

97. Cryptates Sphériques. Synthèse et Complexes d'Inclusion de Ligands Macrotricycliques Sphériques

by Ernest Graf et Jean-Marie Lehn

Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg¹⁾

Dédié à la mémoire du Professeur Frantisek Šorm

(25. III. 81)

Spherical Cryptates. Synthesis and Inclusion-Complexes of Spherical Macrotricyclic Ligands

Summary

A general strategy for the synthesis of spherical macrotricyclic ligands has been developed. Four spherical cryptands, **SC-24**, **SC-25**, **SC-26** and **SC-27** have been obtained by this route. The synthesis and cation-complexing properties of these compounds are described in detail. Stability constants and cation exchange rates of the spherical cryptates obtained with alkali and alkaline-earth cations have been determined. Highly stable complexes are formed by **SC-24**; the Rb^+ and Cs^+ cryptates of **SC-24** are the most stable complexes of these cations known to date. The size of the intramolecular cavity affects the complexation selectivity. The cation exchange rates are very slow, and the corresponding free energies of activation are even larger than for macrobicyclic cryptates of similar stability. Both the high complex stabilities and the high activation energies required for cation exchange indicate a marked '*spherical cryptate effect*' resulting from the highly connected nature of the molecular architecture of spherical macrotricyclic ligands.

Introduction. – Les molécules macropolycycliques contiennent des cavités intramoléculaires dont la forme, la taille et la rigidité dépendent de l'architecture moléculaire. Grâce à leur plasticité structurale, des systèmes multiples et variés, macrocycles, bicycles, tricycles et tétracycles, ont pu être édifiés [1–3]. Lorsque les segments moléculaires qui les délimitent portent des sites d'interaction adéquats, ces molécules peuvent lier divers substrats, formant des complexes d'inclusion, les *cryptates*, dans lesquels l'espèce complexée est contenue dans la cavité intramoléculaire. Des cryptates macrobicycliques et macrotricycliques, mononucléaires et dinucléaires, ont ainsi été obtenus avec de nombreux cations métalliques [1–3]. La stabilité et la sélectivité de ces complexes sont très élevées et peuvent être ajustées en effectuant des modifications structurales appropriées. La chimie de ces systèmes couvre les domaines de la reconnaissance moléculaire, des processus de catalyse et de transport moléculaire [1–4].

Parmi les systèmes de topologie tricyclique, nous avons distingué deux types de structures, *cylindrique* et *sphérique*, qui dérivent l'une de l'autre par l'interconversion

¹⁾ ERA 265 du CNRS.

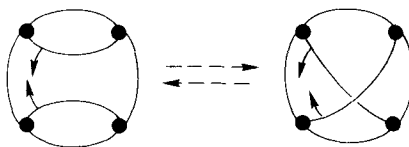


Fig. 1. Représentation formelle de l'interconversion structurale des systèmes tricycliques de type cylindrique (à gauche) et de type sphérique (à droite)

de deux branches (Fig. 1)²). La chimie de ces molécules et leurs propriétés complexantes ont fait l'objet de publications antérieures [1–4] [6] [7]. Nous décrivons ici de façon détaillée la synthèse de plusieurs *cryptands macrotricycliques sphériques*, ainsi que certaines de leurs propriétés complexantes envers des cations alcalins et alcalino-terreux.³)

Synthèse de systèmes macrotricycliques sphériques. – La stratégie de synthèse choisie repose sur l'édification, étape par étape et de façon univoque, d'un macrocycle, d'un macrobicycle et finalement d'un macrotricycle. L'avantage en est la possibilité de contrôler la structure des composés à chaque étape, ainsi que l'obtention de produits intermédiaires qui peuvent présenter des propriétés complexantes intéressantes, servir de référence dans les études d'effets structuraux et être utilisables comme éléments architecturaux dans la construction d'autres types de ligands. Le plan de synthèse est donné par le diagramme de la Figure 2, où les cercles ouverts et les points noirs représentent respectivement un groupe réactif et une fonction bloquée par un groupe protecteur résistant aux conditions utilisées et susceptible d'être enlevé le moment venu. La première réaction fournit un macrocycle dont les deux fonctions nouvellement créées peuvent être réactivées en une deuxième étape (2). Une nouvelle condensation (3) forme un macrobicycle dont les deux fonctions protégées peuvent être libérées (4) et utilisées en une dernière con-

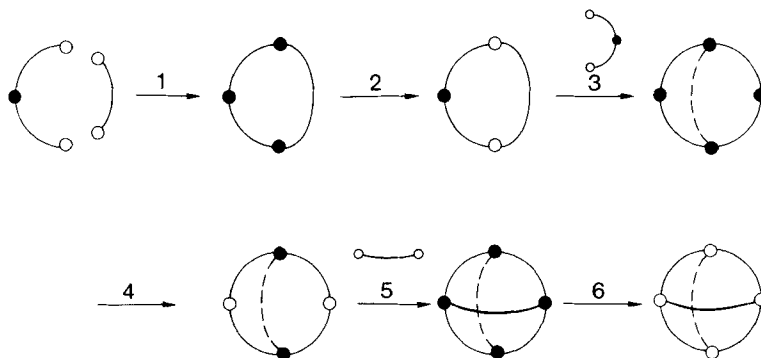


Fig. 2. Stratégie d'édification de systèmes macrotricycliques de type sphérique

²) Une transformation structurale de ce type a été réalisée récemment; un composé $P_4(NR)_6$ de structure «cylindrique» se transpose quantitativement en un isomère de structure «adamantane» par chauffage [5].

³) Communications préliminaires [6] [7].

densation (5) qui édifie le macrotricyclone. Enfin dans la réaction 6 toutes les fonctions sont transformées en leur état final où elles peuvent servir de sites d'interaction. Les réactions sont donc de deux types: formations de cycles dans les étapes 1, 3 et 5, et manipulations sur les fonctions utilisées comme pierres angulaires aux points de condensation dans les étapes 2, 4 et 6. Afin d'augmenter les rendements de cyclisation dans les étapes 1, 3 et 5, ces réactions ont été effectuées dans des conditions de haute dilution [8-10]. Dans la réalisation présente, les éléments angulaires sont des atomes d'azote et les groupes protecteurs des fonctions tosylamides qui résistent aux conditions utilisées par ailleurs (voir aussi [11]).

La voie de synthèse de quatre macrotricycles sphériques **SC-24**, **SC-25**, **SC-26** et **SC-27** (comportant respectivement 24, 25, 26 et 27 atomes de carbone) est représenté sur les Schémas 1 et 2.

La chlorométhylation du tosylate de la diéthanolaamine **1** par HCl gazeux est menée à 0° dans le chloroforme en enlevant l'eau formée au fur et à mesure qu'elle se décante; elle fournit le bis(chlorométhyl)éther **2** qui est transformé en dinitrile **3** par traitement avec le cyanure de sodium dans le diméthylformamide (DMF) à 0° [12]. L'hydrolyse de **3** par une solution de Ba(OH)₂ [13], suivie d'un traitement par l'acide chlorhydrique donne le diacide **4**. La conversion directe de **1** en **4** sans isolement des composés intermédiaires fournit le diacide **4** recristallisé avec un rendement de 40%.

Schéma 1. Voie de synthèse de cryptands macrotricycliques sphériques, du macrobicyclone **9** et du macrocycle **14** (H.D. = Haute dilution)

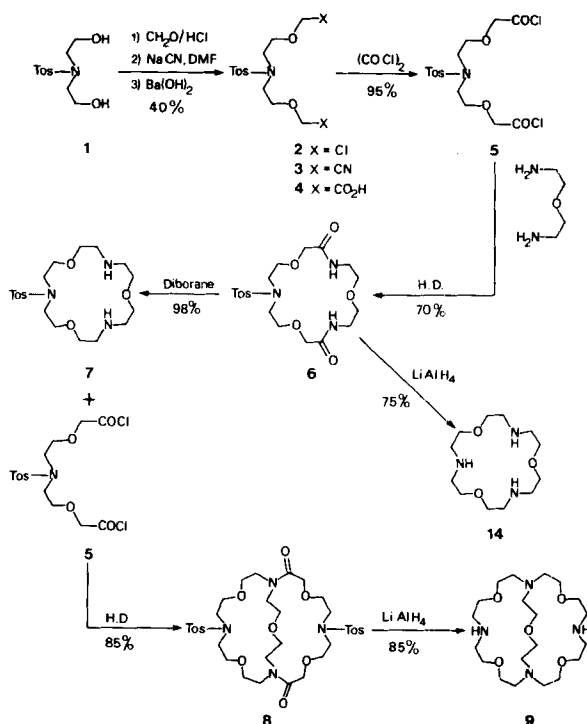
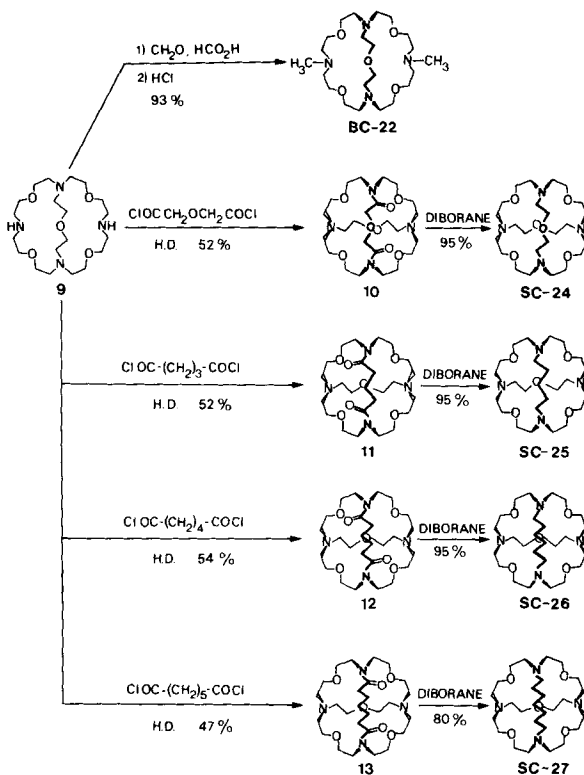


Schéma 2. Voie de synthèse des cryptands macrotricycliques sphériques SC-24, SC-25, SC-26, SC-27 et du macrobicyclic BC-22 à partir du composé 9 (H.D. = Haute dilution)



La réaction de 4 avec le chlorure d'oxalyle dans le benzène donne le dichlorure d'acide 5, qui est condensé avec l'oxa-3-pentanediamine-1, 5 [10] dans des conditions de haute dilution [10]. On obtient ainsi le triamide macrocyclique 6 qui est réduit par le diborane dans les conditions usuelles [10]. Le composé 7 ainsi obtenu contient deux fonctions amines secondaires utilisables pour la formation d'un macrobicyclic, alors que la troisième fonction amine reste protégée sous forme de tosylamide. La condensation en haute dilution [10] de 7 avec 5 fournit le macrobicyclic 8, dont la réduction par LiAlH_4 en excès conduit au composé 9, de type [3.3.1], appartenant à la classe des cryptands macrobicycliques [1] [2] [10]. Ce composé est en lui-même un ligand intéressant qui peut être utilisé pour la synthèse d'autres systèmes macropolycycliques. Si le composé 8 est traité par LiAlH_4 (4 équiv.) dans des conditions plus douces, seuls les groupes carboxamides sont réduits.

