

Jean-Paul Behr ¹

Vers des catalyseurs moléculaires synthétiques

La plupart des réactions chimiques qui ont lieu dans le règne vivant sont catalysées par des enzymes. Ces macromolécules possèdent une cavité au sein de laquelle les réactifs sont complexés avant d'être transformés. A la différence de la biosynthèse, la chimie organique permet de synthétiser des squelettes polycycliques délimitant des cavités plus rigides, mais aussi moins volumineuses que celles des enzymes. Les premiers pas vers ces catalyseurs moléculaires synthétiques ont été réalisés avec les cyclodextrines, qui sont des oligomères cycliques du glucose formant une cavité toroïdale. En présence de ces composés, certains esters complexés sont hydrolysés de façon stéréosélective et jusqu'à 10^5 fois plus rapidement. A côté de ces composés encore semi-naturels, s'est développé le domaine des polyéthers macrocycliques dont certains représentants complexent des cations organiques. A l'intérieur de tels complexes, il a été possible d'accélérer diverses réactions chimiques, dont certaines avec une bonne sélectivité structurale et même chirale. Maintenant que l'existence de catalyseurs moléculaires « abiotiques » est bien établie, il reste à en améliorer les capacités, pour qu'à moyen terme ils puissent former un nouveau type de réactifs chimiques présentant un réel intérêt.

Les innombrables transformations chimiques qui ont lieu dans les cellules des organismes vivants sont assistées et régulées par des catalyseurs très sélectifs et très efficaces, les enzymes. L'arrangement tridimensionnel de ces macromolécules délimite une cavité dont la forme, les sites de liaison et de réaction sont complémentaires de ceux du substrat à transformer. Le cycle catalytique (figure 1) comprend l'étape d'association, suivie de la réaction chimique dans le complexe formé, et enfin de la libération du substrat transformé, régénérant ainsi le catalyseur.

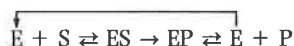
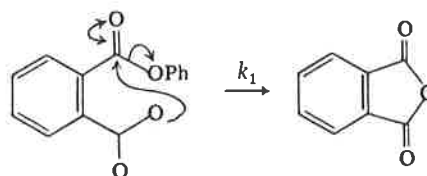


Figure 1. Représentation schématique du cycle catalytique d'une enzyme E transformant un substrat S en un produit P.

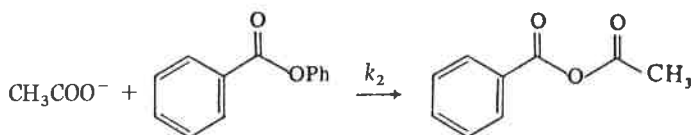
Du fait de la coexistence de nombreuses espèces chimiques similaires dans le milieu cellulaire, ce processus doit être très sélectif. La « reconnaissance » du substrat par l'enzyme a lieu au niveau des étapes de complexation et de réaction, grâce à cette complémentarité entre S et le site actif de la macromolécule. Mais quelle est l'origine des accélérations énormes (jusqu'à 10^{12} !) de la vitesse de transformation du substrat en présence de l'enzyme ? La contribution majeure provient de l'étape de complexation, dont une partie de l'énergie libre sert à surmonter la diminution d'entropie de translation et de rotation lorsque les groupements réactifs se rencontrent : la réaction catalysée est devenue monomoléculaire. De plus, l'état de transition de la réaction est généralement lié plus fortement que le substrat lui-même, ce qui pousse la réaction vers le produit final. Enfin, la catalyse générale acido-basique et les conséquences de la faible polarité de la cavité enzymatique complètent ce tableau.

Une évaluation semi-quantitative de l'importance de ces facteurs vient des très nombreuses études faites sur des réactions modèle

intramoléculaires (1). Ainsi le rapport des constantes de vitesse monomoléculaire (k_1), pour la cyclisation de :



et bimoléculaire (k_2), pour la réaction :



est $k_1/k_2 = 10^9$ M. Cette grandeur, appelée concentration effective, signifie que, pour des concentrations millimolaires, le processus où les groupements réactifs sont liés s'effectue 10^{12} fois plus rapidement.

La structure tridimensionnelle d'une protéine et, en particulier, la forme et la nature des atomes du site actif d'une enzyme sont déterminées par sa séquence particulière d'acides aminés : partant de l'information « linéaire » du gène traduite en une structure primaire, l'établissement d'une multitude de liaisons intramoléculaires essentiellement faibles (liaisons hydrogène, ionique, forces de Van der Waals, etc.) vont fixer la forme de la macromolécule de manière unique.

Pour le chimiste, il est tentant d'essayer de synthétiser des catalyseurs moléculaires basés sur le même schéma réactionnel qu'une

¹ Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg.

enzyme (figure 1). Ces entités nouvelles peuvent, non seulement servir à mieux comprendre dans leur intimité les mécanismes enzymatiques, mais pourraient devenir à moyen terme une nouvelle classe de réactifs chimiques catalysant des réactions d'importance économique. La chimie organique diffère de la biosynthèse en ce qu'elle n'est pas restreinte à des squelettes essentiellement linéaires, ni astreinte à une évolution très lente : de par la nature forte et directive des liaisons covalentes, des *topologies macrocycliques* permet-

tent, en principe, de construire des cavités tridimensionnelles, plus stables et moins volumineuses que celles des macromolécules biologiques, dont l'imagination et l'expérience des chimistes forcent l'évolution.

