

Chimie supramoléculaire

Manon LECONTE et Joachim GALIANA - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 04/04/2020

Merci à Thibault Fogeron pour sa précieuse aide.

Mots-clés : chimie supramoléculaire, reconnaissance moléculaire, éthers-couronne, cyclodextrines.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Propriétés du solvant : polarité, proticité [L1]
- Forces intermoléculaires [L1]
- Catalyse [L1]
- Rayon ionique [L1]
- Chimie de coordination [L2]
- Thermodynamique chimique : grandeurs de réaction [L2]
- Interactions hydrophobes [L3]

Bibliographie :

- Définitions IUPAC de chimie supramoléculaire (*supramolecular chemistry*), interactions hydrophobes (*hydrophobic interactions*), catalyse par transfert de phase (*phase-transfer catalysis*) [Niveau : ★]
- Atwood, *Supramolecular Chemistry* [Niveau : ★★]
- Lehn, *La chimie supramoléculaire* [Niveau : ★★★]
- Sujet chimie PC ENS 2009 [Niveau : ★]
- Housecroft, *Inorganic chemistry* [Niveau : ★]
- *Tech Ingé*, CHV1550V1 [Niveau : ★]

Plan proposé

I - Interactions intermoléculaires en chimie supramoléculaire	2
A/ Interactions mises en jeu	2
B/ Reconnaissance moléculaire	2
C/ Aspects thermodynamiques	3
II - Exemples d'associations récepteur-substrat	4
A/ Les éthers-couronne	4
B/ Catalyse par transfert de phase	6

Introduction pédagogique

La L1 et L2 servent à acquérir les bases généralistes dans de nombreux domaines de la chimie tandis que l'année de L3 a pour but d'introduire aux élèves des thèmes qu'ils pourront approfondir en Master. Ce cours a ainsi pour vocation de préparer à la fin de la licence et de faire un bilan des connaissances acquises, c'est pourquoi il est placé en L3.

Difficultés :

- identifier les interactions en jeu ;
- s'appropriier le vocabulaire, plus particulièrement comprendre la différence entre reconnaissance moléculaire et fixation (d'autant plus qu'il n'existe pas de définitions précises de ces termes).

Exemple de TD : lecture d'articles : comprendre les enjeux, les interactions en jeu et comment cela apporte quelque chose dans le domaine étudié.

Exemple de TP : utilisation de cyclodextrines en tant que catalyseurs à transfert de phase.

Introduction

L'objectif de certains chimistes est de comprendre comment les molécules du vivant ont pu apparaître et comment elles fonctionnent. Bien que la chimie moléculaire, outil principal du chimiste, ait fait de nombreuses avancées depuis le milieu du XIX^{me} siècle, cela restait insuffisant pour comprendre la chimie du vivant.

En parallèle de ces avancées, on peut noter les apports de Fischer (1894) et Ehrlich (1906) pour définir les concepts de système "clé-serrure" et de récepteur, et de Werner pour la chimie de coordination (Prix Nobel de chimie en 1913). Cela a conduit au Prix Nobel de chimie de Lehn, Cram et Pederson en 1987 pour l'"élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, du fait de leurs structures, des **interactions hautement sélectives**".

Définition – Chimie supramoléculaire : Domaine de la chimie s'intéressant aux espèces plus complexes que des molécules, qui sont assemblées par des interactions intermoléculaires. Les objets de la chimie supramoléculaires sont les supermolécules et autres entités polymoléculaires qui résultent d'une association spontanée d'un grand nombre de composés dans une phase spécifique (membrane, vésicule, micelle, structure solide, ...).

Objectifs – Comprendre les interactions mises en jeu en chimie supramoléculaire.

Comprendre le concept de reconnaissance moléculaire.

I - Interactions intermoléculaires en chimie supramoléculaire

A/ Interactions mises en jeu

I Source – Atwood (p. 27)).

