

164. CRYPTATES XIX¹⁾. Ligands polyaza-polyoxa-macrobicycliques : Synthèse et complexes métalliques

par Jean-Marie Lehn et François Montavon²⁾

Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 67070 Strasbourg Cédex, France³⁾

Dédié au Professeur H. H. Inhoffen à l'occasion de son 70^e anniversaire

(20. IV. 76)

Polyaza-polyoxa macrobicyclic ligands: its synthesis and metal complexes. – *Summary.* The synthesis of the polyaza-polyoxa macrobicyclic ligands 1–4 is described. They form complexes with a variety of metal cations, transition metal cations as well as alkali and alkaline-earth cations. These complexes may be formulated as cation inclusion complexes, *cryptates*, in which the cation is contained in the intramolecular cavity. The properties of the complexes are described. An especially interesting feature is that these ligands, polyamines of macrobicyclic topology, provide a means of trapping transition metal cations inside a molecular cavity; thus they impose coordination geometries and may modify the spectral and redox properties of the cations.

Introduction. – Les ligands macrobicycliques forment avec les cations métalliques des complexes d'inclusion, les *cryptates* [2], dans lesquels les cations sont contenus à l'intérieur de la cavité intramoléculaire. La stabilité et la sélectivité de ces complexes est fortement influencée par divers facteurs topologiques, structuraux et électroniques notamment par la taille du système macrobicycliques et la nature des sites de complexation [3]. Il en résulte une possibilité de contrôle et de synthèse dirigée de ligands ayant une séquence de stabilités et de sélectivités de complexation désirée.

Les polyéthers macrocycliques forment des complexes stables avec les cations alcalins et alcalino-terreux [4]; des complexes de type cryptates encore bien plus stables et plus sélectifs ont été obtenus avec les diazapolyoxa-macrobicycles [5] [6]. Ces deux classes de composés ainsi que les antibiotiques macrocycliques ont permis l'essor rapide d'une nouvelle chimie des complexes de cations alcalins et alcalino-terreux [2–11].

Le remplacement des atomes d'oxygène des polyéthers par des atomes d'azote devrait modifier notablement les propriétés complexantes de ces composés, notamment en favorisant fortement les cations des métaux de transition et des groupes IB et IIB par rapport aux cations alcalins et alcalino-terreux. Ceci est effectivement vrai pour les polyamines macrocycliques qui ont fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années [8], [12–15]. Les polyamines de topologie macrobicyclique devraient présenter des propriétés très intéressantes à la fois par rapport aux poly-

¹⁾ Publication précédente voir [1].

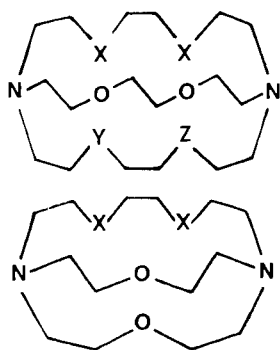
²⁾ Adresse actuelle: Hoffmann-La Roche AG, Bâle.

³⁾ ERA 265 du CNRS.

éthers de même topologie décrits précédemment [2] [3] [5] et aux polyamines mono-cycliques. On peut par exemple espérer contrôler la sélectivité de complexation de divers cations métalliques biologiquement actifs, utiles ou nocifs. De multiples applications peuvent être envisagées en plus de l'intérêt fondamental résidant dans la compréhension des facteurs qui déterminent la stabilité et la sélectivité de la complexation. La comparaison des composés polyazotés décrits ici (voir aussi [16a]) avec les thioéthers macrobicycliques décrits antérieurement (par exemple **1** avec $X = O$, $Y = Z = S$ ou **1** avec $X = Y = Z = S$) [16b] devrait aussi être instructive.

Nous décrivons dans la première partie de ce travail la synthèse de plusieurs molécules polyaza-polyoxa macrobicycliques ainsi que la formation de cryptates avec divers cations métalliques. Une publication ultérieure décrira la stabilité et la sélectivité des complexes formés. Ces substances correspondent à l'incorporation d'un système de type polyamine dans une topologie macrobicyclique par remplacement progressif d'un, deux et quatre atomes d'oxygène par des atomes d'azote dans le ligand macrobicyclique **5** précédemment décrit [5].

Nous avons aussi synthétisé un tétraaza-dioxa macrobicycle de plus petite taille, analogue au composé [2.1.1] **6** étudié antérieurement [5]:



- 1** $X = Y = O, Z = NR$
2 $X = O, Y = Z = NR$
3 $X = Y = Z = NR$
5 $X = Y = Z = O, [2.2.2]$

- a** $R = p\text{-toluène-sulfonyle}$
b $R = H$
c $R = COOCH_3$
d $R = CH_3$

- 4** $X = NR$
6 $X = O, [2.1.1]$

Synthèse des ligands macrobicycliques 1-4. – *Schéma général.* On peut envisager plusieurs méthodes de synthèse de molécules du type **1-4** [3]. Nous avons suivi le schéma général mis au point précédemment pour la synthèse des macrobicycles de type **5** et **6** [5]: construction successive d'un macrocycle puis d'un macrobicycle à l'aide de la condensation en haute dilution d'une α, ω -diamine linéaire puis d'une diamine macrocyclique avec un α, ω -dichlorure d'acide [17].

Groupes protecteurs. Un problème particulier se posait dans le cas présent. En effet la présence de sites azotés dans les chaînes du système, et non plus seulement en tête de pont, exige l'utilisation d'un *groupe protecteur* suffisamment stable pour permettre la formation et la réaction de chlorures d'acides, et susceptible d'être enlevé en fin de synthèse. De multiples essais ont finalement abouti à la sélection du groupe protecteur tosylo qui a plusieurs avantages: il est très stable et non affecté par les conditions de la réaction de haute dilution en présence des chlorures d'acide; il est facile à introduire; il est aussi suffisamment résistant aux conditions employées pour la réduction des groupes obtenus comme intermédiaires; il est facile à enlever; il donne des substances bien cristallisées ce qui facilite la purification des produits obtenus notamment par les réactions en haute dilution. Des groupes protecteurs

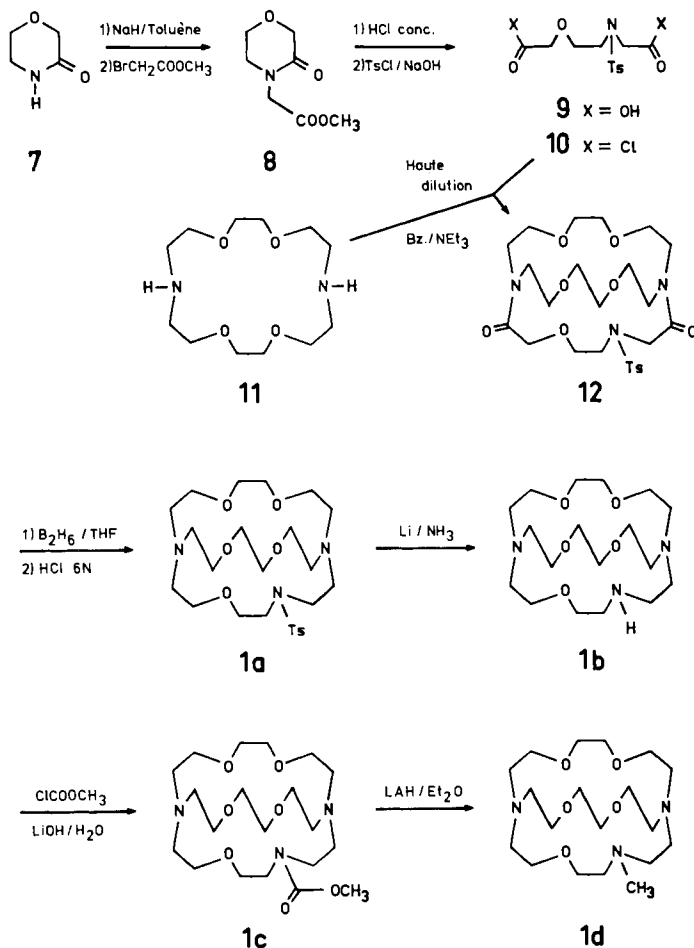
moins résistants (amide, benzyloxycarbonyle) ne permettent pas facilement l'utilisation des chlorures d'acide pour activer les groupes carboxyliques; par ailleurs l'activation de ces groupes sous forme d'anhydrides mixtes conduit à des composés trop délicats à isoler et à purifier en vue de la réaction en haute dilution. Les chlorures d'acide N-tosylés **10** et **13** [18] sont des solides stables et recristallisables.

La coupure des groupes protecteurs N-Ts peut se faire notamment par réduction ou par coupure acide. La réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) de la diamide ditosylée **2a** réduit bien les groupes amides mais ne coupe pas les groupes tosyloxy. Par ailleurs la réduction de **2a** par le sodium dans l'ammoniac liquide coupe aussi les liaisons amides tertiaires et fournit le macrocycle de départ (**11**). Une coupure sélective des groupes N-Ts sans ouverture du bicyclic a été réalisée à l'aide du radical anion issu par action du sodium sur l'anthracène [19]. Dans le cas présent nous avons néanmoins préféré réduire d'abord les groupes amides de **1a**, **2a**, **3a** et **4a** par le diborane, puis couper les groupes N-Ts par un métal alcalin dans NH_3 liquide en choisissant le métal alcalin dont le cation ne devrait pas former de complexe stable avec les macrobicycles **1b-4b** résultants. Sur la base des résultats antérieurs [2] [3] [6] les cavités intramoléculaires des composés **1**, **2** et **3** sont trop grandes et celle du composé **4** est trop petite pour former des complexes stables avec Li^+ et K^+ respectivement. Pour cette raison les coupures des groupes N-Ts ont été effectuées par Li/NH_3 pour **1a**, **2a**, **3a** et par K/NH_3 pour **4a**.