La construction de la structure macrotricyclique (Schéma 2) s'effectue par réaction d'un dichlorure d'acide avec les fonctions amines secondaires du composé 9 dans des conditions de haute dilution [10]. En utilisant le dichlorure des acides diglycolique, glutarique, adipique ou pimélique on obtient respectivement les diamides 10, 11, 12, ou 13 qui par réduction à l'aide du diborane donnent les tétramines macrotricycliques SC-24, SC-25, SC-26 ou SC-27.

Le traitement du macrocycle **6** par LiAlH_4 permet de réduire à la fois les groupes carboxamide et tosylamide, formant la triamine macrocyclique trioxa-triaza-[18] **14** à sites O et N alternés, dont le dérivé *N,N',N''*-triméthylé possède d'intéressantes propriétés de complexation sélective envers les sels d'ammonium primaires [14]. Par ailleurs, la méthylation de **9** selon le méthode d'*Eschweiler-Clarke* [15] donne le macrobicyclic *N,N'*-diméthylé contenant 22 atomes de carbone, **BC-22**.

Les composés **SC-24**, **SC-25** et **SC-26** sont cristallisés et possèdent un point de fusion élevé: **SC-27** cristallise vers -20° . Tous sont solubles dans les solvants organiques de l'hexane au méthanol; la solubilité dans l'eau, élevée pour **SC-24**, décroît avec l'allongement de la chaîne hydrocarbonée de **SC-25** à **SC-27**. Deux autres tétramines macrotricycliques sphériques de type **SC-24**, dans lesquelles tous les ponts sont des chaînes hydrocarbonées $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=6$ et 8), ont été préparées récemment en suivant le même schéma [16].

Structure, conformation, propriétés physiques et spectrales des cryptands macrotricycliques sphériques SC-24, SC-25, SC-26 et SC-27. - Les données microanalytiques et spectrales (IR., RMN., SM.) de tous les composés nouveaux sont en accord avec les structures proposées. Nous ne discuterons ici que les propriétés des composés tricycliques finals, principalement celles de **SC-24**. Celles des autres composés sont données dans la partie expérimentale.

La structure de **SC-24** résulte de la voie synthétique, ainsi que des propriétés spectrales. Du fait de sa symétrie élevée, les spectres RMN. sont très simples, avec deux triplets pour les protons de NCH_2 et OCH_2 et deux résonances ^{13}C (Fig. 3).

Cette structure est confirmée par la détermination de la structure cristalline des complexes d'inclusion de **SC-24** avec le cation ammonium et de la forme tétraprotonée **SC-24-H₄⁺** avec l'anion chlorure [17].

Le macrotricyclic sphérique **SC-24** est relié au macrotricyclic cylindrique **16** par la transformation représentée dans la Figure 1. Il possède quatre faces identiques, chacune formée par un cycle à 18 chaînons trioxa-triaza-[18] de type **14**, connectées

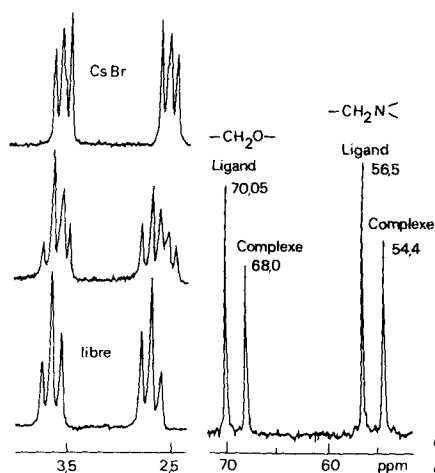


Fig. 3. Spectres ^1H -RMN. (à droite; 60 MHz) et ^{13}C -RMN. (à gauche; 25,2 MHz) du ligand sphérique **SC-24** et de son cryptate de césium $[\text{Cs}^+ \subset \text{SC-24}]$ (solvant CDCl_3 ; référence interne Me_4Si)

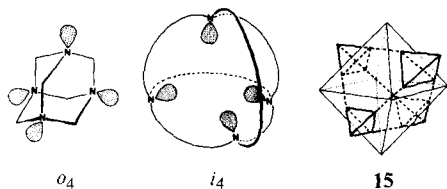


Fig. 4. Représentation schématique de la forme o_4 bloquée de l'hexaméthylènetétramine, de la forme i_4 d'un macrotricycle sphérique et de la disposition octaédro-tétraédrique 15 des sites de coordination de SC-24

par les atomes d'azote. Il contient une cavité interne et peut exister sous cinq formes i_4 , i_3o , i_2o_2 , io_3 et o_4 suivant l'orientation des quatre atomes de N en tête de pont vers l'extérieur (i , *in* ou *endo*) ou l'extérieur (o , *out* ou *exo*) de la cavité, de façon analogue aux diverses formes des macrobicycles [10] [18] et des macrotricycles cylindriques [19]. Les spectres ^1H - et ^{13}C -RMN. correspondent à la symétrie moyenne résultant d'un mélange de toutes ces formes en équilibre rapide, puisque l'inversion des sites azotés est rapide dans des amines tertiaires [20]. La forme i_4 idéalisée possède une symétrie attrayante représentée dans la Figure 4, à côté de l'hexaméthylènetétramine qui est en quelque sorte une forme de type o_4 bloquée pour des raisons stériques. Sa cavité interne est sphérique (diamètre ~ 3.5 Å) et tapissée de dix sites de coordination en un arrangement schématisé par la structure 15: les quatre atomes de N sont situés aux sommets d'un tétraèdre et les six atomes d'O aux sommets d'un octaèdre; les centres des deux polyèdres coïncident et les dix sommets appartiennent à une même sphère; la symétrie de l'ensemble est T_d . L'attrait esthétique d'une telle structure était l'une des motivations qui nous ont conduits à réaliser la synthèse de SC-24⁴).

Les structures et les conformations des trois autres macrotricycles SC-25, SC-26 et SC-27 reposent aussi sur leurs données spectrales et sur leurs analogies avec celles de SC-24. On peut s'attendre à un accroissement progressif de la taille de la cavité interne au fur et à mesure de l'allongement de la chaîne hydrocarbonée $-(\text{CH}_2)_n$ ($n = 5, 6, 7$) dans la série SC-25, SC-26 et SC-27 (voir note^b) (Tabl. 1).

Formation et structure des cryptates macrotricycliques sphériques. - La cavité intramoléculaire de type sphérique et les sites d'interaction O et N du ligand SC-24 devraient être spécialement bien adaptés à la reconnaissance moléculaire des cations sphériques alcalins (AC) et alcalinoterreux (CAT), par formation de complexes d'inclusion de type *cryptate*, suivant le processus représenté dans la Figure 5. De nombreux cryptates macrobicycliques et macrotricycliques ont été caractérisés et étudiés en détail antérieurement [1] [2] [22].

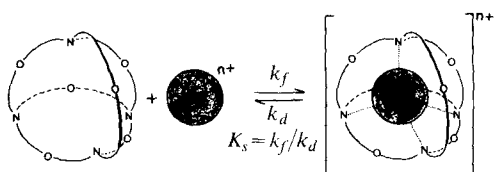
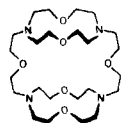
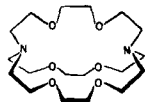


Fig. 5. Équilibre de formation d'un cryptate sphérique entre le ligand macrotricyclique SC-24 et un cation métallique: K_s est la constante de stabilité du complexe; k_f et k_d sont respectivement les constantes de vitesse de formation et de dissociation; pour plus de clarté uniquement la forme i_4 du cryptand est représentée.

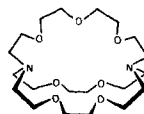
⁴) L'artiste néerlandais M. C. Escher a lui-même été sensible aux formes résultant de la combinaison de polyèdres réguliers homocentriques et les a employées dans certaines de ses compositions géométriques [21].



