

SYNTHESE DE COORDINATS MACROCYCLIQUES POLYAZOTES COMPORTANT UNE FONCTION AMINE SECONDAIRE DISCRIMINEE

J. F. PILICHOWSKI

Unité INSERM U 71, B.P. 184, 63005 Clermont-Ferrand, France

J. M. LEHN et J. P. SAUVAGE

Laboratoire de Chimie Organique, ERA 265 du CNRS, Institut Le Bel, 4, rue Blaise Pascal,
67000 Strasbourg, France

J. C. GRAMAIN

Université Clermont II, ERA 392 du CNRS, B.P. 185, 63006 Clermont-Ferrand Cedex, France

(Received in France 30 July 1984)

Résumé—On décrit le schéma de synthèse de deux polyazamacrocycles comportant un atome d'azote discriminé par rapport aux autres : la (tri-*N*-méthyl)-tétraaza-1,4,7,10-cyclododécane et la (tétra-*N*-méthyl)-pentaaza-1,4,7,10,13-cyclopentadécane ont ainsi été préparées. Le seul atome d'azote secondaire présent dans ces molécules est susceptible de réagir dans des réactions d'alkylation et d'acylation, et de conduire à de nouveaux ligands polyazotés macrocycliques porteurs de fonctionnalités latérales. Plusieurs complexes métalliques entre les ligands et des métaux de transition (Cu, Co, Ni, Rh) sont également décrits.

Abstract—A synthetic scheme is elaborated to prepare two polyaza-macrocycles in which one nitrogen atom is distinct from the others. Thus, (tri-*N*-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane and (tetra-*N*-methyl)-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadecane were synthesised. Through acylation and alkylation reactions, the remaining secondary nitrogen site allows further modifications of the ligand structures and leads to new cyclic polyamines bearing lateral functionalities. Several complexes between the ligands and transition metals (Cu, Co, Ni, Rh) are also described.

La chimie des complexes de métaux de transition comportant des ligands macrocycliques a pris une extension remarquable depuis la synthèse fortuite d'un coordinat macrocyclique tétraazoté en 1960.^{1,2} De telles molécules autorisent un bon contrôle de la sphère de coordination du métal; de plus, les complexes à ligands macrocycliques présentent une stabilité thermodynamique, une inertie cinétique vis-à-vis de la décomplexation et une sélectivité plus élevées que leurs analogues construits sur des coordinats à chaînes ouvertes.

La famille des macrocycles polyaminés (saturés) a été abondamment étudiée en chimie de coordination, et un certain nombre de revues sur leur utilisation ont été publiées.³ En particulier, le cuivre(II) forme avec le ligand "cyclam" ou ses analogues des complexes très stables et sélectifs; l'effet macrocyclique contribue fortement à ces propriétés particulières.⁴ La très grande majorité des composés utilisés est constituée de molécules polyazotées dont chacun des atomes d'azote est équivalent aux autres. Les approches synthétiques de telles molécules ont récemment été discutées.⁵ Par contre, il n'y a que très peu de composés pour lesquels un ou plusieurs atomes d'azote ont été discriminés par rapport aux autres atomes du cycle: la rareté de ces données, dans la littérature, semble directement liée au problème synthétique que pose une telle discrimination, en dépit du grand intérêt qu'elle présente. Par exemple, la monofonctionnalisation de telles molécules

rend possible leur greffage à d'autres groupements par l'intermédiaire d'un atome d'azote particulier.

L'introduction d'une fonction latérale modifiable dans un coordinat macrocyclique peut permettre :

- d'augmenter sa lipophilie et celle de ses complexes, si le groupement latéral est une chaîne hydrocarbonée ou un groupe aryle;
- d'améliorer la solubilité dans l'eau des ligands ou des complexes en greffant une fonction hydrosolubilisante (sulfonate, carboxylate, trialkyl ammonium, etc.);
- de préparer des substances utilisables en catalyse par transfert de phase;
- d'adjoindre des groupements susceptibles d'interagir avec le centre métallique du complexe macrocyclique;
- d'immobiliser le ligand par ancrage sur un polymère ou sur un support minéral;
- d'introduire une sonde traçante (colorée, photo ou radioactive, etc.);
- de greffer des substrats d'intérêt biologique, et d'obtenir des molécules associées à une sonde telle que, par exemple, un traceur métallique radioactif (⁶⁷Cu), dans un but diagnostic (visualisation externe d'organes ou de groupes de cellules) ou thérapeutique (endocurithérapie);
- de transporter des métaux dans les milieux vivants et de favoriser leur décorporation, par greffage latéral des molécules appropriées sur les macrocycles polyazotés.

† Adresse actuelle: Laboratoire de Chimie Organo-Minérale, Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France.

Les approches synthétiques

La fonctionnalisation des aza-macrocycles peut être envisagée soit sur un atome d'azote, soit par

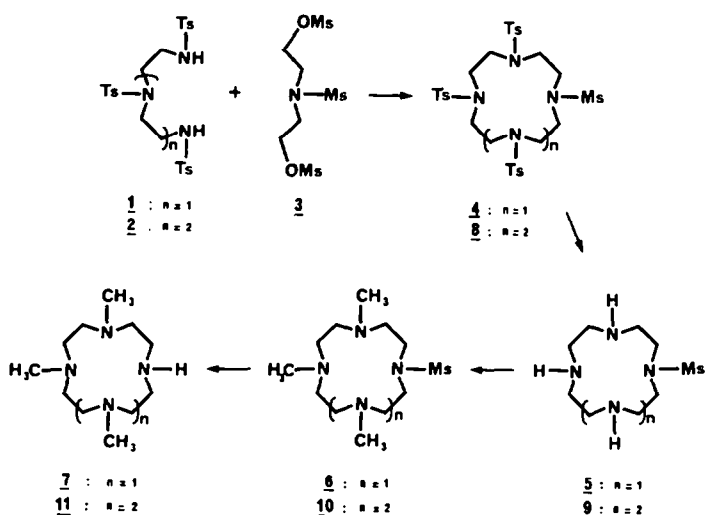


Fig. 1.

l'intermédiaire d'un atome de carbone du squelette. L'utilisation d'un atome de carbone comme point d'attache du groupement latéral a déjà été proposée;⁶ la difficulté synthétique se trouve alors déplacée au niveau des précurseurs linéaires qui doivent contenir la fonctionnalité, éventuellement protégée.

