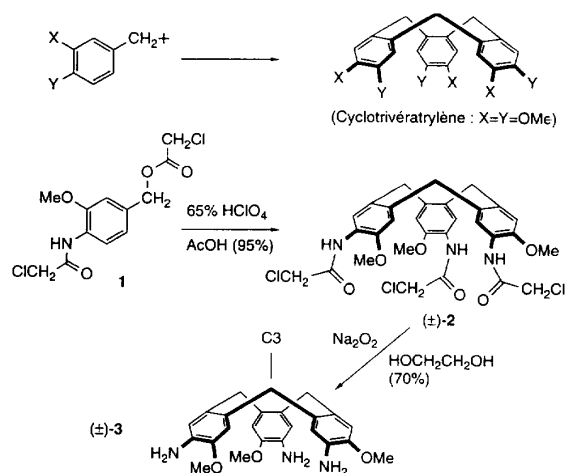
Les dérivés de symétrie C<sub>3</sub> du cyclotrivératrylène portant sur chacun des trois cycles benzéniques deux groupes fonctionnels différents X et Y (fig 1) sont les éléments de base de récepteurs moléculaires tels que les cryptophanes [1, 2], capables, selon la taille de leur cavité, de capturer de façon sélective des espèces allant du méthane [3] à l'acétylcholine [4], et, de façon énantiosélective, des molécules chirales simples comme CHFCIBr [5]. Les C<sub>3</sub>-cyclotrivératrylènes ont également été utilisés pour la construction de cavitands variés [6], ainsi que de ligands dans lesquels leur cavité hydrophobe est disposée à proximité d'un site permettant la complexation de cations [7, 8], de métaux de transition (fer [9, 10], rhodium [11]), et très récemment de clusters Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> [12, 13]. Dans ce contexte, la mise au point de voies d'accès simples à des composés convenablement fonctionnalisés de ce type, à l'état racémique et optiquement actif, représente une étape indispensable.

Nous avons précédemment montré [voir par ex. la réf 14] que l'introduction des groupes X et Y pouvait se faire de façon directe, comme l'indique la figure 1,

lorsque ces groupes sont électrodonneurs et capables de résister aux conditions acides utilisées pour la formation du cation benzylique précurseur du trimère. Bien qu'un nombre relativement grand d'exemples de telles réactions aient été décrits [2], seules celles indiquées dans le tableau I présentent un réel intérêt préparatif, en donnant accès à des composés porteurs de substituants soufrés [14], oxygénés [15], azotés [16] et bromés [17, 18]. Ces composés clés sont eux mêmes susceptibles d'aménagements fonctionnels ultérieurs, pour conduire à d'autres C<sub>3</sub>-cyclotrivératrylènes qui seraient difficilement accessibles ou inaccessibles par trimérisation directe de précurseurs benzyliques. C'est le cas des C<sub>3</sub>-cyclotrivératrylènes triiodés **5** et **6**, dont le précurseur potentiel, l'alcool 4-iodo-3-méthoxybenzylique, est difficilement accessible [19]. Nous décrivons ici la préparation de ces nouveaux composés à partir de la trianiline (±)-**3**, elle même obtenue à partir du composé clé (±)-**2** [16] selon la séquence rappelée dans la figure 1. Pour souligner l'intérêt de ces composés iodés, rappelons simplement que leurs analogues bromés racémiques ont récemment donné lieu à une intéressante chimie or-

\* Correspondance et tirés à part

<sup>#</sup> Unité Mixte de Recherche entre le CNRS et l'ENS-Lyon (UMR 117); chaire de l'Institut Universitaire de France



**Fig 1.** Préparation de C3-cyclotriarylènes par trimérisation de cations benzyliques (un seul des énantiomères est dessiné).

ganométallique exploitée par Cram pour la synthèse de cryptophanes capables de complexer le cubane et d'autres molécules neutres [20].

**Tableau I.** Principaux C3-cyclotriarylènes accessibles par trimérisation d'alcools benzyliques 3,4-disubstitués en milieu acide<sup>a</sup>.

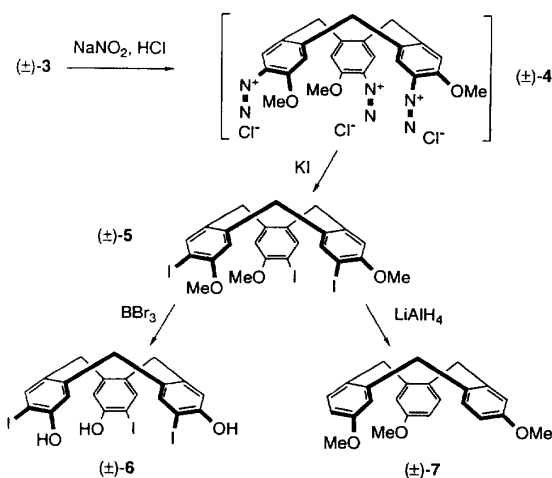
X	Y	Rdt (%)	Réfs
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	45	[9]
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	55	[15]
OCH <sub>3</sub>	Br	25-40	[17, 18]
OCH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>2</sub> X (X=H ou Cl)	95-97	[16]
OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	60-70	[14]
OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	60	[2]

<sup>a</sup> X et Y voir figure 1.