Avant d'élaborer des synthèses totales de molécules cycliques, de nombreux chimistes ont pensé utiliser les propriétés complexantes de composés naturels auxquels il suffirait d'adjoindre des fonctions chimiques capables de réagir avec les molécules incluses pour en faire des catalyseurs moléculaires.

Parmi ces modèles, des centaines de publications traitent des cyclodextrines (pour une revue voir 2-4). Grâce à leur forme torique, ces oligomères cycliques du glucose (figure 2) forment des complexes d'inclusion avec des molécules de taille appropriée.

Ainsi, l' α -cyclodextrine complexe préférentiellement les substrats benzéniques (figure 3); la stabilité assez élevée des complexes (10^2 - 10^4 l.mol⁻¹) est due aux contacts de Van der Waals qui s'établissent dans la cavité et aux forces hydrophobes faisant intervenir le milieu aqueux.

De plus, la force de l'association est sensible à la substitution sur le noyau aromatique, car elle empêche les substrats de pénétrer correctement dans la cavité : en passant du *p*-nitrophénol à ses dérivés mono, puis diméthylés en position méta, la stabilité du complexe correspondant est divisée chaque fois par 100 (6). L' α -cyclodextrine possède donc, comme une enzyme, un site récepteur capable de lier sélectivement un type de molécules organiques.

La modification chimique ultérieure de substrat peut être obtenue par l'intervention des fonctions alcool du ligand. En effet, les

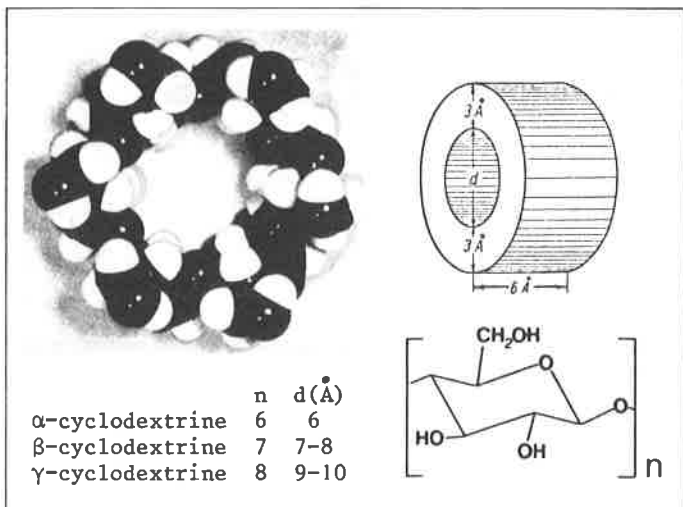


Figure 2. Les cyclodextrines sont des oligomères cycliques du glucose délimitant une cavité moléculaire.

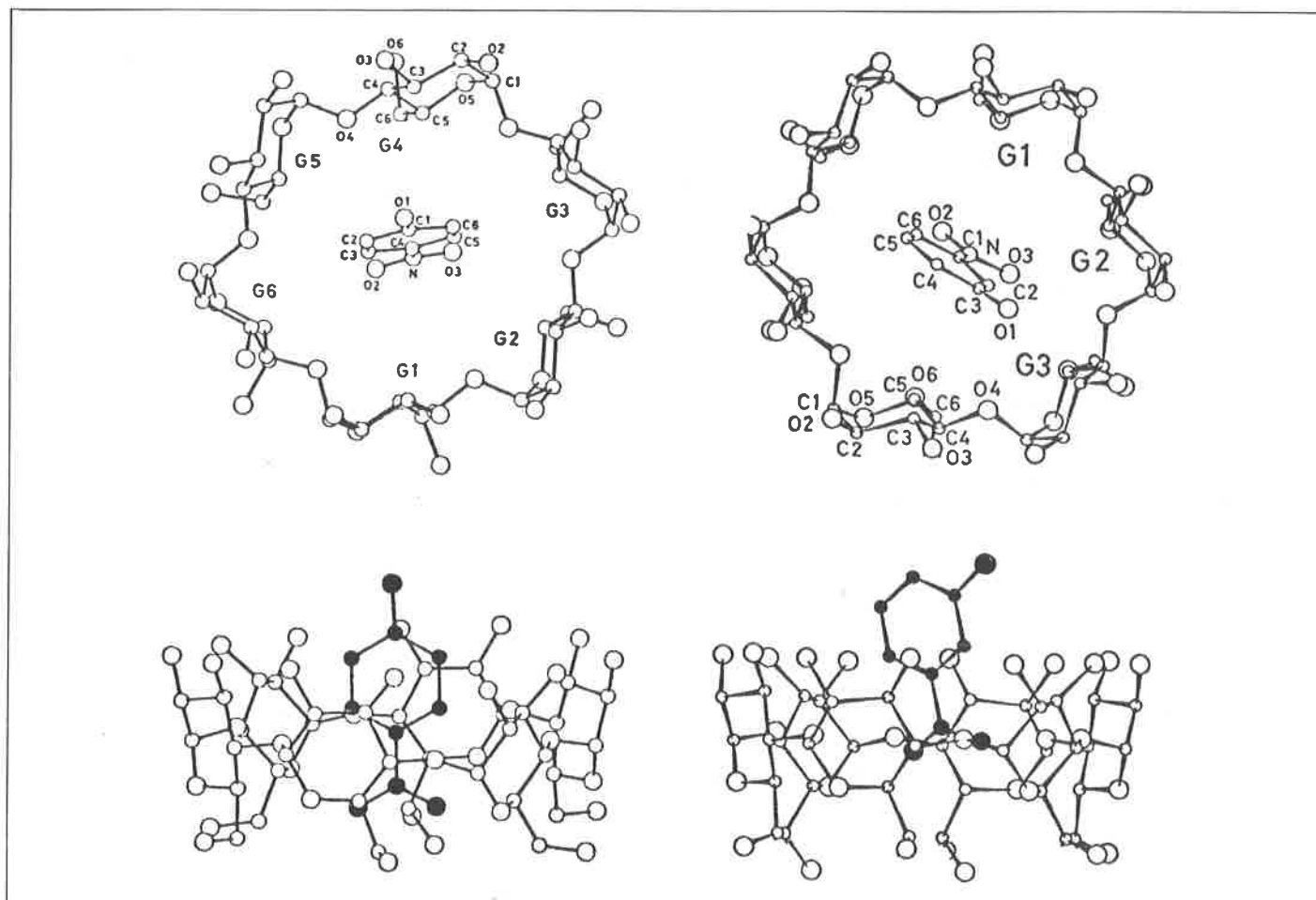
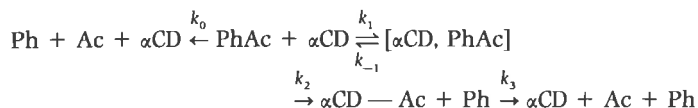