La fonctionnalisation par l'intermédiaire des atomes d'azote a été réalisée par quelques laboratoires. Ainsi, la mise en oeuvre de tosylamides dans la réaction de fermeture de polyazamacrocycles^{7,8} a conduit à utiliser des combinaisons carboxamide/tosylamide transformables, par réduction, en amine secondaire/tosylamide pour la construction de systèmes macropolycycliques polyazotés; c'est le cas, en particulier, lors de la synthèse de polyazamacrobicycles,⁹ de macrotricycles sphériques¹⁰ et de macrobicycles à deux sous-unités (bis-tren);¹¹ la coupure du groupe *N*-tosyle libère des fonctions amines secondaires au moment souhaité. C'est aussi le cas pour des composés polyazamacrocycliques dont deux atomes d'azote sont porteurs d'une chaîne alkyle, les autres fonctions azotées étant protégées sous forme d'amide pendant l'alkylation, puis réduites en amine.⁶ Une autre approche¹² a consisté à utiliser une benzylamine tertiaire durant une cyclisation par l'intermédiaire de tosylamidures. La déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse, l'alkylation de la fonction amine secondaire obtenue puis la détosylation des autres fonctions azotées permettant d'obtenir un composé polyazamacrocyclique comportant une fonction amine tertiaire, les autres atomes d'azote étant engagés dans des fonctions amine secondaire. Une troisième voie d'accès¹³ proche de la seconde, a consisté à utiliser comme groupe protecteur une benzamide qui peut être sélectivement coupée par un alcoolate sans toucher aux groupements tosylamides présents dans la molécule.

Dans le cadre d'une étude de diverses applications des coordinats azamacrocycliques, nous nous sommes intéressés à la synthèse de macrocycles polyazotés comportant une fonction amine secondaire unique, susceptible d'être ultérieurement modifiée, les autres atomes d'azote étant engagés dans des fonctions amine tertiaire. Le choix des groupes masquants et les

méthodes permettant de régénérer les fonctions protégées sont déterminants; les groupements tosylamide et mésyle-amide se sont avérés particulièrement bien adaptés à nos objectifs. Le schéma synthétique utilisé est représenté Fig. 1.

Parmi les nombreux groupements protecteurs d'amines décrits dans la littérature,¹⁴ très peu possèdent les propriétés requises: les fonctions doivent être utilisables durant l'étape de cyclisation et, si celle-ci est basée sur le couplage entre un amidure tosylé et un carbone électrophile porteur d'un groupe partant (ester de tosylate, par exemple), le groupement protecteur à enlever au stade ultime doit résister aux conditions souvent brutales de déprotection du groupe *N*-Ts.^{8,15} La fonction *N*-Ms semble répondre aux conditions posées: elle résiste, en effet, à la réaction de *N*-détosylation et peut être transformée en fonction *N*-H en fin de synthèse, par réduction par l'hydrure de sodium et de bis[méthoxy-2 éthoxy] aluminium (RedA1®).

Les composés à chaîne ouverte 1, 2 et 3 ont été obtenus par action du chlorure de tosylé^{16,17} ou du chlorure de mésyle¹⁸ sur les polyamines correspondantes selon les méthodes de la littérature. Il est aisé de préparer des quantités importantes (de l'ordre de la centaine de grammes) de ces précurseurs linéaires. Les réactions de cyclisation permettant de préparer le cycle à 12 atomes ou le composé à 15 atomes ont été effectuées par la méthode classique.^{7,8,17} Le disel de sodium de la tosylamide 1 ou 2 est condensé avec le composé trimésylé 3 dans le diméthyl-formamide (DMF), sans qu'il soit nécessaire d'opérer en haute dilution. Les rendements obtenus en composés macrocycliques (80% pour 4 et 85% pour 8) sont remarquablement élevés, compte tenu de la simplicité expérimentale du procédé.

L'étape de coupure sélective des groupes tosylamides a été réalisée par chauffage dans l'acide sulfurique (100° pendant 24 hr). Les composés 5 et 9 sont ainsi obtenus à partir des macrocycles 4 et 8 avec des rendements de 93 et 80% respectivement. Le groupement *N*-Ms n'est pas touché durant la coupure des *N*-Ts; les très bons rendements en produits isolés démontrent la grande sélectivité de cette réaction vis-à-

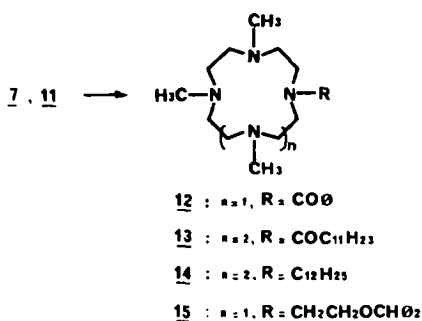


Fig. 2.

vis de la démésylation. Le traitement des amines secondaires selon le procédé de Eschweiler-Clarke¹⁹ conduit aux produits méthylés avec un rendement acceptable: les composés triméthylé 6 et tétraméthylé 10 sont obtenus à partir des macrocycles 5 et 9 avec des rendements de 60 et 84% respectivement. La liaison N—Ms est coupée par action du RedAl[®], selon un procédé décrit dans la littérature.²⁰ Les produits terminaux 7 et 11 sont ainsi formés à partir des composés 6 et 10, les rendements de réaction de coupure de mésyle étant de 50 et 65% respectivement.† Ils comportent un seul groupe amine secondaire fonctionnalisable dans leur squelette.

