

## SYNTHESE D'UNE SERIE DE CALIX[8]ARENES MARQUES AU CARBONE 14

C. MONTAGNE-MARCELLIN\*, M. ARCHIMBAUD\*, E. ANSOBORLO\*, H.J. CRISTAU\*\*

\*CEA-IPSN/SDOS /LEAR, BP 38, 26701 Pierrelatte cedex France

\*\*URA 458 ENSCM, 8 rue de l'Ecole Normale, 34075 Montpellier cedex France

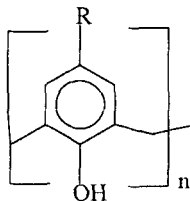
### ABSTRACT

This paper describes syntheses of parateriobutyl calix[8]arene, calix[8]arene and parasulfonic calix[8]arene acid, labelled with  $^{14}\text{C}$  on the methylene position. Parasulfonic calix[8]arene acid when injected to rats, allowed to know the hydrosoluble calixarenes distribution in organism. Initial labelled reactant is Amersham formaldehyde.  $^1\text{H}$ -NMR spectra of each compound and assembly of the first two syntheses are described.

**KEY WORDS:**  $^{14}\text{C}$  labelling, calixarene

### INTRODUCTION

Les calixarènes (formule générale ci-dessous) sont des composés macrocycliques [1] à fort pouvoir complexant. Ils sont très utilisés pour l'extraction de l'uranium de l'eau de mer [2] [3] [4]. Il semble qu'aujourd'hui le traitement des déchets provenant du cycle du combustible trouve un intérêt majeur dans l'utilisation de ces macrocycles [5]. Ils pourraient en effet être utilisés pour séparer sélectivement les isotopes à vie longue des isotopes à vie courte [6] [7]. Ceci permettrait d'optimiser le stockage des déchets radioactifs [5].



Pour ce qui est de l'élimination de radioéléments de l'organisme humain, des molécules complexantes, telles que le DTPA pour le Pu, sont également recherchées [8] [9]. Etant donné l'affinité et la sélectivité des parasulfonates calixarènes [6] et [8] pour l'ion

uranyle [10], il a semblé intéressant de tester leur capacité pour la décorporation de ce cation [11] [12], et d'étudier en particulier le métabolisme in vivo du parasulfonate calix[8]arène. Pour ce faire, nous avons synthétisé cette molécule marquée au carbone 14, synthèse qui à notre connaissance n'a pas encore été décrite, afin de suivre son cheminement dans l'organisme.

Les calixarènes sont une classe d'oligomères produits par la condensation de phénols parasubstitués avec du formaldéhyde [13] [14]. Suivant les conditions de réaction, il est possible de synthétiser sélectivement chaque oligomère cyclique individuel avec 4, 6 ou 8 résidus phénoliques [15] [16]. L'hydrophilie et/ou la lipophilie de la macromolécule dépendent ensuite de la nature du substituant en para du phénol (position haute du calixarène). Dans le cas particulier de la décorporation, il est nécessaire d'utiliser une molécule hydrosoluble. Nous avons donc décidé de synthétiser le calix[8]arène, substitué en position haute par un groupement acide sulfonique,  $-SO_3H$ , dont les ponts méthylène sont marqués au carbone 14, la molécule marquée de départ étant le méthanal.