Figure 3. Structures moléculaires de complexes de l' α -cyclodextrine avec le *p*-nitrophénol (à gauche) et le *m*-nitrophénol (à droite) (5).

groupements hydroxyle primaire et secondaire des résidus glucose se répartissent de part et d'autre de la cavité torique (figure 3) et peuvent jouer un rôle nucléophile d'une manière analogue aux groupements sérine dans le site actif des protéases. Dès 1967, Bender *et al.* (2) montraient que l'hydrolyse d'acétates de phényle (PhAc) pouvait être accélérée de façon notable en présence d' α -cyclodextrine (α CD) (k_2 , tableau 1), en comparaison de l'hydrolyse spontanée (k_0) dans le même milieu réactionnel.

Tableau 1. Accélération de l'hydrolyse de phényl-acétates par l' α -cyclodextrine.

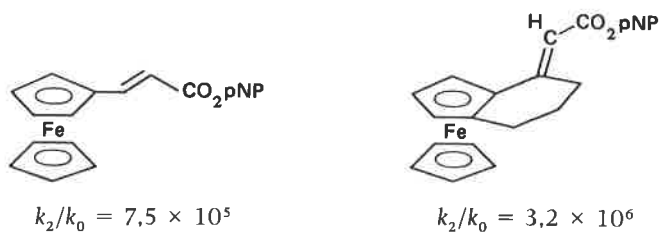


Acétate de	k_2/k_0	$K_s = k_1/k_{-1}$
<i>p</i> -nitrophényle	3,4	80
<i>m</i> -nitrophényle	300	50
<i>p</i> - <i>t</i> -butyle	1,1	155
<i>m</i> - <i>t</i> -butyle	260	500

L'augmentation du facteur d'accélération k_2/k_0 en passant d'un complexe d'un ester *para* substitué à son isomère *mé*ta n'est pas attribuable à l'étape d'association (K_s , voisins), mais pourrait provenir d'une meilleure proximité des groupements réactifs dans ce dernier, comme le suggèrent les structures moléculaires de la figure 3.

Malheureusement, les complexes formés par l' α -cyclodextrine avec des substrats benzéniques ne sont pas rigides du point de vue dynamique, et les substrats gardent une grande liberté de mouvement par rapport à la cavité (7). De plus, l'examen de modèles moléculaires montre que l'état de transition de la réaction est nécessairement moins bien complexé que le substrat (8). Si l'on se

réfère aux remarques sur la catalyse enzymatique présentées dans l'introduction, ces deux points vont à l'encontre du résultat recherché! Guidés par ces remarques, Breslow *et al.* (8, 9) ont choisi d'étudier l'hydrolyse d'esters dans des complexes plus rigides du ferrocène et de la β -cyclodextrine, où ils ont observé pour les composés ci-dessous des facteurs d'accélération voisins de ceux observés pour les enzymes.