Méthode finale. Nous avons systématiquement utilisé le couple groupe tosyloxy/chlorure d'acide pour la protection des amines secondaires et l'activation des groupes carboxyliques respectivement. Les rendements des réactions de haute dilution sont comparables à ceux de la série oxygénée [5], 65% pour la formation de monocycle, 45-65% pour l'obtention des bicycles. Les amides mono- ou bicycliques ont été réduites par le diborane dans le tétrahydrofurane (THF), avant la déprotection des amines secondaires. Les bis-borane-amines formés sont hydrolysés par HCl 6N à chaud. Les rendements sont excellents (en général > 95%). La coupure des groupes N-Ts des composés **1a-4a** par un métal alcalin dans l'ammoniac liquide donne de bons rendements (~90%) pour autant que l'on ajoute un acide faible, l'éthanol par exemple, au milieu réactionnel [20]. Les groupes amines secondaires des composés bicycliques **1b-3b** sont méthylés par formation du carbamate puis réduction par LAH dans l'éther. Le rendement global de la méthylation est supérieur à 75%. Dans le cas du bicyclic **4b**, la méthode d'*Eschweiler-Clarke* a été préférée pour éviter la complexation de lithium. Les voies de synthèse des composés **1-4** sont données sur les schémas 1, 2 et 3. La préparation des produits départ et la mise en œuvre des réactions utilisées sont décrites en détail dans la partie expérimentale.

Propriétés physiques des polyamines macrobicycliques. – Les composés bicycliques non méthylés **1b-4b** sont des solides solubles dans le pentane ou l'hexane, ce qui permet de les isoler et de les purifier par recristallisation. Les bicycles N-méthylés **1d-4d** sont tous des huiles à température ambiante. Les composés **1b-4b** (amines secondaires) et **1d-4d** (amines tertiaires) sont très solubles à la fois en milieu organique et dans l'eau. Les solutions aqueuses sont évidemment fortement basiques. Les spectres ^1H -RMN. (dans CDCl_3) des composés obtenus sont décrits dans le Tableau 1; les spectres des ligands **1d-4d** sont représentés dans la figure 1. Dans

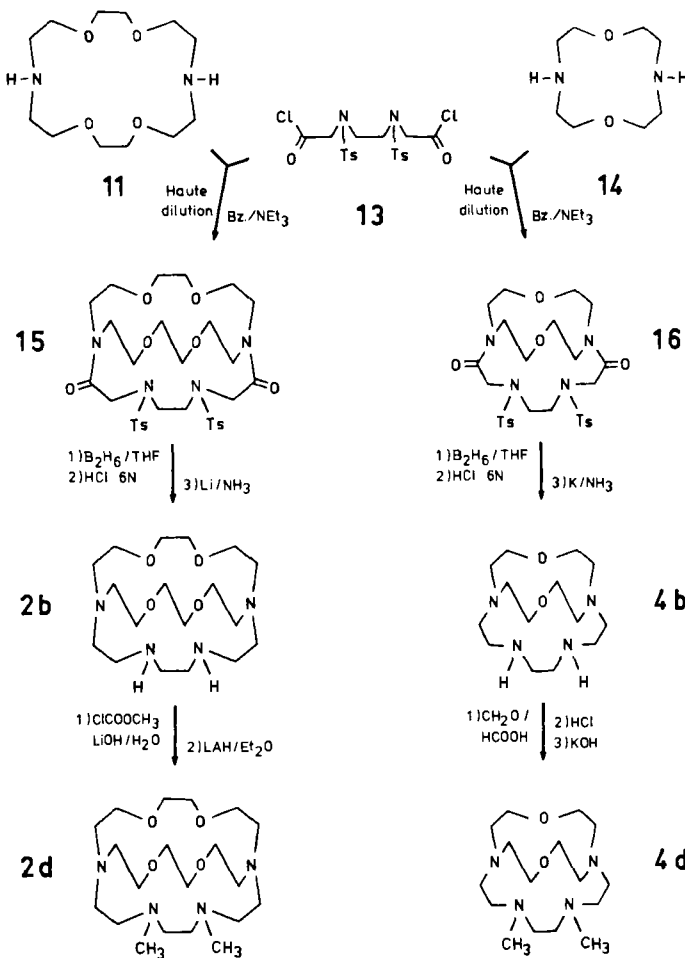
Schéma 1. Synthèse des ligands macrobicycliques de type 1



D₂O les spectres présentent des raies élargies et les déplacements chimiques sont légèrement différents.

Structure et conformation des ligands macrobicycliques 1-4. – Les données microanalytiques et spectrales (RMN., SM., IR.) sont en accord avec les structures macrobicycliques 1-4 attribuées aux composés obtenus par les voies synthétiques représentées sur les schémas 1-3. La comparaison avec les macrobicycles de type 5 et 6 dont les structures ont été confirmées par radiocristallographie [21] ne laissent substituer aucune ambiguïté quant aux structures macrobicycliques 1-4. Cependant nous n'avons aucune indication valable sur la topologie exacte de ces systèmes qui peuvent exister en solution sous forme d'un équilibre rapide entre les trois formes isomères en tête de pont: *exo-exo*, *exo-endo* et *endo-endo* [5] [22]. Il est cependant vraisemblable que les composés 1-3 sont de façon prépondérante sous forme *endo-endo* comme le composé 5 en phase solide [21]. De plus, les composés 2b-4b et 2d-4d

Schéma 2. Synthèse des ligands macrobicycliques de types 2 et 4

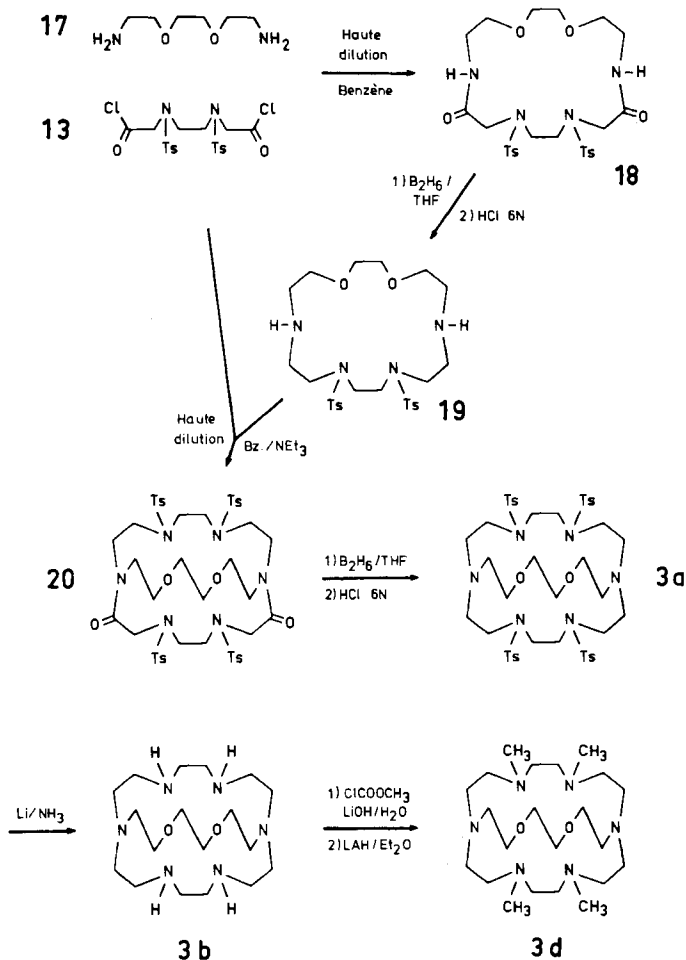


peuvent aussi exister en principe sous deux formes ou plus se distinguant par la position *syn* ou *anti* des liaisons N–H et N–CH₃. L'interconversion rapide de ces formes par inversion de l'azote ne permet pas de les distinguer. Aucune étude de RMN, à température variable, qui pourrait apporter une solution à ce problème, n'a été effectuée pour l'instant.

Formation et isolement de complexes métalliques avec les ligands 1–4. –

Tout comme les composés 5, 6 et leurs analogues [3] [5], les macrobicycles obtenus dans le présent travail forment des complexes avec de nombreux cations métalliques. En un premier temps nous sommes intéressés aux cations des groupes I et II et à seulement quelques cations de transition. La formation de ces complexes est facilement observable par RMN. du proton. La formation de quelques complexes avec des cations de métaux de transition a été mise en évidence par pH-métrie [23]; leur paramagnétisme exclut une observation par RMN. L'isolement de divers com-

Schéma 3. Synthèse des ligands macrobicycliques de type 3



plexes, décrit dans la partie expérimentale, a montré que leur stoechiométrie (ligand)/(cation) est 1:1. Quelques complexes ont une stoechiométrie apparente différente de 1:1; cela s'explique par la formation d'anions complexes connus [25]: $Co(SCN)_4^{2-}$, $Hg(SCN)_4^{2-}$, $CuBr_4^{2-}$, CdI_4^{2-} . La fig. 2 représente les spectres 1H -RMN. de quelques complexes.

Structure des complexes: cryptates polyaza-polyoxa-macrobicycliques. – Par analogie avec les complexes métalliques des composés de type 5 et 6 [2] [3] [26] nous attribuons aux complexes formés par les ligands 1–4 avec les cations des groupes Ia, Ib, IIa et IIb, Tl^+ et Pb^{2+} une structure *cryptate*: le cation est inclus au sein de la cavité intramoléculeuse du ligand sous forme *endo-endo* (fig. 3) (*cf.* les structures radiocristallographiques des cryptates du ligand 5 avec les cations alcalins [26], Ag^+ [27], Tl^+ [28], Ca^{2+} [29], Pb^{2+} [30]). Les cavités intramoléculeuses des ligands 1–3 et 4 ont un diamètre analogue à celles des composés 5 et 6 respectivement, soit

Tableau 1. Spectres ^1H -RMN. Signaux caractéristiques par classe de composés^{a)}

Composés	Signaux caractéristiques (par domaines et types de protons)
1a, 2a, 3a, 4a	2,45/s (CH_3); 7,30/d et 7,75/d (H arom.); 3,70–3,80/s ($\text{TsNCH}_2\text{CH}_2\text{NTs}$); 2,50–3,20/m (autres NCH_2); 3,60/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,30–3,70/m (autres OCH_2);
1b, 2b, 3b, 4b	2,75/s ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,40–3,10/m (autres $\text{N}-\text{CH}_2$); 3,65/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,40–3,80/t, m (autres OCH_2);
1c, 2c, 3c	3,65/s (NCOOCH_3); 3,60/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,15–3,70/m (autres OCH_2 et CH_2NCOO); 2,40–2,70/m (autres NCH_2);
1d, 2d, 3d, 4d	voir Fig. 1
9 ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOH}$)	2,41/s (CH_3); 7,39/d et 7,77/d (H arom.); 3,50/m ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{M}$); 3,77/s et 3,85/s (NCH_2COO , OCH_2COO)
10	3,42/t et 3,67/t ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,28/s (NCH_2COCl); 4,58/s (OCH_2COCl)
12, 15, 20	2,40/s (CH_3); 7,25/d et 7,75/d (H arom.); 3,55/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,50–4,60/m (autres H)
16	trop peu soluble
18	2,44/s (CH_3); 7,33/d et 7,69/d (H arom.); 3,70/s (NCH_2CO); 3,61/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,30/s ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 6,95 (NH);
19	3,38/s ($\text{TsNCH}_2\text{CH}_2\text{NTs}$); 3,52/s ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,65–2,95/m (autres NCH_2); 3,20–3,65 (autres OCH_2); 1,95 (NH).