### Synthèses, dédoublement, configurations absolues

En dépit de la faible solubilité de la trianiline (±)-3, il a été possible de la transformer sans difficulté en son sel de tris(diazonium) (±)-4, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, et qui en présence d'iodure de potassium a donné le triiodure cherché (±)-5 avec 88% de rendement (fig 2). Il est d'ailleurs vraisemblable que cet intermédiaire (±)-4 pourrait se prêter à d'autres transformations du même type. La structure cyclotriarylénique de (±)-5 a été confirmée par RMN (tableau II) et par sa transformation quantitative en cyclotriarylsylène (±)-7, composé connu [21], par réaction avec LiAlH<sub>4</sub>. Le triiodure (±)-5 a été ensuite déméthylé par BBr<sub>3</sub> (75%) pour donner le triphénol (±)-6, dont les deux fonctions réactives bien différenciées peuvent offrir de nombreuses possibilités dans la conception de nouveaux ligands et récepteurs moléculaires cyclotriaryléniques.

Le dédoublement de (±)-6 a été réalisé par un procédé déjà utilisé pour d'autres triphénols cyclotriaryléniques, par séparation de triesters d'acides

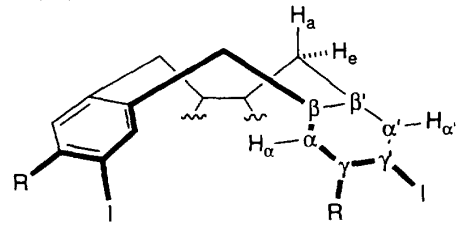


**Fig 2.** Préparation des C3-cyclotriarylènes iodés racémiques (un seul énantiomère est dessiné).

chiraux [1, 2]. Ici encore [voir réf 14] l'acide *R*-(+)-2-(4-chlorophénoxy)propionique **8** [22] s'est révélé efficace (fig 3). L'estérification de (±)-6 par (+)-8 a été réalisée en présence de DCC/DMAP pour donner le mélange équimoléculaire des triesters diastéréoisomères **9A** et **9B**. Ces derniers ont été séparés par chromatographie et isolés à l'état pur avec des rendements respectifs de 20% pour **9A**,  $[\alpha]_{589}^{25} = +87,2$ , et 8% pour **9B**,  $[\alpha]_{589}^{25} = -19,8$  (chloroforme). La pureté de ces diastéréoisomères a été vérifiée par RMN <sup>1</sup>H (500 MHz), certains de leurs signaux étant suffisamment bien différenciés (voir tableau II). Pour éviter toute épimérisation résultant de l'inversion du cycle cyclotriarylénique (voir plus bas), les diastéréoisomères (+)-**9A** et (-)-**9B** une fois séparés ont toujours été manipulés à la température ambiante.

Le clivage des diastéréoisomères (+)-**9A** et (-)-**9B** pour donner les énantiomères de **6** a été effectué par réaction avec le triéthyl borohydride de lithium (super-hydure) à 0°C, réactif permettant des conditions plus douces que celles qui seraient requises par une hydrolyse alcaline des triesters (au prix, cependant, de la perte de l'acide chiral). De cette façon, (+)-**9A** a donné le triphénol (+)-**6**,  $[\alpha]_{589}^{25} = +278$  (dioxane), et (-)-**9B** a conduit à (-)-**6**,  $[\alpha]_{589}^{25} = -274$ . Compte tenu des conditions réactionnelles et des précautions prises dans la manipulation de ces composés (aucun chauffage), nous les considérons comme proches de la pureté énantiomérique. Le triphénol (+)-**6**, traité par l'iodure de méthyle en présence de soude aqueuse 6,25 M dans le HMPA à 20°C a conduit à (+)-**5**,  $[\alpha]_{589}^{25} = +154$  (dioxane), tandis que l'action de l'anhydride acétique a donné le triacétate (+)-**10**,  $[\alpha]_{589}^{25} = +300$  (dioxane).

Finalement, les configurations absolues des nouveaux cyclotriarylènes iodés ont été établies par la transformation (LiAlH<sub>4</sub>, 20°C) de (+)-**5** en cyclotriarylsylène *P*-(-)-**7**, ayant  $[\alpha]_{589}^{25} = -156$  (chloroforme), valeur très proche des rotations les plus élevées décrites pour ce composé ( $\pm 161$  à  $165$ ) [21]. Ce résultat, qui confirme l'excellent excès énantiomérique postulé pour **5** et **6**, permet de leur attribuer, ainsi qu'à leur dérivé **10**, la configuration absolue *M*-(+) (voir fig 3).

Tableau II. RMN  $^1\text{H}$  des composés 5, 6, 9 et 10.


No	Solvant [MHz]	$\text{H}_{\alpha'}$ (s)	$\text{H}_{\alpha}$ (s)	$\text{H}_{\beta}$ (d)	$(J_{\alpha,\beta})$ (Hz)	$\text{H}_{\epsilon}$ (d)	R
( $\pm$ )-5	DMSO- $\text{d}_6$ [200]	7,96	7,13	4,67	(13,5)	3,62	3,77 (s, OMe)
	$\text{CDCl}_3$ [200]	7,70	6,72	4,63	(13,7)	3,56	3,84 (s, OMe)
(+)-5	DMSO- $\text{d}_6$ [500]	7,97	7,13	4,67	(13,5)	3,62	3,77 (s, OMe)
( $\pm$ )-6	DMSO- $\text{d}_6$ [200]	7,58	6,85	4,56	(13,7)	3,47	10,06 (s, OH)
(+)/(–)-6	acétone- $\text{d}_6$ [200]	7,69	7,00	4,69	(13,5)	3,57	8,86 (s, OH)
(+)-9A	$\text{CDCl}_3$ [500]	7,65	6,88	4,59	(13,5)	3,58	7,31 (d, $\text{H}_m$ ) et 6,95 (d, $\text{H}_o$ , $J_{m,o} = 8,5$ Hz); 5,00 (q, CH) et 1,85 (d, Me, $J = 6,5$ Hz)
(+)-9B	$\text{CDCl}_3$ [500]	7,59	6,80	4,59	(13,5)	3,56	7,28 (d, $\text{H}_m$ ) et 6,95 (d, $\text{H}_o$ , $J_{m,o} = 6,5$ Hz); 4,97 (q, CH) et 1,83 (d, Me, $J = 6,3$ Hz)
(+)-10	DMSO- $\text{d}_6$ [200]	7,98	7,41	4,79	(13,4)	3,70	2,30 (s, OAc)