Néanmoins, la vitesse globale de la catalyse est beaucoup plus faible que ne laissent supposer ces chiffres car k_3 (schéma du tableau 1), la constante de vitesse correspondant à la régénération du catalyseur, est beaucoup plus faible que k_2 . Une façon de contourner cette limitation est de faire appel à la catalyse générale acidobasique qui, au contraire de la catalyse nucléophile, ne fait plus intervenir d'intermédiaire covalent catalyseur-substrat. Ainsi, la ribonucléase hydrolyse les liaisons ester phosphorique probablement en délivrant une molécule d'eau par l'intermédiaire du groupement imidazole d'un résidu histidine. Ce mécanisme a été « copié » en greffant deux noyaux imidazole face à face sur la β -cyclodextrine (10). L'étude cinétique détaillée de l'hydrolyse d'un ester phosphorique cyclique (figure 4) suggère une catalyse bifonctionnelle par l'imidazole selon le mécanisme ci-dessous.

Si cette image est correcte, le seul produit d'hydrolyse doit être le *p*-*t*-butylphénol 1. Ceci est effectivement observé, alors que la solvolysse, en l'absence de la cyclodextrine, conduit aux isomères 1 et 2 en quantités égales.

Les possibilités de synthèse de catalyseurs moléculaires basés sur les cyclodextrines sont malheureusement limitées par de nombreux

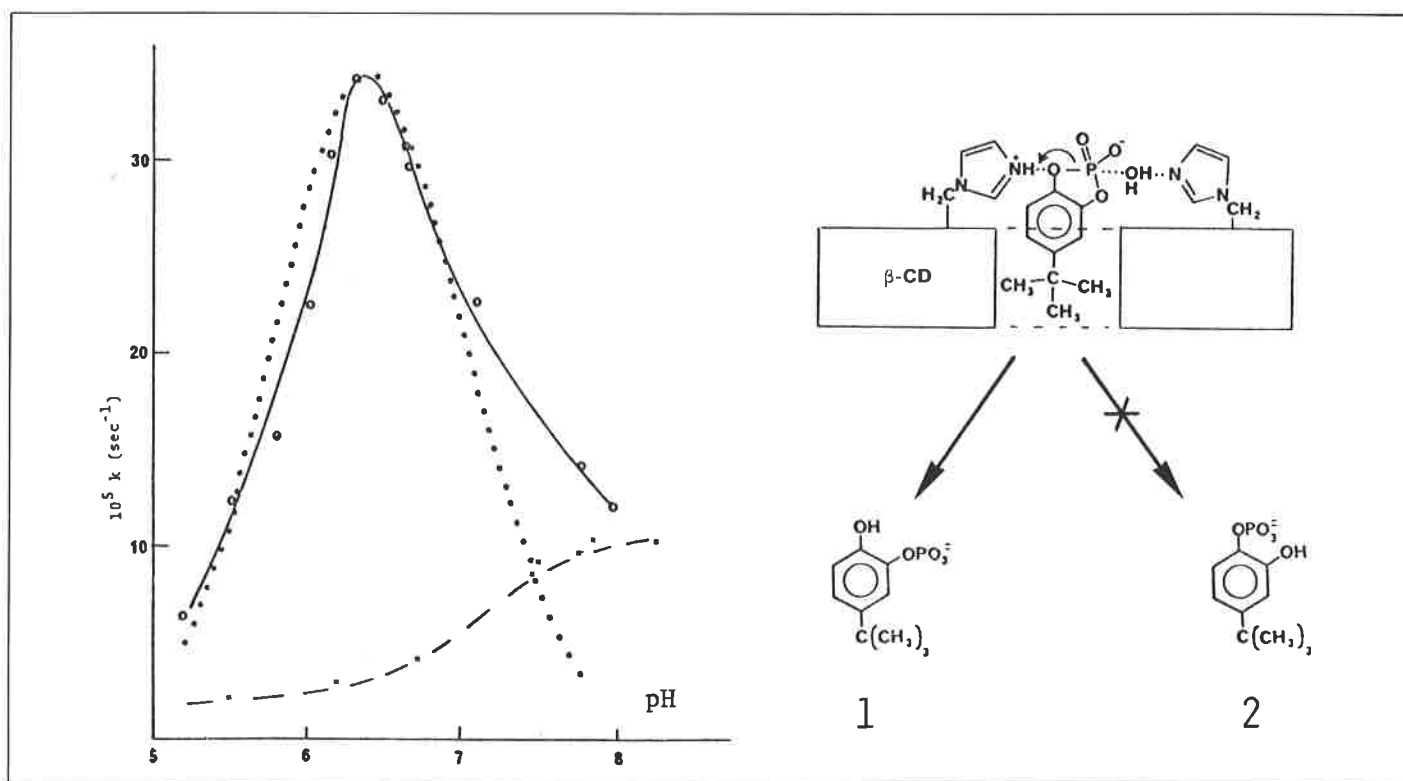


Figure 4. Cinétiques à saturation dans le complexe avec la β -cyclodextrine bis (—) et mono (---) imidazole. La courbe en trait pointillé a été calculée pour une catalyse bifonctionnelle par un groupement de $pK = 6,3$.

facteurs dont le moindre n'est pas d'ordre chimique : pour greffer de nouveaux groupements fonctionnels, il faut non seulement pouvoir distinguer chimiquement le côté alcool primaire de la face alcool secondaire (figure 2), mais de plus faire réagir deux ou plusieurs groupements hydroxyle donnés parmi tous ceux d'une face. De ce point de vue, ainsi que du point de vue de la rigidité conformationnelle des complexes (11), des molécules entièrement synthétiques ont un avenir plus prometteur. Cette autre classe de catalyseurs moléculaires est essentiellement composée de polyéthers macrocycliques et, en particulier, par des molécules dérivées du [18]-couronne-6 (ligand de la figure 5, X = H). Bien que la découverte de leurs propriétés complexantes vis-à-vis de sels d'ammonium date des travaux originels de Pedersen (12) en 1967, ce n'est que ces sept dernières années que ce domaine s'est développé.