## SYNTHESES ET MONTAGES

### DESCRIPTION

La première difficulté de cette série de synthèses fut la préparation du paraformaldéhyde marqué à partir du méthanal marqué commercial que l'on polymérise selon la méthode décrite par STAUDINGER [17] (étape 1). Il a fallu pour cela mettre au point un montage totalement hermétique évitant le dégagement dans l'air de vapeurs marquées. Le dispositif mis en place est constitué de divers barboteurs dont deux contiennent de la dinitrophényl hydrazine destinée à piéger le formaldéhyde et un contenant une solution de potasse 2 N pour piéger le  $CO_2$  marqué qui pourrait éventuellement se former. De façon à favoriser la polymérisation du méthanal nous avons placé à l'extrémité du montage une pompe permettant d'obtenir un bullage dans les barboteurs de l'ordre de  $40 \text{ cm}^3/\text{h}$ . Le paraformaldéhyde ainsi formé, condensé, suivant la « standard petrolite procedure » décrite par J.H. MUNCH et C.D. GUTSCHE [16] (étape 2), avec du paratertiobutylphénol conduit au paratertiobutyl calix[8]arène. Le montage de cette seconde étape a été réalisé suivant le modèle du précédent à l'exception de la pompe. Nous avons ensuite procédé à la détertiobutylation d'après les conditions recommandées par C.D. GUTSCHE et L. LIN [18] (étape 3) puis à la sulfonation suivant la méthode indiquée par D. LILIENBAUM [11] (étape 4).

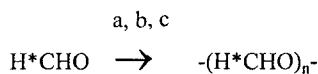
Les étapes intermédiaires conduisant à l'acide parasulfonique calix[8]arène sont un passage obligatoire. La cyclisation semble nécessiter la présence des groupements tertiobutyl en para du phénol [19]. En effet, les phénols substitués par des groupements attracteurs d'électrons ne conduisent pas aux calixarènes car ils ne sont probablement pas assez réactifs vis-à-vis du formaldéhyde [19].

Pour ces deux dernières étapes, ce sont des montages conventionnels qui ont été utilisés en prenant soin cependant de respecter les conditions de sécurité relatives à toute manipulation de produits marqués.

Cette synthèse a été réalisée dans un laboratoire classé en « zone surveillée ». Le port du film poitrine a été rendu obligatoire pour la surveillance radiologique du chimiste, la surveillance atmosphérique étant faite par un Appareil de Prélèvement Atmosphérique, APA, placé à proximité de la sorbonne de travail.

## SCHEMA DE SYNTHESE

Etape 1:

a: 120°C, 20 mn, barbotage d'environ 40 cm<sup>3</sup>/h

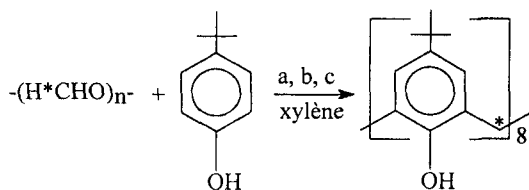
b: balayage 20 mn à l'argon après arrêt du chauffage

c: séchage 12 h à température ambiante et sous 10 mmHg puis, 48 h à 43°C et sous pression atmosphérique

rendement de la synthèse froide : 33 à 38%

rendement de la synthèse chaude : 47%

Etape 2:



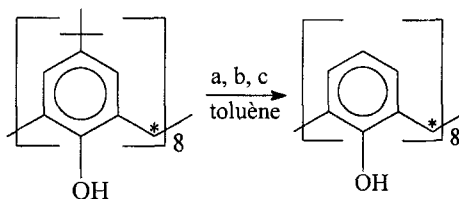
a: NaOH 10 N, 110°C, 1 h puis, 140°C, 4 h

b: traiter par PhMe, Et<sub>2</sub>O, MeCOMe, H<sub>2</sub>Oc: recristallisation dans HCCl<sub>3</sub>

rendement de la synthèse froide : 35 à 40%

rendement de la synthèse chaude : 45%

Etape 3:

a: AlCl<sub>3</sub>, PhOH, argon à 150 ml/mn, 2 h à température ambiante

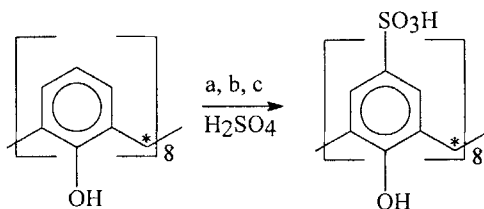
b: stopper par HCl 3 N, filtrer

c: traiter par MeOH, MeCOMe/HCl 2 N (50/50), MeOH, HCCl<sub>3</sub>, MeCOMe, Et<sub>2</sub>O