a) Dans CDCl_3 ; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS; s: singulet, d: doublet, t: triplet, m: signaux multiples complexes.

environ 2,8 et 1,6 Å. Les séquences des constantes de stabilité confirment l'analogie entre les deux classes de complexes [23]. Les spectres RMN. sont en accord avec une telle formulation. Par ailleurs, la participation des groupes NCH_3 et $\text{N}-\text{H}$ contenus dans les ponts des systèmes macrobicycliques **1-4** à la complexation exige que les doublets libres des atomes d'azote soient dirigés vers l'intérieur de la cavité moléculaire, en direction du cation complexé. La complexation d'une amine a aussi pour conséquence d'augmenter fortement la barrière d'inversion de l'atome d'azote comme le montrent des résultats expérimentaux [31] [32] et des calculs *ab initio* (sur des complexes $\text{M}^+ - \text{NH}_3$ et $\text{M}^{2+} - \text{NH}_3$) [33]. Par suite, l'inversion des sites $\text{N}-\text{CH}_3$ et $\text{N}-\text{H}$ dans les ligands **1-4** devrait être fortement ralentie dans les complexes alors qu'elle est rapide dans les ligands libres (barrières d'inversion de l'ordre de 6–8 kcal/mol comme dans les alkylamines [32]). Lorsque l'inversion de l'azote devient lente à l'échelle de la RMN., les protons d'un groupe $\text{N}-\text{CH}_2$ deviennent en général fortement non-équivalents ($\text{N}-\text{CH}_A\text{H}_B$, $\delta_A - \delta_B$ de l'ordre de 30–50 Hz [34]). La complexation d'un cation divalent, comme Ba^{2+} , doit augmenter la barrière d'inversion des groupes NCH_3 beaucoup plus que la complexation d'un cation monovalent [33]. Les spectres RMN. compliqués observés pour les complexes divalents **1d**- $\text{Ba}(\text{SCN})_2$, **2d**- $\text{Ba}(\text{SCN})_2$, **2d**- SrCl_2 (voir ci-dessous et fig. 2) semblent indiquer une non-équivalence des protons des groupes CH_2-N , ce qui impliquerait effectivement une inversion lente des sites $\text{N}-\text{CH}_3$. Les raies larges observées pour les signaux $\text{N}-\text{CH}_2$ d'autres complexes notamment avec les ions monovalents K^+ , Tl^+ , Ag^+ (fig. 2) pourraient alors provenir d'une vitesse d'inversion intermédiaire des atomes d'azote. Une étude des spectres ^1H - et ^{13}C -RMN. à température variable permettrait peut-être d'observer ces phénomènes cinétiques et de clarifier les ambiguïtés présentes.

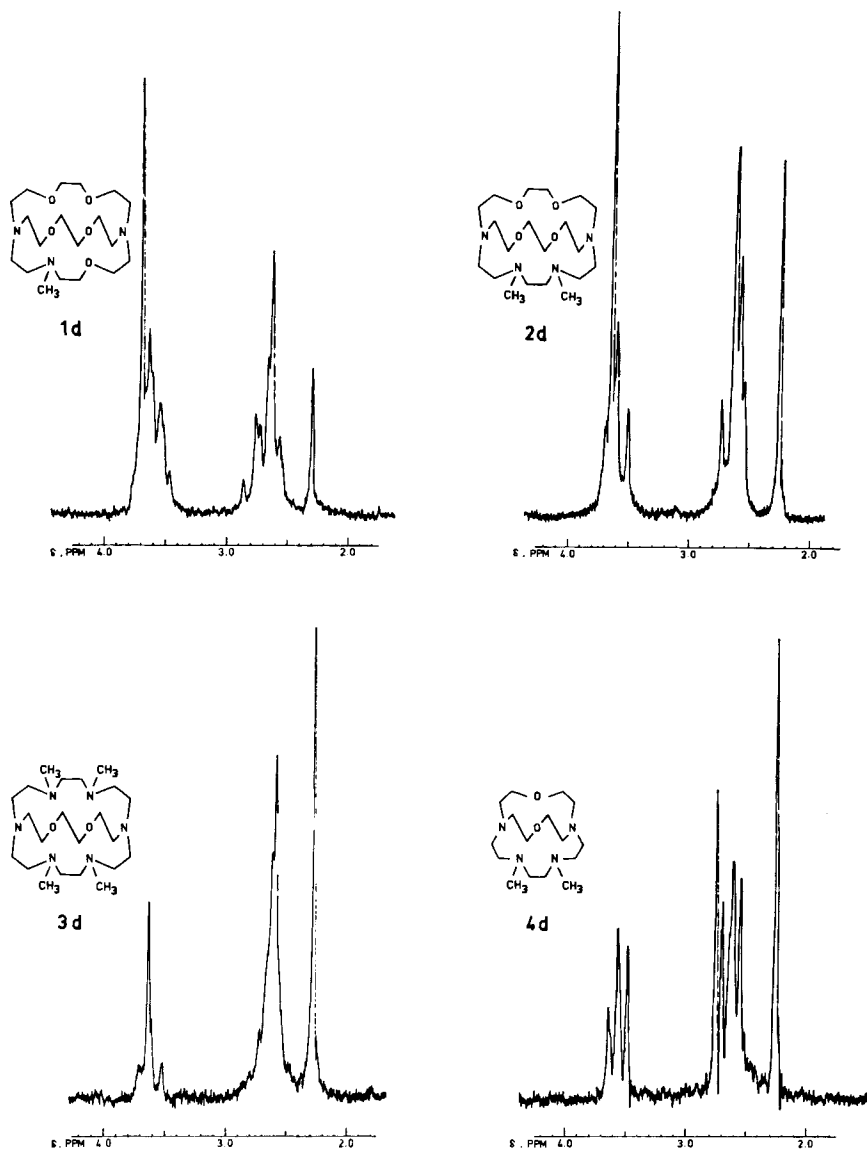


Fig. 1. Spectres ¹H-RMN. des cryptands **1d**, **2d**, **3d** et **4d** dans CDCl₃ à 60 MHz

La structure des complexes formés avec les cations des métaux de transition pose un nouveau problème. Le paramagnétisme de ces complexes ne permet pas la mesure des spectres RMN. On peut envisager qu'il s'agit soit de complexes externes, soit de cryptates. Dans le premier cas, on pourrait s'attendre à une stoechiométrie (ligand)/(cation) 2:1 pour les complexes de **2b**, **2d**, **4b**, **4d** le pont –N(R)CH₂CH₂N(R)– jouant simplement le rôle d'un groupe éthylènediamine. Pour les ligands **3b** et **3d** il pourrait s'agir de complexes de type macrocycliques où le cation serait fixé sur la face

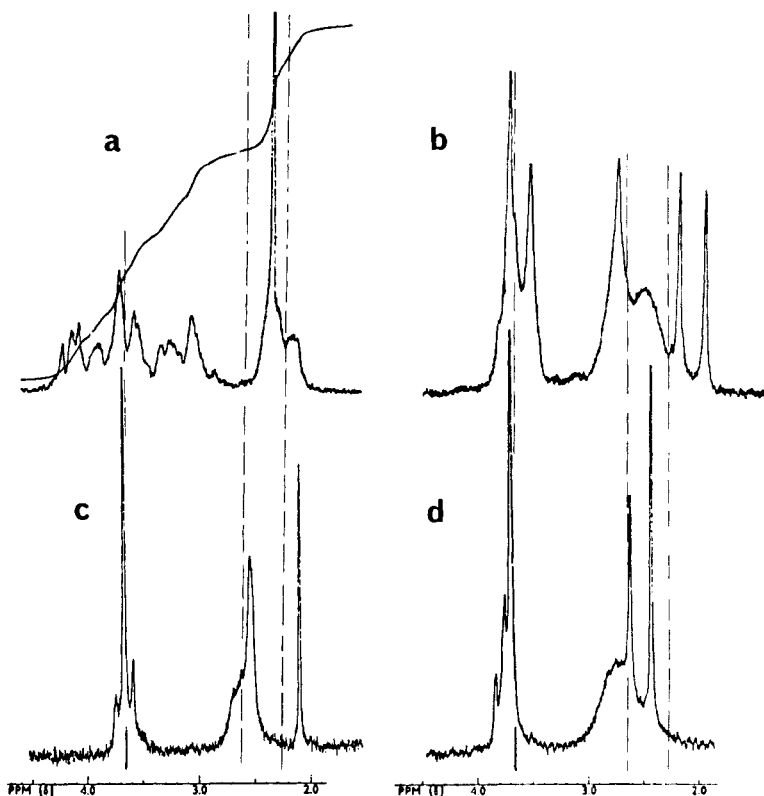


Fig. 2. Spectres de ^1H -RMN, des cryptates formés par le ligand **2d** avec les sels suivants: a) $\text{Ba}(\text{SCN})_2$; b) TlNO_3 ; c) KNO_3 ; d) AgNO_3 (dans CDCl_3 à 60 MHz)

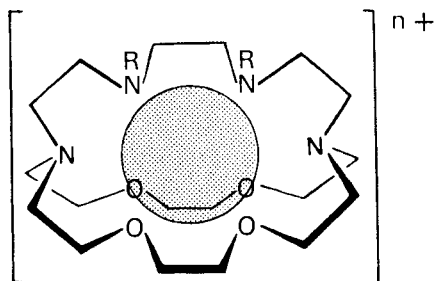


Fig. 3.

tétraazotée du système macrobicyclique. Une complexation externe exclurait cependant la participation des atomes d'azote en tête de pont et celle, plus faible, des atomes d'oxygène des autres ponts. Le ligand [2.2.1] de la même série que **5** [2.2.2] et **6** [2.1.1] [5] forme avec $\text{Co}(\text{SCN})_2$ un complexe de composition [2.2.1]. $[\text{Co}(\text{SCN})_2]_2$ [2]. L'étude radiocristallographique a montré qu'il s'agit d'un complexe d'inclusion de Co^{2+} dans la cavité du ligand, accompagné d'un ion $\text{Co}(\text{SCN})_4^{2-}$ externe [35]. Il nous semble probable que les complexes formés par les ligands **1-4** avec les cations

de transition sont en général aussi des complexes internes, des cryptates. Ceci cependant peut ne plus être vrai lorsque le cation a une très forte tendance à former des complexes carrés plans; par exemple un dérivé de **5** dont l'un des ponts contient deux atomes de soufre à la place de ceux d'oxygène [16] forme avec PdCl_2 un complexe externe qui n'utilise que les deux atomes de soufre du macrobicyclic [36]. Une étude plus détaillée des complexes formés par les ligands polyazotés décrits ici avec une plus grande variété de cations de transition serait justifiée.

