

68. Une synthèse générale des tétraazamacrocycles mono-*C*-fonctionnalisés

par Tayeb Benabdallah et Robert Guglielmetti*

Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, Faculté des Sciences de Luminy,
70, route Léon Lachamp, case 901, F-13288 Marseille Cédex 9

(2. II. 88)

A General Synthesis for Mono-*C*-Functionalized Tetraazamacrocycles

A new synthesis, under usual conditions of concentration, medium, and temperature, of a series of mono-*C*-functionalized tetraazamacrocycles is given. The method may easily be generalized. The new procedure allows the modification of the length of the side-chain or the size of the cavity by choosing fitted starting materials. The key intermediate has a tosylated linear side-chain susceptible to be transformed into a large variety of functional groups.

Introduction. – La plupart des macrocycles azotés à bras chélatants, susceptibles de présenter des propriétés complexantes intéressantes, ont été préparés avec des bras greffés sur les atomes d'*N*, et la littérature est relativement abondante en ce domaine [1–9].

Aussi, avons-nous fait porter notre effort de synthèse sur des composés *C*-fonctionnalisés, permettant à notre avis de disposer d'atomes d'*N* mieux dégagés stériquement pour la coordination de métaux de la série de transition de façon à préparer des complexes métalliques, modèles simples de systèmes synthétiques plus élaborés tels que certaines porphyrines coordonnant le métal en position axiale.

Ces azamacrocycles substitués pourraient en outre être utilisés, grâce à leurs groupements fonctionnels en bout de chaîne latérale, pour des greffages sur des macromolécules d'intérêt biologique, comme les peptides et les anticorps.

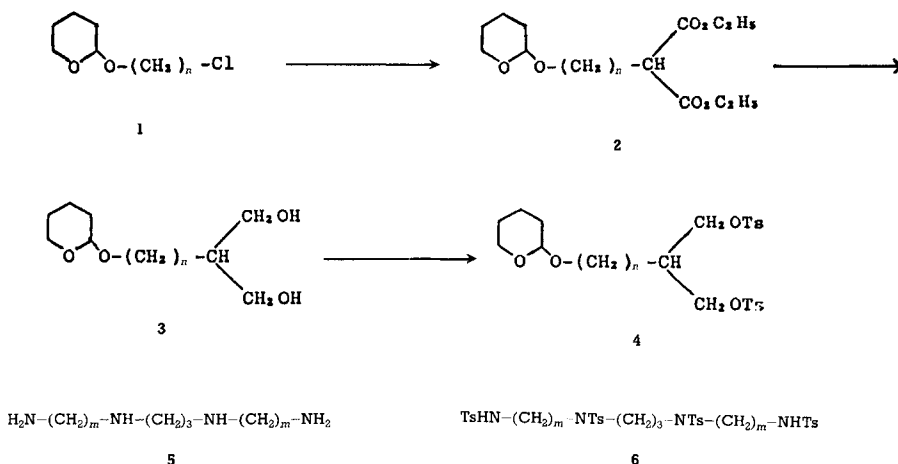
Partie expérimentale

Généralités. CCM: gel de silice 60 *F* 254 (0,2 mm, Merck 5554). Chromatographie sur colonne sous pression: gel de silice 60 (0,040–0,063 mm; Merck 9385). P.f.: appareil Büchi 510 à tubes capillaires. Spectres IR: nujol ou pastilles de KBr; spectrophotomètre Nicolet 20 *FX*; en cm^{–1}. Spectres RMN-¹H et -¹³C: spectromètre Bruker multinoyaux à 200 MHz; référence interne, TMS; δ en ppm. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central d'Analyses du CNRS (Vernaison).

Les acétals ω-chlorés **1** [18], les diesters maloniques substitués **2** [19], les diols substitués **3** [20], les bis(*p*-toluènesulfonates substitués **4** [21], les tétramines linéaires **5** [25] et les tétramines linéaires tosylées **6** [26] de départ ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature et caractérisés par IR et RMN-¹H.