A titre d'exemple, nous avons greffé quelques groupements sur les composés macrocycliques obtenus (Fig. 2). L'action du chlorure de benzoyle sur 7 conduit au composé mono *N*-benzoylé 12 avec un rendement de 67%. Le chlorure de l'acide dodécanoïque réagit avec le composé 11 pour fournir 13 dont la réduction par le diborane conduit au dérivé 14 avec un rendement de 70%, calculé sur les deux étapes. Le composé 15 peut être obtenu par condensation de 7 sur le benzhydryl β -bromoéthyl éther. Quelques complexes de métaux de transition avec les ligands macrocycliques ont été préparés; en effet, les propriétés complexes des composés peuvent être mises à profit pour permettre soit une meilleure caractérisation des molécules soit une purification aisée par recristallisation d'un complexe suivie d'une démétallation. Les complexes du cuivre(II) des ligands 7, 11, 14 et 15 ont ainsi pu être préparés; les complexes entre le composé 11 et le cobalt(II), le nickel(II) ou le rhodium(III) ont également été obtenus. Les propriétés spectroscopiques, les analyses centésimales et les solubilités des composés macrocycliques et de leurs complexes sont en accord avec leurs structures.

En conclusion, la généralité de la méthode synthétique de double protection des fonctions amines suivie d'une coupure sélective d'un groupement masquant est démontrée par son application à la synthèse de deux composés représentatifs. Ces molécules macrocycliques contiennent une seule fonction amine secondaire susceptible d'être fonctionnalisée par une large gamme de réactifs. A titre d'exemple, un ligand macrocyclique comportant une longue chaîne alkyle greffée sur un des atomes d'azote a

été synthétisé, un autre a été modifié grâce à la fixation d'un groupement latéral, volumineux et lipophile. Quelques complexes polyazotés ont été préparés et caractérisés. Les applications pharmacologiques chez l'animal (introduction de traceurs radioactifs, détoxication, maladie de Wilson, etc.) sont en cours d'étude.²¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

L'évolution des réactions et la pureté des produits ont été déterminés en chromatographie couche mince (CCM) de Silice (Kieselgel 60 F Merck) ou d'Alumine (Alumine oxyde neutral type GF 254 Merck). Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés sur un appareil du type "tube capillaire" Mettler FP1, ou sur banc Kofler. Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257. Pour les spectres RMN ¹H un spectrophotomètre Jeol PMX 60 ou Varian A 60 à 60 MHz ont été utilisés. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS = 0) pris comme référence interne, la nature des massifs étant indiquée à l'aide des abréviations courantes (s = singulet, se = singulet élargi, d = doublet, m = multiplet). Spectres de masse et analyses élémentaires ont été effectués au Service Central du CNRS à Lyon. Les analyses ont été obtenues pour les composés eux-mêmes ou pour un ou plusieurs dérivés (sels, complexes) et sont en accord avec les structures proposées.

(*N,N',N''*-Tritosyl)-bis(amino-2 éthyl)-amine (1)

La bis(amino-2 éthyl)-amine (21.7 g : 0.19 mole) est dissoute dans une solution aqueuse de soude 3.75 N (160 ml). On amène la température intérieure à 0° et maintient une agitation violente en ajoutant le chlorure de tosylo (114 g : 0.6 mole). Après la fin de l'addition, on laisse sous agitation pendant 16 hr. On amène l'ensemble de la suspension obtenue à pH 1 avec HCl 6 N, filtre, lave à l'eau jusqu'à neutralité, puis avec de l'éthanol (2 × 800 ml). Deux cristallisations (HOAc) permettent d'obtenir le produit 1 (62 g : 55%), purifié. F : 173–174° (Litt.¹⁶ 173°). CCM (Silice): *R_f* = 0.25 (AcOEt-hexane 1 : 1). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 2.37 [s, 9H, CH₃]; 2.92 [s, 8H, CH₂]; 3.23 [s, 2H, NH]; 7.1–7.7 [m, 12H, aromatiques]. (Anal. Calc. pour C₂₅H₃₁N₃O₆S₃: C, 53.1; H, 5.5; N, 7.4%. Trouvé: C, 53.15; H, 5.5; N, 7.4%.)

N,N',N'',N''' - Tétratosyl - bis(amino - 2 éthyl) - éthylène diamine (2)

Le Trien (Triéthylénététramine : Fluka) fraîchement distillé (58.4 g : 0.4 mole) est dissous dans une solution aqueuse de soude (64 g dans 640 ml). On refroidit le mélange (0°) puis l'ajoute lentement (30 mn) à une suspension de chlorure de tosylo (304 g : 1.6 mole) dans un mélange d'Et₂O (320 ml) et d'H₂O (320 ml), fortement agité et refroidi au bain de glace. Après addition, l'agitation est maintenue pendant 45 mn à 0° puis 3 hr à température ambiante. Le mélange est acidifié (pH ≈ 1) avec HCl 4 M. On filtre, lave abondamment à l'éther (1 l), à l'eau, puis à l'éthanol (2 × 250 ml). Le solide est placé en suspension (agitation violente) dans l'éthanol bouillant (≈ 2 l), puis filtré et séché au dessiccateur. On obtient un solide blanc (≈ 60%), qui peut être recristallisé dans l'acide acétique. F : 215–219°; CCM (Silice): *R_f* = 0.25 (AcOEt-hexane: 1 : 1). (CF₃COOH) RMN ¹H: 2.43 [s, 12H, CH₃]; 3.0–3.60 [m, 12H, CH₂]; 7.22/7.55/7.62 [d, d, d (3 × 8 Hz) 12H, aromatiques].

[(*N,O,O'*-Trimésyl)-bis(hydroxy-2 éthyl)] amine (3)

La diéthanolamine (9 g : 85.7 mmole) est dissoute dans la pyridine fraîchement distillée (80 ml), la solution maintenue sous agitation magnétique. On ajoute le chlorure de méthanesulfonyle (32 g : 0.28 mole) en maintenant la température intérieure au-dessous de 0°. On laisse reposer une nuit à 5° sous Ar. On verse le mélange sur 800 ml de glace pilée, acidifie doucement par addition d'HCl concentré (pH résultant ≈ 1), et filtre le précipité obtenu. On recristallise MeOH-Me₂CO 50 : 50, et recueille le trimésylate (20.2 g : 73%) sous forme de

† Un des sous-produits obtenu est le composé démésylé et perméthylé. Cette réaction minoritaire a déjà été observée.²² Une technique de séparation et de purification efficace consiste à utiliser les complexes avec le cuivre(II), cf. partie expérimentale et litt.^{21a,c}

cristaux très légèrement jaunâtres. F: 115° (Litt.¹⁸ 114–115°). CCM (Silice): $R_f = 0.55$ (MeOH–CHCl₃ 5:95). RMN ¹H [(CD₃)₂CO]: 3.0 [s, 3H, NSO₂CH₃]; 3.10 [s, 5H, OSO₂CH₃]; 3.65 [t (5 Hz), 4H, NCH₂]; 4.28 [t (5 Hz), 4H, OCH₂]. (Anal. Calc. pour C₇H₁₁NS₃O₈: C, 24.8; H, 5.05; N, 4.1%. Trouvé: C, 24.6; H, 5.0; N, 4.0%.)