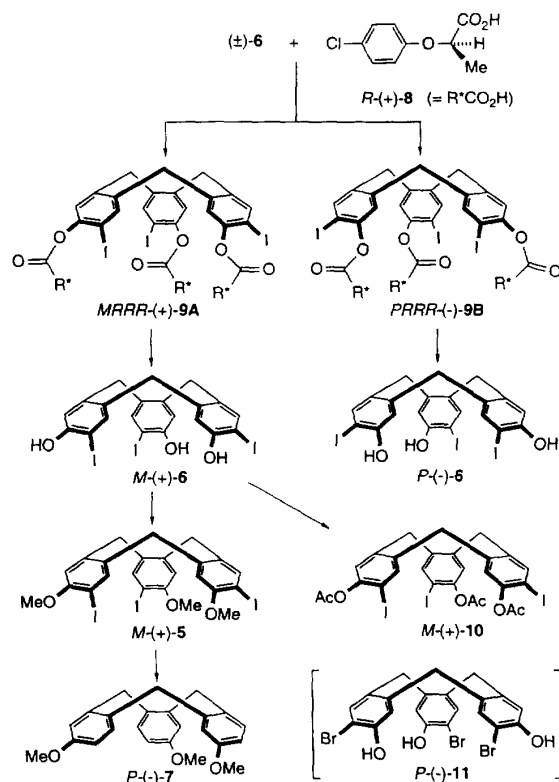


Fig 3. Dédoublément et corrélations chimiques.

## Structure et stabilité conformationnelle

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  de ces nouveaux cyclotrivératrylènes (rassemblés dans le tableau II), ainsi que leur chiralité, confirment que tous ces composés existent en

conformation couronne rigide. La signature RMN de cette géométrie est la présence d'un quadruplet AB (pratiquement AX) pour les protons axiaux ( $\text{H}_a$ ) et équatoriaux ( $\text{H}_e$ ) du cyclononatriène, dont les résolutions sont distantes de plus de 1 ppm. La position très déblindée des protons  $\text{H}_a$  (autour de 4,6 ppm) résulte de la compression stérique existant au sommet du cône; la distance séparant les trois protons  $\text{H}_a$  ( $\approx 2\text{\AA}$ ) est en effet inférieure à la somme de leurs rayons de van der Waals.

La barrière d'inversion de la couronne, trop élevée pour être mesurée par RMN, peut en revanche être déduite de la vitesse de racémisation de composés optiquement actifs; le processus d'inversion conduit en effet à l'énantiomérisation de la structure. L'étude de la racémisation de (+)-6 dans le dioxane entre 310 et 331 K (partie expérimentale) a ainsi permis de calculer pour le processus (+)  $\rightarrow$  (–) les paramètres d'Eyring suivants :  $\Delta G_{298}^\ddagger$   $114,9 \pm 0,4$  kJ mol $^{-1}$ , avec  $\Delta H^\ddagger$   $118,0 \pm 1,6$  kJ mol $^{-1}$ , et  $\Delta S^\ddagger$   $+10 \pm 5$  J mol $^{-1}$  K $^{-1}$ . Ces valeurs sont comparables à celles obtenues précédemment pour d'autres C3-cyclotrivératrylènes et rassemblées dans le tableau III. En termes de  $\Delta G_{298}^\ddagger$ , les barrières sont relativement constantes, comprises entre  $\approx 111$  et  $115$  kJ mol $^{-1}$ . Ces écarts peuvent néanmoins se traduire par des différences notables des vitesses de racémisation. D'un point de vue pratique, si l'on désire engager ces composés dans des transformations chimiques, il est utile de connaître leur stabilité conformationnelle en solution. Celle-ci peut être définie par le temps ( $t_{1/100}$ ) nécessaire pour perdre 1% de leur rotation (soit 1% de leur excès énantiomérique), à une température donnée. On peut constater (tableau III) que le dérivé triiodé 6, avec un  $t_{1/100}$  de 73 h à 20°C, est le plus rigide de tous les cyclotrivératrylènes pour lesquels les barrières d'inversion ont été mesurées jusqu'à présent. A 100°C, le  $t_{1/100}$  de 6 est cependant réduit à environ 7 s, d'où la nécessité de ne manipuler ce com-

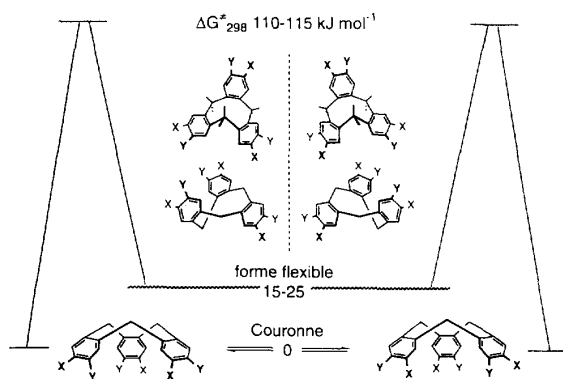
**Tableau III.** Barrière d'inversion dans les cyclotrivératrylènes<sup>a, b</sup>.