Conclusion. – Au cours de ce travail nous avons synthétisé des ligands macrobicycliques nouveaux, polyazotés, qui forment des complexes d'inclusion de type cryptates avec divers cations métalliques. De façon générale ils présentent un double intérêt: en premier lieu ils permettent, en tant que dérivés polyazotés des cryptands macrobicycliques originaux [3] [5], d'étudier l'effet des sites azotés sur les propriétés complexantes envers les cations alcalins et alcalino-terreux ainsi que le contrôle de la sélectivité de complexation entre les cations des groupes Ia, IIa d'une part et Ib, IIb d'autre part; en second lieu, en tant que polyamines, que leur topologie bicyclique distingue des polyamines linéaires et macrocycliques, ils procurent un moyen de cacher des cations de transition au sein d'une molécule organique, d'imposer une géométrie à leur couche de coordination et de la soumettre à de fortes déformations, d'en modifier les propriétés spectrales et les potentiels d'oxydo-réduction, stabilisant ou déstabilisant leurs divers degrés d'oxydation. La suite de ce travail couvrira ces deux aspects de la chimie des ligands **1–4** en commençant par la détermination des constantes de stabilité de leurs cryptates en vue de compléter l'étude du contrôle de la sélectivité de complexation par les propriétés topologiques (forme et taille de la cavité moléculaire, cf. [3] [5] [6]) et les sites de coordination du ligand.

Partie expérimentale

Généralités. – Les spectres ^1H -RMN. ont été enregistrés sur des spectromètres *Varian* A 60 ou *Varian* XL 100. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les *microanalyses* ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Strasbourg. Les *spectres de masse* ont été mesurés par le Service de Spectrométrie de Masse de Strasbourg sur des appareils *LKB* 9000S et *Thomson* THN 208. Sauf indication contraire, les points de fusion ont été mesurés sur un banc *Kofler* et ne sont pas corrigés.

Composés macrobicycliques de type 1. – *Morpholinone-3* (**7**). La synthèse de la morpholinone-3 a été décrite par *Vieles & Sequin* [37]. Ces auteurs indiquent un rendement brut de 70%. Malgré les différentes modifications apportées à cette synthèse, il n'a pas été possible d'obtenir plus de 15–20% de produit recristallisé. Le meilleur rendement a été obtenu par la méthode suivante:

Dans un ballon tricol de 2 l, muni d'un agitateur mécanique et protégé par un tube à chlorure de calcium, on dissout 87,5 g (1,44 mol) d'éthanolamine fraîchement distillée dans 1 l de toluène anhydre. En agitant, on ajoute par portions (durée 1 h) 72,0 g d'hydrure de sodium, dispersion 55–60% dans l'huile (quantité stoechiométrique: 62,5 g à 55%). On continue l'agitation pendant 50 h. On ajoute ensuite une solution de 210 g (1,37 mol) de bromoacétate de méthyle dans 150 ml de toluène anhydre, le tout est agité 64 h. La solution est décantée et le solvant évaporé. Le produit brut, 28,0 g, est séparé de l'huile (provenant de la dispersion d'hydrure de sodium) plus légère et non miscible. On extrait le résidu visqueux par 5×300 ml d'éthanol. L'éthanol est distillé, on reprend le résidu huileux dans 250 ml d'eau et on extrait en continu au benzène. On récupère ainsi 15,6 g de produit brut. Les deux fractions (43,6 g) sont recristallisées dans 600 ml de toluène. En élaborant également les eaux-mères, on obtient un total de 27,2 g de produit sec; F. 106° (lit. 105 [37]), rdt.: 20%.

Acide *N*-*p*-toluènesulfonyl-éthanolamine-*O*,*N*-diacétique (**9**). Les produits intermédiaires dans la synthèse de ce diacide, **8** et le diacide non-tosylé, n'ont pas été isolés. Leur formation a été suivie en RMN.

Dans un tricol de 500 ml sous azote, on place une solution de 5,05 g (50 mmol) de morpholinone-3 (**7**) recristallisée, dans 100 ml de toluène anhydre. On ajoute 2,75 g de dispersion d'hydrure de sodium 55–60% (min. 63 mmol), et on chauffe sous reflux pendant 15 h. On laisse refroidir et on ajoute 15,5 g (100 mmol) de bromoacétate de méthyle. La suspension est agitée 12 h, puis chauffée sous reflux 6 h. Le toluène est ensuite filtré, les résidus solides extraits avec 300 ml de benzène. Les solutions réunies sont évaporées, l'huile (provenant du NaH) est décantée.

L'ouverture de la lactame et l'hydrolyse de l'ester se font sur le produit brut **7** précédent en 60 h, à 90°, dans 40 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'acide chlorhydrique est enlevé à l'évaporateur rotatif. A ce stade, on dissout le produit brut dans 40 ml d'eau et on neutralise par Na₂CO₃. Puis on ajoute 13 g (68 mmol) de chlorure de tosyloyle, et, en agitant, une solution aqueuse 4 N de Na₂CO₃, par portions, en attendant entre chaque addition que le pH soit neutre: au total 4 g (100 mmol) de Na₂CO₃. La solution est lavée à l'éther (3 × 100 ml) et acidifiée par l'acide chlorhydrique. La solution est ensuite évaporée. Plusieurs extractions du résidu visqueux par le nitrométhane (8 × 50 ml; solutions filtrées sur sable) fournissent le produit cristallisé. Recristallisation dans 15 ml de nitrométhane. On obtient, en reprenant les eaux-mères, 8,19 g de produit recristallisé; F. 138°, rendement: 45%.

C₁₃H₁₇O₇NS (331,35) Calc. C 47,12 H 5,12 N 4,23% Tr. C 46,88 H 5,05 N 4,25%

Dichlorure de l'acide *N*-*p*-toluènesulfonyl-éthanolamine-*O*,*N*-diacétique (**10**). 7,82 g (23,6 mmol) de diacide **9**, 30 g de chlorure d'oxalyle (5 fois la quantité requise) et 3 gouttes de pyridine sont agités à temp. ordinaire pendant une semaine. Le solvant est évaporé sous vide, à temp. ordinaire, le résidu solide est repris dans 150 ml d'éther anhydre et filtré sur coton en évitant l'humidité. Le dichlorure cristallise rapidement à temp. ordinaire mais la cristallisation n'est complète qu'à – 35°. On obtient 7,59 g de cristaux incolores; F. 60–62° (déc.), rendement: 88%.

C₁₃H₁₅Cl₂NO₅ (368,24) Calc. C 42,40 H 4,11 N 3,80% Tr. C 42,46 H 4,17 N 3,90%

p-Toluènesulfonyl-4-dioxo-2,9-triaza-1,4,10-pentaoxa-7,13,16,21,24-bicyclo[8.8.8] hexacosane (**12**). L'appareillage et la méthode de travail utilisés lors des réactions effectuées en haute dilution sont les mêmes que ceux décrits précédemment [5]. Dans une des ampoules à addition on verse une solution de 6,38 g (17,3 mmol) de **10** dans 500 ml de benzène anhydre. Dans l'autre ampoule, 4,54 g (17,3 mmol) de diamine macrocyclique **11** [5] et 6,2 g (61,4 mmol) de triéthylamine anhydre dans 500 ml de benzène anhydre. On verse 2 l de benzène anhydre dans le ballon de haute dilution. L'addition des réactifs se fait en 9 h. A la fin de l'addition, le benzène est filtré à froid sur verre fritté, le résidu solide et le ballon sont lavés avec 0,75 l de benzène supplémentaire. Le benzène est évaporé sous vide et le résidu visqueux est filtré sur alumine (activité II–III, colonne de 3 cm de diamètre sur 10 cm de longueur, 70 g d'alumine). L'éluant est chloroforme 7:3 (*v/v*). En passant 2 l de ce solvant, on obtient 7,22 g d'amide bicyclique. Le produit cristallise rapidement dans 25 ml de propanol-2 chaud. On obtient 6,44 g de cristaux incolores; F. 169°, rendement: 67%.

C₂₅H₃₉N₃O₉S (557,67) Calc. C 53,84 H 7,05 N 7,53% Tr. C 53,64 H 6,95 N 7,68%

p-Toluènesulfonyl-4-triaza-1,4,10-pentaoxa-7,13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (**1a**). A une solution agitée magnétiquement, sous azote, de 6,44 g (11,55 mmol) de **12** dans 40 ml de THF anhydre, on ajoute 35 ml d'une solution de diborane dans le THF titrant 1,6 mol/l en BH₃ (56,0 mmol). On chauffe sous reflux pendant 10¹/₂ h. Après refroidissement, le diborane en excès est détruit avec précaution par de l'eau. Le solvant est évaporé. On hydrolyse les amino-boranes en 2 h à 100° par 80 ml HCl 6N. L'acide chlorhydrique est évaporé sous vide. Le résidu est mis en solution dans 60 ml d'eau et on libère l'amine par addition de 15 g de LiOH · H₂O. Le produit est extrait au chloroforme (4 × 100 ml). Le résidu d'évaporation est trituré à l'éther anhydre, la solution éthérée filtrée sur coton et évaporée à sec. Les dernières traces de solvant sont enlevées à la pompe (10 h sous 0,1 Torr). L'huile incolore obtenue est pure en RMN. et en microanalyse (6,36 g, rendement quantitatif).