16



17 [2.2.2]

19 [2.2.C₈](un pont = $-(CH_2)_8-$)

18 [3.2.2]

La formation des complexes est facilement observable par RMN. Ainsi, la Figure 3 représente la dissolution de CsBr dans $CDCl_3$ à l'aide du cryptand **SC-24**. L'espèce obtenue est en échange lent avec le ligand et possède aussi une structure très symétrique, puisque les signaux de RMN. de tous les groupes CH_2O et CH_2N sont équivalents. Elle peut être formulée comme un complexe d'inclusion du cation Cs^+ , un cryptate dans la forme i_4 du ligand **SC-24** [$Cs^+ \subset SC-24$] (Fig. 5), de structure analogue à celle du cryptate de l'ion NH_4^+ [$NH_4^+ \subset SC-24$], déterminée par radio-cristallographie [17]. Dans l'eau, l'addition du sel d'un cation complexable conduit à des déplacements des pics indicatifs de la formation du cryptate: alors que les triplets des groupes CH_2N et CH_2O de **SC-24** sont situés à 2.90 et 3.70 ppm respectivement, les signaux de résonance protonique correspondants se trouvent à 2.62 et 3.61 ppm (K^+), 2.61 et 3.62 ppm (Rb^+), 2.58 et 3.63 ppm (Cs^+), 2.80 et 3.80 ppm (Ba^{2+}) pour les cryptates des cations indiqués. Des phénomènes semblables sont observés pour les autres cryptands sphériques.

Stabilité et sélectivité des cryptates sphériques. – Méthode de mesure et résultats.

Les cryptands **SC-24** à **SC-27** sont des composés basiques. La formation d'un complexe, dans lequel le cation est en interaction avec les sites azotés, entre en compétition avec la protonation de ces sites et conduit à une modification de la basicité. Il est ainsi possible de déterminer les constantes de stabilité des complexes formés

Tableau 1. Constantes de stabilité, $\log K_s (l \cdot mol^{-1})$; des cryptates des ligands **SC-24**, **SC-25**, **SC-26** et des composés de référence **16**, [2.2.2] **17**, et [3.2.2] **18**^{a)}

Cation	Rayon ionique Å [29]	$\log K_s$ avec le ligand ^{b)}					
		SC-24	SC-25	SC-26	16 [28] [29]	17 [23]	18 [23]
H^+ pK_1		$pK_1 + pK_2$	10,9	10,4	–	–	–
pK_2		= 21,1	9,65	8,3	–	–	–
pK_3		5,3	5,25	6,1	–	–	–
pK_4		2,0	2,0	4,1	–	–	–
Na^+	0,98	1,6	1,8	–	1,7	3,9	1,65
K^+	1,33	3,4	2,5	< 2,0	1,1	5,4	2,2
Rb^+	1,49	4,2	3,3	< 2,0	1,1	4,35	2,05
Cs^+	1,65	3,4	2,8	< 2,0	1,45	< 2,0	2,0
Ca^{2+}	1,06	4,1	2,4	< 2,0	6,53	4,4	~ 2,0
Sr^{2+}	1,27	6,7	2,8	~ 2,0	6,97	8,0	3,4
Ba^{2+}	1,43	8,2	5,3	3,7	8,0	9,5	6,0

^{a)} En solution aqueuse à 25°; sel de fond: 0,1 M NMe_4NO_3 ; voir partie expérimentale.

^{b)} Rayon des cavités estimé sur modèles moléculaires: **SC-24**, **SC-25**: ~ 1,6–1,7 Å; **SC-26**: ~ 2 Å; **SC-27**: ~ 2,3 Å; **16** ~ 2,3 Å; **17**, [2.2.2] ~ 1,4 Å [23]; **18**, [3.2.2] ~ 1,8 Å [23]. Pour **SC-24**, la taille de la cavité est aussi fondée sur la structure radiocristallographique de son cryptate d'ammonium [17].

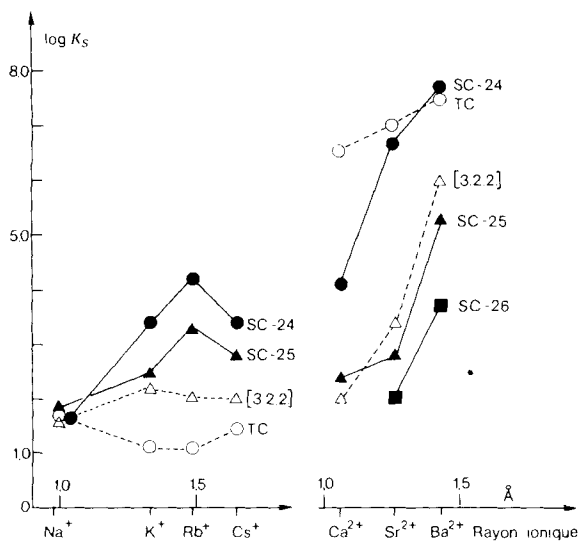


Fig. 6. Représentation des constantes de stabilité des cryptates des ligands **SC-24**, **SC-25**, et **SC-26**, et des composés de référence (tricyclic cylindrique (**TC**) **16**, et macrobicyclic **[3.2.2]** **18**) en fonction du rayon ionique du cation complexé (en Å) (solution aqueuse, 25°; voir aussi Tabl. 1)

par analyse des courbes de titration mesurées en absence (pK_a du ligand) et en présence d'un cation donné. Cette méthode a été utilisée antérieurement pour l'étude de cryptates macrobicycliques [23] [24] et macrotricycliques [25]. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le *Tableau 1* et représentés dans la *Figure 6*. Les constantes de stabilité mesurées correspondent à l'équilibre indiqué dans la *Figure 5*, le cryptand libre pouvant cependant être un mélange de plusieurs formes. Etant donné les faibles stabilités des complexes de **SC-26** en solution aqueuse, ceux de **SC-27** n'ont pas été étudiés. Le cas spécial du cation NH_4^+ , ainsi que les propriétés acido-basiques très particulières de **SC-24** sont décrits séparément [1] [2] [26].

Par ailleurs, les remarquables propriétés complexantes de **SC-24** envers le petit cation Li^+ , pour lequel la formation d'un complexe dinucléaire a été mise en évidence récemment, feront l'objet d'une publication ultérieure [27].

Stabilités et sélectivités des cryptates. Les constantes de stabilité données dans le *Tableau 1* montrent des effets structuraux analogues à ceux observés antérieurement avec les cryptands macrobicycliques [23]. Les stabilités des complexes de **SC-24** sont élevées, plus élevées ou comparables à celles des cryptates du macrotricyclic cylindrique **16** [28] [29], isomère topologique de **SC-24**.

La taille de la cavité joue un rôle important; le rayon est d'environ 1,6–1,7 Å pour **SC-24**, très proche du rayon ionique de Cs^+ (1,65 Å [30]) (*Tabl. 1*)⁵⁾. Les cations

⁵⁾ Des rayons ioniques nettement plus grands que ceux donnés dans le *Tableau 1* [30] ont été proposés, par exemple: K^+ : 1,44 Å; Rb^+ : 1,58 Å; Cs^+ 1,84 Å [31]. En fait, ces valeurs seraient en meilleur accord avec la séquence des constantes de stabilité des cryptates de **SC-24** que les valeurs communément utilisées (*Tableau 1*).

les plus fortement complexés sont effectivement les plus gros, K^+ , Rb^+ , Cs^+ et Ba^{2+} ; **SC-24** forme les cryptates de Rb^+ et de Cs^+ les plus stables connus à ce jour. Cet effet de cavité explique notamment les sélectivités observées pour **SC-24** par rapport au composé [2.2.2] **17**, dont la cavité est nettement plus petite (rayon ~ 1.4 Å [23]). Le macrotricyclone **SC-24** complexe préférentiellement Rb^+ , alors que [2.2.2] sélectionne K^+ ; la sélectivité Rb^+/K^+ est respectivement de 6 et de 0,1. **SC-24** complexe le cation K^+ aussi fortement que Cs^+ , bien qu'il soit de taille plus petite que celle estimée pour la cavité (*Tabl. 1*); la raison peut en être une légère contraction de la cavité pour s'adapter à K^+ et/ou une taille un peu trop grande de Cs^{+5}). Par ailleurs, la sélectivité K^+/Na^+ de **SC-24** (~ 60) est plus élevée que celle de [2.2.2] (~ 30) [23].

Les complexes de **SC-24** sont nettement plus stables que ceux de [3.2.2] **18**, dont la cavité a un rayon semblable (~ 1.8 Å [23]), et qui possède un ensemble de sites d'interaction comparable (6 atomes d'O et 4 atomes de N pour **SC-24** contre 7 atomes d'O et 2 atomes de N pour **18**). Le macrotricyclone **SC-24** possède un index topologique plus élevé que **18** [1], la nature macrotricyclique sphérique de **SC-24** lui permettant de mieux entourer le cation complexé.

Un effet semblable se retrouve dans la comparaison des propriétés de **SC-24** et du macrobicyclone **BC-22**, qui n'en diffère que par l'absence d'une branche. Ce dernier forme avec K^+ et Rb^+ des complexes de stabilités identiques ($\log K_s \sim 1.3 \pm 0.4$ pour les deux cations, en solution aqueuse), et qui sont respectivement 100 et 1000 fois moins stables que ceux de **SC-24**. La très nette augmentation de stabilité et de sélectivité des cryptates de **SC-24** par rapport à ceux de **BC-22** (et, dans une moindre mesure, de [3.2.2] **18**) correspond à un effet cryptate «sphérique», analogue à l'effet cryptate macrobicyclique [1] [2] [23]. Il souligne à nouveau le rôle primordial de la nature macropolycyclique du ligand qui permet la mise en place des sites de liaison tout autour du substrat complexé.

On constate aussi que **SC-24** présente envers les cations alcalins un pic de sélectivité caractéristique des ligands plus rigides et qui forment des cryptates dont les cations sont moins accessibles au solvant (faces à 18 atomes) [32]. Ces propriétés combinées, plus grande rigidité, moindre accessibilité, cavité trop grande pour K^+ , conduisent à situer le pic de sélectivité de **SC-24** au cation Rb^+ , faisant de ce cryptand le seul connu actuellement qui montre une nette reconnaissance moléculaire envers Rb^+ , à la fois par rapport à K^+ et à Cs^+ . Au contraire, [3.2.2] **18**, présente pour K^+ , Rb^+ et Cs^+ un plateau de stabilité, propre aux ligands plus flexibles et à faces de plus grande taille (macrocycles à 21 atomes) [1] [23].