X	Y	$\Delta G_{298}^\ddagger$ kJ mol <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ kJ mol <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	$t_{1/100}$ (20°C) h
OCH <sub>3</sub>	OCD <sub>3</sub>	110,8	108,3	-8	12
OCH <sub>3</sub>	O- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	112,2	112,2	0	23
OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	110,9	110,5	-2	12
OCH <sub>3</sub>	OH	113,6	119,2	-3	40
SCH <sub>3</sub>	OH	114,6	111,3	-13	59
I	OH	114,9	118,0	+10	73
OCH <sub>3</sub>	H	113,5	117,5	+13	40
OH	H	114,0	115,0	+3	48
D	H	112,5	110,7	-6	25

<sup>a</sup> X et Y, voir structure figure 1 ; <sup>b</sup> incertitudes moyennes :  $\Delta H^\ddagger \pm 1,6$  kJ mol<sup>-1</sup>,  $\Delta S^\ddagger \pm 5$  J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{298}^\ddagger \pm 0,4$  kJ mol<sup>-1</sup>.

posé et ses congénères qu'à des températures modérées si l'on veut éviter leur racémisation.

Il est difficile d'interpréter de façon fine les données cinétiques du tableau III. On admet [1, 2] que le processus d'inversion des cyclotrivératrylènes est formellement semblable à celui du cyclohexane (fig 4). L'étape lente est le passage de la forme couronne à une forme flexible selle/croisée, moins stable que la couronne d'environ 15 à 25 kJ mol<sup>-1</sup>, et au niveau de laquelle s'effectue l'énanthiomérisation. La barrière  $\Delta H^\ddagger$  pour cette étape lente se situe entre  $\approx 108$  et 119 kJ mol<sup>-1</sup>, la contribution entropique  $-T\Delta S^\ddagger$  étant faible, comprise entre -3,9 et +2,4 kJ mol<sup>-1</sup> à température ambiante; cette faible valeur est d'ailleurs en accord avec un état de transition lui-même désordonné et flexible et exclut totalement une inversion en une étape avec un intermédiaire plan. Les différences observées entre les composés du tableau III pourraient sans doute s'expliquer par une simple modulation des énergies de l'état fondamental et de l'état de transition due à l'existence d'équilibres conformationnels secondaires impliquant les substituants périphériques.

**Fig 4.** Profil énergétique simplifié de l'inversion des cyclotrivératrylènes.

### Dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire des C3-cyclotrivératrylènes, qui constitue une excellente illustration de la chiralité

excitonique, a déjà fait l'objet de nombreux travaux auxquels nous renvoyons [14, 15, 17, 21, 23]. Rappelons simplement ici que, lorsque la configuration absolue de ces composés est connue, le signe des couplets excitoniques de leurs spectres de DC permet de préciser la direction de polarisation des transitions benzéniques concernées, à savoir les transitions <sup>1</sup>L<sub>b</sub> (ici vers 290-300 nm) et <sup>1</sup>L<sub>a</sub> (vers 240-250 nm). La détermination expérimentale de la direction de polarisation des transitions électroniques n'est généralement pas chose aisée; elle suppose en particulier que les chromophores étudiés puissent être convenablement orientés, ce qui n'est pas toujours possible, notamment pour les composés benzéniques polysubstitués. On sait que la direction de polarisation de ces transitions reflète les perturbations induites par les substituants du cycle benzénique (effets vibrationnels et électroniques). Compte tenu de la géométrie particulière des C3-cyclotrivératrylènes, qui permet un couplage coulombique intense entre les dipôles de transition des trois unités benzéniques, l'analyse de leur DC constitue en fait une véritable mesure différentielle de l'influence électronique des substituants X et Y, caractérisés par leurs moments spectroscopiques [24, 25]. Cette mesure est suffisamment sensible pour mettre en évidence les effets isotopiques; nous avons ainsi montré [26] que le moment spectroscopique de OCD<sub>3</sub> était supérieur à celui de OCH<sub>3</sub>, un résultat qui reflète la différence des populations conformationnelles planaires et non planaires des deux groupes, due à la plus petite taille du deutérium. La détermination, par cette méthode, de la polarisation des transitions dans les benzènes polysubstitués, a été récemment utilisée pour tester certains programmes quantiques de calcul des spectres UV [14, 23] et des hyperpolarisabilités moléculaires [27].

Le DC des composés **5**, **6** et **10** permet de comparer l'influence de l'iode à celle des substituants oxygénés. Les spectres de ces composés et, pour comparaison, du triphénol bromé **11**, sont présentés figure 5 et tableau IV. Les spectres UV correspondants sont décrits dans la partie expérimentale. Les spectres de DC des composés *M*-(+)-**5** et **6** sont très semblables et présentent les couplets excitoniques attendus pour les deux transitions <sup>1</sup>L<sub>a</sub> et <sup>1</sup>L<sub>b</sub>. Le triacétate *M*-(+)-**10** ne montre qu'un couplet, très dissymétrique, pour la bande <sup>1</sup>L<sub>a</sub>, et un seul effet Cotton positif pour la bande <sup>1</sup>L<sub>b</sub>.

