

1 Introduction

1.1 Introduction

L'étude des cycles carbonés de taille moyenne et des macrocycles débute dans le courant des années vingt et trente. En 1932, une revue publiée par Ruzicka¹ intitulée « Sur les cycles de carbones à nombre élevé de chaînons » rapporte ceci : « il y a quelques années encore, le cycle à 8 chaînons était le plus grand cycle de carbone connu (...). Les méthodes connues de cyclisation se montrèrent totalement inefficaces pour la préparation du cycle à 9 chaînons et on se trouva un certains temps devant le fait que les grands cycles de carbone n'étaient pas accessibles(...) ».

Les premières structures contenant un cycle de grande taille ont été élucidées en 1926 par le groupe de Ruzicka.² La Civetone **1** et la Muscone **2** sont les principes odorants de la civette et du musc (Figure 1-1). La détermination de leurs structures, contenant respectivement 17 et 15 atomes de carbone, tous disposés dans un cycle, établissait enfin clairement que des cycles carbonés de cette taille existaient bien dans la nature.

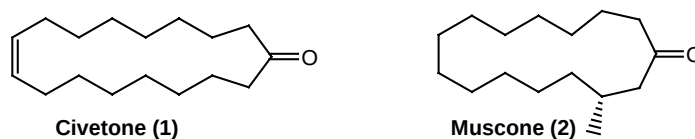


Figure 1-1

¹ Ruzicka, L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1932**, 41, 565.

² Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 249.

Depuis les travaux pionniers de Ruzicka, un nombre impressionnant de publications et de revues ont été publiées dans le domaine de l'élaboration des cycles carbonés à nombre élevé de chaînons. Pratiquement toutes les tailles de cycle ont été identifiées dans des structures de produits naturels. Quelques exemples de tels composés sont présentés dans la Figure 1-2.

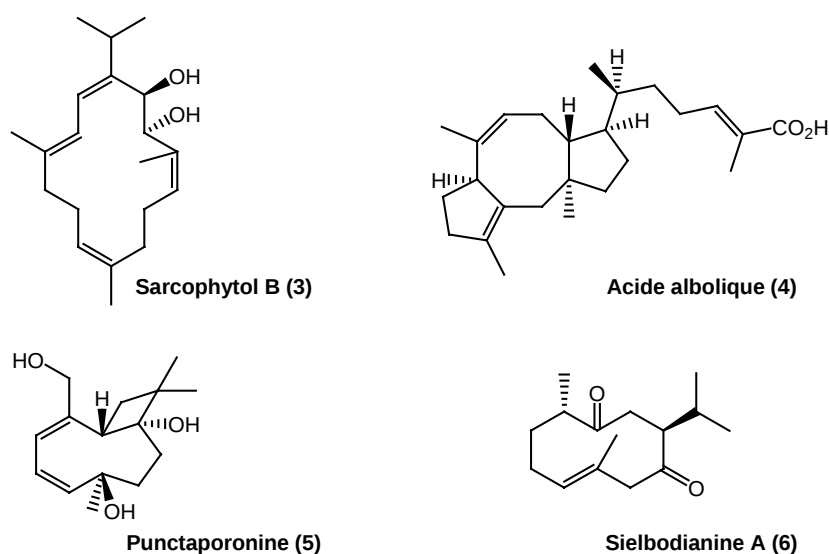


Figure 1-2

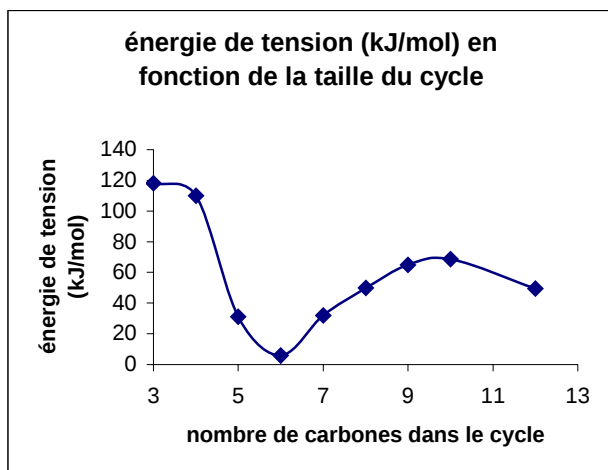
1.2 Point de vue de la thermodynamique

La taille d'un cycle aliphatique est donc *a priori* illimitée. Le cycle le plus petit que l'on puisse rencontrer est le cyclopropane. La limite supérieure est, par contre, théoriquement infinie. Les cycles aliphatiques peuvent être classés en différentes catégories selon leur énergie de tension.