rendement de la synthèse froide : 80 à 95%

rendement de la synthèse chaude : 90%

Etape 4:



a: 4 h à 80°C

b: filtration 12 h sur fritté n°4 à 10 mmHg

c: mise en suspension dans Et<sub>2</sub>O, filtrer

rendement de la synthèse froide : 43%

rendement de la synthèse chaude : 59%

## PARTIE EXPERIMENTALE

Le méthanal marqué (<sup>14</sup>C) initial provient de chez Amersham. Les spectres RMN-<sup>1</sup>H ont été réalisés sur un spectromètre BRUCKER 250 Mhz. Le comptage des solutions s'est effectué sur un compteur à scintillation liquide type LKB- Rack Beta. Le liquide scintillant utilisé est le Hionic-Fluor de chez Packard.

**paraformaldéhyde:** Disposer la solution aqueuse de formaldéhyde marqué (10-30 mCi/mmol), que l'on dilue 6000 fois par 16ml de formaldéhyde à 37%, soit 6g (200,03 mmol), dans un tricol. Ce dernier est relié par l'intermédiaire d'un raccord coudé à un réfrigérant qui permet à l'eau de la solution aqueuse de formaldéhyde de se recondenser dans un premier flacon. Celui-ci est relié à la série de barboteurs (deux de dinitrophényl hydrazine et un de potasse 2 N), eux mêmes reliés à une pompe permettant un bullage d'environ 40 cm<sup>3</sup>/h. La solution est chauffée pendant 20 mn jusqu'à 120°C. Quand la totalité de l'eau de la solution s'est évaporée, couper le chauffage, balayer 20 mn par un courant d'argon à 400 ml/mn, puis couper le vide. Placer le ballon 12 h sous 10 mmHg dans un dessiccateur. Sécher pendant 48 h à l'étuve à 43°C à pression atmosphérique. On obtient 2,77 g (92 mmol à 9,41.10<sup>7</sup> mBq/mmol) de paraformaldéhyde (46,8%).

**parateritiobutyl calix[8]arène:** On mélange 0,1063 g de paraformaldéhyde marqué à 2,679 g non marqué soit au total 2,79 g (92,8 mmol à 3,58.10<sup>6</sup> mBq/mmol). Après l'avoir broyé, on l'additionne à 8,53 g (56,9 mmol) de parateritiobutylphénol et 166 µl (1,66 mmol) de soude 10 N dans 50,5 ml de xylène. Chauffer 1 h à 110°C sous un courant d'argon de 150 ml/mn puis 4 h à 140°C sous agitation magnétique vigoureuse. Laisser refroidir, filtrer sur papier et laver le précipité par 35 ml des solvants suivants: toluène, éther, acétone, eau. Sécher puis recristalliser dans 160 ml de chloroforme. On obtient 4,16 g (3,21 mmol à 2,65.10<sup>7</sup> mBq/mmol) (45%) d'une poudre blanche. mp>400°C (avec décomposition). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,2 (s, 9H, tBu), δ 3,5 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, J=13,2 Hz), δ 4,4 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, J=13,5 Hz), δ 7,2 (s, 2H, CH aro), δ 9,6 (s, 1H, OH).

**calix[8]arène:** Rajouter à 1,93 g (1,5 mmol à 2,71.10<sup>7</sup> mBq/mmol) de parateritiobutyl calix[8]arène 1,12 g (11,9 mmol) de phénol, 2,24 g (16,7 mmol) de chlorure d'aluminium et 27,9 ml de toluène. Agiter 2 h sous courant d'argon à 150 ml/mn à température ambiante. Stopper la réaction par l'addition de 42 ml d'acide chlorhydrique 3 N, agiter, filtrer. Sécher le résidu au rotavapor, le triturer avec 14 ml de méthanol, filtrer puis laver par 21 ml d'un

mélange acétone/acide chlorhydrique 2 N (50/50), méthanol, chloroforme, acétone, éther. On obtient 1,13 g (1,33 mmol à  $2,72 \cdot 10^7$  mBq/mmol) (89.5%) de produit. mp>300°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ 3,9 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), δ 6,65 (t, 1H, CH aro), δ 6,85 (d, 2H, CH aro), δ 8,8 (s, 1H, OH).

