

**UN TETRALACTAME MACROCYCLIQUE DERIVE DE L'ACIDE DIOXA-3,6 OCTANEDIOIQUE,  
NOUVEL IONOPHORE NEUTRE SELECTIF DU CALCIUM**

Nadine LEYGUE, Louis CAZAUX, Claude PICARD et Pierre TISNES

Synthèse et Physicochimie organique, Unité associée au CNRS n° 471  
Université Paul Sabatier - 118, route de Narbonne, 31062 TOULOUSE CEDEX

**ABSTRACT** : A new 24-membered tetralactam with two ethylene dioxy moieties and a mirror symmetry is prepared. Its binding abilities for  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$  ions was determined by an extraction procedure. A good affinity and a high selectivity are observed for  $\text{Ca}^{2+}$ . The stability constant of the tetralactam: $\text{Ca}^{2+}$  1:1 complex is estimated by UV spectrophotometry in THF solution.

Dans la série des polylactames macrocycliques les dilactames sont connus comme ionophores neutres sélectifs des ions alcalinoterreux lorsque leur cycle renferme 4 à 5 atomes d'oxygène (1, 2). Cependant, les quelques tétralactames déjà décrits dans la littérature (3, 4) n'incluent pas de fonction éther intracyclique et complexent peu les cations divalents (5). De plus, un diamide diether tel que l'ETH 1001 forme un complexe de stoechiométrie 2:1 avec l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  et présente une bonne sélectivité pour ce cation (6).

A partir de ces données, on peut penser qu'un tétralactame possédant 4 fonctions éther dans deux enchainements éthylène dioxy formerait de préférence un complexe de stoechiométrie 1:1 avec un cation  $\text{M}^{2+}$  dont le nombre de coordination optimal est égal à 8.

Un composé de ce type s'inscrit dans la recherche de complexants à sélectivité accrue pour le calcium vis-à-vis des autres métaux "biologiques", en particulier les alcalins, le magnésium et le zinc.

La structure choisie dérive de l'acide dioxa-3,6 octanedioïque et de la N,N'-dibenzyl éthylènediamine.

**SYNTHESE DU TETRALACTAME**

Elle relève des réactions de macrocyclisation et de leur orientation vers le produit cyclique désiré.

En série polylactonique cette orientation est obtenue par un effet de matrice covalent de l'atome d'étain dans la réaction d'un alcoxyétain sur un dihalogénure d'acide (7, 8). Pour synthétiser les tétralactames, le groupe de Shanzer (3) a fait appel aux diamines silylées plus stables que leurs homologues stannylées. Toutefois les rendements sont faibles ; l'intérêt de la méthode viendrait de l'obtention sélective soit du monomère dilactame, soit du dimère tétralactame selon la structure.

Nous avons synthétisé le tétralactame 4 par action directe d'un dichlorure d'acide sur la diamine en présence d'une base aminée, ou sur la diamine silylée.

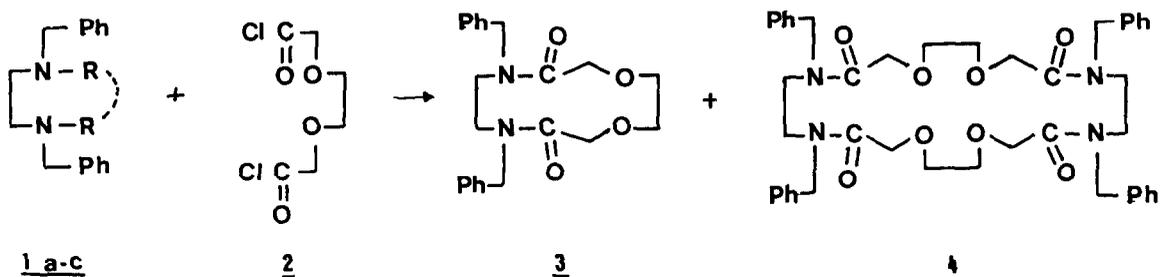


tableau 1

1	R	R
a	H	H
b	SiMe <sub>3</sub>	SiMe <sub>3</sub>
c	- SiMe <sub>2</sub> <sup>-</sup>	

substrat	méthode	solvant	Rendements en produits isolés	
			3	4
<u>1a</u>	A	benzène	73,1	4,1
<u>1a</u>	B	benzène	80,0	10,0
<u>1b</u>	B	xylène	58,0	6,8
<u>1c</u>	B	tétrachloro-1,1,2,2 éthane	11,2	6,2