Le Tableau 1-1 montre l'évolution de cette énergie en fonction de la taille de différents cycloalcanes.³

<i>Cycloalcane</i>	<i>Energie de tension (kJ/mol)</i>
Cyclopropane	118
Cyclobutane	110
Cyclopentane	31
Cyclohexane	5.9
Cycloheptane	32
Cyclooctane	49.8
Cyclononane	64.9
Cyclodécane	68.6
Cyclododécane	49.4

Tableau 1-1



Graphique 1-1

³ Valeurs estimées tirées de : Engler, E. M.; Andose, J. D.; Scheyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 85, 8005.

A partir de l'évolution de ces énergies, on peut former quatre familles distinctes : (1) les **petits cycles** de trois à quatre chaînons, qui présentent une tension de cycle très élevée, (2) les **cycles normaux** de cinq à sept atomes, où la tension est proche de zéro, (3) les **cycles de taille moyenne** de huit à onze atomes, qui présentent à nouveau une énergie de tension plus élevée, et enfin (4) les **grands cycles ou macrocycles** pour lesquels la tension cyclique diminue à nouveau. Cette variation d'énergie peut être expliquée en analysant les différents facteurs responsable de la tension cyclique.⁴

a. tension de cycle (*Pitzer strain*)

Celle-ci est causée principalement par de fortes contraintes angulaires. Dans certains cycles, l'angle C-C-C est déformé par rapport à celui d'un tétraèdre parfait ($109^{\circ}28'$). (ex : le cyclopropane)

b. facteur de torsion (*Baeyer strain*)

L'énergie de torsion fait référence à la composante de l'énergie qui résulte de la disposition non optimale de liaisons voisines. Cette partie de l'énergie permet d'expliquer, par exemple, la préférence de la forme chaise du cyclohexane par rapport à sa forme bateau (Figure 1-3).

⁴ Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 311-365.

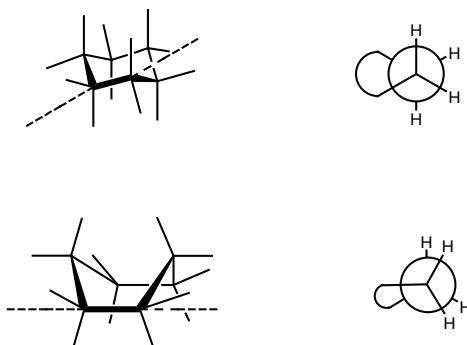


Figure 1-3

La forme bateau est défavorisée à cause de l'apparition d'interactions éclipsées.

c. Les interactions transannulaires

Les interactions transannulaires résultent de la proximité spatiale d'hydrogènes appartenant à des carbones éloignés les uns des autres sur le cycle (Figure 1-4).

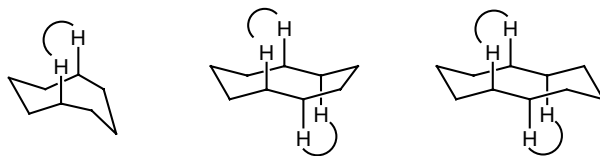


Figure 1-4

La classification en quatre familles de cycles peut s'expliquer par la contribution relative de ces différentes composantes à la tension cyclique globale. Dans les **cycles de petite taille ($n = 3$ et 4)**, la tension angulaire domine. Les angles de liaison sont respectivement de $\pm 60^\circ$ et $\pm 90^\circ$. Dans une moindre mesure, l'interaction des hydrogènes vicinaux, qui sont pratiquement tous éclipsés, contribue aussi à cette tension de cycle. Viennent

ensuite les **cycles de taille normale** ($n = 5, 6$ et 7). Dans ce cas, les tensions sont minimales. Les conformations préférées sont surtout influencées par des facteurs de torsion. L'augmentation de tension des **cycles moyens** ($n = 8, 9, 10$ et 11) est expliquée par l'apparition d'interactions transannulaires. La dernière catégorie de cycles est celle des **cycles de grande taille** ($n \geq 12$). Ils ont à nouveau une tension de cycle proche de zéro et possèdent un grand nombre de conformations minimisant l'énergie.