Le remplacement d'un site O de **SC-24** par un groupe CH_2 dans **SC-25**, et l'allongement de ce même pont dans **SC-26**, donnent lieu à une très forte perte de stabilité. Ces modifications structurales suppriment un site d'interaction, augmentent la taille de la cavité et en affectent aussi la forme. Ce sont les cryptates alcalino-terreux qui subissent la diminution de stabilité la plus marquée. L'origine en est à rechercher dans la nature électrostatique des interactions; la suppression de sites polaires affecte beaucoup plus les cations doublement chargés que les alcalins. Il en résulte une nette diminution des rapports des constantes de stabilité Ba^{2+}/K^+ et Ba^{2+}/Rb^+ en passant de **SC-24** à **SC-25**. Un effet analogue avait été observé pour le cryptand [2.2.C₈] **19** par rapport à [2.2.2] **18** [33].

Finalement, **SC-25** possède une sélectivité $\text{Ba}^{2+}/\text{Sr}^{2+}$ très élevée, comparable à celle de [3.2.2], **18**. Par ailleurs, on note que le tricycle **16** forme avec Ca^{2+} un complexe beaucoup plus stable que **SC-24**, alors que les deux complexes avec Sr^{2+} ont des stabilités comparables.

Les divers effets structuraux sur les stabilités et les sélectivités des complexes formés par les cryptands sphériques, devraient être encore nettement plus grands dans un solvant moins polaire que l'eau, par exemple le méthanol [1] [2] [23].

Vitesse d'échange des cations dans les cryptates sphériques du ligand **SC-24**. –

La mesure des vitesses d'échange des cations dans les cryptates peut être effectuée par RMN, lorsqu'il est possible d'observer la coalescence des signaux du ligand libre et du complexe en fonction de la température. De telles études ont pu être effectuées par ^1H - et ^{13}C -RMN, pour les cryptates macrobicycliques dont les vitesses d'échange sont suffisamment lentes [34] [35]. Dans le cas présent, l'addition d'un demi-équivalent de sel d'un cation complexable au cryptand **SC-24** en solution aqueuse, permet l'observation de deux signaux de NCH_2 provenant l'un du complexe et l'autre du ligand libre. En élevant la température, il y a coalescence de ces deux signaux. La mesure des séparations $\Delta\nu$ des signaux en échange lent et de la température de coalescence T_c permet de calculer la vitesse d'échange k_c et l'enthalpie libre d'activation $\Delta G_c^\ddagger$ à la température T_c à l'aide des équations usuelles suivantes (voir par exemple [20]):

$$k_c = 2,221 \Delta\nu \text{ s}^{-1} \quad (1)$$

$$\Delta G_c^\ddagger = 4,57 T_c \left(10,32 + \log \frac{T_c}{k_c} \right) \text{ kcal/mol} \quad (2)$$

Le Tableau 2 réunit les résultats. Les vitesses mesurées correspondent à la réaction la plus lente de l'équilibre de complexation, c'est-à-dire à la vitesse de décomplexation k_d (Fig. 5). En utilisant les valeurs de K_s déterminées par ailleurs (Tabl. 1), on peut calculer les vitesses de formation k_f (Tabl. 2).

Les vitesses de dissociation mesurées sont très faibles, et d'autant plus faibles que le complexe est plus stable, comme dans le cas des cryptates de [2.2.2] **17** [34]. Cependant, une comparaison avec les paramètres d'échange de ces derniers révèle que pour des espèces de stabilités comparables, $[\text{K}^+ \subset \text{SC-24}]$ et $[\text{Na}^+ \subset 2.2.2]$ d'une part, $[\text{Rb}^+ \subset \text{SC-24}]$ et $[\text{Rb}^+ \subset 2.2.2]$ d'autre part, les cryptates de **SC-24** ont une enthalpie libre d'activation $\Delta G_c^\ddagger$ nettement plus élevée (d'environ 1,3 et 2,3 kcal/mol respectivement, Tabl. 2). Par ailleurs, dans le cas du cation K^+ , $\Delta G_c^\ddagger$ est aussi élevée pour $[\text{K}^+ \subset \text{SC-24}]$ que pour $[\text{K}^+ \subset 2.2.2]$, alors que le premier complexe est environ 100 fois moins stable que le dernier. L'état de transition est donc comparativement d'énergie plus élevée par rapport au complexe dans le cas des cryptates de **SC-24** que pour ceux de [2.2.2].

Deux facteurs au moins peuvent contribuer à cette différence: l'inhibition de solvation du cation et la résistance du cryptand à la déformation lors du passage à l'état de transition. Celui-ci correspond à un état où le cation a partiellement perdu sa couche de solvation sans avoir pu, à ce stade, la remplacer par les sites d'interaction situés dans la cavité du cryptand [1]. Ce déséquilibre entre la perte d'énergie

Tableau 2. Séparations des signaux $\Delta\nu$, températures de coalescence T_c , constantes de vitesse k_c , k_d , k_f et enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^\ddagger$ pour l'échange des cations dans les cryptates de **SC-24** et de [2.2.2] **17**^{a)}

Cryptate	$\Delta\nu^b)$ ± 1 Hz	T_c $\pm 4^\circ$	k_c s ⁻¹ ± 3 s ⁻¹	$\Delta G_c^\ddagger$ $\pm 0,3$ kcal/mol	k_d s ⁻¹	k_f mol ⁻¹ s ⁻¹
[K ⁺ $\subset$ SC-24]	16	28	35,5	15,5	26	$6,5 \times 10^4$
[Rb ⁺ $\subset$ SC-24]	17	51	38	16,7	4	$5,8 \times 10^4$
[Cs ⁺ $\subset$ SC-24]	18,5	41	41	16,1	9	$2,3 \times 10^4$
[Ba ²⁺ $\subset$ SC-24]	10	> 100	< 22 (100°)	> 19,7	–	–
[Na ⁺ $\subset$ 2.2.2] [34]	12	3	27	14,2	230	$1,8 \times 10^6$
[K ⁺ $\subset$ 2.2.2] [34]	17	36	38	15,8	15	$3,7 \times 10^6$
[Rb ⁺ $\subset$ 2.2.2] [34]	17	9	38	14,4	166	$3,7 \times 10^6$

a) Spectres ¹H-RMN. mesurés à 60 MHz en solution aqueuse; k_c et $\Delta G_c^\ddagger$ ont été calculés par les équations 1 et 2; k_d et k_f sont les vitesses de dissociation et de formation des cryptates à 25° (Fig. 5); k_d à 25° a été calculée à partir de k_c à T_c en utilisant l'équation 2 et en supposant $\Delta G_c^\ddagger$ indépendant de la température; k_f a été calculée par $k_f = K_s \cdot k_d$. Les valeurs de k_d et k_f pour les cryptates de [2.2.2] ont été calculées à partir des données de la littérature [34], voir aussi Tableau 13 dans [1].

b) Séparation des signaux des groupes CH₂N du ligand et du cryptate.

de solvation et le gain d'énergie de complexation sera plus marqué pour le ligand **SC-24**, dont chaque face est triplement connectée et la cavité plus profonde, que pour le composé [2.2.2] dont les faces sont doublement connectées et de ce fait «moins fermées», bien que leur taille (cycle à 18 chaînons) soit la même. Cette différence entre le degré de connexion des faces, par lesquelles le cation doit s'échanger, rend aussi leur déformation, lors du passage du cation, plus difficile pour **SC-24** que pour [2.2.2]. Une autre indication dans ce sens est fournie par les cryptates de K⁺ et de Cs⁺ de **SC-24**; leur stabilité est la même (Tabl. 1) mais l'échange du plus gros cation Cs⁺, qui requiert une déformation plus forte du cryptand, s'effectue avec une énergie d'activation de 0,6 kcal/mol plus élevée que celui de K⁺ (Tabl. 2). Dans le cas des cryptates moins stables formés par **SC-25**, l'échange des cations est trop rapide en solution aqueuse pour pouvoir être étudié par RMN. Du fait de leur stabilité encore plus faible, les vitesses d'échange des cryptates de **SC-26** et **SC-27** sont probablement encore plus élevées.

Les constantes de vitesse de formation k_f des cryptates de **SC-24** (Tabl. 2) sont très nettement inférieures (d'un facteur d'environ 10⁵) aux vitesses d'échange des molécules d'eau de la couche d'hydratation des cations [36]. Elles sont même inférieures (d'un facteur d'environ 100) aux vitesses de formation des cryptates de [2.2.2], **17**. Ces très faibles valeurs de k_f soulignent une fois encore l'importance des effets de désolvation du cation et de déformation du cryptand. Par ailleurs, le fait que les k_f varient moins d'un complexe à l'autre que les k_d , et que ces dernières varient en sens inverse de la stabilité des complexes, semble indiquer un état de transition plus proche des réactifs (état dissocié) que des complexes. Une conclusion analogue avait été avancée dans le cas des cryptates macrobicycliques [1] [37].

Finalement, les très faibles vitesses d'échange des cryptates de **SC-24** sont une autre manifestation de l'effet cryptate «sphérique». Dans le cas des cryptates du macrobicycle **BC-22**, l'échange des cations est trop rapide pour permettre une étude RMN. dans les mêmes conditions que celles utilisées pour **SC-24**.

Partie expérimentale

Généralités. Les spectres ^1H -RMN. ont été enregistrés sur des spectromètres *Varian A 60* ou *Varian XL 100*, respectivement à 60 MHz et à 100 MHz. Les spectres ^{13}C -RMN. ont été mesurés à 25,2 MHz sur un spectromètre *Varian XL 100-FT* ou à 20,13 MHz sur un spectromètre *Bruker WP 80*. Le solvant était CDCl_3 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS vers les champs faibles. Les données de RMN. sont indiquées dans l'ordre: position, multiplicité (*s* singulet, *d* doublet, *t* triplet, *m* multiplet, *br.* large), nombre de protons et attribution. La température d'enregistrement est de $32^\circ \pm 4^\circ$. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Strasbourg. Les spectres de masse ont été mesurés par le Service de Spectroscopie de Masse de Strasbourg sur les appareils *LKB 9000 S* et *Thomson THN 208*. Les ions moléculaires obtenus étaient en accord avec les structures des composés; les spectres de masse ne seront pas décrits de façon plus détaillée. Les points de fusion (F.) ont été mesurés sur un banc *Kofler*.