(*N*-Mésyl-*N'*,*N''*,*N'''*-tritosyl)-tétraza-1,4,7,10-cyclododécane (4)

Un ballon pentacol de 2 l, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'une arrivée d'N₂ sec est soigneusement déshydraté. On place le trisulfonamide 1 (62 g: 0.11 mole) en suspension dans du méthanol anhydre (ca. 1 l) et rajoute le méthylate de sodium (11.9 g: 0.22 mole) sous forme solide. Après solubilisation, on distille le solvant (sous N₂), puis dissout le sel obtenu dans du DMF sec (1.6 l). On ajoute rapidement le trimésylate 3 (37.3 g: 0.11 mole) sous forme solide et porte successivement la température intérieure à 110° pendant 3 hr, à 130° pendant 15 mn, enfin à 25° pendant 14 hr. On verse la solution dans l'eau (2 l), filtre le produit obtenu, le lave à l'eau, puis à l'éthanol (2 × 300 ml). Le solide pâteux est repris par du chloroforme (300 ml), la solution filtrée sur silice déposée sur verre fritté (conditionnée préalablement avec CHCl₃). On élue l'ensemble du produit avec 300 ml de CHCl₃ supplémentaires. Après évaporation du solvant, on obtient une glu jaunâtre (79 g) que l'on dissout dans le CHCl₃ (150 ml) et verse dans un litre de MeOH. On filtre les cristaux purifiés (63 g: 80%). Une chromatographie des eaux-mères de cristallisation permet de récupérer la totalité du produit cyclisé (> 90%). F: 186–190°. CCM (Silice): $R_f = 0.5$ (EtOH–CHCl₃ 2:98). RMN ¹H (CDCl₃): 2.40 [s, 9H, ϕ CH₃]; 2.82 [s, 3H, SO₂CH₃]; 3.05–3.90 [m, 16H, CH₂]; 7.18/7.23/7.60 [d, d, d (3 × 8 Hz), 12H, aromatiques]. (Anal. Calc. pour C₃₀H₄₀N₄S₄O₈: C, 50.5; H, 5.7; N, 7.9%. Trouvé: C, 50.4; H, 5.6; N, 7.7%.)

N-Mésyl-tétraaza-1,4,7,10-cyclododécane (5)

Une suspension de l'amine tosylée 4 (43.6 g: 61 mmole) dans l'acide sulfurique pur (140 ml) est placée sous atmosphère inerte. La température intérieure est portée à 100–105° pendant 16 hr puis à 115° pendant 4 hr. On refroidit (0°) puis verse lentement 700 ml d'éther sec. On filtre sous atmosphère inerte (argon anhydre). Le produit solide grisâtre ainsi obtenu est dissous dans la soude 8 N (170 ml). On agite pendant 2 hr environ et laisse reposer la nuit. On filtre et extrait au CHCl₃ (6 × 100 ml). On obtient un produit visqueux (13 g) qui se solidifie lentement. Une seconde extraction, après saturation de la phase aqueuse par de la potasse permet d'extraire 1.2 g supplémentaires de cyclen *N*-monomésylé 5 (93%). CCM (Alumine): Trainée homogène (MeOH–CHCl₃ 5:95) dont le R_f (= 0.5) dépend de la quantité de produit déposé. RMN ¹H (CDCl₃): 3.1–2.3 et 2.80 [m, HNCH₂ et s, SO₂CH₃, l'ensemble intégrant pour 18H]; 3.35 [t (5 Hz), 4H, CH₂NMs].

(Mésyl - 1 - tétratosyl - 4,7,10,13) - pentaaza - 1,4,7,10,13 - cyclopentadécane (8)

On prépare une solution d'EtONa à partir de sodium (11.75 g) et d'éthanol (700 ml). Cette solution est ajoutée à une suspension agitée du tosylamide 2 (190.5 g: 0.25 mole) dans l'éthanol anhydre (200 ml). On continue l'agitation pendant 10 mn supplémentaires. Le mélange, laissé au repos pendant 12 hr, conduit à une masse cristallisée. On évapore l'éthanol et sèche le solide blanc obtenu (0.2 mm Hg, 80°, 2 hr). On reprend l'ensemble dans du DMF anhydre (2.5 l) puis chauffe à 100° sous Ar sec. En maintenant une agitation violente, on ajoute rapidement le trimésylate 3 (84.75 g: 0.25 mole) en solution dans du DMF anhydre (1.25 l). Agitation et chauffage sont maintenus pendant 2.5 hr. On laisse reposer une nuit à température ambiante puis évapore le solvant. Le résidu gluant, brunâtre, est repris par du méthanol chaud (800 ml). Après trituration, on laisse reposer 36 hr à température ordinaire. On filtre le solide blanc-crème obtenu, lave abondamment à l'eau, au méthanol puis à l'éther. Après séchage (0.2 mm Hg, 80°, 5 hr) on obtient le macrocycle 8 (200

g: 88%) dont la pureté est suffisante pour la suite de la synthèse (on peut recristalliser dans un mélange chloroforme–toluène). CCM (Silice): $R_f = 0.55$ (EtOH–CHCl₃ 3:97). RMN ¹H (CDCl₃): 2.37 [s, 12H, ArCH₃]; 2.87 [s, 3H, SO₂CH₃]; 3.22 [se, 20H, CH₂]; 7.18/7.52 [d, d (2 × 8 Hz), 16H, aromatiques].