1.3 Relation entre la taille de cycle et la facilité de cyclisation

La méthode qui paraît la plus simple pour la synthèse de cycles de toute taille est la cyclisation intramoléculaire de substrats bifonctionnels. En 1984, Mandolini propose une étude cinétique de la cyclisation de diéthyl (ω -bromoalkyl)malonates pour former des cycles de 4 à 21 chaînons (Figure 1-5).⁵

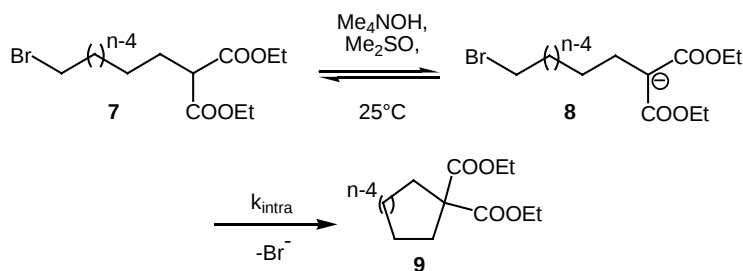


Figure 1-5

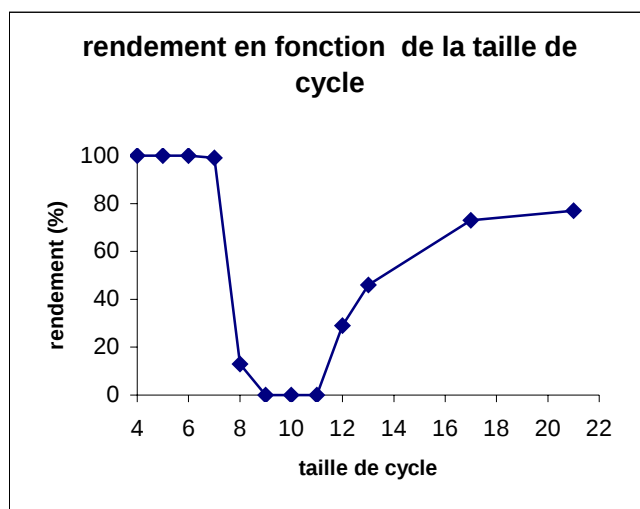
⁵ Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1051.

n	Rendement (%)	$k_{\text{intra}} (\text{s}^{-1})$	EM (M)
4	quant.	0,42	1,5
5	quant.	6×10^2	$2,1 \times 10^3$
6	quant.	0,72	2,6
7	99	$6,3 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-2}$
8	13	$1,1 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$
9	≈ 0	$1,2 \times 10^{-5}$	$4,3 \times 10^{-5}$
10	≈ 0	$1,0 \times 10^{-6}$	$3,6 \times 10^{-6}$
11	≈ 0	$2,1 \times 10^{-6}$	$7,5 \times 10^{-6}$
12	29	$2,9 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-3}$
13	46	$5,3 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-3}$
17	73	$2,1 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-3}$
21	77	$3,1 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-2}$
inter	78	0,28	

Tableau 1-2

Observons d'abord la variation du rendement en fonction de la taille de cycle (Graphique 1-2). Les cycles de petite taille ou de taille normale sont formés quantitativement. Les rendements diminuent de manière drastique pour les cycles de taille moyenne. A partir du dodécane, ils augmentent à nouveau pour atteindre 77% dans le cas du cycle à 21 chaînons.

Deux réactions peuvent diminuer le rendement de cette cyclisation. La première est la dégradation spontanée de l'espèce anionique **8**. En effet, une solution d'anion diéthyl butylmalonate, par exemple, n'est pas stable. L'anion disparaît suivant une cinétique d'ordre 1. Cette contribution varie en fonction des différentes longueurs de chaîne et ne peut être prise en considération une fois pour toute.



Graphique 1-2

La réaction intermoléculaire entre deux molécules bifonctionnelles est la deuxième réaction de compétition possible. Elle mène à la polymérisation du composé de départ. La vitesse de cette réaction est considérée comme étant la même que celle de l'anion diéthyl butylmalonate avec le bromure de butyle. Les données cinétiques de cette réaction sont reprises dans le Tableau 1-2.