Dans les cas de **5** et **6**, la séquence de signes observée pour la bande  $^1L_b$  autour de 290 nm (négatif-positif en allant vers le rouge) permet de déterminer sans ambiguïté la polarisation de cette transition (voir fig 5) et d'inférer que le moment spectroscopique de l'iode est inférieur à celui des groupes OH ou OCH<sub>3</sub> pour cette transition. Cette conclusion est en accord avec un résultat ancien de Platt [28] suggérant un moment spectroscopique de +21 (M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)<sup>1/2</sup> pour l'iode contre +31 à 34 pour OCH<sub>3</sub> ou OH. En revanche, le couplet  $^1L_a$ , observé autour de 245 nm avec une séquence de signes positif-négatif en allant vers le rouge, conduit à une conclusion inverse. Pour cette transition, dont la polarisation déduite du DC est indiquée figure 5, l'influence de l'iode apparaît *prépondérante* par rapport à celle du substituant oxygéné. Sous cet aspect, le comportement de ces composés iodés est semblable à celui de leurs analogues bromés [17] et soufrés [14] étudiés antérieurement (à titre d'exemple, les données du tableau IV permettent de comparer directement les triphénols iodé et bromé M-(+)-**6** et M-(+)-**11**). L'ensemble de ces observations montre que, de façon générale, les transitions  $^1L_a$  et  $^1L_b$  des benzènes polysubstitués ne sont pas polarisées à 90° l'une de l'autre (sauf lorsque la symétrie l'exige). Ils montrent également que seule la polarisation de la transition  $^1L_b$  (située à plus basse énergie) peut être déterminée de façon fiable à partir des moments spectroscopiques des substituants.

**Tableau IV.** Dichroïsme circulaire des composés **5**, **6**, **10**, et **11** dans le dioxane.

	$^1L_a$		$^1L_b$	
	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Delta\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Delta\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )
M-(+)- <b>5</b>	236	+117	281	-21
	(239) <sup>a</sup>	-33	(299,5) <sup>a</sup>	+43
M-(+)- <b>6</b>	234	+104	282	-16
	(235) <sup>a</sup>	-19	(302) <sup>a</sup>	+39
M-(+)- <b>10</b>	235	+144	290	+22
	(238,5) <sup>a</sup>	-24	(287) <sup>a</sup>	
M-(+)- <b>11</b> <sup>b</sup>	224	+31	280	-10
	(232) <sup>a</sup>	-7	(296) <sup>a</sup>	+12

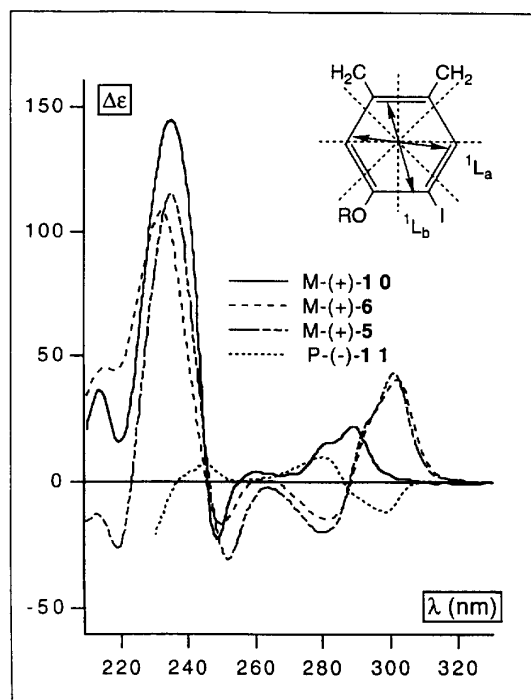
<sup>a</sup> Position de  $\lambda_{\max}$  dans le spectre d'absorption UV isotrope;

<sup>b</sup> dichroïsme mesuré sur l'énantiomère *P*-(-) (voir réf [17]) et inversé pour faciliter la comparaison; voir figure 5 le spectre original de *P*-(-)-**11**.

## Partie expérimentale

### Généralités

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur spectromètres Bruker AC 200 et Varian Unity<sup>+</sup> 500. Les températures de fusion et de décomposition ont été mesurées au moyen d'un microcalorimètre Perkin Elmer DSC7 en capsules d'aluminium scellées. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 241 dans des cuves de quartz de 1 dm à 25°C. Le dichroïsme circulaire a été mesuré



**Fig 5.** Dichroïsme circulaire dans le dioxane des cyclo-trivératrylènes triiodés M-(+)-**5**, **6**, et **10** et de leur analogue tribromé de configuration inverse P-(-)-**11**.

sur un dichrographe Jobin-Yvon Mark VI et les spectres UV sur un spectromètre Cary 219. Pour les séparations chromatographiques, on a utilisé du gel de silice Merck 60 (0,040-0,063 mesh) ou des plaques Merck F254. Les analyses élémentaires et les spectres de masse (impact électronique) ont été effectués par le Service Central d'Analyses du CNRS.