Pour les réactions effectuées en haute dilution une description détaillée du mode opératoire suivi et du montage expérimental utilisé, est donnée dans [10]; seules les données concernant directement les réactions effectuées seront indiquées ici.

N,N-Diéthanol-p-toluènesulfonamide (1) [38]. Dans un tricol de 1 l équipé d'un thermomètre, d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, on introduit successivement 300 ml d'eau, 42 g (0,304 mol) de K_2CO_3 et 56 g (0,533 mol) de *N,N*-diéthanolamine. Le mélange est chauffé à 70° . En surveillant la température, on ajoute en 30 min, par petites portions, 100 g (0,525 mol) de chlorure de tosyloyle. Le mélange est alors porté à 100° pendant 1 h; tout le chlorure de tosyloyle doit se dissoudre. La solution est refroidie lentement vers 0° sous agitation pour éviter la prise en masse. Les cristaux de *N,N'*-diéthanoltosylamide sont essorés, lavés abondamment à l'eau glacée et séchés sous vide (P_2O_5). Le produit recristallise dans l'eau sous forme de plaquettes (100 g, 80%), F. $100\text{--}101^\circ$ ([38]: $100\text{--}101^\circ$, 85%). – ^1H -RMN.: 2,44 (*s*, 3 H, CH_3); 3,25 (*t*, 4 H, 2 NCH_2); 3,87 (*t*, 4 H, 2 CH_2O); 7,30–7,80 (4 H, arom.).

N,N-bis(Chloro-1-oxa-2-butyl)-p-toluènesulfonamide (2). Dans un ballon de 2 l muni d'un agitateur magnétique, on dissout 250 g (0,96 mol) de **1** dans 1,5 l de CHCl_3 . On refroidit à 0° , puis on ajoute 65 g de paraformaldéhyde (2,16 mol) en suspension dans CHCl_3 . On fait alors passer lentement un courant de HCl en maintenant la solution à 0° pendant tout le temps de la réaction. Après une journée, le paraformaldéhyde est entièrement dissout; l'eau formée et décantée est enlevée à l'aide d'une pipette. La fin de la réaction (après 3 jours environ) est déterminée par RMN. La solution organique est alors décantée, séchée (Na_2SO_4) pendant 1 h. On filtre la solution et on évapore à froid dans un évaporateur rotatif. Le produit brut est conservé au congélateur à -20° où il cristallise au cours d'une semaine (332 g, rdt. brut 98%), F. $\sim 30^\circ$. – ^1H -RMN.: 2,43 (*s*, 3 H, CH_3); 3,47 (*t*, 4 H, 2 NCH_2); 3,88 (*t*, 4 H, 2 CH_2O); 5,43 (*s*, 4 H, 2 OCH_2Cl); 7,28–7,80 (4 H, arom.). Le produit se cyclisant en *N-p*-toluènesulfonyldioxa-1,3-aza-6-cyclooctane dans CHCl_3 à température ambiante, il n'a pas été recristallisé.

N,N-bis(cyano-1-oxa-2-butyl)-p-toluènesulfonamide (3). Dans un ballon tricol de 1 l muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition compensée, on introduit 100 g de NaCN (2,04 mol) et 100 ml de DMF anhydre et on refroidit à 0° . La solution de 269,2 g (0,76 mol) de **2** dans 150 ml de DMF anhydre, versée dans l'ampoule est ajoutée goutte à goutte en 2 h, en maintenant la température du mélange réactionnel à 0° . La solution se colore légèrement en jaune orangé. Après l'addition, on suit l'évolution de la réaction en CCM. (SiO_2 ; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) après environ 1 h la réaction n'évolue plus. On ajoute alors 250 ml d'eau: une huile jaunâtre se décante, le liquide surnageant est jaune. On verse le tout dans une ampoule à décanter de 3 l et on rajoute 1 l d'eau. On extrait la phase aqueuse avec 3 fois 500 ml de benzène. La phase benzénique est lavée avec deux fois 500 ml d'eau puis séchée (MgSO_4), filtré et évaporée dans un évaporateur rotatif. Le produit brut (232 g), huile visqueuse incolore, est un mélange de 2 produits qui peut être utilisé tel quel pour la réaction suivante. Une chromatographie sur alumine *Merck* (activité II–III) permet de séparer les 2 composés (benzène/hexane 7:3). On récupère d'abord un produit cyclique, puis le produit désiré **3** sous forme d'une huile qui cristallise dans un mélange chloroforme/hexane; F. 48° . – ^1H -RMN.: 2,42 (*s*, 3 H, CH_3); 3,40 (*t*, 4 H, 2 CH_2N); 3,73 (*t*, 4 H, 2 OCH_2); 4,20 (*s*, 4 H, 2 OCH_2CN); 7,23–7,65 (4 H, arom.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (337,4) Calc. C 53,40 H 5,67 N 12,45% Tr. C 53,39 H 5,71 N 12,42%

Le produit cyclique isolé est le N-p-toluènesulfonyldioxa-1,3-aza-6-cyclooctane, F. 111–112°. – ¹H-RMN.: 2,43 (s, 3 H, CH₃); 3,36 (t, 4 H, 2 CH₂N); 3,88 (t, 4 H, 2 OCH₂); 4,78 (s, 2 H, 2 OCH₂O); 7,23–7,75 (4 H, arom.).

C₁₂H₁₇NO₄S (271,3) Calc. C 53,11 H 6,31 N 5,16% Tr. C 53,31 H 6,44 N 5,24%

Acide N-p-toluènesulfonyldioxa-3,9-aza-6-undécanedioïque-1,11 (4). Dans un tétacol de 6 l placé dans une calotte chauffante, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on introduit 2,5 l d'eau, 270 g de Ba(OH)₂ (1,25 fois la quantité stœchiométrique). On chauffe à 60° et on ajoute 232 g du mélange brut contenant 3, obtenu lors de la réaction précédente et on chauffe sous reflux pendant 2 h. Un abondant précipité du sel de baryum du diacide se forme. On filtre à chaud et remet le produit en suspension dans l'eau puis on acidifie par HCl 12M jusqu'à pH 1. *Attention:* lorsqu'on passe en solution acide, il peut y avoir un faible dégagement d'acide cyanhydrique! On extrait la phase aqueuse à CHCl₃ (5 × 500 ml). Après évaporation de CHCl₃, l'huile obtenue est redissoute dans de l'eau et on porte le mélange à ébullition. On ajoute alors 170 g de Ba(OH)₂. Le sel formé est essoré à chaud, recueilli dans un erlenmeyer, puis lavé par de l'eau bouillante. Le produit légèrement brun obtenu est mis en suspension dans 500 ml d'eau à laquelle on ajoute HCl 12M jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est extraite à CHCl₃ (4 × 500 ml). On sèche la phase chloroformique avec le minimum de MgSO₄, on filtre à chaud. Le diacide 4 cristallise de CHCl₃ et est recristallisé dans ce solvant, F. 87–88°. Rendement global à partir de 1: 40%. La transformation à partir de 3 cristallisé en 4 se fait à 80%. – ¹H-RMN.: 2,42 (s, 3 H, CH₃); 3,38 (t, 4 H, 2 CH₂N); 3,77 (t, 4 H, 2 OCH₂); 4,35 (s, 4 H, 2 OCH₂COO); 7,27–7,73 (4 H, arom.); 10,53 (s, 2 H, 2 COOH).

C₁₅H₂₁NO₈S (375,4) Calc. C 47,99 H 5,63 N 3,73% Tr. C 47,97 H 5,67 N 3,91%

Dichlorure de N-p-toluènesulfonyl dioxa-3,9-aza-6-undécanedioyle-1,11 (5). Dans un ballon séché à l'étuve, muni d'un agitateur magnétique, on introduit 20 g (53 mmol) de 4, 200 ml de benzène anhydre, 24 g (190 mmol) de chlorure d'oxalyle et 3 gouttes de pyridine. On bouche le ballon avec un tube à CaCl₂ et laisse 3 jours à température ambiante. Après dissolution complète, la réaction est terminée. On évapore la solution à l'évaporateur rotatif. Le résidu brun est repris dans environ 30 ml d'éther anhydre. On filtre la solution sur sable et on ajoute au filtrat de l'hexane jusqu'à apparition d'un léger trouble; le produit désiré 5 cristallise. On filtre et sèche sous vide (P₂O₅); F. 57–59° (20,6 g, 95%). – ¹H-RMN.: 2,42 (s, 3 H, CH₃); 3,41 (t, 4 H, 2 NCH₂); 3,74 (t, 4 H, 2 CH₂O); 4,35 (s, 4 H, 2 OCH₂COCl); 7,25–7,78 (4 H, arom.).

C₁₅H₁₉Cl₂NO₆S (408,9) Calc. C 44,06 H 4,68 N 3,42% Tr. C 44,24 H 4,86 N 3,62%

p-Toluènesulfonyl-1-trioxa-4,10,16-triaza-1,7,13-cyclooctadécanedione-6,14 (6). Cette étape est effectuée suivant la technique de haute dilution [10]. L'ampoule A contient 19 g (46 mmol) de dichlorure d'acide 5 dissous dans 500 ml de benzène anhydre. L'ampoule B contient 9,7 g (93 mmol) de diamine linéaire (oxa-3-pentanediamine-1,5) [10] dissous dans 500 ml de benzène anhydre. Sous agitation mécanique vigoureuse, on ajoute simultanément goutte à goutte en 8 h, les solutions A et B dans 1,5 l de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le chlorhydrate de la diamine. Le solide obtenu après évaporation du benzène est redissous dans CHCl₃ et filtré sur alumine *Merck* (activité II–III) avec CHCl₃. On évapore le solvant et on recristallise le produit 6 dans CHCl₃/benzène 1:5; F. 117–118°, (14,3 g 70%). – ¹H-RMN.: 2,44 (s, 3 H, CH₃); 3,58 (m, 16 H, 2 OCH₂CH₂N et 2 OCH₂CH₂NTos); 3,96 (s, 4 H, 2 OCH₂CON); 7,12 (br. s, 2 H, 2 CONH); 7,26–7,79 (4 H, arom.).