Les interactions mises en jeu en chimie supramoléculaire peuvent être des liaisons faibles comme des liaisons plus fortes. Toutefois, il ne peut s'agir de liaisons covalentes (cf. définition de Lehn).

- les interactions électrostatiques (ion-ion), 100 kJ/mol et 350 kJ/mol ;
- les liaisons de coordination, entre 50 kJ/mol et 200 kJ/mol ;
- les liaisons hydrogène, entre 4 kJ/mol et 100 kJ/mol ;
- les interactions de van der Waals, inférieures à 5 kJ/mol ;
- les **interactions hydrophobes** (tendance qu'ont les molécules ou groupements d'une molécule hydrophobes à former des agrégats dans un milieu aqueux).

Dans ce cours, on se focalise sur des interactions entre récepteur et substrat. On peut faire l'analogie entre ce système et l'association d'un métal et d'un ligand dans un complexe de coordination. Ceci permet de reprendre des concepts déjà définis et de simplifier les justifications thermodynamiques et cinétiques des phénomènes mis en jeu en chimie supramoléculaire.

B/ Reconnaissance moléculaire

I Source – Lehn (p. 11)

La **reconnaissance moléculaire** ne se résume pas à la fixation du substrat sur le récepteur. Ici il y a à la fois une information de stockage moléculaire (fixation) et de lecture moléculaire (échange d'information). Il s'agit d'une **interaction hautement spécifique**.

Pour qu'il y ait reconnaissance entre un substrat et un récepteur, il faut que les deux molécules réunissent un certain nombre de critères :

- **complémentarité stérique** (de taille et de forme) ;
- **complémentarité d'interactions** : les molécules doivent présenter des sites d'associations complémentaires, par exemple si l'un est donneur de liaisons hydrogène, l'autre doit en être accepteur ;
- **grande zone de contact** entre le récepteur et le substrat.

Pour cela, il est également nécessaire qu'il y ait un **grand nombre de sites d'interactions**. En effet, comme le substrat et le récepteur se lient par des liaisons non covalentes, il faut un grand nombre de liaisons pour que l'association soit hautement énergétique.

C/ Aspects thermodynamiques

⇒ Comment justifier la formation spontanée de ces interactions entre un récepteur et un substrat ?

Cela est principalement dû à deux effets, également retrouvés en chimie de coordination : l'effet chélate et l'effet macrocycle.

1) Effet chélate

Pour expliquer simplement ce premier effet, on raisonnera sur des complexes de coordination plus simples à représenter.

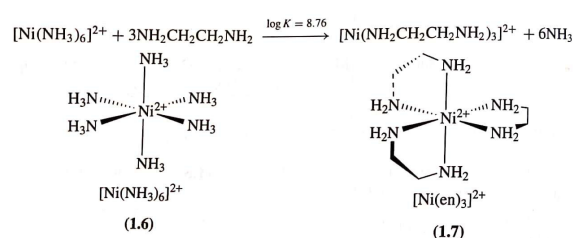


Figure 1 – Echange de ligand d'un complexe de nickel (Source : Atwood (p. 18)).

Intuitivement, on peut penser que la complexation d'un ligand polydentate est **entropiquement favorisé** : on forme plus de produits qu'il n'y avait de réactifs.

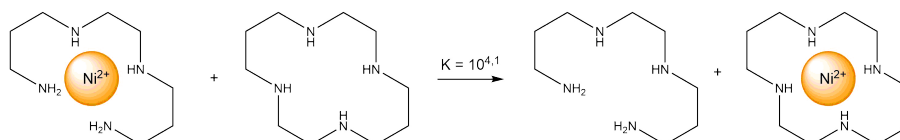
Les données à 298 K confirment cette intuition :

$$\Delta_r H^\circ = -16.8 \text{ kJ/mol} \text{ et } T\Delta_r S^\circ = 36.1 \text{ kJ/mol} \text{ donnent } \Delta_r G^\circ = -52.9 \text{ kJ/mol.}$$

Ainsi, un récepteur et un substrat possédant plusieurs sites d'association vont plus facilement se lier l'un à l'autre.