De très nombreuses variations structurales sur ce motif de base ont vu le jour (13), mais le pouvoir complexant des ligands obtenus est en général nettement plus faible que celui du [18]-6. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à la synthèse d'un motif macrocyclique chiral et polyfonctionnel maintenant les propriétés conformationnelles (et donc complexantes) du [18]-6. Ce ligand possède deux résidus R,R-tartrique en conformation diaxiale, s'étendant de part et d'autre de la cavité centrale (14) (figure 5). Il est capable de complexer des sels d'ammonium primaire par formation de trois liaisons hydrogène $\text{NH}^+ \dots \text{O}$.

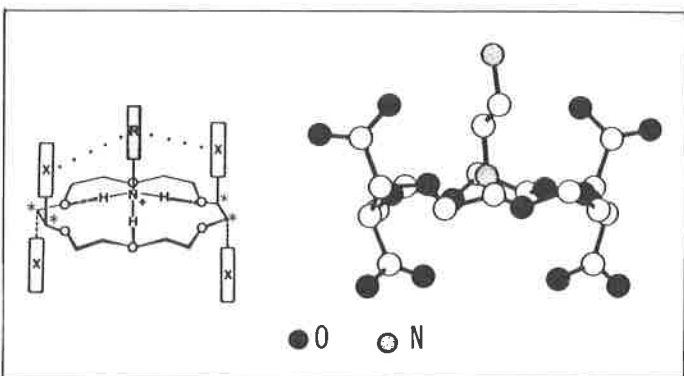


Figure 5. Représentation schématique générale des complexes moléculaires du bis-tartro-[18]-couronne-6, et structure aux rayons X du complexe (X = $-\text{COOH}$, R = $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+$) (15).

Le rattachement de groupements (X) variés par formation de liaisons amide a permis la mise au point d'agents complexants puissants et sélectifs pour des sels d'ammonium organiques donnés (16). A la reconnaissance intermoléculaire de *type central* opérée par le macrocycle (par exemple entre adrénaline et noradrénaline), s'ajoute une *discrimination latérale* due à l'interaction entre les groupements R du substrat et X du récepteur (un facteur de sélectivité > 200 est observé avec le ligand X = COO^- , entre l'éthylammonium et l'éthylène-diammonium). De par la proximité spatiale des fonctions X et R à l'intérieur des complexes (figure 5), il est possible d'effectuer des réactions chimiques sélectives sur le substrat. Ainsi, une réaction d'oxydoréduction qui présente de nombreuses analogies avec une réaction enzymatique faisant intervenir le NAD(P)H a pu être réalisée dans des complexes du type de la figure 6 (17) :

La vitesse du transfert d'hydrure de la dihydronicotinamide vers le substrat pyridinium est accélérée dans le complexe, par rapport au processus bimoléculaire; la réaction est saturable et peut être inhibée compétitivement par d'autres cations complexables.

Un autre type de réaction, la thiolysse d'esters *p*-nitrophényles de peptides, a été étudié plus en détail (18). L'ensemble des données expérimentales permet de proposer le schéma réactionnel de la figure 7, qui est formellement identique à celui de la catalyse enzymatique (figure 1).

La première étape est l'ancrage rapide et réversible du substrat ammonium (ici GlyGlyOpNP) dans la cavité macrocyclique du ligand comportant quatre groupements cystéine. Puis l'attaque nucléophile intracomplexe de la fonction ester par un thiolate libre le *p*-nitrophénate. Cette étape présente plusieurs propriétés remarquables :

- elle est *beaucoup plus rapide* (jusqu'à 10^4 fois, dépendant du solvant) que pour des substrats non complexés;
- la complexation préalable du substrat rend le thiol environ 15 fois plus réactif (peut être en abaissant son pK) : il y a donc *activation du catalyseur moléculaire par complexation du substrat*;
- la réaction présente une nette *sélectivité structurale* en faveur des dipeptides (figure 8), en accord avec la plus grande proximité des fonctions thiol et ester pour ces derniers. La thiolysse présente également une *énantiosélectivité* très importante (jusqu'à 80) entre les esters de la glycyl-L et D-phénylalanine.

Enfin, des données expérimentales récentes sur la solvolysse du thioester indiquent une régénération du catalyseur (19), mais cette dernière étape est beaucoup plus lente que la précédente.