C₁₉H₂₉N₃O₇S (443,5) Calc. C 51,45 H 6,59 N 9,47% Tr. C 51,68 H 6,54 N 9,43%

p-Toluènesulfonyl-1-trioxa-4,10,16-triaza-1,7,13-cyclooctadécane (7). Dans un ballon de 250 ml on introduit 10 g (22,5 mmol) de 6 et 50 ml de THF anhydre (distillé sur LiAlH₄). On met le montage sous N₂. On ajoute à la seringue 80 ml de B₂H₆ (1,2M) en solution dans le THF et on chauffe le mélange à 50° pendant 12 h. Puis, on détruit à froid l'excès de B₂H₆ avec 12 ml d'eau et on ajoute 70 ml HCl 7M pour hydrolyser les aminoboranes. Après avoir laissé réagir pendant 2 h à température ambiante, on évapore à sec, reprend le résidu dans 100 ml d'eau et on extrait au benzène (2 × 100 ml) pour éliminer les impuretés organosolubles. On passe en milieu basique (pH > 11) avec LiOH et on extrait à CHCl₃ (4 × 100 ml). La phase organique est séchée (MgSO₄) filtrée et évaporée. Le solide obtenu 7 est recristallisé dans un mélange benzène/hexane. F. 88–89° (9,15 g, 98%). – ¹H-RMN.: 2,05 (br. s, 2 H,

2 NH); 2,38 (s, 3 H, CH₃); 2,73 (m, 8 H, 4 CH₂N); 3,48 (m, 16 H, 6 OCH₂ et 2 CH₂NTos); 7,08–7,63 (4 H, arom.).

C₁₉H₃₃N₃O₅S (415,5) Calc. C 54,91 H 8,00 N 10,11% Tr. C 54,93 H 7,87 N 10,28%

Di-p-toluènesulfonyl-7, 19-pentaoxa-4, 10, 16, 22, 27-tétraza-1, 7, 13, 19-bicyclo[11.11.5]nonacosane-dione-2, 12 (8). Cette étape est effectuée suivant la technique de haute dilution [10]. L'ampoule A contient 8 g (19,2 mmol) de **7** et 11 g (1,08 · 10⁻¹ mol) de triéthylamine dans 500 ml de toluène anhydre. L'ampoule B contient 7,87 g (19,2 mmol) de **5** dans 500 ml de toluène anhydre. On ajoute A et B goutte à goutte simultanément dans 1,5 l de toluène anhydre en 6 h. Le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le produit brut obtenu après évaporation du toluène est redissous dans 50 ml de CHCl₃ et filtré sur alumine *Merck* (activité II–III). On obtient ainsi 12,3 g de produit bicyclique **8**, sous forme d'un verre qui est cristallisé dans le propanol-2; F. 110–111° (85%). – ¹H-RMN.: 2,40 (s, 6 H, 2 CH₃); 3,50 (br. m, 32 H, 8 NCH₂CH₂O); 4,08–4,25 (4 H, 2 NCOCH₂CO); 7,25–7,75 (8 H, arom.).

C₃₄H₅₀N₄O₁₁S₂ (754,9) Calc. C 54,09 H 6,67 N 7,42% Tr. C 54,03 H 6,62 N 7,59%

Pentaoxa-4, 10, 16, 22, 27-tétraza-1, 7, 13, 19-bicyclo[11.11.5]nonacosane (9). Dans un ballon de 500 ml contenant 11,5 g (15,2 mmol) de **8**, on distille 200 ml de THF anhydre séché sur LiAlH₄. Le produit se dissout. On ajoute ensuite 11 g (0,29 mol) de LiAlH₄, et on porte le mélange sous reflux pendant 12 h. On détruit prudemment l'excès d'hydrure en ajoutant 22 ml d'eau puis 17 ml de LiOH à 10%. On obtient une suspension blanchâtre à laquelle on ajoute environ 6 g de MgSO₄ pour faciliter la filtration. On lave abondamment le résidu solide sur le filtre avec CHCl₃ et on évapore le filtrat. On dissout le résidu obtenu dans 50 ml d'eau et on acidifie à pH 1 avec acide chlorhydrique. La solution est extraite avec 2 × 100 ml de CHCl₃ pour enlever les impuretés organosolubles et en particulier le *p*-méthylthiophénol. On passe en milieu basique (pH > 11) avec LiOH en poudre et on extrait à CHCl₃ (3 × 100 ml). La phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée. On dissout l'huile résiduelle dans 50 ml de benzène et on évapore; on répète l'opération 3 fois pour enlever toute trace de CHCl₃. Le produit huileux **9** obtenu est cristallisé dans un mélange benzène/hexane; F. 39–40° (5,4 g, 85%). – ¹H-RMN.: 2,70 (m, 20 H, 10 CH₂N); 2,93 (br. s, 2 H, 2 NH); 3,50 (m, 20 H, 10 OCH₂).

C₂₀H₄₅N₄O₅ + H₂O (436,6) Calc. C 55,02 H 10,16 N 12,83% Tr. C 55,16 H 10,18 N 12,79%

Hexaoxa-4, 10, 16, 22, 27, 32-tétraza-1, 7, 13, 19-tricyclo[11.11.5.5^{7,19}]tétratriacontanedione-2, 6 (10). Cette étape est effectuée suivant la technique de haute dilution [10]. L'ampoule A contient 1,9 g (11,1 mmol) de dichlorure de l'acide diglycolique [10] dans 500 ml de benzène anhydre. L'ampoule B contient 4,5 g (10,8 mmol) de **9** et 6,5 g (64,2 mmol) de triéthylamine dans 500 ml de benzène anhydre. L'addition dans 1,5 l de benzène anhydre est faite en 6 h. Le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. On évapore le benzène, redissout le résidu dans le minimum de CHCl₃, et filtre sur alumine *Merck* (activité II, III), avec CHCl₃. Le produit solide **10** obtenu est recristallisé dans un mélange benzène/hexane; F. 220–224° (2,9 g, 52%). – ¹H-RMN.: 2,75 (m, 16 H, 8 NCH₂); 3,61 (m, 24 H, 4 CONCH₂ et 8 CH₂O); 4,39–4,49 (2s, 4 H, 2 OCH₂CO).

C₂₄H₄₄N₄O₈ (516,6) Calc. C 55,79 H 8,58 N 10,84% Tr. C 55,93 H 8,64 N 10,65%

Hexaoxa-4, 10, 16, 22, 27, 32-tétraza-1, 7, 13, 19-tricyclo[11.11.5.5^{7,19}]tétratriacontane (SC-24). Dans un ballon de 50 ml on introduit 400 mg (7,65 · 10⁻⁴ mol) de produit **10** solide et 10 ml de THF anhydre (distillé sur LiAlH₄). On met le montage sous N₂ et ajoute à la seringue 8 ml de B₂H₆ (9,6 mmol). Le mélange est chauffé à 50° pendant 20 h. Le solide se dissout après 10 min pour précipiter presque aussitôt sous une forme floconneuse. On détruit l'excès de B₂H₆ avec 2 ml d'eau et on évapore le solvant. On ajoute au résidu 20 ml de HCl 6N et porte à reflux pendant environ 5 h jusqu'à limpidité. On évapore à sec en enlevant autant que possible l'acide chlorhydrique. On dissout alors le produit dans 10 ml d'eau et on passe la solution sur résine *Dowex* 1 basique, préalablement mise sous forme hydroxyde avec KOH puis lavée à l'eau jusqu'à pH neutre. On évapore la solution aqueuse basique et on obtient une huile qui est séchée par addition de benzène (3 × 100 ml) et évaporation dans l'évaporateur rotatif. Le solide obtenu **SC-24** est dissous dans l'hexane à chaud, filtré sur coton et recristallisé dans l'hexane; F. 198–200° (0,355 g, 95%). – ¹H-RMN.: 2,70 (t, 24 H, 12 NCH₂); 3,65 (t, 24 H, 12 CH₂O). ¹³C-RMN.: voir Figure 3.

C₂₄H₄₈N₄O₆ (488,6) Calc. C 58,99 H 9,90 N 11,46% Tr. C 59,12 H 9,94 N 11,42%

Diméthyl-7,19-pentaoxa-4,10,16,22,27-tétraza-1,7,13,19-bicyclo[11.11.5]nonacosane (BC-22). Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 1 g (2,39 mmol) de **9** dissous dans 50 ml d'acide formique et 20 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37%. Le mélange est chauffé pendant 16 h à 100°. A froid, on ajoute 22,5 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on chauffe à 60° pendant 5 h. On évapore le solvant et on redissout le produit brut dans 20 ml d'eau. On rend la solution basique avec LiOH en poudre (pH > 11). On extrait le produit avec CHCl₃ (3 × 100 ml), sèche (MgSO₄) et évapore le solvant. On reprend au benzène l'huile ainsi obtenue et évapore à nouveau pour éliminer les traces de CHCl₃. Le résidu est dissous dans l'hexane et filtré sur coton hydrophile, puis évaporé à sec et séché sous vide (10⁻² Torr) pendant une nuit. On obtient 1 g (93%) de **BC-22** sous forme d'une huile analytiquement pure. – ¹H-RMN.: 2,29 (s, 6 H, 2 NCH₃); 2,66 (m, 20 H, 10 NCH₂); 3,55 (m, 20 H, 10 CH₂O). – ¹³C-RMN.: 43,7 (2 C, 2 NCH₃); 55,6 (6 C) et 56,9 (4 C, 10 NCH₂); 69,9 (4 C) et 69,8 (6 C) (10 OCH₂).