*acide parasulfonique calix[8]arène*: Mélanger à 167 mg (0,2 mmol à  $7,51 \cdot 10^8$  mBq/mmol) de calix[8]arène, 1,67 ml d'acide sulfurique 95-97%. Agiter 4 h à 80°C, filtrer 12h sur fritté n°4 à 10 mmHg. Mettre en suspension dans 5 ml d'acétate d'éthyle et agiter 4 h. Filtrer sur papier et laver par 35 ml d'éther; sécher. On obtient 173,4 mg (0,116 mmol à  $5,83 \cdot 10^8$  mBq/mmol) (59%) d'une poudre brun-rose. Décomposition à 300°C. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), δ 7,5 (s, 2H, CH aro).

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout particulièrement Monsieur Philippe BERARD pour l'utilisation du compteur à scintillation liquide ainsi que pour l'exploitation des résultats.

## REFERENCES

- [1] LEHN J.M. - Pure and Applied Chem. **50** : 871 (1978)
- [2] NAGASAKI T., ARIMURA T., SHINKAI S. - Bull. Chem. Soc. Jpn. **64** : 2575 (1991)
- [3] SHINKAI S., KOREISHI H., UEDA K., ARIMURA T., MANABE O. - J. Am. Chem. Soc. **109** : 6371 (1987)
- [4] NAGASAKI T., SHINKAI S., MATSUDA T. - J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** : 2617 (1990)
- [5] BOUQUIN B. - Les défis du CEA. **27** : 9 (avril 1994)
- [6] HILL C. - Thèse, Université Louis Pasteur de Strasbourg (1994)
- [7] UNGARO R., CASNATI A., UGOZZOLI F., POCHINI A., DOZOL J.F., HILL C., ROUQUETTE H. - Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **33**, 14 : 1506 (1994)
- [8] GUILMETTE R.A., MUGGENBURG B.A. - Int. J. Radiat. Biol. **63**, 3 : 395 (1993)
- [9] STRADLING G.N., BULMAN R.A. - Actinides in man and animals, RD Press : 369 (1979)
- [10] NAGASAKI T., SHINKAI S. - J. Chem. Soc. Perkin Trans. **2** : 1063 (1991)
- [11] LILIENBAUM D. - Thèse, Université de Strasbourg : 246p (1992)
- [12] ARCHIMBAUD M., HENGE-NAPOLI M.H., LILIENBAUM D., DESLOGES M., MONTAGNE C. - Radiation Protection Dosimetry. **53**, 1-4 : 327 (1994)
- [13] GUTSCHE C.D. - Calixarenes, Royal Society of Chemistry, Cambridge, England. (1989)

- [14] **VICENS J., BOHMER V.** - Calixarenes-A versatile class of macrocyclic compounds, Kluwer, Boston, MA. (1991)
- [15] **MORAN J.K., ROUNDHILL M.** - Phosphorus, Sulfur and Silicon. 71: 7 (1992)
- [16] **MUNCH J.H., GUTSCHE C.D.** - Organic syntheses. 68 : 243 (1989)
- [17] **WILLEMART A., CHAUX R.** - Les grandes fonctions de la chimie organique, Edition DUNOD. 422
- [18] **GUTSCHE C.D., LIN L.G.** - Tetrahedron. 42, 6 : 1633-1640 (1986)
- [19] **DHAWAN B., CHEN S.I., GUTSCHE C.D.** - Makromol. Chem. 188 : 921 (1987)