(*N* - Mésyl - *N'*,*N''*,*N'''* - triméthyl) - tétraaza - 1,4,7,10 - cyclododécane (6)

L'amine secondaire (2.28 g: 9.12 mmole) est placée dans un mélange d'acide formique (2.3 g) et de formaldéhyde à 37% dans l'eau (3.65 g). On porte la température extérieure à 110° pendant 10 hr. On refroidit, ajoute HCl 6 N (6 ml) et laisse à 50° (ext.) pendant 6 hr. Après extraction à l'éther (3 × 30 ml) on neutralise la phase aqueuse par de la potasse solide (pH résultant > 14) et laisse sous agitation pendant 2 hr. On extrait au chloroforme et recueille une huile brute, jaunâtre (2.5 g).

Purification. On peut utiliser l'une ou l'autre des méthodes suivantes:

(1) Chromatographie: Sur alumine, type II, III, Eluant: hexane–CH₂Cl₂ (95:5). Les premières fractions ne contiennent que l'amine triméthylée 6 (47%).

(2) Par l'intermédiaire du complexe avec le cuivre: (a) Préparation du complexe [Cu = 6] Cl₂, on mélange une solution de l'amine (292 mg: 1 mmole) et de CuCl₂ · 2H₂O (170.5 mg: 1 mmole) dissous séparément dans 10 ml de MeOH. La solution bleue obtenue est portée à reflux pendant 1 hr. On évapore à sec et reprend le solide obtenu par l'acétone. On filtre la suspension résultante et lave à l'acétone (2 × 10 ml). On recristallise dans un mélange acétone–EtOH (66%). F: 160–162°. (Anal. Calc. pour C₁₂H₂₈Cl₂CuN₄O₂S₂H₂O: C, 31.1; H, 7.0; N, 12.1. Trouvé: C, 30.9; H, 6.8; N, 12.0%.)

(b) Décomplexation: [Cu = 6] Cl₂ (350 mg: 0.82 mmole), est dissous dans 15 ml d'eau. A la solution bleue obtenue, on ajoute un excès de KCN (250 mg: 3.84 mmole) sous forme de poudre. La décoloration est presque instantanée. On rajoute KOH en pastilles jusqu'à pH ≈ 12 et extrait au chloroforme (4 × 10 ml). On recueille l'amine triméthylée 6 (230 mg) qui cristallise lentement (ρ : amine brute → amine purifiée ≈ 55%). F: 64–65°. CCM (Alumine): $R_f = 0.85$ (isopropylamine–EtOH 5:95). RMN ¹H (CDCl₃): 2.17 (s), 2.25 (s), 2.48 (s), 2.73 (t: 5 Hz), l'ensemble intégrant pour 21H; 2.85 [s, 3H, SO₂CH₃]; 3.35 [t (5 Hz), 4H, SO₂NCH₂]. Masse (I.C.): $[m/e + 1]^+ = 293$ (100%). (Anal. Calc. pour C₁₂H₂₈N₄SO₂: C, 49.3; H, 9.65; N, 19.2%. Trouvé: C, 49.2; H, 9.7; N, 19.1%.)

N-Mésyl-pentaaza-1,4,7,10,13-cyclopentadécane (9)

Le composé 8 (7.12 g: 7.8 mmole) est placé en suspension dans l'acide sulfurique (18 ml). Le mélange, sous argon, est agité et chauffé à 100° pendant 24 hr. Après refroidissement au bain de glace, on ajoute lentement, en agitant, 100 ml d'éther anhydre. L'ensemble est placé au congélateur (–18°) pendant 45 mn. Après filtration sous atmosphère d'argon sec, on obtient un solide grisâtre que l'on lave à l'éther (3 × 20 ml). Le produit est dissout dans une quantité minimale d'eau (≈ 10 ml), la solution résultante passée sur une colonne de résine (200 g) échangeuse d'anion (DOWEX-1) sous forme basique (anion OH[–]). Après évaporation, on obtient l'amine libre sous forme d'un solide blanchâtre, que l'on recristallise dans un mélange toluène–heptane. Après séchage (0.2 mm, 15 hr, température ambiante), on obtient le produit 9 (1.8 g, 79%). F: 128–130°. CCM (Alumine): Trainée (MeOH–CHCl₃ 5:95) dont le R_f (≈ 0.5) dépend de la quantité de produit déposé. RMN ¹H (CDCl₃): 1.90 [se, 4H, NH]; 2.75 [m, 16H, CH₂NH]; 2.91 [s, 3H, SO₂CH₃]; 3.5 [t (7 Hz), 3H, CH₂NMs]. RMN ¹³C (CDCl₃): 44.5; 55.4; 55.6; 56.1; 56.7; 59.0. Masse (I.E.): $m/e^+ = 293$. (Anal. Calc. pour C₁₁H₂₂N₅SO₂: C, 45.0; H, 9.3; N, 23.9%. Trouvé: C, 44.9; H, 9.3; N, 23.4%.)

(Mésyl - 1 tétraméthyl - 4,7,10,13) - pentaaza - 1,4,7,10,13 - cyclopentadécane (10)

L'amine secondaire 9 (1.23 g: 4.2 mmole) est placée dans un mélange d'acide formique (4 ml) et de formaldéhyde à 37% dans l'eau (3.65 g). On porte la température extérieure à 110° pendant 16 hr. On refroidit, ajoute HCl 6 N (5 ml) puis laisse à

50° (ext.) pendant 6 hr. Après extraction à l'éther, on neutralise (0°) la phase aqueuse par de la soude. On extrait au CH_2Cl_2 , filtre sur coton, évapore le solvant. On recueille 1.3 g d'une huile jaune pâle que l'on utilise immédiatement. CCM (Alumine): $R_f \approx 0.4$ (MeOH- CHCl_3 5:95), trainée homogène. RMN ^1H (CDCl_3): 2.25 [s, 6H, NCH_3]; 2.30 [s, 6H, NCH_3]; 2.53–2.9 [m, 16H, CH_2NCH_2]; 2.92 [s, 3H, SO_2CH_3]; 3.40 [t (5 Hz), 3H, CH_2NMS].