C₂₂H₄₆N₄O₅ (446,6) Calc. C 59,16 H 10,38 N 12,54% Tr. C 58,98 H 10,45 N 12,46%

Préparation des chlorures de glutaryle, adipoyle et de piméloyle. Elle se fait par action du chlorure de thionyle sur le diacide correspondant sous reflux en l'absence de solvant. La dissolution complète du diacide indique la fin de la réaction. On évapore l'excès de chlorure de thionyle et on obtient le dichlorure d'acide pur par distillation sous vide (0,1 Torr). Le rendement est quantitatif. La pureté des produits est contrôlée par ¹H-RMN.

Pentaoxa-10,16,22,27,32-tétraza-1,7,13,19-tricyclo[11.11.5.5^{7,19}]tétratriacontanédione-2,6 (11). Cette étape est effectuée suivant la technique de haute dilution [10]. L'ampoule A contient 3 g de **9** (7,17 mmol) et 4,6 g de triéthylamine (45,4 mmol) dans 250 ml de benzène anhydre. L'ampoule B contient 1,21 g (7,17 mmol) de chlorure de glutaryle dans 250 ml de benzène anhydre. L'addition de A et de B dans 1,5 l de benzène anhydre se fait en 4 h. Le mélange réactionnel est filtré pour enlever le chlorhydrate de triéthylamine. Le produit brut obtenu après évaporation du benzène est redissous dans 20 ml de benzène et filtré sur alumine *Merck* (activité II-III). On obtient ainsi 1,9 g de produit solide **11** que l'on recristallise dans un mélange benzène/hexane; F. 229–230° (52%). – ¹H-RMN.: 2,15 (2 H, CH₂CH₂CO); 2,33–2,66 (16 H, 6 CH₂N et 2 CH₂CO); 3,57–4,08 (28 H, 4 CONCH₂ et 10 CH₂O).

C₂₅H₄₆N₄O₇ (514,7) Calc. C 58,34 H 9,01 N 10,88% Tr. C 58,25 H 9,18 N 10,84%

Pentaoxa-4,10,16,22,27-tétraza-1,7,13,19-tricyclo[11.11.5.5^{7,19}]tétratriacontane (SC-25). Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant et d'un dispositif permettant de travailler sous atmosphère inerte, on introduit 2,0 g de **11** (3,30 mmol) et 20 ml de THF anhydre, puis, à la seringue, 24 ml de B₂H₆ dans le THF (28,5 mmol). La solution est chauffée sous reflux pendant 23 h. A froid, on détruit l'excès de B₂H₆ à l'eau et évapore le solvant. On ajoute 50 ml de HCl 6N, porte à reflux et attend que la solution soit limpide (~4 h). On évapore à sec pour enlever autant que possible l'acide chlorhydrique. On dissout le produit dans 10 ml d'eau et passe la solution sur résine *Dowex 1* sous forme hydroxyde. On évapore la phase aqueuse basique et obtient une huile qui est séchée par addition répétée de benzène (3 × 100 ml) suivie d'évaporation dans l'évaporateur rotatif. Le produit solide obtenu **SC-25** est dissous dans l'hexane à chaud, filtré sur coton et recristallisé dans l'hexane; F. 214–216° (1,53 g, 95%). – ¹H-RMN.: 1,47 (6 H, CH₂CH₂CH₂); 2,40–2,75 (m, 24 H, 12 NCH₂); 3,47–3,68 (m, 20 H, 10 CH₂O). – ¹³C-RMN.: 26,1 (1 C, NCH₂–CH₂–CH₂); 28,5 (2 C, 2 N–CH₂–CH₂); 56,1 (6 C) et 56,3 (12 C) (6 N–CH₂); 69,7 (2 C), 70,1 (4 C) et 70,2 (4 C, 10 OCH₂).

C₂₅H₅₀N₄O₅ (486,7) Calc. C 61,69 H 10,35 N 11,51% Tr. C 61,74 H 10,42 N 11,69%

Pentaoxa-11,17,23,28,33-tétraza-1,8,14,20-tricyclo[12.11.5.5^{8,20}]pentatriacontanédione-2,7 (12). Cette étape est effectuée suivant la technique de haute dilution [10]. L'ampoule A contient 1 g de **9** (2,39 mmol) et 1,6 g de triéthylamine (15,8 mmol) dans 100 ml de toluène anhydre. L'ampoule B contient 0,437 g (2,39 mmol) de chlorure d'adipoyle dans 100 ml de toluène anhydre. L'addition de A et de B dans 1 l de toluène anhydre se fait en 2 h. On filtre le mélange réactionnel pour enlever le chlorhydrate de triéthylamine. Le produit brut obtenu après évaporation du solvant est redissous dans le toluène et filtré sur alumine *Merck* (activité II-III). On obtient ainsi 680 mg de **12** solide qui est recristallisé dans toluène/hexane; F. 196–197° (54%). – ¹H-RMN.: 1,73 (4 H, CH₂CH₂); 2,62 (16 H, 6 NCH₂ et 2 CH₂CO); 3,55 (28 H, 4 CONCH₂ et 10 CH₂O).

C₂₆H₄₈N₄O₇ (528,7) Calc. C 59,06 H 9,15 N 10,59% Tr. C 59,17 H 9,03 N 10,55%

Pentaoxa-4,10,16,22,33-tétraza-1,7,13,19-tricyclo [11.11.6.5^{7,19}] *pentatriacontane* (SC-26). Dans un ballon de 100 ml on introduit 600 mg (1,13 mmol) de **12** et 20 ml de THF anhydre, puis on ajoute à la seringue 10 ml de B₂H₆ (7,5 mmol). On chauffe à 60° pendant 17 h. La solution se trouble après 5 h de réaction et un produit précipite. On détruit à l'eau l'excès de B₂H₆ et évapore la solution. Les aminoboranes sont détruits dans 30 ml d'HCl 6N sous reflux en 3 h. On évapore à sec pour enlever l'excès d'HCl et passe le produit sur résine *Dowex* 1 basique. On évapore les fractions aqueuses basiques. Le résidu est repris dans 100 ml de benzène, puis la solution est évaporée sous vide; l'évaporation est répétée 3 fois. Le produit est dissous à chaud dans l'hexane, filtré sur coton et évaporé à sec. On obtient ainsi 540 mg de SC-26 solide, F. 149°, cristallisé à froid dans l'hexane, (95%). – ¹H-RMN.: 1,44 (8 H, 4 CH₂); 2,38–2,92 (*m*, 24 H, 12 NCH₂); 3,57 (*m*, 20 H, 10 OCH₂). – ¹³C-RMN.: 26,4 (2 C) et 28,1 (2 C, NCH₂CH₂CH₂); 54,5 (2 C), 56,0 (6 C) et 56,3 (4 C) (12 NCH₂); 70,1 (6 C) et 70,5 (4 C, 10 OCH₂).

C₂₆H₅₂N₄O₅ (500,7) Calc. C 62,36 H 10,47 N 11,19% Tr. 62,49 H 10,50 N 11,02%

Pentaoxa-12,18,24,29,34-tétraza-1,9,15,21-tricyclo [13.11.5.5^{9,21}] *hexatriacontanedione-2,8* (**13**). La synthèse de ce produit se fait en haute dilution [10]. L'ampoule A contient 1 g de **9** (2,39 mmol) et 1,6 g de NEt₃ (15,8 mmol) dans 100 ml de toluène anhydre. L'ampoule B contient 470 mg de chlorure de piméloyle (2,39 mmol) dans 100 ml de toluène anhydre. L'addition de A et B dans 1 l de toluène anhydre se fait en 2 h. La même méthode de purification que pour les produits **10**, **11** et **12** est utilisée. On obtient ainsi 580 mg de produit solide **13**, qui est recristallisé dans un mélange toluène/hexane; F. 125–126° (47%). – ¹H-RMN.: 1,62 (6 H, CH₂CH₂CH₂); 2,70 (16 H, 6 NCH₂ et 2 CH₂CO); 3,57 (28 H, 4 CONCH₂ et 10 CH₂O).

C₂₇H₅₀N₄O₇ (542,7) Calc. C 59,75 H 9,28 N 10,32% Tr. C 59,90 H 9,22 N 10,38%

Pentaoxa-4,10,16,22,34-tétraza-1,7,13,19-tricyclo [11.11.7.5^{7,19}] *hexatriacontane* (SC-27). Dans un ballon de 100 ml on introduit 530 mg (9,76 mmol) de **13** dans 30 ml de THF anhydre. On ajoute à la seringue 10 ml de B₂H₆ (7,5 mmol). On chauffe à 60° pendant 15 h. La solution reste limpide. On détruit l'excès de B₂H₆ à l'eau (un précipité se forme), et évapore la solution. Les aminoboranes sont détruits dans 30 ml d'HCl 6N sous reflux pendant 3 h. On évapore à sec, redissout le produit dans 10 ml d'eau et passe la solution sur une résine *Dowex* 1 basique. On évapore les solutions aqueuses basiques. Le résidu est séché par dissolution dans 100 ml de benzène et évaporation sous vide, 3 fois de suite. L'huile obtenue est reprise à chaud dans l'hexane; on filtre et évapore à sec. On obtient ainsi 400 mg de composé tricyclique SC-27 sous forme d'une huile qui se solidifie vers –20° (80%). – ¹H-RMN.: 1,41 (10 H, 5 CH₂); 2,37–2,84 (*m*, 24 H, 12 NCH₂); 3,53 (*m*, 20 H, 10 OCH₂). – ¹³C-RMN.: 26,9 (2 C) et 28,2 (2 C, NCH₂CH₂CH₂); 28,9 (1 C, NCH₂CH₂CH₂CH₂); 55,6 (8 C) et 56,4 (4 C) (12 NCH₂); 69,8 (2 C), 70,1 (4 C) et 70,3 (4 C) (10 OCH₂).