Les efforts actuels dans ce domaine portent surtout sur la

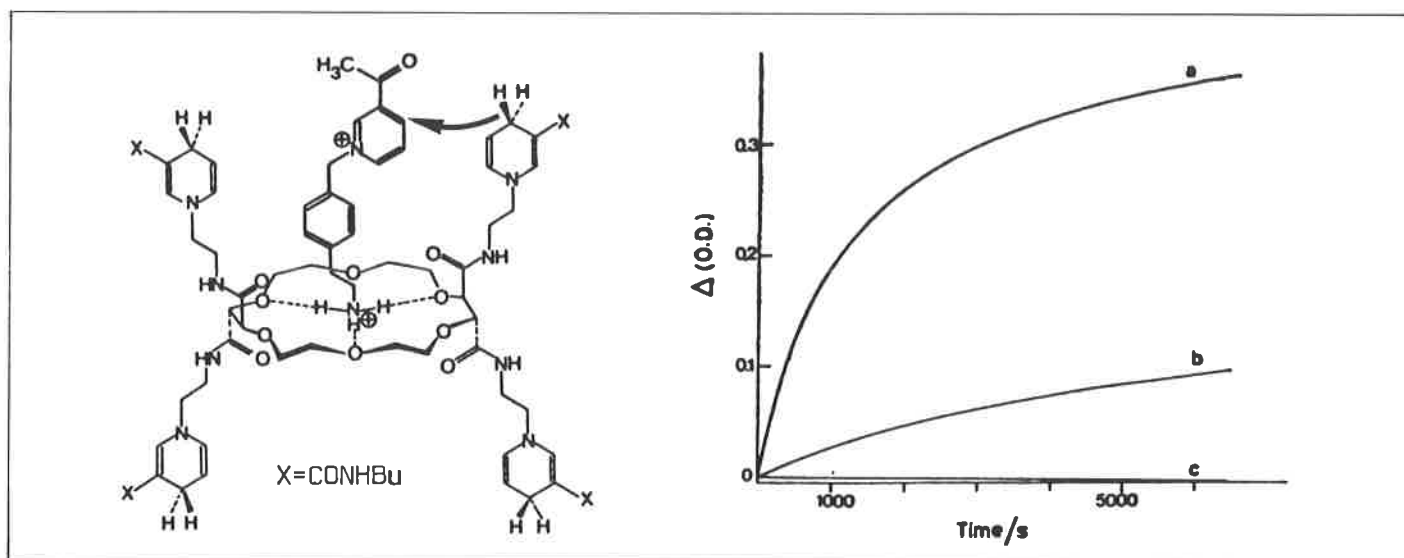


Figure 6. Représentation schématique d'un complexe donnant lieu à une réaction de transfert d'hydrure; vitesse d'apparition du produit de la réaction (a), inhibition par K^+ (b) ou $^+\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+$ (c).