Macrocycles à bras acétalique 7. Le sel de Na de la tétramine linéaire tosylée est préparé en ajoutant par petites quantités un excès de NaH à une soln. de 0,018 mol de tétramine linéaire tosylée **6** dans 185 ml de DMF anh. Lorsque le dégagement d'H₂ cesse, l'excès de NaH est éliminé par filtration. Le filtrat est ensuite porté à 110°, et l'on ajoute goutte à goutte et sous agitation une soln. de 0,018 mol de bis(*p*-toluènesulfonate) approprié **4** dans 90 ml de DMF. Après 2 h d'agitation supplémentaires, le volume est réduit au tiers et 350 ml d'H₂O sont ajoutés avec précaution. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'H₂O et recristallisé à partir d'Et₂O/CHCl₃: 12,3 g (72%) de **7a**, 15 g (86%) de **7b** ou 16,6 g (92%) de **7c**.

Schéma 1



{[(Tétrahydro-3",4",5",6"-2"H-pyranil-2")oxy]-2'-éthyl}-6-tétratosyl-1,4,8,11-tétraaza-1,4,8,11-cyclotétradécane (**7a**). P.f. 210–212°. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1): R_f 0,62. IR (KBr): 1052, 1071, 1088 et 1120 (O–C–O), 1160 et 1347 (SO_2). RMN- ^1H (CDCl_3): 1,16–1,79 (m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, $\text{CH}_2-\text{CH}(6)$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,43 (s, 4 CH_3Ar); 2,75–3,09 (m, 8 CH_2N); 3,21–3,72 (m, 2 CH_2O); 4,34 (t, OCHO); 7,34–7,74 (m, 16 arom. H). RMN- ^{13}C (CDCl_3): 20,44 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 21,42 (4 CH_3Ar); 25,14 ($\text{CH}_2-\text{C}(6)$); 28,79, 29,86, 30,83 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$); 33,91 ($\text{C}(6)$); 48,50, 50,04, 50,56, 53,36 (8 CH_2N); 63,55, 64,56 (2 CH_2O); 127,48, 129,89, 134,15, 143,77 (arom. C).

{[(Tétrahydro-3",4",5",6"-2"H-pyranil-2")oxy]-4'-butyl}-6-tétratosyl-1,4,8,11-tétraaza-1,4,8,11-cyclotétradécane (**7b**). P.f. 93°. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1): R_f 0,48. IR (KBr): 1052, 1071, 1088 et 1120 (O–C–O), 1161 et 1347 (SO_2). RMN- ^1H (CDCl_3): 1,10–1,22 (m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(6)$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,41 (s, 4 CH_3Ar); 2,80–3,19 (m, 8 CH_2N); 3,41–4,06 (m, 2 CH_2O); 4,52 (t, OCHO); 7,29–7,76 (m, 16 arom. H). RMN- ^{13}C (CDCl_3): 19,81 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 21,51 (4 CH_3Ar); 23,28, 25,47, 28,70, 30,80 ($(\text{CH}_2)_3-\text{C}(6)$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$); 48,55, 50,31, 53,22 (8 CH_2N); 62,60, 67,11 (2 CH_2O); 99,11 (OCHO); 127,56, 130,03, 134,11, 143,97 (arom. C).

{[(Tétrahydro-3",4",5",6"-2"H-pyranil-2")oxy]-4'-butyl}-3-tétratosyl-1,5,9,13-tétraaza-1,5,9,13-cyclohexadécane (**7c**). P.f. 88°. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1): R_f 0,51. IR (KBr): 1089 et 1119 (O–C–O), 1159 et 1339 (SO_2). RMN- ^1H (CDCl_3): 1,25–1,98 (m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(3)$, 3 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,42 (s, 4 CH_3Ar); 2,80–3,08 (m, 8 CH_2N); 3,20–4,00 (m, 2 CH_2O); 4,53 (t, OCHO); 7,27–7,69 (m, 16 arom. H). RMN- ^{13}C (CDCl_3): 19,76 (3 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 21,42 (4 CH_3Ar); 23,12, 25,45, 28,62, 29,98, 30,81, 31,89 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, $(\text{CH}_2)_3-\text{C}(3)$); 37,87 ($\text{C}(3)$); 48,43, 48,80, 49,06, 53,39 (8 CH_2N); 62,44, 67,15 (2 CH_2O); 98,94 (OCHO); 127,18, 129,81, 135,29, 143,54 (arom. C).