C₂₅H₄₃N₃O₇S (529,71) Calc. C 56,69 H 8,18 N 7,93% Tr. C 56,61 H 8,38 N 7,88%

Triaza-1,4,10-pentaoxa-7,13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (1b). Dans un ballon tricol de 1 l on met 6,10 g (11,5 mmol) de diamine **1a**, 2,5 g de méthanol anhydre et 50 ml d'éther anhydre. On y condense 250–300 ml d'ammoniac. On ajoute des petits morceaux (10–20 mg) de lithium métallique, en attendant chaque fois la disparition de la couleur bleue. On ajoute ainsi au total environ 900 mg de lithium (max. 11 équiv.). On estime la réaction terminée quand la solution reste bleue plus de 3 min. On ajoute ensuite avec précaution 12 g de chlorure d'ammonium et on laisse l'ammoniac s'évaporer. Le résidu est mis en solution dans 300 ml de HCl 3N, on lave au chloroforme (3 portions de 150 ml). On évapore de la phase aqueuse 50 ml d'eau et on libère l'amine par addition de 5 g de LiOH · H₂O. Le produit est extrait au chloroforme (3 × 100 ml), la solution filtrée sur coton, séchée et évaporée à sec. L'amine est extraite à l'hexane de l'huile résiduelle. On obtient ainsi 4,09 g de produit jaunâtre cristallisé (94–95%). L'amine mise en solution dans 20 ml de pentane recristallise en 10 h à –35°. On récupère alors 3,74 g de cristaux légèrement jaunâtres: F. 53°, rendement 86–87%. *Remarque*: Il est important de ne pas utiliser plus de LiOH pour l'extraction, car on obtiendrait alors le complexe au lithium. – SM.: 375 (M⁺) + principaux pics: 319, 314, 301, 289.

C₁₈H₃₇N₃O₅ (375,52) Calc. C 57,57 H 9,93 N 11,19% Tr. C 57,53 H 10,05 N 11,25%

Carbométhoxy-4-triaza-1,4,10-pentaoxa-7,13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (1c). On ajoute, en agitant, 3,00 g (31,8 mmol) de chloroformiate de méthyle à une solution de 2,00 g (5,34 mmol) d'amine **1b** et 1,50 g de LiOH · H₂O. Après 2 h d'agitation, on ajoute une nouvelle portion de 1 g de chloroformiate de méthyle et on continue d'agiter pendant 3 h. On ajoute 2 g de LiOH · H₂O supplémentaire et on extrait au chloroforme (5 portions de 25 ml) qui sont filtrées sur sable et évaporées à sec. Le produit est extrait du résidu à l'hexane. Après séchage et réduction du volume à 25 ml, il se forme, à 0°, 2,00 g de cristaux: F. 54°, rendement: 86%.

C₂₀H₃₉N₃O₇ (433,55) Calc. C 55,41 H 9,07 N 9,69% Tr. C 55,61 H 9,05 N 9,94%

Méthyl-4-triaza-1,4,10-pentaoxa-7,13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (1d). Dans un ballon avec agitation magnétique et protégé de l'humidité par un tube à chlorure de calcium, on met 1,95 g (4,5 mmol) de **1c** et 1,20 g (31,6 mmol) de LAH. On chauffe sous reflux 75 h. A froid, LAH en excès est détruit par addition prudente de 5 ml de formiate de méthyle dans 20 ml d'éther anhydre. La destruction, violente au début, se poursuit lentement de sorte qu'il faut laisser réagir 2 h, ajouter 5 ml de formiate de méthyle supplémentaires et continuer l'agitation pendant 1/2 h. Le mélange est ensuite filtré sous vide, le résidu lavé à l'éther anhydre (200 ml au total), la solution évaporée à sec et reprise dans l'hexane: on obtient 1,28 g (73%) d'huile incolore, pure en RMN. et en microanalyse. Une deuxième fraction de produit s'obtient en reprenant dans l'eau les résidus solides de la filtration et en basifiant au LiOH. Par extraction au chloroforme, évaporation à sec et reprise dans l'hexane, on isole 0,28 g d'amine bicyclique supplémentaire, pure en RMN. Le rdt. est ainsi porté à 89–90%.

C₁₉H₃₉N₃O₅ (389,54) Calc. C 58,58 H 10,09 N 10,79% Tr. C 58,59 H 10,07 N 10,88%

Composés macrobicycliques de type 2. – *Dichlorure de l'acide N,N'-di-p-toluènesulfonyléthylènediamine-N,N'-diacétique (13)*. Ce composé a été préparé selon *Stetter & Mayer* [18].

Di-p-toluènesulfonyl-4,7-dioxo-2,9-tétraza-1,4,7,10-tétraoxa-13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (15). Réaction effectuée en haute dilution [5]. Dans une des ampoules à addition, on verse une solution de 5,31 g (10 mmol) de **13** (env. solubilité maximum) dans 500 ml de benzène anhydre. L'autre ampoule contient 2,62 g (10 mmol) de diamine macrocyclique **11** [5] et 300 g (30 mmol) de triéthylamine anhydre. Le ballon de haute dilution contient au début 2 l de benzène anhydre. L'addition des réactifs se fait en 10 h. Le mélange est filtré à froid sur verre fritté, le ballon et le solide sont lavés au benzène (500 ml). La solution est évaporée à sec. Les résidus visqueux sont filtrés sur alumine (activité I–III, colonne de 5,5 cm de diamètre et 12,5 cm de longueur). Il faut 2,8 l de benzène/chloroforme 1:1 pour éluer 3,87 g de composé bicyclique cristallisé. Par recristallisation dans le benzène/hexane on obtient des cristaux incolores (3,57 g, F. 210–212°, rdt. 50%). – SM.: 710 (M⁺) absent; pics importants: 556, 555 (M⁺ – 1 Ts), 527, 400 (M⁺ – 2 Ts), 399, 371.

C₃₂H₄₆N₄O₁₀S₂ (710,88) Calc. C 54,07 H 6,52 N 7,88% Tr. C 54,15 H 6,53 N 7,97%

Di-p-toluènesulfonyl-4,7-tétraza-1,4,7,10-tétraoxa-13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (2a). A 3.46 (4,9 mmol) de **15** dans 50 ml de THF anhydre on ajoute sous azote 50 ml d'une solution de diborane dans le THF, titrant 0,45M en BH₃ (22.5 mmol). On chauffe sous reflux pendant 20 h.

Le diborane en excès est détruit, à froid, par addition prudente d'eau. Après évaporation à sec l'hydrolyse des amino-boranes est faite par chauffage sous reflux pendant 2 h dans 200 ml de HCl 6N. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans 50 ml d'eau. On basifie par LiOH · H₂O (10 g) et on extrait au chloroforme (6 × 100 ml). La phase organique est séchée, filtrée sur sable puis évaporée à sec. La recrystallisation dans 8 ml de *n*-butanol, avec recrystallisation des eaux-mères, fournit 3,11 g de produit incolore (F. 83–84°, rdt. 94%). - SM.: 682 (*M*⁺) + principaux pics: 527 (*M* - 1 Ts) 372 (*M* - 2 Ts) pic métastable à *m*^{*} = 262, correspondant à 527 (*M* - Ts) → 372 (*M* - 2 Ts).

C₃₂H₅₀N₄O₈S₂ (682,91) Calc. C 56,28 H 7,38 N 8,20% Tr. C 56,26 H 7,42 N 7,93%

Le dérivé borane-amine intermédiaire est isolé, en extrayant au chloroforme le produit avant hydrolyse. La recrystallisation s'effectue dans le nitrométhane, F. 216–220° (déc.); la microanalyse correspond au bis-borane-amine **2a-2BH₃**.

C₃₂H₅₈B₂N₄O₈S₂ (710,58) Calc. C 54,09 H 7,94 N 7,88% Tr. C 54,12 H 7,98 N 7,90%

Tétraza-1,4,7,10-tétraoxa-13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (2b). Les conditions opératoires sont les mêmes que lors de la préparation du produit **1b**. On ajoute 1 g de lithium (16–17 équiv.) à une solution de 6,04 g (8,65 mmol) d'amine bicyclique **2b** di-tosylée (**26**) et de 1 g de méthanol dans 300 ml d'ammoniac sec et 30 ml d'éther anhydre. On obtient finalement 3,05 g de cristaux incolores de l'amine bicyclique **2b** (rendement: 93%). On recrystallise dans l'hexane: F. 67°. - SM.: 374 (*M*⁺), 344, 330, 318, 301, 289.

C₁₈H₃₈N₄O₄ (374,52) Calc. C 57,73 H 10,23 N 14,96% Tr. C 57,65 H 10,27 N 14,40%

Dicarbométhoxy-4,7-tétraza-1,4,7,10-tétraoxa-13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (2c). On agite pendant 2 h 30', à temp. ordinaire, un mélange de 0,92 g (2,46 mmol) d'amine bicyclique **2b**, 7 ml d'hydroxyde de tétraméthylammonium à 10%, 5 ml d'eau et 3,00 g (32 mmol) de chloroformiate de méthyle. On ajoute 5,00 g de LiOH · H₂O et on extrait au chloroforme (5 × 25 ml). La phase chloroformique est filtrée sur coton et évaporée à sec. Le produit est recrystallisé par dissolution dans 40 ml d'éther auquel on ajoute 30 ml d'heptane. On chauffe légèrement pour évaporer la plus grande partie de l'éther. Les cristaux se forment lentement à 0°; F. 86°, rdt. quantitatif.

C₂₂H₄₂N₄O₈ (490,61) Calc. C 53,86 H 8,63 N 11,42% Tr. C 53,72 H 8,70 N 11,53%

Diméthyl-4,7-tétraza-1,4,7,10-tétraoxa-13,16,21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (2d). 1,27 g (2,59 mmol) de **2c** (non recrystallisé) et 1,00 g (26 mmol) de LAH sont mis sous reflux pendant 115 h dans 20 ml d'éther anhydre. Le LAH restant est détruit à froid par addition prudente de 8 ml de formiate de méthyle dans 30 ml d'éther anhydre. Le mélange est filtré sur verre fritté, le solide extrait par plusieurs portions d'éther anhydre (au total 200 ml). La solution est évaporée à sec, donnant 1,00 g de produit brut, qui est mis en solution dans 20 ml d'eau et lavé à l'hexane (20 ml). La phase aqueuse est évaporée, le résidu séché sous vide. Une extraction à l'hexane permet d'isoler 0,94 g d'amine bicyclique, une huile incolore pure en RMN. et en microanalyse (rdt. 90%). - SM.: 402 (*M*⁺), (416), 358, 332, 301, 289, 275.