### (±)-2,7,12-Triiodo-3,8,13-triméthoxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène (±)-**5**

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 0,463 g (1,14 mmol) de la trianiline (±)-**3** [16], 24 mL d'eau et 0,70 mL d'acide chlorhydrique 12 M. La suspension obtenue est agitée 25 min à 20°C puis refroidie dans un bain de glace. L'addition de nitrite de sodium (0,38 g, 5,8 mmol, dans 1,2 mL d'eau) conduit à une solution jaune limpide dont on sépare par filtration une faible quantité d'un insoluble. La solution maintenue à 0°C est additionnée d'iodure de potassium (3,95 g, 23,8 mmol, dans 3 mL d'eau) et le mélange mousseux (dégagement gazeux) est agité 30 min à cette température, puis 30 min de 0 à 20°C, 4 h à 100°C et finalement la nuit à 20°C. On obtient ainsi un solide (0,75 g, 88%), qui est déposé sans solvant sur une colonne de gel de silice et élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane; rendement 0,515 g (61%) en (±)-**5** considéré comme pur. Solide blanc très peu soluble, se décomposant sans fondre entre 280 et 290°C (par dsc, à 5 K/min).

Anal C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>I<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (738,15); calc % C 39,05, H 2,87, I 51,57, tr (%) C 39,36, H 2,80, I 51,08.

SM *m/z* 738 (M<sup>+</sup>), 707 (M<sup>+</sup>-OMe), 612 (M<sup>+</sup>-I), 581 (M<sup>+</sup>-I-OMe), 249 ((I)(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H voir tableau II.

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz, désignation des atomes tableau II)  $\delta$  : 160,8 ( $\text{C}_\gamma$ ), 145,6 ( $\text{C}_{\alpha'}$ ), 139,9 ( $\text{C}_\beta$ ), 133,6 ( $\text{C}_{\beta'}$ ), 112,8 ( $\text{C}_\alpha$ ), 83,7 ( $\text{C}_{\gamma'}$ ), 53,0 (OMe), 34,3 ( $\text{CH}_2$ ).

( $\pm$ )-2,7,12-Trihydroxy-3,8,13-triiodo-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène ( $\pm$ )-6

Une suspension de ( $\pm$ )-5 (200 mg, 0,27 mmol) dans 8 mL de dichlorométhane sec est agitée sous argon à  $-78^\circ\text{C}$ , et additionnée de 1,1 mL d'une solution 1 M de  $\text{BBr}_3$  dans le même solvant. Après 16 h d'agitation à  $20^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est versé dans la glace; le résidu solide est essoré sur Büchner, lavé au dichlorométhane et à l'éther, puis digéré au reflux du méthanol. On obtient 140 mg (75%) de ( $\pm$ )-6 sous forme d'un solide blanc infusible présentant une décomposition exothermique vers  $273^\circ\text{C}$  (par dsc à 5 K/min).

Anal  $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{I}_3\text{O}_3, \text{H}_2\text{O}]$  (714,66); calc % C 35,29, H 2,39, I 53,27; tr (%) C 35,56, H 2,19, I 53,17.

RMN  $^1\text{H}$  voir table II.

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz, désignation des atomes tableau II)  $\delta$  : 155,2 ( $\text{C}_\gamma$ ), 141,5 ( $\text{C}_{\alpha'}$ ), 139,5 ( $\text{C}_\beta$ ), 132,2 ( $\text{C}_{\beta'}$ ), 115,8 ( $\text{C}_\alpha$ ), 82,3 ( $\text{C}_{\gamma'}$ ), 34,3 ( $\text{CH}_2$ ).

Dédoublement de ( $\pm$ )-6. MRRR-(+) (9A) et PRRR-(-) (9B) 2,7,12-Tris(2R-2-(4-chlorophénoxy)propanoyloxy)-3,8,13-triiodo-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène

A une suspension de ( $\pm$ )-6 (161 mg, 0,23 mmol) dans 32 mL de dichlorométhane sec, on ajoute 210 mg (1,046 mmol) d'acide R-(+)-2-(4-chlorophénoxy)propionique [22], 239 mg (1,16 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), et 71 mg (0,58 mmol) de 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP). Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 j. Après addition de 32 mL de HCl 1 M, le précipité constitué principalement de dicyclohexylurée est séparé par filtration sur coton et lavé au dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée ( $\text{NaHCO}_3$  5% puis eau), séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée à sec pour donner environ 400 mg du mélange 1:1 des deux diastéréoisomères 9A ( $R_f$  0,58, dichlorométhane) et 9B ( $R_f$  0,44) accompagnés d'impuretés. La séparation est effectuée sur colonne de gel de silice avec un mélange dichlorométhane/hexane 6:2. On obtient 59 mg (20%) de 9A pur sous forme d'un verre qui cristallise en présence de méthanol, et 81 mg de 9B diastéréoisomériquement pur mais contaminé par une impureté, qui est éliminée par cristallisation (sans chauffage) dans un mélange acétone/méthanol, donnant finalement 24 mg (8%) de 9B pur.

RMN  $^1\text{H}$  de 9A et 9B voir tableau II; 9A : F  $228^\circ\text{C}$ , décomposition  $291^\circ\text{C}$  (dsc, 5 K/min);  $[\alpha]_{589}^{25} = +87,2$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = +107$ ,  $[\alpha]_{365}^{25} = +468$  (chloroforme, c 0,82).

Anal  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{I}_3\text{Cl}_3\text{O}_9$ ; calc (%) C 46,35, H 2,91; tr % C 46,40, H 2,85.

9B : F  $230,5^\circ\text{C}$ , décomposition  $290^\circ\text{C}$  (dsc, 5 K/min);  $[\alpha]_{589}^{25} = -19,8$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -24,1$ ,  $[\alpha]_{365}^{25} = -173$  (chloroforme, c 0,46).

Anal  $[\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{I}_3\text{Cl}_3\text{O}_9, \text{H}_2\text{O}]$ ; calc (%) C 45,69, H 3,07; tr % C 45,52, H 2,58.