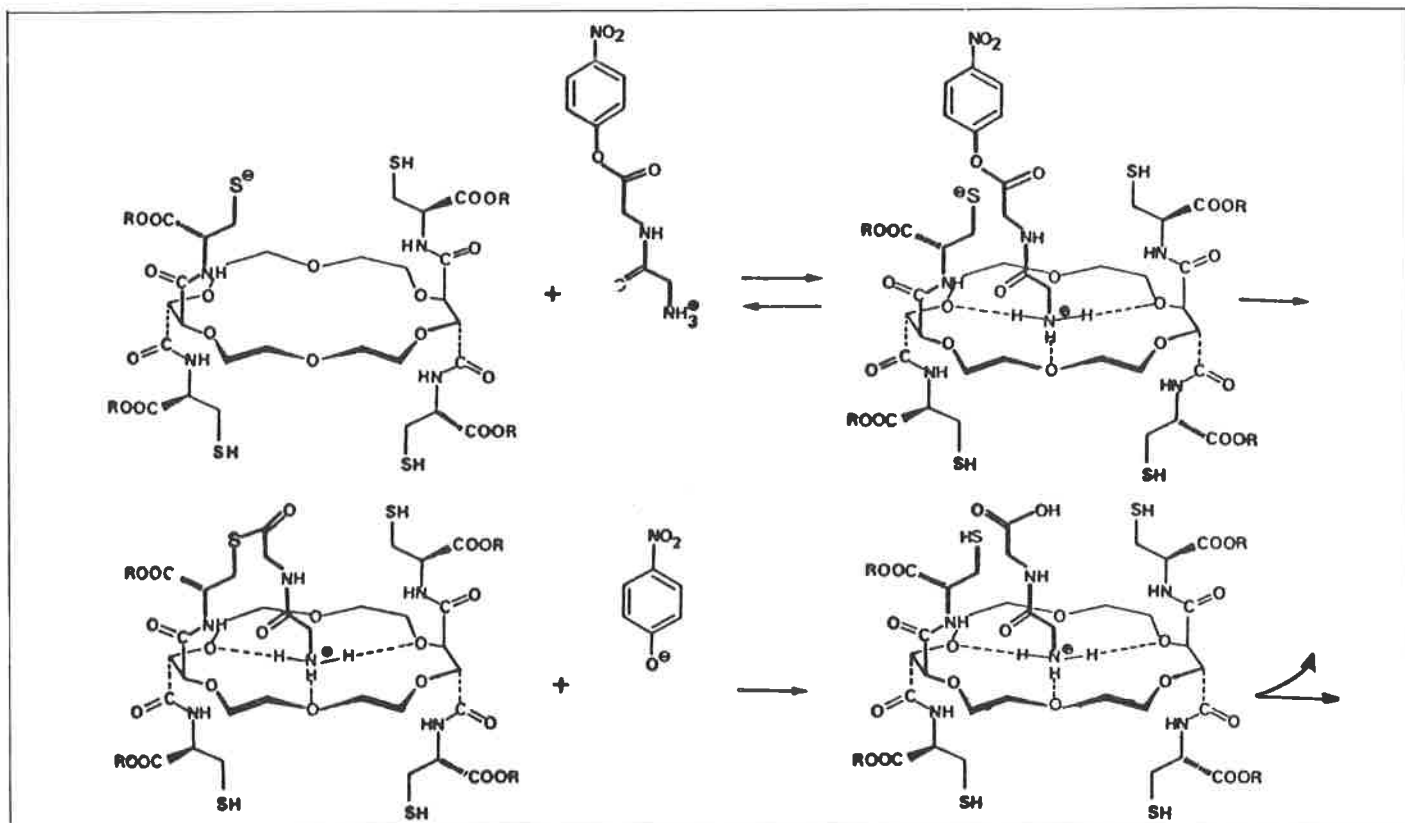


Figure 7. Cycle de l'hydrolyse d'esters peptidiques par un catalyseur moléculaire macrocyclique.

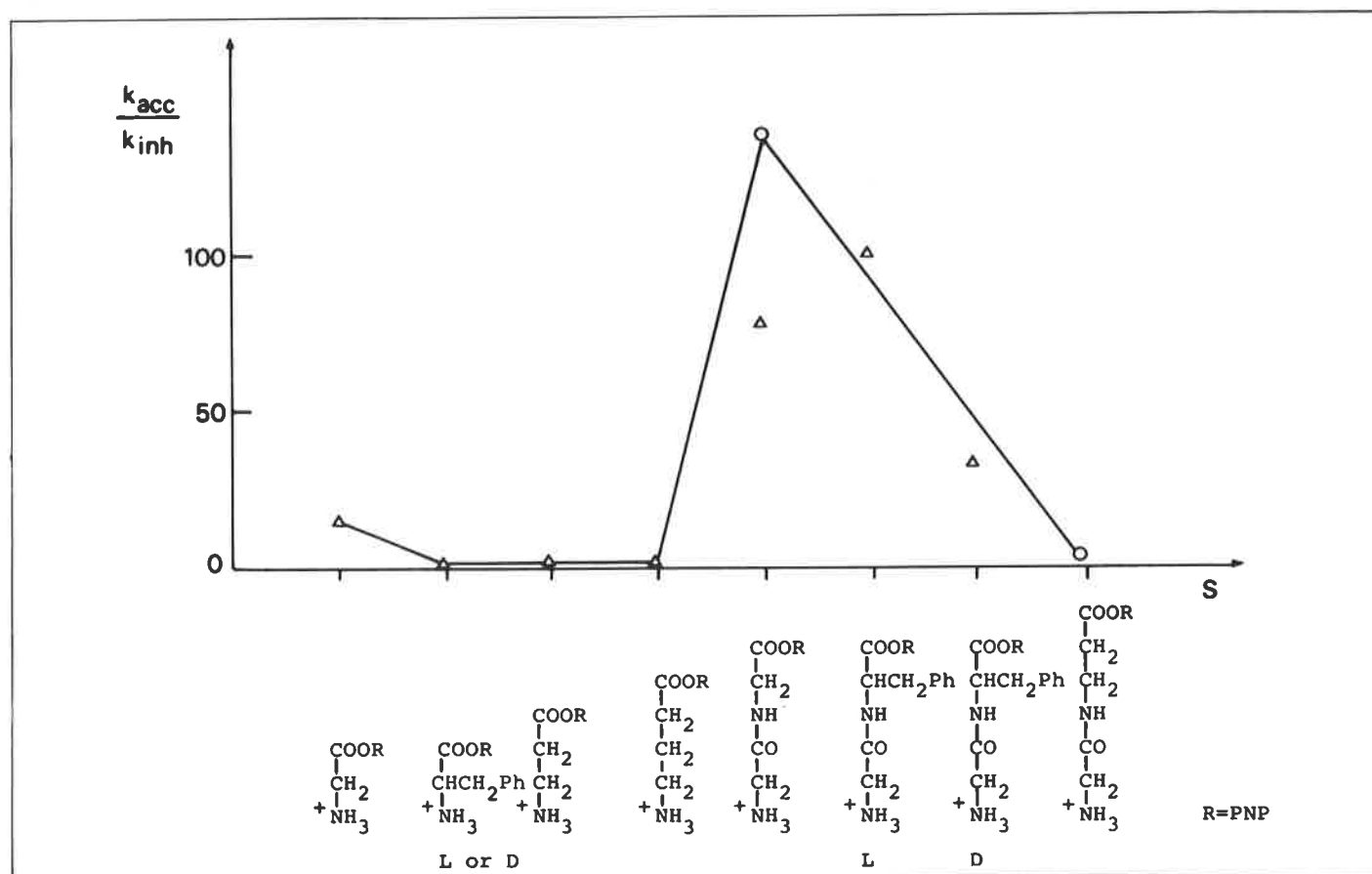


Figure 8. Sélectivité structurale dans la réaction de thiolysé (figure 7) : un maximum est observé pour des dipeptides (k_{acc} et k_{inh} sont respectivement les constantes de vitesse de pseudo-premier ordre en l'absence et en présence d'un excès de K^+).