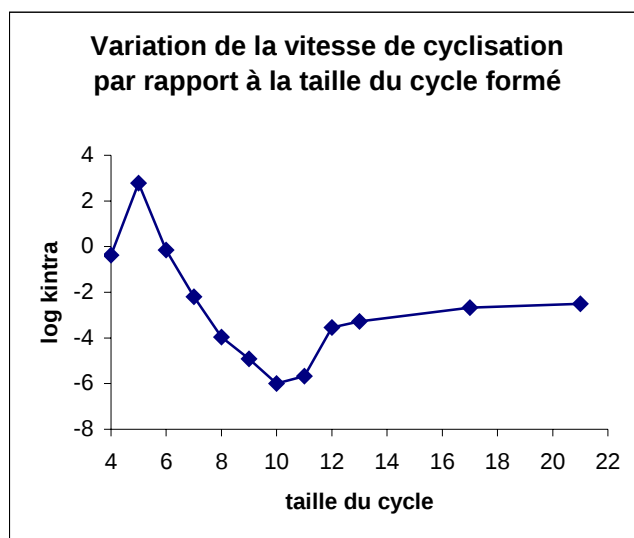
Pour étudier la compétition entre la réaction de polymérisation et celle de cyclisation, Mandolini propose d'introduire le concept de *molarité effective* (EM).⁶ Celle-ci est définie comme étant le rapport entre k_{intra} et k_{inter} et représente la concentration du substrat à laquelle la vitesse de polymérisation est égale à la vitesse de cyclisation. Si la concentration en substrat est significativement inférieure à la molarité effective, la réaction de

⁶ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

cyclisation est favorisée. Cette analyse peut aussi s'expliquer par le concept de haute dilution proposé par Ziegler dès 1933.⁷

Le Graphique 1-3 montre l'évolution de la vitesse de réaction en fonction de la taille du cycle formé. Sur base des ces observations, Mandolini propose de séparer les cycles en trois groupes différents. Le premier comporte les cycles de petite taille ainsi que les cycles de taille normale. Dans ces cas, la fermeture est très efficace et le produit est formé quantitativement.

Le deuxième groupe comprend le cycle à 8 chaînons ainsi que les cycles à 12 chaînons et plus. Dans ce cas, la concentration initiale est suffisamment faible pour rendre la polymérisation négligeable mais la dégradation spontanée de l'anion **8** réduit l'efficacité du processus.



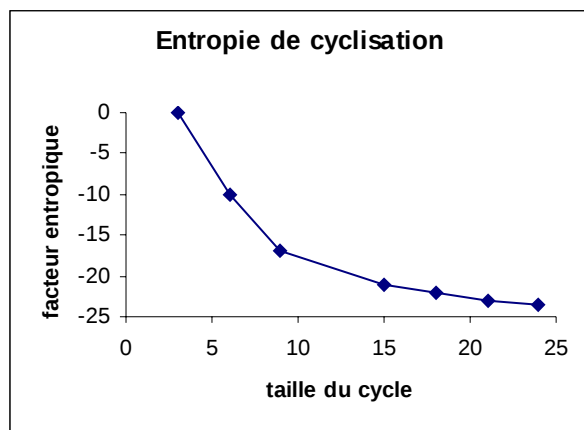
Graphique 1-3

⁷ Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504, 95.

Enfin, les réactions de formation des cycles à 9, 10 ou 11 chaînons sont les plus lentes. Dans ce groupe, la vitesse de cyclisation est inférieure à celle de dégradation spontanée de l'anion de départ.

1.4 Entropie de cyclisation en fonction de la taille du cycle

Le facteur entropique, qui intervient également dans les réactions de cyclisation, favorise la formation des cycles de petite taille. Par contre, lorsque la taille du cycle augmente, le facteur entropique devient défavorable. Le profil du facteur entropique en fonction de la taille du cycle formé correspond *grosso modo* à celui présenté dans le Graphique 1-4. Plus le facteur entropique est négatif, plus ce dernier sera défavorable envers la réaction de cyclisation intramoléculaire.



Graphique 1-4

1.5 Conclusions

Sur base de ces différentes études, force est de constater que les cycles de taille moyenne et les macrocycles sont les plus difficiles à synthétiser. De nombreuses méthodologies ont cependant été développées pour accéder à de tels cycles. Quelques exemples sélectionnés sont repris dans le chapitre suivant.