A : addition de 2 sur 1a dilué à  $10^{-2}M$  ; base = Et<sub>3</sub>N

B : addition simultanée de 1a-c et 2 selon [3] ; base = diamine 1a utilisée en quantité stoechiométrique double

Le meilleur rendement en tétralactame 4 (10%) a été obtenu par condensation directe entre le dichlorure d'acide et un excès de diamine. Dans ce cas, un rendement de 80% est observé pour le dilactame 3 malgré la taille de celui-ci (12 chaînons) et bien que les conditions choisies (tableau 1) évitent la technique des hautes dilutions généralement utilisée pour synthétiser des lactames macrocycliques. L'orientation préférentielle vers le monomère s'explique essentiellement par l'effet des oxygènes des fonctions éther qui diminuent les tensions dues aux interactions transannulaires (9). On peut également noter que l'utilisation de dérivés siliciés cycliques ne conduit pas à une réaction spécifique contrairement à ce qui est observé dans le cas de polylactames analogues mais n'intégrant pas d'enchaînement éthylène dioxy (3).

La séparation des deux lactames a été réalisée par chromatographie sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 96/4).

1 : solide blanc, F = 100° ; R<sub>F</sub> = 0,3 ; IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{C=O}$  = 1645 cm<sup>-1</sup> ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,70-3,85(8H,m), 3,90-4,50(8H,m), 6,90-7,50(10H,m). S.M. : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (m/e 382). Osmométrie (éthanol) tr. 360, calc. 382.

2 : solide blanc, F = 120° ; R<sub>F</sub> = 0,16 ; IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{C=O}$  = 1660 cm<sup>-1</sup> ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,30-3,60(8H,m), 3,90-3,65(8H,m), 4,18-4,38 (8H,m), 4,50-4,63(8H,m), 7,01-7,35(20H,m). S.M. : C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (m/e 764)

## PROPRIETES COMPLEXANTES

De nombreux macrocycles présentent des propriétés complexantes pour l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  (10). Toutefois, dans la catégorie des ionophores neutres les macrocycles sont peu nombreux. On trouve plutôt des diamides ether linéaires dont les deux plus connus sont l'ETH 1001 (6) et l'ETH 129 (11). Ces deux composés synthétisés par le groupe de Simon sont utilisés dans des microélectrodes sélectives de l'ion  $\text{Ca}^{2+}$ . L'intégration de motifs identiques dans un macrocycle devrait permettre d'en accroître la sélectivité, même si cet effet macrocyclique est parfois controversé (11).

La sélectivité de complexation d'une molécule peut être mesurée de différentes manières : facteur de sélectivité potentiométrique, pourcentage d'extraction, constantes de stabilité... ne conduisant pas forcément à un ordre identique de l'affinité de la molécule pour les divers cations.

Nous avons choisi l'extraction de picrates alcalin ( $\text{Na}^+$ ), alcalino-terreux ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) ou de zinc d'une phase aqueuse vers une phase chloroformique (12) par les deux macrocycles, les di et tétralactames, décrits ci-dessus.

Tout d'abord le dilactame 3 n'extrait aucun des cations étudiés, confirmant le résultat de Morf et al (13) pour un macrocycle (ETH 1020) de même taille et de structure très proche. Par contre le tétralactame 4 présente la propriété d'être un très bon complexant pour le calcium. Les pourcentages d'extraction de ce composé et ceux rapportés pour d'autres ionophores neutres sont rassemblés dans le tableau 2.

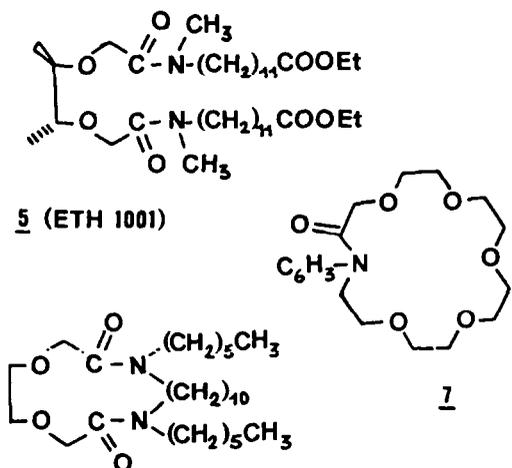


tableau 2 :