C₂₀H₄₂N₄O₄ (402,58) Calc. C 59,67 H 10,52 N 13,92% Tr. C 59,72 H 10,45 N 13,81%

Composés macrobicycliques de type 3. - *Di-p-toluènesulfonyl-4,7-dioxa-2,9-tétraza-1,4,7,10-dioxa-13,16-cyclooctadécane (18)*. Réaction effectuée en haute dilution [5]. L'addition des deux solutions de réactifs: d'une part 6,51 g (12,5 mmol) de **13** dans 550 ml de benzène anhydre, d'autre part 3,70 g (25,0 mmol) de **17** [5] dans 550 ml de benzène anhydre, se fait en 10 h. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le ballon de haute dilution et les solides sont lavés au benzène, 500 ml. Les solutions benzéniques sont évaporées à sec. Le résidu est filtré sur alumine neutre, (activité II–III, colonne de 3 cm de diamètre sur 5 cm de longueur). On élue au chloroforme (300 ml au total) 6,01 g de produit brut (rdt. 81%). Une recrystallisation dans le nitrométhane fournit un produit incolore; F. 216°, rdt. 71%.

C₂₆H₃₆N₄O₈S₂ (596,73) Calc. C 52,33 H 6,08 N 9,39% Tr. C 52,18 H 5,97 N 9,32%

Di-p-toluènesulfonyl-4,7-tétraza-1,4,7,10-dioxa-13,16-cyclooctadécane (19). A une solution de 1,00 g (1,67 mmol) de **18** dans 25 ml de THF anhydre, sous azote, on ajoute 100 ml d'une solution de diborane dans le THF, titrant 0,55M en BH₃ (5,50 mmol). On chauffe 24 h sous reflux, en agitant. A froid, on détruit prudemment le diborane en excès, par addition de 10 ml d'eau goutte à goutte. Le mélange est évaporé à sec dans un ballon de 500 ml, car il se forme une mousse

abondante. Le produit est extrait du résidu par 2×50 ml de chloroforme et la solution évaporée. Le résidu borane-amine est hydrolysé par 20 ml de HCl 6N, en chauffant 30 min. à 80° . Après évaporation, on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 50% et le produit est extrait au chloroforme (2×100 ml). On sèche la phase chloroformique sur Na_2SO_4 , le chloroforme est évaporé. Le produit cristallise après 1 h de séchage sous 0,1 Torr à 60° . On a ainsi 0,93 g de cristaux jaunâtres (rdt. 98%). Une recristallisation dans le tétrachlorure de carbone fournit des cristaux incolores, F. 121° , qui jaunissent rapidement à l'air.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ (568,76) Calc. C 54,91 H 7,09 N 9,85% Tr. C 54,22 H 6,99 N 9,75%

Tétra-p-toluènesulfonyl-4,7,13,16-dioxa-2,9-hexaaza-1,4,7,10,13,16-dioxa-21,24-bicyclo[8.8.8]-hexacosane (20). Réaction effectuée en haute dilution [5]. Dans la première ampoule à addition, on verse une solution de 5,61 g (10 mmol) de **19** et 3,00 g (30 mmol) de triéthylamine dans 500 ml de benzène anhydre. Dans la seconde ampoule, une solution de 5,15 g (10 mmol) de **13** dans 500 ml de benzène anhydre. Le ballon de haute dilution contient 2,5 l de benzène anhydre. L'addition des réactifs est effectuée en 12 h. Le benzène est filtré sur verre fritté, le ballon et le solide lavés au benzène. Après évaporation à sec, le produit est filtré sur alumine neutre (activité II–III, une colonne de 3 cm de diamètre et 5 cm de longueur). 3 l de chloroforme/benzène 1:1 (v/v) éluent 4,89 g de produit brut. La recristallisation dans benzène/toluène (ou chloroforme/benzène) fournit 4,28 g de cristaux; F. 198° , rdt. 43%. Le produit recristallise avec une molécule de toluène.

$\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_4$, C_7H_8 Calc. C 57,38 H 6,18 N 7,58%
(1109,43) Tr. „ 57,54 „ 6,30 „ 7,92%

Tétra-p-toluènesulfonyl-4,7,13,16-hexaaza-1,4,7,10,13,16-dioxa-21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (3a). On met en suspension 10,10 g (9,95 mmol) de **20** dans 50 ml de THF sec. On ajoute en agitant sous azote, 40 ml d'une solution de diborane dans le THF, titrant 1,25 M en BH_3 . On continue l'agitation en chauffant sous reflux pendant 20 h. On laisse refroidir et on détruit le diborane en excès par addition d'eau goutte à goutte. La solution résultante est évaporée à sec. Le bis-borane-amine résultant est extrait par 200 ml de chloroforme et filtré sur sable. On obtient 9,97 g de bis-borane-amine **3a-2** BH_3 , rdt. 98%. Il peut être recristallisé dans le chloroforme/éther de pétrole; F. 130 – 132° (déc.).

$\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{B}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_4$ (1016,99) Calc. C 54,33 H 6,94 N 8,26% Tr. C 54,25 H 6,97 N 8,18%

L'hydrolyse du composé bis-borane-amine se fait par chauffage pendant 2 h à 80° dans 100 ml de HCl 6N. Après évaporation l'amine tosylée est libérée par addition de 100 ml d'une solution de Na_2CO_3 à 10% et extraite au chloroforme (3×100 ml). Une recristallisation dans le chloroforme/benzène fournit des cristaux de point de fusion de 104 – 107° (rdt. 84%). La RMN. et la microanalyse indiquent que le produit cristallise avec 2 molécules de benzène. – SM.: 988 (M^+) absent; principaux pics: 833 ($M - 1$ Ts), 678 ($M - 2$ Ts), (523) ($M - 3$ Ts), 522, 521, 438.

$\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{N}_6\text{S}_4$, $2\text{C}_6\text{H}_6$ Calc. C 60,81 H 6,69 N 7,34%
(1145,55) Tr. „ 60,93 „ 6,73 „ 7,43%

Hexaaza-1,4,7,10,13,16-dioxa-21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (3b). A 2,27 g (1,98 mmol) de **3a**, 0,8 g d'éthanol anhydre et 10 ml d'éther anhydre, on ajoute 50–60 ml d'ammoniac liquide, séché sur sodium. Les conditions opératoires sont les mêmes que pour la préparation de **1b**. A partir du produit protoné, au lieu de libérer l'amine par LiOH, on la libère par passage en solution aqueuse sur résine échangeuse d'anion sous forme OH^- (Dowex 1; hydroxyde d'ammonium quaternaire). La solution aqueuse est évaporée à sec, le produit extrait au chloroforme. Après filtration sur sable et évaporation on obtient 0,65 g de **3b** sous forme d'huile jaune (rdt. 88%). Un produit analytiquement pur est obtenu en dissolvant le produit brut dans l'hexane, les traces d'impuretés y étant insolubles. Il cristallise après séchage sous vide (2 h, 0,01 Torr) en cristaux incolores, F. 75° . – SM.: 372 (M^+), (385), 342, 328, 316, 299, 289, 273, ...

$\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$ (372,56) Calc. C 58,03 H 10,82 N 22,56% Tr. C 57,98 H 11,32 N 21,66%

Tétracarbométhoxy-4,7,13,16-hexaaza-1,4,7,10,13,16-dioxa-21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (3c). On agite pendant 3 h à temp. ordinaire 0,60 g (1,62 mmol) de **3b**, 6,00 g (63,2 mmol) de chloroformiate de méthyle et 2,00 g (47,7 mmol) de LiOH \cdot H_2O dans 20 ml d'eau. On ajoute une nouvelle portion de 3,00 g de chloroformiate de méthyle et on continue l'agitation 17 h. 4 g de LiOH \cdot H_2O sont encore ajoutés. Deux extractions au chloroforme (100 ml au total) fournissent 0,97 g d'une huile légèrement jaune, rdt. quantitatif. Le produit a été utilisé tel quel pour la préparation de **3d**.

Tétraméthyl-4,7,13,16-héxaaza-1,4,7,10,13,16-dioxa-21,24-bicyclo[8.8.8]hexacosane (3d).

0,97 g (1,61 mmol) de **3c** et 1,00 g (26,4 mmol) de LAH sont mis sous reflux 90 h dans 20 ml d'éther anhydre. Après traitement comme pour la préparation de **2d** la solution obtenue dans l'éther est évaporée à sec et le résidu repris dans 20 ml d'eau est lavé à l'hexane (20 ml). Après évaporation à sec, on obtient 0,57 g d'huile jaune. On extrait à l'hexane un produit incolore, qui cristallise à basse température, 0,55 g; F. 32–33°, rdt. 87%.

$C_{22}H_{48}N_6O_2$ (428,64) Calc. C 61,64 H 11,29 N 19,61% Tr. C 61,68 H 11,66 N 19,69%

Composés macrobicycliques de type 4. – *Di-p-toluènesulfonyl-4,7-tétraaza-1,4,7,10-dioxa-13,18-bicyclo[8.5.5]eicosane (16)*. Réaction effectuée en haute dilution [5]. Dans une ampoule à addition, on verse 8,63 g (16,5 mmol) de **13** en solution dans 850 ml de benzène anhydre. L'autre ampoule contient 2,88 g (16,5 mmol) de **14** [5] et 8,60 g (85 mmol) de triéthylamine anhydre dans 850 ml de benzène anhydre. Dans le ballon de haute dilution, on verse 1,75 l de benzène anhydre. L'addition des réactifs s'effectue en 13 $\frac{1}{2}$ h. La solution est filtrée sur verre fritté, le ballon et les résidus solides sont lavés au chloroforme, 1 l au total. Les solutions sont évaporées à sec. En raison de la faible solubilité de **16** dans la plupart des solvants, on ne filtre pas sur alumine. Le produit lavé à l'eau est séché et recristallisé dans le nitrométhane. Les cristaux sont lavés au nitrométhane froid, puis à l'eau. On isole ainsi 5,00 g de **16** (cristallisé avec une molécule de nitrométhane) F. 262–264°, rdt. 44%.