2) Effet macrocyle

| Source – Sujet chimie PC ENS 2009



L'effet est cette fois **entropique et enthalpique**, mais les données montrent qu'il s'agit principalement d'un effet enthalpique :

$$\Delta_r H^\circ = -17.5 \text{ kJ/mol} \text{ et } T\Delta_r S^\circ = 5,75 \text{ kJ/mol} \text{ donnent } \Delta_r G^\circ = -23,3 \text{ kJ/mol.}$$

Ainsi, un récepteur dont la conformation est bloquée, par exemple un macrocyle, aura une bien meilleure affinité avec un substrat que ce même récepteur "déplié".

La thermodynamique de l'association entre un substrat et un récepteur peut être résumée par la figure 2).

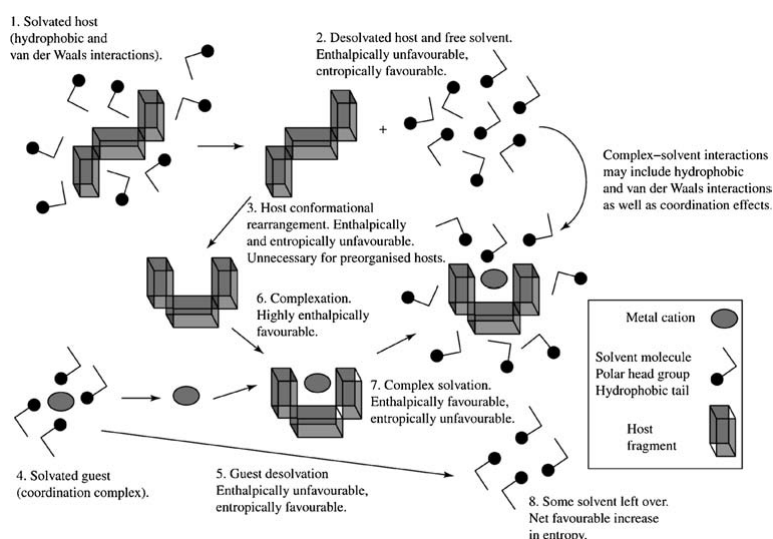


Figure 2 – Schéma-bilan de la thermodynamique de l'association entre un substrat et un récepteur (**Source** : Atwood (p. 40)).

II - Exemples d'associations récepteur-substrat

A/ Les éthers-couronne

Les **éthers-couronne** ont un intérêt tout particulier en chimie supramoléculaire puisque ce sont eux qui ont mis en évidence le concept de reconnaissance moléculaire. C'est d'ailleurs Pederson, le corécipiendaire du Prix Nobel de 1987, qui les a découverts en 1967.

1) Sélectivité

Source – Housecroft (p. 287, 297 et 304).

Les éthers-couronnes sont très sélectifs des cations alcalins. En particulier, un éther couronne d'une certaine taille est sélectif d'un certain cation alcalin.

Prenons l'exemple de l'éther-18-couronne-6 (figure 3). Dans l'acétone, les constantes de formation K_f du complexe entre cet éther couronne et les cations alcalins (M^+) sont données dans le tableau 1.

Remarque – Nomenclature

Les éthers-couronne sont notés x -couronne- y , avec x le nombre total d'atomes formant la couronne et y le nombre d'oxygène.

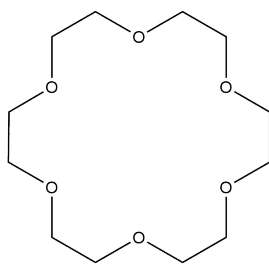


Figure 3 – Formule topologique de l'éther 18-couronne-6.