	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Na}^+$	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	
<u>4</u>	59	3	0	2	ce travail <sup>a)</sup>
<u>5</u>	38.	-	3	-	selon [6]
<u>6</u>	9,6	-	1,1	-	selon [13]
<u>7</u>	37	20	-	-	selon [14]

a) conditions d'extraction : 25°C, phase aqueuse (0,25ml) : [picrate] = 0,015M, phase chloroformique (0,25 ml) : [ligand] = 0,015M

**6 (ETH 1022)**

La comparaison de ces différents résultats montre qu'un macrocycle à 4 sites de complexation dont deux de type ether (composé 6) est un mauvais complexant ; pour 6 sites dont 5 de type ether (composé 7) le sodium entre en compétition avec le calcium ; pour 8 sites dont 4 de type ether (tétralactame 4) un optimum de sélectivité du calcium vis-à-vis des autres ions alcalin ou alcalino-terreux est atteint. D'autre part, le tétralactame 4 présente une capacité d'extraction de l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  et une sélectivité  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  tout à fait remarquables, supérieures à celles du composé acyclique 5 (8 sites de complexation identiques dans les deux cas, si l'on considère des stoechiométries ligand:métal de 1:1 et 2:1 respectivement).

La stoechiométrie du complexe tétralactame-Ca<sup>2+</sup> (picrate) et sa constante de stabilité ont été déterminées par spectrophotométrie ultraviolette pour une solution dans le tétrahydrofur avec un rapport molaire [tétralactame 4]/[Ca<sup>2+</sup>] variant de 0 à 200. Il en résulte que le complexe 1:1 est le plus stable ( $K_s \approx 40\ 000\ M^{-1}$ ).

On peut conclure de cette étude qu'un tétralactame à 24 chaînons et 8 sites de coordination possibles dont deux enchainements éthylène dioxy opposés présente une flexibilité convenable pour organiser sa structure en un édifice cohérent octacoordiné autour de Ca<sup>2+</sup>, de préférence à des édifices hexacoordinés autour de Mg<sup>2+</sup> ou Na<sup>+</sup> par exemple.

#### REFERENCES

- (1) J. Petranek et O. Ryba, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4249 (1977) ; J. Petranek et O. Ryba, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **45**, 1567 (1980) ; J. Petranek et O. Ryba, *Anal. Chim. Acta*, **128**, 129 (1981) ; J. Petranek et O. Ryba, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **48**, 1944 (1983) ; Z. Samec, D. Homolka et V. Marecek, *J. Electroanal. Chem.*, **135**, 265 (1982)
- (2) K. Kimura, K. Kumani, S. Kitazawa et T. Shono, *Anal. Chem.*, **56**, 2369 (1984)
- (3) E. Schwart, H.E. Gottlieb, F. Frolow et A. Shanzer, *J. Org. Chem.*, **50**, 5469 (1985)
- (4) Y. Nagao, K. Seno, T. Miyasaka et E. Fujita, *Chem. Lett.*, 159 (1980)
- (5) Résultats non publiés
- (6) N.N.L. Kirsch, R.J.J. Funck et W. Simon, *Helv. chim. Acta*, **61**, 2019 (1978)
- (7) A. Shanzer, N. Mayer-Shochet, F. Frolow et D. Rabinovich, *J. Org. Chem.*, **46**, 4662 (1981)
- (8) C. Picard, L. Cazaux et P. Tisnès, *Tetrahedron*, **42**, 3503 (1986)
- (9) G. Illuminati, L. Mandolini et B. Masci, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 4142 (1981)
- (10) Host-Guest complex chemistry III, Ed. F. Vögtle, E. Weber, Springer Verlag, Berlin 1984 ; R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, S.A. Nielsen, J.D. Lamb et J.J. Christensen, *Chem. Rev.*, **85**, 271 (1985)
- (11) U. Schefer, D. Ammann, E. Pretsch, U. Oesch et W. Simon, *Anal. Chem.*, **58**, 2282 (1986)
- (12) S.S. Moore, T.L. Tarnowski, N. Newcomb, D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 6398 (1977)
- (13) W.E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch et W. Simon, "Progress in macrocyclic chemistry", J. Wiley, New York, vol. 1 (1979)
- (14) Y. Nakatsuji, H. Kobayashi, M. Okahara et K. Matsushima, *Chem. Lett.*, 1571 (1982)

(Received in France 29 April 1987)