(N,N',N''-Triméthyl)-tétraza-1,4,7,10-cyclododécane (7)

On place l'amine mésylée 6 (12.48 g: 8.5 mmole) dans le toluène (17 ml), puis rajoute doucement le $\text{RedAl}^\oplus$ (15.9 ml d'une solution à 70% dans le toluène: 55.7 mmole). On porte la température à 100° (ext.) pendant 25 hr (atmosphère d'argon). A 0°, on verse doucement 5 ml d' H_2O . Après réaction (violente) on ajoute de la potasse (12 pastilles) et verse dans 200 ml de benzène. On filtre (sous la hotte) sur 25 g de célite (fritté no. 2), lave avec 125 ml de benzène chaud (ca. 50°). On évapore et recueille une huile fumante que l'on dissout dans HCl N (25 ml). On extrait à l'éther (2 $\times$ 200 ml) puis au CHCl_3 (1 $\times$ 20 ml) et neutralise en ajoutant de la potasse (15 g). On extrait à nouveau au CHCl_3 (3 $\times$ 20 ml) et recueille 1.8 g d'une huile légèrement jaunâtre. A ce stade, le degré de pureté est le plus souvent suffisant pour la suite des synthèses.

Purification par l'intermédiaire des complexes avec le cuivre.

(a) Préparations: On utilise le procédé décrit précédemment pour 6 en mettant en présence des quantités équimoléculaires d'amine et de sel de cuivre.

(1) [$\text{Cu} = 7$] Cl_2 , recristallisé dans un mélange EtOH-Acétone: rend, 75%. F: 255–258°. CCM (Alumine): Eluant EtOH-Trainée bleue homogène dont le $0.2 < R_f < 0.6$ dépend de la quantité de produit déposé. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 34.3; H, 7.85; N, 14.6%. Trouvé: C, 34.5; H, 8.0; N, 14.7%.)

(2) [$\text{Cu} = 7$] $(\text{NO}_3)_2$: Plus difficile à purifier par recristallisation, ce complexe peut être chromatographié sur alumine (activité I, type 150, Merck) en éluant avec un mélange EtOH- CHCl_3 (pourcentage croissant de EtOH, de 0 à 50%). Les fractions bleu-intenses contiennent le seul produit attendu: rend.: 50%. F: >280°. CCM (Alumine): Eluant EtOH. Trainée bleue homogène dont le $0.2 = R_f < 0.6$ dépend de la quantité de produit déposé. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{CuN}_6\text{O}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 30.2; H, 6.9; N, 19.2%. Trouvé: C, 30.45; H, 7.10; N, 19.0%.)

(b) Décomplexations: L'un ou l'autre des complexes purifiés (0.15 mmole) est dissous dans l'eau (5 ml). On ajoute par portions un excès de KCN (155 mg: 2.30 mmole) et porte la température à 70° (ext.) pendant 30 mn. On laisse reposer la nuit pour obtenir une décoloration complète de la solution. On ajoute KOH en pastilles (pH résultant ≈ 12), extrait au CHCl_3 (3 $\times$ 10 ml) et obtient l'amine libre purifiée 7, sous forme d'huile incolore (20 mg: 30%). CCM (Alumine): $R_f \approx 0.3$, trainée homogène (EtOH- CHCl_3 5:95). RMN ^1H (CDCl_3): 2.27 [s]; 2.37 [s]; 2.05–2.95 [m], l'ensemble intégrant pour 25H; 4–4.5 [m, 1H, NH]. RMN ^{13}C (CDCl_3): 4.32; 44.8; 45.9; 53.7; 55.1; 55.3.

(4,7,10,13 - Tétraméthyl) - pentaaza - 1,4,7,10,13 - cyclopentadécane (11)

Sous la hotte, l'amine mésylée 10 (450 mg: 1.29 mmole) est placée dans le toluène anhydre (3 ml) (atmosphère d'argon). On ajoute le $\text{RedAl}^\oplus$ (3 ml d'une solution à 70% dans le toluène) puis porte à reflux pendant 23 hr. On détruit l'excès de réactif par addition lente de 2 ml d'eau. On ajoute de la soude (4 pastilles) puis 30 ml de toluène. Après trituration du mélange résultant, on filtre sur célite (≈ 10 g) et élu par le toluène (2 $\times$ 30 ml) chaud ($\approx 50^\circ$). Après évaporation on recueille 11 (400 mg) sous forme d'huile.

Purification. Le produit ci-dessus est dissous dans 6 ml d' HCl aqueux (12 N). On ajoute de l'éthanol chaud (15 ml). La solution lipidique est laissée à température ambiante pendant 72 hr. Les impuretés, précipitées, sont filtrées (90 mg), les eaux-mères évaporées.

On recueille le chlorhydrate de 11 (460 mg) sous forme de

poudre blanche, que l'on place en solution dans la soude N dans l'eau. On extrait à l'éther (4 $\times$ 40 ml), sèche, filtre sur coton, évapore. On obtient 220 mg d'amine purifiée 11, avec un rendement de 65%. CCM (Alumine): $R_f \approx 0.15$ (MeOH- CHCl_3 5:95). RMN ^1H (CDCl_3): 2.24/2.28 [s, s, 12H, CH_2]; 2.62/2.50 [se, se, 20H, CH_2]; 3.7–4.4 [m, 1H, NH].