réalisation de cycles catalytiques où toutes les étapes sont rapides, en utilisant par exemple des macrocycles dissymétriques (20) capables d'opérer une catalyse bifonctionnelle (figure 9). Ces ligands présentent, en outre, l'avantage de former des complexes plus stables que les polyéthers tétrasubstitués symétriques étudiés précédemment. Enfin, il serait original de réunir deux sites complexant au sein d'un même ligand pour catalyser la formation d'une liaison entre deux substrats (figure 10).

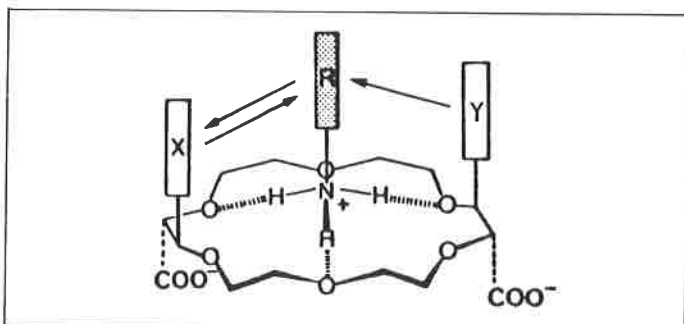


Figure 9. Catalyseur moléculaire bifonctionnel.

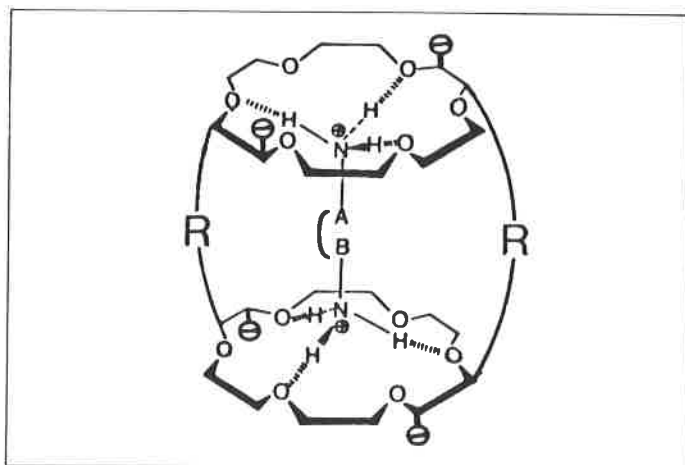


Figure 10. Cocatalyseur.

Bibliographie

- (1) A. J. Kirby, dans *Advances in Physical Organic Chemistry*, Vol. 17 édité par V. Gold et D. Bethell, Academic Press, 1980.
- (2) M. L. Bender et M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, 1978.
- (3) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1980, 19, 344.
- (4) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.*, 1982, 15, 66.
- (5) K. Harata, *Bull. Soc. Chim. Jap.*, 1977, 50, 1416; K. Harata, H. Vedaira et J. Tanaka, *ibid.*, 1978, 51, 1627.
- (6) R. J. Bergeron, M. A. Channing, G. J. Gibelby et D. M. Pillor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 5146.
- (7) J. P. Behr et J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1743.
- (8) R. Breslow, M. F. Czarniecki, J. Emert et H. Hamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 762.
- (9) G. L. Trainor et R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 154.
- (10) R. Breslow, J. B. Doherty et C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3227; R. Breslow, P. Bovy et C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 2115.
- (11) S. Shinkai, *Progr. Polym. Sci.*, Vol 8, 1982, pages 1-59; R. M. Kellog, *Tolics in current Chemistry 101*, édité par F. Vöghe Springer 1982.
- (12) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 7017.
- (13) J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 871; 1979, 51, 979; D. J. Cram et J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11, 8; J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.*, 1979, 8, 85; *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Vol. 1 et 2, édité par R. M. Izatt et J. J. Christensen, John Wiley, 1979; *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, édité par G. A. Melson, Plenum Press, 1979; F. de Jong et D. N. Reinhoudt dans *Advances in Physical Organic Chemistry*, Vol. 17, édité par V. Gold et D. Bethell, Academic Press, 1980.
- (14) J. P. Behr, J. M. Girodeau, R. C. Hayward, J. M. Lehn et J. P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta*, 1980, 63, 2096.
- (15) J. J. Daly, P. Schönholzer, J. P. Behr et J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, 1981, 64, 1444.
- (16) J. P. Behr, J. M. Lehn et P. Vierling, *Helv. Chim. Acta*, 1982, sous presse.
- (17) J. P. Behr et J. M. Lehn, *Chem. Comm.*, 1978, 143.
- (18) J. M. Lehn et C. Sirlin, *Chem. Comm.*, 1978, 949.
- (19) C. Sirlin, thèse de Doctorat d'Etat, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1982.
- (20) J. P. Behr, J. M. Lehn, D. Moras et J. C. Thierry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 701.