$C_{28}H_{38}N_4S_2 \cdot CH_3NO_2$ (683,81) Calc. C 50,94 H 6,04 N 10,24% Tr. C 51,04 H 6,01%

Di-p-toluènesulfonyl-4,7-tétraaza-1,4,7,10-dioxa-13,18-bicyclo[8.5.5]eicosane (4a). Une suspension de 5,00 g (8,0 mmol) de **16** (cristallisé dans nitrométhane) dans 35 ml de THF sec, sous azote, est traitée par 33 ml d'une solution de diborane dans le THF 1,2N en BH_3 (36 mmol). On chauffe sous reflux en agitant pendant 20 h. Le diborane en excès est détruit à froid par addition de 2 ml d'eau. L'hydrolyse des borane-amines se fait par 100 ml de HCl 9N au total, qu'on ajoute goutte à goutte pour commencer, la réaction étant assez violente. Le mélange est agité 70 h à température ordinaire, puis les solvants sont évaporés sous vide. L'amine bicyclique **4a** est libérée par une solution de 7 g de K_2CO_3 dans 75 ml d'eau. On extrait le produit au chloroforme (4 \times 150 ml). Les solutions chloroformées sont filtrées sur coton et évaporées à sec. Le produit est recristallisé par dissolution dans 40 ml de toluène chaud, filtration sur coton et addition, à froid, de pentane par petites portions, pour éviter que le produit ne se dépose sous forme d'huile. On emploie au total 100 ml de pentane. On isole 4,08 g de cristaux incolores; F. 191°, rdt. 94%.

$C_{28}H_{42}N_4O_6S_2$ (594,80) Calc. C 56,54 H 7,12 N 9,42% Tr. C 56,67 H 7,09 N 9,42%

Tétraaza-1,4,7,10-dioxa-13,18-bicyclo[8.5.5]eicosane (4b). Dans un ballon tricol de 1 l contenant 4,83 g (8,15 mmol) de **4a** 2,50 g de méthanol et 70 ml de THF anhydre, on condense env. 500 ml d'ammoniac, préalablement séché sur sodium. En agitant, on ajoute du potassium métallique, par portions de 50 mg env., jusqu'à obtention d'une couleur bleue stable pour quelques minutes. Durée de l'addition 4 h. On ajoute ensuite lentement 20 g de chlorure d'ammonium, et on laisse évaporer l'ammoniac. Après addition de 200 ml d'eau et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré, tout passe en solution et le pH est proche de 1. Le THF est évaporé en $\frac{1}{4}$ h à 40° sous vide. La solution aqueuse résiduelle est lavée 3 \times 200 ml de chloroforme. Le volume de la solution aqueuse est réduit à 50 ml env., le solide qui se dépose (chlorure d'ammonium) est essoré. L'amine **4b** est libérée par addition d'une grande quantité de KOH: en tout 45 g dans 100 ml d'eau. Extraction par 5 \times 250 ml de chloroforme permet d'isoler le produit, une huile jaune foncée. Après trituration de cette huile au pentane, on récolte ici la solution filtrée sur coton 2,12 g d'huile incolore, qui cristallise lentement (90% de produit brut). Une recristallisation dans le pentane fournit 1,31 g de cristaux incolores, F. 49°, rdt. 60%. – SM.: 286 (M^+), 269, 256, 242, 230, 213, 201.

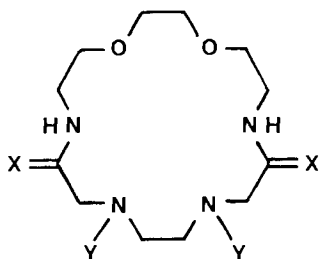
$C_{14}H_{30}N_4O_2$ (286,42) Calc. C 58,71 H 10,56 N 19,56% Tr. C 58,56 H 10,17 N 19,00%

Diméthyl-4,7-tétraaza-1,4,7,10-dioxa-13,18-bicyclo[8.5.5]eicosane (4d). La méthylation se fait par la méthode d'*Eschweiler-Clarke* en utilisant le mode opératoire indiqué dans [38]. 300 mg (1,05 mmol) de **4b**, 20 ml d'acide formique à 100% et 8 ml de solution aqueuse à 37% de formaldéhyde sont agités 16 h à 100°. Après refroidissement on ajoute 9 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on agite à 60° pendant 5 h. Les réactifs volatils sont enlevés à l'évaporateur rotatif, le produit est mis en solution dans 10 ml d'eau, l'amine libérée par addition de 2 g de KOH et extraite au chloroforme (4 \times 40 ml). Après évaporation et trituration du résidu au pentane, la solution

est filtrée sur coton, évaporée à sec et séchée sous vide (3 h, $5 \cdot 10^{-3}$ Torr): on obtient ainsi 325 mg d'huile incolore (rdt. 99%) qui cristallise au réfrigérateur, F. 18° (Composé très hygroscopique). – SM.: 314 (M^+), 270, 258, 244, 207.

$C_{16}H_{34}N_4O_2$ (314,48) Calc. C 61,11 H 10,90 N 17,82% Tr. C 60,39 H 10,67 N 17,44%

Polyamines macrocycliques. – Nous avons préparé les dérivés **21**, **22** et **23** du composé macrocyclique **18**. Nous donnons ici le mode opératoire et les caractéristiques physiques de ces composés.



21 X = O, Y = H

22 X = O, Y = COOCH₃

23 X = H₂, Y = CH₃

Dioxo-2,9-tétraza-1,4,7,10-dioxa-13,16-cyclooctadécane (21). 3,00 g (5 mmol) de **18** sont dissout dans 100 ml d'ammoniac liquide (séchée sur KOH). On ajoute 0,89 g (8 équiv.) de sodium par petites portions, en agitant. A la fin, on ajoute 8 g de chlorure d'ammonium. On laisse évaporer l'ammoniac et on verse 10 ml d'une solution de Na₂CO₃ à 50%. Le produit est extrait au chloroforme (4 × 100 ml). Les phases chloroformiques sont séchées sur Na₂SO₄ et évaporées à sec. On obtient 1,40 g de produit brut; rdt. 96%. Une recrystallisation dans benzène/éther de pétrole fournit des cristaux blancs, F. 91°. – ¹H-RMN. (CDCl₃): 1,80 et 7,68 (NH, CONH); 3,61/s et 3,56/s (CH₂CO, OCH₂CH₂O); 3,30/s (NCH₂CH₂N); 3,39–3,67/m (NCH₂CH₂O).

$C_{12}H_{24}N_4O_4$ (288,34) Calc. C 49,98 H 8,39 N 19,43% Tr. C 49,42 H 8,54%

Dicarbométhoxy-4,7-dioxo-2,9-tétraza-1,4,7,10-dioxa-13,16-cyclooctadécane (22). 1,32 g (4,58 mmol) de **21** sont mis en solution dans 25 ml d'hydrogencarbonate de sodium 1 M dans l'eau. On y ajoute 2,00 g (21,2 mmol) de chloroformiate de méthyle. Le mélange est agité 3 h 30' à temp. ordinaire. Le produit est extrait au chloroforme (3 × 50 ml). Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, il reste 1,64 g de produit brut, rdt. 89%. Deux recrystallisations dans l'éthanol fournissent des cristaux blancs, très fins, F. 125°. – ¹H-RMN. (CDCl₃): 7,00 (NH); 3,98/s (CH₂CO); 3,73/s (COOCH₃); 3,50/s et 3,53 (autres protons).

$C_{16}H_{28}N_4O_8$ (404,42) Calc. C 47,52 H 6,98 N 13,85% Tr. C 47,25 H 7,25 N 13,73%

Diméthyl-4,7-tétraza-1,4,7,10-dioxa-13,16-cyclooctadécane (23). A 4,65 g (11,5 mmol) de **22** dissous dans 175 ml d'éther anhydre on ajoute 7,0 g (185 mmol) de LAH; le tout est agité sous reflux 92 h. Après refroidissement LAH en excès est détruit par addition, goutte à goutte, d'une solution de 20 ml d'acétate d'éthyle dans 100 ml d'éther. L'éther est décanté, on extrait le résidu plusieurs fois à 200 ml d'éther au total. Les solutions étherées sont séchées sur Na₂SO₄, évaporées à sec. Le produit, une huile jaunâtre, est pur en RMN. (2,75 g; rdt. 85%). – ¹H-RMN. (CDCl₃): 2,20/s (NCH₃); 2,45/s (NCH₂CH₂N); 2,49–2,84/m (autres NCH₂); 3,62/s (OCH₂CH₂O); 3,61/t (autres OCH₂).

Préparation de quelques cryptates des ligands 1–4. – [**1d**, K]SCN. A une solution de 70 mg de ligand **1d** dans 0,5 ml de deutériochloroforme, on ajoute 75 mg de KSCN solide. Le mélange est agité périodiquement et la réaction suivie en RMN. Après 15 min. la réaction est complète, la solution filtrée sur coton., le résidu extrait au chloroforme, le filtrat évaporé à sec. En triturant l'huile incolore obtenue avec 2 ml d'éther anhydre, le produit cristallise. La recrystallisation s'effectue dans 5 ml d'acétone/éther anhydre 1:5. F. 144°.

$C_{20}H_{39}KN_4O_5S$ (486,72) Calc. C 49,35 H 8,08 N 11,51% Tr. C 49,83 H 8,21 N 11,47%

Les complexes suivants sont préparés suivant le même mode opératoire: [**1d**, Tl] NO₃. A partir de 72 mg de **1d** et de 115 mg de TlNO₃ la réaction est complète en 1/2 h. Recrystallisation dans 12 ml d'acétone/d'éther anhydre 1:5. F. 165°.

$C_{19}H_{39}N_4O_8Tl$ (655,91) Calc. C 34,79 H 5,99 N 8,54% Tr. C 34,85 H 6,03 N 8,52%

[**2d**, *K*] *SCN*. A partir de 71 mg de **2d** et 80 mg de KSCN. La réaction est complète en 5 h. Le complexe est recristallisé dans 33 ml d'acétone/éther 1:10. F. env. 240° (déc.).

$C_{21}H_{42}KN_5O_4S$ (499,76) Calc. C 50,47 H 8,47 N 14,01% Tr. C 50,15 H 8,81 N 13,96%

[**2d**, *Ba*] (*SCN*)₂. A partir de 73 mg de **2d** et 130 mg de Ba (*SCN*)₂ la réaction est complète en 2 h. Recristallisation dans 6 ml d'acétone/éther anhydre 1:1.