Macrocycles à bras hydroxylés **8**. A 0,01 mol de **7** dans 60 ml de dioxanne, on ajoute un excès de TsOH. Après 2 h d'agitation à temp. amb., les produits sont purifiés par chromatographie sur gel de silice (gradient $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$). Rendements ca. quantitatifs.

(Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6')-2-éthanol (**8a**). Solide blanc P.f. 222°. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1): R_f 0,06. IR (KBr): 1159 et 1342 (SO_2), 3518 (OH). RMN- ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 1,32–2,06 (m, $\text{CH}_2-\text{CH}(6')$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,21 (s, 4 CH_3Ar); 3,32–3,90 (m, CH_2OH , 8 CH_2N); 7,18–8,05 (m, 16 arom. H). RMN- ^{13}C ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 21,20 (4 CH_3Ar); 28,80 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 32,72 ($\text{C}(6')$); 33,10 ($\text{CH}_2-\text{C}(6')$); 48,86, 49,98, 50,91, 53,90 (8 CH_2N); 58,18 (CH_2OH); 127,83, 127,93, 130,22, 134,95, 143,93 (arom. C).

(Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6')-4-butanol (**8b**). Solide blanc P.f. 95–100°. CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1): R_f 0,08. IR (KBr): 1159 et 1342 (SO_2), 3518 (OH). RMN- ^1H (CDCl_3): 1,20–2,06 (m, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(6')$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}$); 2,20 (s, 4 CH_3Ar); 2,82–3,45 (m, 8 CH_2N); 3,51–3,79 (m, CH_2OH); 7,18–7,82 (m, 16 arom. H). RMN- ^{13}C (CDCl_3): 21,52 (4 CH_3Ar); 28,04, 29,65, 31,51, 32,56 ($(\text{CH}_2)_3-\text{C}(6')$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 48,42, 49,75, 50,59, 53,05 (8 CH_2N); 58,81 (CH_2OH); 127,45, 129,97, 133,86, 143,88 (arom. C).

(*Tétratosyl-1',5',9',13'-tétraaza-1',5',9',13'-cyclohexadécyl-3'*)-4-butanol (**8c**). Poudre jaunâtre. P.f. 82–85°. CCM (CHCl₃/EtOH 9:1): *R*_f 0,09. IR (KBr): 1158 et 1336 (SO₂), 3518 (OH). RMN-¹H (CDCl₃): 1,33–2,09 (*m*, (CH₂)₃–CH(3')), 3 NCH₂CH₂CH₂N; 2,35 (*s*, 4 CH₃Ar); 2,89–3,04 (*m*, 8 CH₂N); 3,52–3,62 (*m*, CH₂OH); 7,22–7,67 (*m*, 16 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 21,46, (4 CH₃Ar); 28,78, 29,44, 30,91, 31,83, 32,86 ((CH₂)₂–C(3')), 3 NCH₂CH₂CH₂N; 37,65 (C(3')); 40,18 (CH₂CH₂OH); 46,43, 48,43, 49,02, 53,47 (8 CH₂N); 62,22 (CH₂OH); 127,20, 129,87, 135,18, 135,69, 143,62 (arom. C).

Macrocycles à bras tosylés 9. Une soln. de 0,012 mol de **8** dans le minimum de pyridine anh. est additionnée lentement et sous agitation régulière à une soln. de 3,2 g (0,017 mol) de TsCl dans 50 ml de pyridine anh. refroidie (bain de glace). Après 3 ½ h d'agitation à 0°, 10 ml d'H₂O sont ajoutés, et le mélange est agité encore 1 h. Les produits sont extraits au CHCl₃, puis séchés (Na₂SO₄). Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient C₆H₁₄/CHCl₃), on obtient **9**. Rendements ca. 80%.

(*Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-2-éthyl p-toluènesulfonate (**9a**). P.f. 115°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,90. IR (KBr): 1160 et 1346 (SO₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,25–2,00 (*m*, CH₂–CH(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 2,44 (*s*, 5 CH₃Ar); 2,95–3,32 (*m*, 8 CH₂N); 3,64 (*t*, CH₂OTs); 7,26–7,74 (*m*, 20 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 21,49 (CH₃Ar); 28,60 (NCH₂CH₂CH₂N); 32,38 (CH₂–C(6')), 33,46 (C(6')); 42,86, 48,60, 50,16, 51,03 (8 CH₂N); 53,03 (CH₂OTs); 127,45, 127,58, 129,99, 130,04, 133,63, 134,07, 143,88, 144,11 (arom. C).