M-(+) et P-(-)-2,7,12-Trihydroxy-3,8,13-triiodo-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène (+)-6 et (-)-6

A une solution de (+)-9A (56 mg, 0,045 mmol) dans 0,7 mL de THF anhydre à  $0^\circ\text{C}$  sous argon, on ajoute goutte à goutte 0,54 mL (0,54 mmol) de superhydrure (Aldrich, solution

1 M dans le THF). Après 2 h 30 d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute 1,9 mL de HCl 1 M. Le précipité blanc obtenu est essoré sur Büchner, lavé à l'eau. Le résidu (30 mg) est purifié par digestion à  $20^\circ\text{C}$  dans une petite quantité de dichlorométhane. On obtient 26,5 mg (85%) du triphénol (+)-6, dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  est identique à celui du racémique (tableau II). Solide blanc se décomposant entre  $270$  et  $290^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{589}^{25} = +278$  (dioxane, c 0,014).

Anal  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{I}_3\text{O}_3$ ; calc (%) C 36,24, H 2,17; tr % C 35,94, H 2,30.

Spectre UV dans le dioxane ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ ) : 215, 60000; 235, 38200; 302, 12100. Dichroïsme circulaire, voir tableau IV.

De façon similaire, 14,3 mg de (-)-9B traités par 0,11 mL de superhydrure donnent 5,1 mg (64%) de (-)-6,  $[\alpha]_{589}^{25} = -274$  (dioxane, c 0,36).

M-(+)-2,7,12-Triiodo-3,8,13-triméthoxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène (+)-5

Au triphénol (+)-6 (10 mg, 0,014 mmol) dans 0,5 mL de HMPT à  $20^\circ\text{C}$  on ajoute 0,044 mL (0,275 mmol) d'une solution aqueuse de NaOH 6,25 M. Après 1 h d'agitation à  $20^\circ\text{C}$ , la solution claire jaune pâle est additionnée de 0,045 mL (0,72 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ . Le mélange est agité 3 h puis repris par la glace. Le précipité blanc est essoré, lavé à l'eau, séché à l'air. On obtient ainsi 7 mg (66%) de (+)-5, dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  est identique à celui du racémique (tableau II).

Décomposition observée vers  $300$ - $305^\circ\text{C}$  (dsc);  $[\alpha]_{589}^{25} = +154$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = +173$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = +346$ ,  $[\alpha]_{365}^{25} = +858$  (dioxane, c 0,016).

Anal  $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{I}_3\text{O}_3, 0,5 \text{ H}_2\text{O}]$ ; calc (%) C 38,58, H 2,97; tr % C 38,33, H 2,98.

Spectre UV dans le dioxane ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ ) : 215, 57500; 239, 42400; 292, 10500; 299,5, 11400. Dichroïsme circulaire, voir tableau IV.

M-(+)-2,7,12-Triéthanoxyloxy-3,8,13-triiodo-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène (+)-10

A une solution de 0,24 mL (3,2 mmol) d'anhydride acétique dans 0,47 mL de pyridine à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute 11,4 mg (0,016 mmol) de triphénol (+)-6 ayant  $[\alpha]_{589}^{25} = +278$  (dioxane). La suspension est agitée à  $0^\circ\text{C}$  pendant 75 min, puis reprise par la glace. Le précipité blanc de triacétate est essoré, lavé à l'eau, séché à l'air. On obtient 11 mg (77%) de (+)-10, présentant au chauffage un exotherme de décomposition vers  $280$ - $285^\circ\text{C}$  (dsc, 5 K/min).

RMN  $^1\text{H}$  voir tableau II;  $[\alpha]_{589}^{25} = +300$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = +336$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = +345$ ,  $[\alpha]_{365}^{25} = +1109$  (dioxane, c 0,011).

Anal  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{I}_3\text{O}_6$ ; calc (%) C 39,44, H 2,57; tr % C 39,44, H 2,63.

Spectre UV dans le dioxane ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ ) : 207, 65000; 238,5, 55700; 287, 4700. Dichroïsme circulaire, voir tableau IV.

Configurations absolues. ( $\pm$ )- et P-(-)-2,7,12-Tri-méthoxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo[a,d,g]cyclononène ( $\pm$ ) et (-)-7, à partir de ( $\pm$ ) et (+)-5

Racémique. Le composé ( $\pm$ )-5 (10,4 mg, 0,014 mmol) dans 2 mL de THF à  $20^\circ\text{C}$  sous argon est agité 2 h avec 10 mg de  $\text{LiAlH}_4$ . L'hydrolyse est effectuée dans un bain de glace par addition successive de quelques gouttes d'acétate d'éthyle, d'éther, d'eau puis de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 N. L'extraction à l'éther (évaporation à  $20^\circ\text{C}$ ) suivie d'une chromatographie préparative sur plaque de gel de silice (1 mm, dichlorométhane pur) donne 5 mg (98%) de ( $\pm$ )-7, identique (RMN  $^1\text{H}$ ) à un échantillon authentique de cyclotrianiisylène [21].

**Enantiomère.** Un échantillon de (+)-**5** (7 mg,  $[\alpha]_{589}^{25} = +154$  (dioxane)) est traité similairement par 10 mg de  $\text{LiAlH}_4$  pour donner après chromatographie 3 mg (88%) de *P*-(+)-**7**,  $[\alpha]_{589}^{25} = -156$  (chloroforme, *c* 0,26) [littérature [21]  $[\alpha]_{589}^{25} = \pm 161$  à 165 (chloroforme)]. De cette corrélation on induit la configuration absolue *M*-(+) du composé **5**.