Complexes. [$\text{Cu} = 11$] $(\text{ClO}_4)_2$. On utilise les conditions opératoires décrites pour le complexe de 6 avec CuCl_2 . Après recristallisation dans un mélange H_2O -butanol et séchage (0.1 mm Hg, 15 hr, 25°) on obtient de beaux cristaux bleu-violet. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{CuN}_5\text{O}_8$: C, 31.5; H, 6.2; N, 13.1%. Trouvé: C, 31.6; H, 7.0; N, 13.4%.) [$\text{Co} = 11$] $(\text{ClO}_4)_2$. On ajoute une solution de $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ dans l'éthanol à une quantité équimoléculaire de 11 dans le même solvant. On laisse reposer une nuit et évapore le solvant. Le complexe bleu donne également des solutions organiques bleues. Cette coloration vire au rose en présence d'eau. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{CoN}_5\text{O}_8$: C, 32.1; H, 6.3; N, 13.4%. Trouvé: C, 31.9; H, 6.25; N, 13.3%.) [$\text{Ni} = 11$] $(\text{ClO}_4)_2$. L'amine 11 (0.114 g: 0.42 mmole) est dissoute dans l'éthanol (2 ml). On ajoute le $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (154 mg: 0.42 mmole) dans le même solvant (2 ml). Un précipité bleu pâle apparaît immédiatement. On évapore et recristallise le produit obtenu dans un mélange H_2O -BuOH. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NiN}_5\text{O}_8$: C, 31.8; H, 6.3; N, 13.3%. Trouvé: C, 31.9; H, 6.2; N, 13.3%.) [$\text{Rh} = 11$] Cl_3 , $2\text{H}_2\text{O}$. Une solution de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (115 mg: 0.44 mmole) dans le méthanol (15 ml) est ajoutée à une solution de l'amine 11 dans le même solvant (5 ml). On porte à reflux pendant 20 mn, évapore le solvant. On reprend par de l'éthanol (20 ml) et filtre les insolubles rougeâtres. Les eaux-mères évaporées laissent déposer un produit cristallisé jaune que l'on sèche sous vide. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{Rh} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 32.5; H, 7.2; N, 13.55%. Trouvé: C, 32.9; H, 7.6; N, 12.85%.)

(N - Benzoyl - N',N'',N''' - triméthyl) - tétraaza - 1,4,7,10 - cyclododécane (12)

L'amine 7 (220 mg: 1.03 mmole) est dissoute dans une solution aqueuse de KOH 8 N (1 ml). On ajoute le chlorure de benzoyle (155 mg: 1.09 mmole) dissous dans l'éther (3 ml) et laisse à reflux de l'éther pendant 3 hr. On refroidit, décante et extrait la phase aqueuse par l'éther (3 $\times$ 5 ml). Les phases organiques, rassemblées, sont séchées et évaporées. On recueille un produit visqueux (330 mg) que l'on filtre sur une colonne d'alumine (activité II–III). L'amine attendue 12 se présente sous forme d'une huile légèrement jaunâtre (200 mg: 67%). CCM (Alumine): $R_f \approx 0.6$ (EtOH- CHCl_3 5:95). IR (CHCl_3): 1615 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3): 2.33 [s]; 2.47 [s]; 1.95–3.10 [m], l'ensemble intégrant pour 21H; 3.15–3.95 [m, 4H, CONCH_2]; 7.25 [s, 5H, aromatiques].

Trichlorhydrate. Une partie du produit obtenu ci-dessus (50 mg) est dissoute dans le chloroforme (3 ml). On ajoute (0°) un excès d' HCl dans l'éther (0.5 ml d'une solution 1.5 N). Le trichlorhydrate (12, 3HCl) est filtré et recristallisé 2 fois dans EtOH. F. 245–250°. (Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$: C, 50.5; H, 7.8; N, 13.1. Trouvé: C, 50.6; H, 7.7; N, 13.0%.)

(1 - Lauroyl - 4,7,10,13 - tétraméthyl) - pentaaza - 1,4,7,10,13 - cyclopentadécane (13)

Une solution du chlorure de l'acide laurique (dodécanoïque) (440 mg: 2.01 mmole) dans le toluène (10 ml) est ajoutée goutte à goutte à un mélange de triéthylamine (300 mg) et d'amine 11 (540 mg: 1.99 mmole) dans le toluène (20 ml). Après 1 hr de réaction à température ambiante, on filtre sur verre fritté puis chromatographie sur colonne d'alumine (éluant toluène-éther). On recueille l'amide 13 sous forme d'huile que l'on utilise immédiatement. CCM (Alumine): $R_f = 0.35$ (MeOH- CHCl_3 5:95). RMN ^1H (CDCl_3): 1.28 [se, 21H, chaîne alkyle]; 2.20–2.40 [m, 14H, NCH_2 et COCH_2]; 2.55 [m, 16H, CH_2NCH_2]; 3.53 [t (7 Hz), 4H, CONCH_2].

(1 - Lauryl - 4,7,10,13 - tétraméthyl) - pentaaza - 1,4,7,10,13 - cyclopentadécane (14)

On dissout l'amide 13 (910 mg: 2 mmole) dans le THF anhydre (10 ml) et rajoute doucement le diborane en solution

dans le même solvant (10 ml d'une solution de 1.5 M). Sous atmosphère inerte, on chauffe à reflux pendant 2 hr 30 min. On refroidit (0°), rajoute HCl 6 N (5 ml) puis évapore les solvants.

L'ensemble du résidu est repris par HCl 12 M (20 ml) et porté à reflux pendant 5 hr. On laisse revenir à température ambiante, rajoute 2 ml de n-BuOH puis chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. On neutralise à froid (5 ml de NaOH 8 N dans l'eau) et évapore à sec. Le résidu est repris dans le toluène (20 ml), filtré, le solvant évaporé. Le produit est enfin chromatographié sur une petite colonne d'alumine (10 × 2.5 cm) éluée avec 300 ml de CHCl₃. On recueille l'amine 14 (820 mg, 94%), purifiée, sous forme d'huile. CCM (Alumine): $R_f = 0.3$ (EtOH-CHCl₃, 20:80). RMN ¹H (CHCl₃): 1.27 [m, 23H, chaîne alkyle]; 2.27 [m, 12H, N CH₂]; 2.54 [m, 22H, NCH₂]. RMN ¹³C (CHCl₃): 21.6, 30.1, 34.7, 35.0, 37.1, 37.8, 39.4, 51.2, 59.4, 62.7, 63.0, 63.5.

Complexe [Cu = 14](ClO₄)₂. On utilise le procédé décrit pour 6 en mélangeant des quantités équivalentes (0.1 mmole) de ligand 14 et de Cu(ClO₄)₂. On peut recristalliser le complexe dans un mélange EtOH-n-BuOH. (Anal. Calc. pour C₂₆H₃₅Cl₂CuO₈N₃: C, 44.5; H, 8.2; N, 10.0%. Trouvé: C, 44.3; H, 8.2; N, 10.2%.)