$C_{22}H_{42}BaN_6O_4S_2$ (656,08) Calc. C 40,28 H 6,45 N 12,81% Tr. C 40,42 H 6,45 N 12,56%

[**2d**, *Tl*] *NO*₃. A partir de 73 mg de **2d** et 125 mg de TlNO₃ la réaction est complète en 5 min. Recristallisation dans 18 ml d'acétone/éther anhydre 1:5. F. 170°.

$C_{20}H_{42}N_5O_7Tl$ (668,95) Calc. C 35,91 H 6,33 N 10,47% Tr. C 35,85 H 6,22 N 10,52%

[**1d**, *Ba*] (*SCN*)₂. On ajoute 130 mg de Ba (*SCN*)₂ hydraté à une solution de 70 mg de **1d** dans 0,5 ml de deutérochloroforme. Le mélange est agité périodiquement. En 4 h, la réaction est terminée (contrôlée par RMN.). Le produit étant peu soluble dans le chloroforme (précipité), il est extrait par 13 ml d'acétone/chloroforme 1:1 (*v/v*). Cette solution est filtrée sur coton, et on ajoute assez de chloroforme au filtrat pour faire précipiter tout le Ba (*SCN*)₂ non complexé, en filtrant ce sel sur coton entre chaque addition. Le solvant est ensuite éloigné à l'évaporateur rotatif, et le complexe recristallisé dans 105 ml d'acétone/éther anhydre 1:20.

$C_{21}H_{39}BaN_5O_5S_2$ (643,04) Calc. C 39,22 H 6,11 N 10,89% Tr. C 39,10 H 6,32 N 10,37%

[**2d**, *Cd*] *CdI*₄. En mélangeant une solution de 70 mg de **2d** dans 50 ml d'éther et une solution de 220 mg de CdI₂ dans 10 ml d'acétone, il se forme un précipité très fin, qui est essoré. Le produit sec est pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques. Par contre, 5 ml de DMF le dissolvent à chaud entièrement. En y ajoutant 5 ml de méthanol, le produit précipite en très petits cristaux, qui éclatent en poudre blanche au séchage.

$C_{20}H_{42}CdI_2N_4O_4$ (768,79) Calc. C 31,25 H 5,51 N 7,29%

$C_{20}H_{42}CdI_2I_4N_4O_4$ (1135,00) „ „ 21,16 „ 3,73 „ 4,94%

Tr. „ 21,23 „ 4,01 „ 5,44%

[**2b**, *Co*] *Co(SCN)*₄. L'addition d'une solution de 75 mg de **2b** dans 10 ml d'éthanol à une solution violette de 53 mg de Co(*SCN*)₂ dans 20 ml de méthanol fournit un précipité bleu clair, qui est essoré après 30 min., et séché. F. > 260° sans décomposition à 260°. La microanalyse indique un complexe 2:1 (2 molécules de Co(*SCN*)₂), probablement le cryptate et l'ion complexe Co(*SCN*)₄²⁻.

$C_{20}H_{38}CoN_6O_4S_2$ (549,63) Calc. C 43,71 H 6,97 N 15,29%

$C_{22}H_{38}Co_2N_8O_4S_4$ (724,72) „ „ 36,46 „ 5,29 „ 15,46%

Tr. „ 36,67 „ 5,30 „ 15,36%

[**2b**, *Cu*] *CuBr*₄. On mélange une solution de 74 mg de **2b** dans 5 ml de méthanol et une autre de 90 mg de CuBr₂ dans 10 ml de méthanol. La couleur passe de brun-jaune à vert profond. Il se forme un précipité trop fin pour être essoré. On évapore la solution à sec. Plusieurs extractions à l'acétone (qui dissout CuBr₂) laissent un résidu solide pratiquement noir. Le solide est soluble dans 30 ml de méthanol. L'addition de 80 ml d'éther provoque un précipité de petits cristaux violets. Ils sont essorés et séchés sous vide. F. 119°. Ici également, la microanalyse indique un complexe 2:1, probablement le cryptate et l'ion complexe CuBr₄²⁻.

$C_{18}H_{38}Br_2CuN_4O_4$ (597,90) Calc. C 36,16 H 6,41 N 9,37%

$C_{18}H_{38}Br_4Cu_2N_4O_4$ (821,25) „ „ 26,33 „ 4,66 „ 6,82%

Tr. „ 25,92 „ 4,98 „ 7,06%

Les trois complexes suivants sont obtenus en mélangeant une solution du perchlorate et une solution de ligand dans le méthanol. Le complexe cristallise. Il est essoré et lavé au méthanol.

[**1d**, *Cd*] (*ClO*₄)₂.

$C_{19}H_{39}O_5N_3, Cd(ClO_4)_2$ Calc. C 32,56 H 5,61 N 6,00%

(700,84) Tr. „ 32,93 „ 5,75 „ 6,20%

[**1b**, *Cu*] (*ClO*₄)₂.

$C_{18}H_{37}N_3O_5 \cdot Cu(ClO_4)_2$ Calc. C 33,89 H 5,85 N 6,59%

(637,95) Tr. „ 33,80 „ 5,89 „ 6,71%

[**1d**, *Cu*] (*ClO*₄)₂.

$C_{19}H_{39}N_3O_5 \cdot Cu(ClO_4)_2$ Calc. C 35,00 H 6,03 N 6,44%

(651,95) Tr. „ 34,98 „ 5,90 „ 6,26%

[4d, Li] ClO_4 . Préparé comme les complexes précédents mais dans l'acétone.

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{LiClO}_4$	Calc. C 45,66	H 8,14	N 13,31%
(420,86)	Tr. „ 45,87	„ 8,12	„ 13,24%

REFERENCES

- [1] *E. Kauffmann, J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Helv.* **59**, 1099 (1976).
 [2] *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 2889; *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Tetrahedron* **29**, 1647 (1973).
 [3] *J. M. Lehn*, *Structure and Bonding* **16**, 1 (1973).
 [4] *C. J. Pedersen & H. K. Frensdorff*, *Angew. Chem.* **84**, 16 (1972); *Angew. Chem. Intern. Ed.* **11**, 16 (1972).
 [5] *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 2885; *B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sawage & J. Blanzat*, *Tetrahedron* **29**, 1629 (1973).
 [6] *J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Chem. Commun.* **1971**, 440, *J. Amer. chem. Soc.* **97**, 6700 (1975).
 [7] *R. J. P. Williams*, *Quater. Rev.* **24**, 331 (1970).
 [8] *J. J. Christensen, J. O. Hill & R. M. Izatt*, *Science* **174**, 459 (1971).
 [9] *M. R. Truter & C. J. Pedersen*, *Endeavour* **30**, 111 (1971); *M. R. Truter*, *Structure and Bonding* **16**, 71 (1973).
 [10] *F. Vögtle & P. Neumann*, *Chemiker Z.* **97**, 600 (1973).
 [11] *A. Levêque & R. Rosset*, *Analisis* **2**, 218 (1973); *C. Kappenstein*, *Bull. Soc. chim. France* **1974**, 89.
 [12] *D. H. Busch*, *Helv. Fasc. extraord. A. Werner*, **1967**, 174.
 [13] *N. F. Curtis*, *Co-ord. Chemistry Rev.* **3**, 3 (1968).
 [14] *C. K. Poon*, *Co-ord. Chemistry Rev.* **10**, 1 (1973).
 [15] *L. F. Lindoy*, *Chem. Soc. Rev.* **4**, 421 (1975).
 [16] a) *J. M. Lehn & F. Montavon*, *Tetrahedron Letters* **1972**, 4557; b) *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sawage*, *Chem. Commun.* **1970**, 1055.
 [17] *H. Stetter & J. Marx*, *Liebigs Ann.* **607**, 59 (1957).
 [18] *H. Stetter & K. H. Mayer*, *Chem. Ber.* **94**, 1410 (1961).
 [19] *J. M. Girodeau & J. M. Lehn*, résultats non publiés.
 [20] *J. Rudinger, H. Maasen van den Brink-Zimmermannova*, *Helv.* **56**, 2216 (1973).
 [21] *B. Metz, D. Moras & R. Weiss*, *J. chem. Soc. Perkin II* **1976**, 423.
 [22] *H. E. Simmons & C. H. Park*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 2428 (1968).
 [23] *J. M. Lehn & F. Montavon*, publication en préparation.
 [24] *J. M. Lehn, J. P. Sawage & B. Dietrich*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 2916 (1970).
 [25] *F. A. Cotton & G. Wilkinson*, *Advanced Inorganic Chemistry*, Interscience Publishers, New York, second ed. 1966, p. 136 et réf. citées.
 [26] *B. Metz, D. Moras & R. Weiss*, *Chem. Commun.* **1971**, 444.
 [27] *B. Metz, D. Moras & R. Weiss*, 2nd European Crystallographic Meeting, August 1974, Keszthely, Hungary.
 [28] *D. Moras & R. Weiss*, *Acta crystallogr. B* **29**, 1059 (1973).
 [29] *B. Metz, D. Moras & R. Weiss*, *Acta crystallogr. B* **29**, 1377 (1973).
 [30] *B. Metz & R. Weiss*, *Inorg. Chemistry* **13**, 2094 (1974).
 [31] *D. A. Buckingham, L. G. Marzili & A. M. Sargeson*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 3429 (1967); **91**, 5227 (1969); *L. E. Erickson, H. L. Fritz, R. J. May & D. A. Wright*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2513 (1969).
 [32] *J. M. Lehn*, *Fortschritte Chem. Forsch.* **15**, 311 (1970).
 [33] *J. M. Lehn & R. Ventavoli*, résultats non publiés; *R. Ventavoli*, Thèse de 3° Cycle. Strasbourg 1972.
 [34] *J. M. Lehn & J. Wagner*, *Chem. Commun.* **1970**, 414, *Tetrahedron* **26**, 4227 (1970); *H. Booth & J. H. Little*, *Tetrahedron* **23**, 291 (1967).
 [35] *F. Mathieu & R. Weiss*, *Chem. Commun.* **1973**, 816.
 [36] *R. Louis, J. C. Thierry & R. Weiss*, *Acta crystallogr. B* **30**, 753 (1974).
 [37] *P. Vieles & J. Seguin*, *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 287.
 [38] *L. D. Quin & F. A. Shelburne*, *J. org. Chemistry* **30**, 3137 (1965).