#### Barrière d'inversion de **6**. Cinétique de racémisation

La racémisation d'un échantillon du triphénol (+)-**6** a été suivie par polarimétrie à 365 nm dans le dioxane, dans une cuve de 1 dm thermostatée à  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ . Les constantes de premier ordre *k* correspondant au processus d'inversion (+)  $\rightarrow$  (−) ont été obtenues par régression linéaire de  $\alpha(t) = \exp(-kt)$  à 5 températures entre 310 et 331 K. Les valeurs suivantes ont ainsi été mesurées (*k* [T]) :  $2,9616 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$  [310 K];  $5,9825 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$  [315 K];  $1,2437 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  [320 K];  $2,9547 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  [326 K];  $5,654 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  [331 K]. À partir de ces valeurs de *k*, les paramètres d'activation d'Eyring indiqués dans le texte ont été obtenus par régression linéaire ( $r = 1,000$ ) de  $k/T = (R/Nh)\exp(-\Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R)$ . La valeur de  $t_{1/100}$  correspond à  $(0,5/k)\ln(100/99)$  ou  $k(1,92 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1})$  est la constante de vitesse d'inversion calculée à 293 K.

#### Remerciements

Nous remercions monsieur F Penin (IBCP, Lyon) pour les spectres de dichroïsme circulaire, ainsi que la région Rhône-Alpes (subvention X071250001) et l'Union Européenne (contrat CHM ERBCHRX CT 940484) pour leurs participations financières à ces travaux.

#### Références

- Collet A, *Tetrahedron* (1987) 43, 5725; Collet A, Dutasta JP, Lozach B, Canceill J, *Topics Curr Chem* (1993) 165, 103
- Collet A, *Cryptophanes in Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 2, Ed Vögtle F, Pergamon, Oxford, 1995 (sous presse); Collet A, *Cyclotrimeratrylenes and Related Hosts in Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 6, Ed MacNicol DD, Toda F, Pergamon, Oxford, 1995 (sous presse)
- Garel L, Dutasta JP, Collet A. *Angew Chem Int Ed Engl* (1993) 32, 1169
- Garel L, Lozach B, Dutasta JP, Collet A, *J Am Chem Soc* (1993) 115, 11652
- Canceill J, Lacombe J, Collet A. *J Am Chem Soc* (1985) 107, 6993
- Cram DJ, Weiss J, Helgeson RC, Knobler CB, Dorigo AE, Houk KN, *J Chem Soc Chem Commun* (1988) 407
- Canceill J, Collet A, Gabard J, Kotzyba-Hibert F, Lehn JM, *Helv Chim Acta* (1982) 65, 1894
- Smeets JWH, Coolen HKAC, Zwikker JW, Nolte RMJ, *Recl Trav Chim Pays-Bas* (1989) 108, 215
- Vériot G, Dutasta JP, Matouzenko G, Collet A, *Tetrahedron*, sous presse
- Wytko JA, Weiss J, *Tetrahedron Lett* (1991) 32, 7261; Weiss J, *Janssen Chimica Acta* (1993) 11, 20
- Coolen HKAC, Reek JNH, Nolte RJM, Ernsting JM, van Leeuwen PWNM, travaux non publiés, communication personnelle de RJM Nolte
- Bougault C, Bardet M, Laugier L, Jordanov J, Dutasta JP, Collet A, *Supramol Chem*, sous presse
- Van Strijdonck GPF, van Haare JAEH, van der Linden JGM, Steggerda JJ, Nolte RJM, *Inorg Chem* (1994) 33, 999
- Garcia C, Andraud C, Collet A, *Supramol Chem* (1992) 1, 31
- Canceill J, Collet A, Gottarelli G, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 5997
- Garcia C, Malthête J, Collet A, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 130, 93
- Canceill J, Collet A, *Nouv J Chim* (1986) 10, 17
- Keipert SJ, *PhD Thesis*, University of California, Los Angeles (1985); *Diss Abstr* (1985) 46, 4246B; Cram DJ, *Science* (Washington DC) (1983) 219, 1177
- Pour la synthèse de l'aldéhyde correspondant, voir Gottsegen Á, Nográdi M, Vermes B, Kajtár-Peredy M, Bihátsi-Karsai É, *Tetrahedron Lett* (1988) 29, 5039
- Cram DJ, Tanner ME, Keipert SJ, Knobler CB, *J Am Chem Soc* (1991) 113, 8909
- Canceill J, Collet A, Gottarelli G, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 5997; Canceill J, Collet A, Gabard J, Gottarelli G, Spada GP, *J Am Chem Soc* (1985) 107, 1299
- Gabard J, Collet A, *Nouv J Chim* (1986) 10, 685
- Collet A, Garcia C, Andraud C, in *Circular Dichroism : Principles and Applications*, Nakanishi K, Berova N, Woody R, Eds, VCH, New York, (1994) Ch 14, pp 399-412
- Platt JR, *J Chem Phys* (1949) 17, 484
- Exner O, *Collect Czech Chem Commun* (1980) 45, 843
- Collet A, Gottarelli G, *J Am Chem Soc* (1981) 103, 5912
- Andraud C, Brotin T, Garcia C, Pellé F, Goldner P, Bigot B, Collet A, *J Am Chem soc* (1994) 116, 2094
- Platt JR, *J Chem Phys* (1951) 19, 263