Benzhydryl β-bromoéthyl éther

La préparation du produit chloré correspondant est décrite avec précision dans la littérature²³ et nous avons repris des conditions expérimentales analogues en faisant réagir le benzhydrol (11.04 g: 60 mmole) sur le bromoéthanol (11.25 g: 90 mmole) en milieu acide sulfurique. Après extraction classique et chromatographie sur colonne (Silice, éluant CHCl₃) on obtient 9.4 g de produit pur sous forme d'huile (Litt.²⁴ Eb: 169–172°/2 mm Hg). CCM (Silice): $R_f \approx 0.35$ (CHCl₃-hexane 30:70). RMN ¹H (CDCl₃): 3.2–3.8 [m symétrique, 4H, OCH₂CH₂N]; 5.29 [s, 1H, Ph₂CH]; 7–7.5 [m, 10H, aromatiques].

[N-(Benzhydryloxy-2)-éthyl N',N',N'''-triméthyl]-tétrazaa-1,4,7,10-cyclododécane (15)

Le pH fortement basique d'une solution benzénique (3 ml) du Triméthylcyclen 7 (226 mg: 1.06 mmole) est maintenu par un large excès de potasse en pastilles. On ajoute une solution de benzhydryl β-bromoéthyl éther (307 mg: 1.06 mmole) et porte à reflux pendant 48 hr. Après évaporation, le résidu est repris par l'eau, la solution ramenée à pH < 6 par addition d'HCl N. On extrait neutres et acides (CHCl₃). On se replace ensuite en milieu basique (pH > 13) par addition de KOH 8 N, puis extrait au chloroforme.

Purification. (a) Préparation du Complexe [Cu = 15]Cl₂: L'amine brute obtenue ci-dessus et le CuCl₂·2H₂O sont mis en présence, le complexe isolé selon le procédé décrit pour 6. On le purifie par chromatographie sur colonne (alumine: activité I, type 150 Merck) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂-EtOH (% croissant de EtOH de 0 à 50%). F: > 250° (décomp.). CCM (Alumine): $R_f \approx 0.5$ (trainée homogène, EtOH).

(b) Décomplexation. On additionne un excès de KCN (ca. 5 mmole) à la solution aqueuse du complexe purifié. On laisse reposer jusqu'à décoloration (ca. 12 hr), rajoute KOH en pastilles (pH ≈ 12) puis extrait au chloroforme. On recueille le produit 15, sous forme d'huile visqueuse (68 mg: 15%). CCM

(Alumine): $R_f = 0.6$ (isopropylamine-EtOH 5:95). RMN ¹H (CDCl₃): 2.10 [s]; 2.20 [s]; 2.35–2.90 [m], l'ensemble intégrant pour 27H; 3.40 [t (7 Hz), 2H, OCH₂]; 5.23 [s, 1H, Ph₂CH]; 6.9–7.3 [m, 10H, aromatiques].

Tripicrate de 15. L'amine 15 (32 mg: 0.075 mmole) en solution dans l'eau est versée dans une solution aqueuse saturée d'acide picrique, en large excès (0.6 mmole). (Un milieu aqueux est préférable à l'éthanol, plus couramment utilisé pour cette réaction.) On laisse une nuit sous agitation, filtre le précipité le lave à l'eau chaude, sèche au dessiccateur. Le produit se décompose au dessus de 120°. Il est conservé sous atmosphère inerte. (Anal. Calc. pour C₄₄H₄₀N₁₃O₂₂: C, 47.5; H, 4.4; N, 16.4%. Trouvé: C, 47.45; H, 4.85; N, 16.1%.)

REFERENCES

- N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.* 4409 (1960).
- D. H. Busch, *Helv. Chim. Acta* 174 (1967).
- G. A. Melson, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. Plenum, New York (1979) et références citées.
- D. K. Cabiness et D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6540 (1969); ^aM. Kodama et E. Kimura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 326 (1975).
- G. W. Gokel, D. M. Dishong, R. A. Schultz et V. J. Gatto, *Synthesis* 997 (1982).
- I. Tabushi et M. Fujiyoshi, *Heterocycles* **7**, 851 (1977).
- A. Feigenbaum et J. M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 198 (1973).
- J. E. Richman et T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2268 (1974); ^bJ. E. Richman, T. J. Atkins et F. W. Oettle, *Org. Synth.* **58**, 86 (1978).
- J. M. Lehn et F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1566 (1976).
- E. Graf and J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5022 (1975).
- J. M. Lehn, S. H. Pine, E. I. Watanabe et A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6766 (1977).
- M. Hediger et T. Kaden, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 14 (1978); *Helv. Chim. Acta* **66**, 861 (1983).
- A. E. Martin, T. M. Ford et J. E. Bulkowski, *J. Org. Chem.* **47**, 412 (1982).
- J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum, New York (1976).
- W. Rasshofer et F. Vögtle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1340 (1977).
- D. H. Peacock et U. C. Dutta, *J. Chem. Soc.* 1303 (1934).
- H. Stetter et E. E. Roos, *Chem. Ber.* **87**, 566 (1954).
- G. R. Pettit et R. L. Smith, *Can. J. Chem.* **42**, 572 (1964).
- H. S. Pine et L. B. Sanchez, *J. Org. Chem.* **36**, 829 (1971); ^bL. D. Quin et F. A. Shelburne, *J. Org. Chem.* **30**, 3135 (1965).
- H. E. Gold et E. Badab, *J. Org. Chem.* **37**, 2208 (1972).
- J. F. Pilichowski, Thèse de Doctorat-Sciences, Université de Clermont-II, 1983; ^aJ. F. Pilichowski, J. Michelot, M. Borel and G. Meyniel, *Naturwiss.* **70** S, 201 (1983); ^cJ. F. Pilichowski, M. Borel et G. Meyniel, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **19**, 425 (1984).
- R. W. Kierstead, A. Farone, F. Mennoma, J. Mullin, R. W. Guthrie, H. Growley, B. Simko et L. C. Blaber, *J. Med. Chem.* **26**, 1561 (1983).
- S. Sugawara and K. Fujiwara, *Org. Synth. Coll. IV*, 72 (1963).
- G. Rieveschl, US Patent 2437711 (1948); *Chem. Abs.* **42**, 4610e (1948).