M ⁺	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
log K_f	1,5	4,6	6,0	5,2	4,6
Rayon r [pm]	76	102	138	149	170

Tableau 1 – Constantes de formation des complexes $[M(18\text{-couronne-6})]^+$ dans l'acétone et rayons ioniques des cations M⁺ (Source : Housecroft (p. 304 et p. 287)).

Remarque – La constante de formation du complexe $[M(18\text{-couronne-6})]^+$ dépend du solvant (polarité, proticité, ...).

Cette évolution est en fait due au rayon ionique des cations qui est plus ou moins adapté à la taille de la cavité de l'éther-couronne. En effet, le rayon de sa cavité vaut 140 pm. Si le cation est trop petit (Li⁺ ou Na⁺), il ne sera pas assez fortement lié aux oxygènes de la cavité pour y rester complexé. A l'inverse, s'il est trop gros (Rb⁺ et Cs⁺), il ne pourra pas entrer dans celle-ci et développer des interactions avec les oxygènes de l'éther couronne. On peut ainsi dire que **l'éther-18-couronne-6 est sélectif des cations potassium**. Il existe ainsi plusieurs tailles d'éthers-couronne, sélectifs de chacun des cations alcalins.

Remarque – Pour aller plus loin, voir le Atwood (p. 135).

2) Effet *template*

Les voies de synthèse les plus courantes des éthers-couronne, proposées par Pederson, sont basées sur des réactions de Williamson (figure 4).

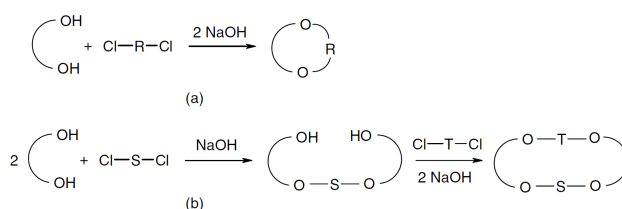


Figure 4 – Deux voies de synthèse les plus courantes des éthers-couronne (Source : Atwood (p. 117)).

Le rôle de la base ici est double. Elle sert d'une part à **déprotomer l'alcool** comme

dans toute réaction de Williamson. D'autre part, son cation n'est pas qu'un ion spectateur. Etant donné sa grande affinité avec la chaîne étherée due à l'effet chélate, cette dernière va s'enrouler autour du cation pour former plus facile le produit, un éther-couronne qui a encore plus d'affinité avec le cation. Cet effet thermodynamiquement favorable est appelé **effet *template***.

Ceci est plus frappant dans l'exemple de la figure 5 où le potassium peut jouer le rôle de *template* mais pas le triéthylammonium.

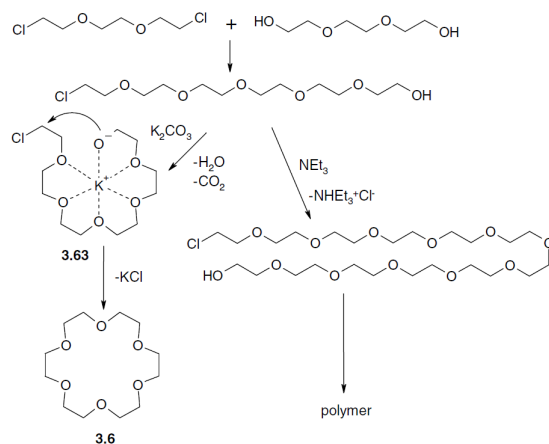


Figure 5 – Influence du contre-ion de la base sur la formation de l'éther-couronne (Source : Atwood (p. 154)).

B/ Catalyse par transfert de phase

Définition – **Catalyse par transfert de phase** : phénomène d'élévation de la vitesse d'une réaction entre des espèces chimiques présentes dans des phases différentes par addition d'une petite quantité d'un agent - appelé **catalyseur de transfert de phase** - qui extrait l'un des réactifs présent à l'interface dans l'autre phase pour que la réaction ait lieu.