C₂₇H₅₄N₄O₅ (514,7) Calc. C 63,00 H 10,57 N 10,88% Tr. C 63,12 H 10,49 N 10,79%

Trioxa-4,10,16-triaza-1,7,13-cyclooctadécane (**14**). Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 1,5 g (39,4 mmol) de LiAlH₄, 20 ml de THF anhydre et 1 g (2,25 mmol) de **6**. On chauffe à reflux pendant 16 h. On détruit à froid l'excès de LiAlH₄ avec 3 ml d'H₂O et 2,4 ml de LiOH à 10% et on ajoute 1 g de MgSO₄ afin de faciliter la filtration. On filtre, lave abondamment le résidu solide à CHCl₃ et évapore le filtrat. Le produit obtenu est redissous dans 50 ml d'eau et la solution est acidifiée à l'acide chlorhydrique (pH < 2). On extrait la phase aqueuse avec CHCl₃ (3 × 50 ml) pour éliminer les impuretés organiques, en particulier le *p*-méthylthiophénol. Puis on rend basique avec LiOH en poudre (pH > 11) et extrait le produit désiré avec CHCl₃ (3 × 50 ml). On évapore CHCl₃ et sèche l'huile obtenue par dissolution dans 100 ml de benzène et évaporation sous vide, 3 fois de suite. Le produit huileux **14** cristallise dans un mélange benzène/hexane; F. 135–136° (0,440 g, 75%). – ¹H-RMN.: 2,13 (*br. s*, 3 H, 3 NH); 2,77 (*t*, 12 H, 6 NCH₂); 3,58 (*t*, 12 H, 6 OCH₂).

C₁₂H₂₇N₃O₃ (261,4) Calc. C 55,14 H 10,41 N 16,08% Tr. C 55,17 H 10,25 N 16,17%

Détermination des constantes de stabilité cation-ligand. – *Mesures pH-métriques dans l'eau.* L'appareillage utilisé comprend: ¹) une unité de mesure T.T.100, T.T.200, T.T.300 Tacussel commandant une microburette automatique Tacussel; l'unité de lecture T.T.100 est reliée à une imprimante T.T.900 et à un enregistreur Tarkan N + W 60; ²) une unité de référence au calomel Tacussel à joint ionique H₂O saturée à KCl; pour éviter la diffusion de K⁺, cette électrode de référence est reliée

à la solution de mesure par un joint ionique contenant une solution 0,1 M de NMe_4NO_3 ; ³) une électrode de mesure de pH en verre *EA 109 Metrohm*; ⁴) une cuve 5 ml thermostatée par circulation d'eau à partir d'un thermostat *Secasi*.

Les solutions standard aqueuses suivantes ont été utilisées: ¹) sel de fond: NMe_4NO_3 (0,1 M) dans H_2O ; ²) ligand: 20 mM additionné de 5 équivalents d'acide nitrique dissous dans la solution de sel de fond précédente; ³) sel du métal alcalin ou alcalino-terreux 0,1 M.

Mesures. Tous les titrages ont été faits en retour: le ligand auquel on a ajouté un excès d'acide est dosé par une base.

Pour déterminer les constantes de protonation du ligand libre, nous avons dosé à l'aide d'une solution de NMe_4OH (0,1 M) un mélange constitué de: 0,5 ml de la solution standard de ligand et 3,5 ml de la solution de sel de fond.

Pour déterminer les constantes de stabilité des complexes, la même méthode de titrage est employée en présence du sel du cation dont on étudie la complexation. Le mélange est alors constitué de: 0,5 ml de la solution standard de ligand, 0,4 ml de solution de sel du cation et 3,1 ml de sel de fond.

Chaque expérience est répétée au moins 2 fois.

Calculs. Nous avons utilisé le programme SCO 77 de *Sayce* [39] adapté à nos mesures par *Vitali*. Ce programme permet de calculer jusqu'à 10 constantes d'équilibre en considérant les protonations de l'amine, la formation de complexes ligand-cation de différentes stœchiométries LM_n et la formation d'espèces triples H_mLM_n . L'écart entre les courbes de tirage théoriques et expérimentales est inférieur en chaque point à 10^{-2} µl de base ajoutée.

Spectres RMN. à température variable. – Les spectres ¹H-RMN. à température variable ont été déterminés à l'aide d'un spectromètre *Varian A-60* équipé d'une sonde à température variable. Les températures ont été mesurées au moyen des échantillons *Varian* de méthanol et de glycol. Les spectres ont été calibrés à chaque température à l'aide d'un oscillateur auxiliaire *Hewlett-Packard 200 CD*. Les solutions utilisées contenaient environ 0,1 M de ligand et 0,05 M de bromure du cation étudié. Les déplacements chimiques des signaux du ligand libre et des complexes ont été mesurés par rapport à l'alcool *t*-butylique sur des solutions aqueuses du ligand en absence ou en présence d'un excès du bromure du cation étudié.

RÉFÉRENCES

- [1] *J. M. Lehn*, *Structure and Bonding* 16, 1 (1973).
- [2] *J. M. Lehn*, *Acc. Chem. Res.* 11, 49 (1978); *Pure Appl. Chem.* 49, 857 (1977); 50, 871 (1978), 52, 2441 (1980).
- [3] *Structure and Bonding* 16 (1973); *J. J. Christensen, D. J. Eatough & R. M. Izatt*, *Chem. Rev.* 74, 351 (1974); 'Progress in Macrocyclic Chemistry', Vol. 1 and Vol. 2, Ed. *R. M. Izatt & J. J. Christensen*, John Wiley & Sons, New York 1979; 'Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds', Ed. *G. A. Melson*, Plenum Press, New York 1979; *Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob*, 'Membrane Active Complexones', Elsevier Scient. Pub. Comp. N.Y. 1974; *F. Vögtle*, *Chimia* 33, 239 (1979); *J. S. Bradshaw & P. E. Stott*, *Tetrahedron* 36, 461 (1980).
- [4] *J. M. Lehn*, *Pure Appl. Chem.* 51, 979 (1979).
- [5] *O. J. Scherer, K. Andreas, C. Krüger, Y.-H. Tsay & G. Wolmershäuser*, *Angew. Chem.* 92, 563 (1980).
- [6] *E. Graf & J. M. Lehn*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5022 (1975).
- [7] *E. Graf & J. M. Lehn*, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6403 (1976).
- [7] *P. Rüggli*, *Liebigs Ann. Chem.* 392, 92 (1912).
- [9] *H. Stetter & J. Marx*, *Liebigs Ann. Chem.* 607, 59 (1957).
- [10] *B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage & J. Blanzat*, *Tetrahedron* 29, 1629 (1973).
- [11] *J. M. Lehn & F. Montavon*, *Helv. Chim. Acta* 59, 1566 (1976).
- [12] *P. A. Argabright & P. W. Hall*, *Chem. Ind.* 1964, 1365.
- [13] *J. H. Ford*, *J. Am. Chem. Soc.* 67, 876 (1945).
- [14] *J. M. Lehn & P. Vierling*, *Tetrahedron Lett.* 21, 1323 (1980).
- [15] *L. D. Quin, F. A. Shelburne*, *J. Org. Chem.* 30, 3137 (1965).
- [16] *F. P. Schmidchen*, *Chem. Ber.* 113, 864 (1980).

- [17] *B. Metz, J. M. Rosalky & R. Weiss*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 533.
- [18] *H. E. Simmons & C. H. Park*, J. Am. Chem. Soc. 90, 2428 (1968).
- [19] *J. M. Lehn, J. Simon & J. Wagner*, Nouv. J. Chim. 1, 77 (1977).
- [20] *J. M. Lehn*, Fortsch. Chem. Forsch. 15, 311 (1970).
- [21] *J. L. Locher*, The World of M. C. Escher, N. H. Abrams, New-York, N.Y., 1971, pp. 147, 151, 152.
- [22] *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, Tetrahedron 29, 1647 (1973).
- [23] *J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, J. Am. Chem. Soc. 97, 6700 (1975).
- [24] *J. M. Lehn & F. Montavon*, Helv. Chim. Acta 61, 67 (1978).
- [25] *J. M. Lehn & J. Simon*, Helv. Chim. Acta 60, 141 (1977).
- [26] *E. Graf, J. P. Kintzinger, J. LeMoigne & J. M. Lehn*, résultats non publiés.
- [27] *J. P. Kintzinger & J. M. Lehn*, résultats non publiés.
- [28] *J. Cheney, J. M. Lehn, J. P. Sauvage & M. E. Stubbs*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1100.
- [29] *J. M. Lehn & M. E. Stubbs*, J. Am. Chem. Soc. 96, 4011 (1974) et résultats non publiés.
- [30] *V. M. Goldschmidt*, Skrifter Norske Videnskap-Akad. Oslo, I, Mat. Naturvis. Kl. 1926; voir *W. E. Morf & W. Simon*, Helv. Chim. Acta 54, 794 (1971).
- [31] *M. F. C. Ladd*, Theor. Chim. Acta 12, 333 (1968).
- [32] *J. M. Lehn*, Pure Appl. Chem. 52, 2303 (1980).
- [33] *B. Dietrich, J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 15.
- [34] *J. M. Lehn, J. P. Sauvage & B. Dietrich*, J. Am. Chem. Soc. 92, 2916 (1970).
- [35] *E. Kauffmann & J. M. Lehn*, résultats non publiés; *E. Kauffmann*, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1979.
- [36] *M. Eigen*, Pure Appl. Chem. 6, 97 (1963).
- [37] *Y. M. Cahen, J. L. Dye & A. I. Popov*, J. Phys. Chem. 79, 1292 (1975); *V. M. Loyola, R. Pizer & R. G. Wilkins*, J. Am. Chem. Soc. 99, 7185 (1977); *B. G. Cox, H. Schneider & J. Stroka*, J. Am. Chem. Soc. 100, 4746 (1978).
- [38] *O. Eisleb*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 74, 1433 (1941).
- [39] *I. G. Sayce*, Talanta 145, 1397 (1968).