Ces réactions sont particulièrement intéressantes car elles s'inscrivent dans le cadre de la **chimie verte**, elles sont **sélectives**. De plus, du fait du milieu biphasique, la formation du produit est facilitée par **déplacement d'équilibre** et sa **séparation** est également aisée.

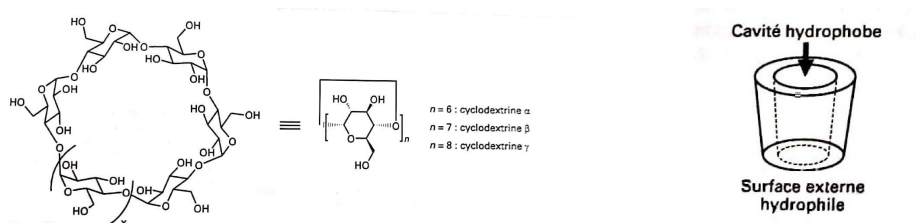
| **Source** – *Tech Ingé*, CHV1550V1

1) Les cyclodextrines

Les **cyclodextrines** sont des macrocycles naturels, dont les unités monomériques sont des oses (figure 6a). Elles sont produites par hydrolyse enzymatique de l'amidon.

Les cyclodextrines ont la particularité d'avoir une forme d'abat-jour, dont l'intérieur est apolaire (donc hydrophobe), mais dont l'extérieur est polaire et protique (donc hy-

drophile) (figure 6b). On parle de molécules **amphiphiles**. Cette propriété fait qu'elles ont tendance à encapsuler des molécules hydrophobes en milieu aqueux afin de minimiser les interactions entre l'eau et leurs cavités hydrophobes. Ceci permet alors de stabiliser des molécules organiques dans l'eau.



(a) Formules topologiques des α -, β - et γ - cyclodextrines. (b) Forme en abat-jour des cyclodextrines.

Figure 6 – Structures des cyclodextrines (Source : *Tech Ingé*, CHV1550V1 (p. 6)).

Du fait de leur faible toxicité et de leur moindre coût, elles sont très utilisées comme agent d'encapsulation (agroalimentaire, cosmétiques, ...) et comme greffons pour les supports de colonnes chromatographiques chirales.

Dans la suite, nous étudierons une autre utilisation des cyclodextrines, en tant qu'agents de transfert de phase.

2) Mécanisme de catalyse par transfert de phase

Les cyclodextrines peuvent être utilisées pour faire passer un composé organique en phase aqueuse afin qu'il réagisse avec un autre composé hydrophile. Une fois que la réaction a lieu, le produit reste en phase aqueuse ou passe en phase organique en fonction de sa polarité (figure 7).

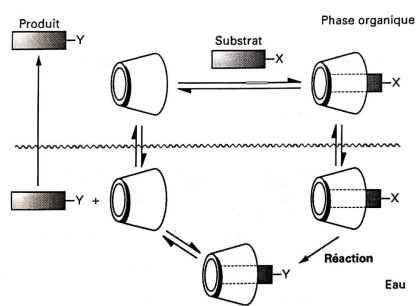


Figure 7 – Mécanisme d'une réaction générique catalysée par une cyclodextrine, en tant que catalyseur à transfert de phase (Source : *Tech Ingé*, CHV1550V1 (p. 6)).

Conclusion

L'association d'un substrat et d'un récepteur est permise par des interactions intermoléculaires. Ces interactions sont hautement sélectives et permettent de définir le

concept de **reconnaissance moléculaire**. La chimie supramoléculaire peut avoir divers intérêts comme en catalyse par transfert de phase, mais aussi plus globalement en catalyse, ou en tant que capteur moléculaire.

La chimie supramoléculaire permet une première approche de la chimie du vivant mais avec des outils et des objets issus de la chimie plus simples. En 2016, Sauvage, Stoddart et Feringa ont également reçu un prix Nobel de chimie sur un domaine de la chimie supramoléculaire : les machines moléculaires, inspirées de la chimie du vivant.