(*Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-4-butyl p-toluènesulfonate (**9b**). P.f. 107°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,67. IR (KBr): 1159 et 1341 (SO₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,26–2,32 (*m*, (CH₂)₃–CH(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 2,43, 2,44 (2*s*, 5 CH₃Ar); 2,92–3,28 (*m*, 8 CH₂N); 3,96 (*t*, CH₂OTs); 7,27–7,77 (*m*, 20 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 21,50 (5 CH₃Ar); 28,57, 29,67, 32,57 ((CH₂)₂–C(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 37,30 (C(6')); 48,29, 49,90, 50,75 (8 CH₂N); 52,89 (CH₂CH₂OTs); 70,01 (CH₂OTs); 127,53, 129,96, 134,11, 144,00, 192,71 (arom. C).

(*Tétratosyl-1',5',9',13'-tétraaza-1',5',9',13'-cyclohexadécyl-3'*)-4-butyl p-toluènesulfonate (**9c**). P.f. 92°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,79. IR (KBr): 1158 et 1339 (SO₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,18–2,12 (*m*, (CH₂)₃–CH(3')) 3 NCH₂CH₂CH₂N; 2,35, 2,36 (2*s*, 5 CH₃Ar); 3,00–3,03 (*m*, 8 CH₂N); 3,93 (*t*, CH₂OTs); 7,19–7,71 (*m*, 20 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 21,44 (5 CH₃Ar); 28,63, 29,09, 30,82, 31,80 ((CH₂)₂–C(3')) 3 NCH₂CH₂CH₂N; 37,71 (C(3')); 48,38, 48,78, 48,98 (8 CH₂N); 53,24 (CH₂CH₂OTs); 70,24 (CH₂OTs); 127,21, 127,83, 129,85, 135,23, 143,62 (arom. C).

Macrocycles (ω-cyanoalkyl)-substitués 10. A 2,32 g (0,035 mol) de KCN dissous dans le minimum de DMSO est additionné goutte à goutte et sous agitation une soln. de 0,01 mol de **9** dans le minimum de DMSO. Le tout est porté à 95° pendant 2 h sous agitation. Après refroidissement, 60 ml d'H₂O sont additionnés. Le précipité obtenu est alors filtré et lavé plusieurs fois à l'H₂O. Après purification par chromatographie sur colonne (gradient C₆H₁₄/CHCl₃), on obtient **10**. Rendements ca. 70%.

(*Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-3-propiononitrile (**10a**). P.f. 178°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,61. IR (KBr): 1157 et 1343 (SO₂), 2300 (CN). RMN-¹H (C₅D₅N): spectre mal résolu. RMN-¹³C (C₅D₅N): 14,54 (CH₂CN); 21,29 (4 CH₃Ar); 26,48, 29,27 (CH₂–C(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 36,43 (C(6')); 48,62, 49,80, 51,10, 53,12 (8 CH₂N); 121,00 (CN); 127,85, 128,06 130,40, 134,85, 135,06, 144,27, 144,49 (arom. C).

(*Tétratosyl-1',4',8',11'-tétraaza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-5-pentanenitrile (**10b**). P.f. 112°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,55. IR (KBr): 1157 et 1343 (SO₂), 2300 (CN). RMN-¹H (CDCl₃): 1,46–2,40 (*m*, (CH₂)₄–CH(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 2,44 (*s*, 4 CH₃Ar); 3,04–3,33 (*m*, 8 CH₂N); 7,26–7,74 (*m*, 16 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 16,81 (CH₂CN); 21,46 (4 CH₃Ar); 25,07, 25,35, 28,19, 28,65 ((CH₂)₃–C(6')), NCH₂CH₂CH₂N; 37,14 (C(6')); 48,11, 49,61, 50,69, 52,71 (8 CH₂N); 127,25, 127,49, 129,93, 130,00, 133,92, 144,03 (arom. C).

(*Tétratosyl-1',5',9',13'-tétraaza-1',5',9',13'-cyclohexadécyl-3'*)-5-pentanenitrile (**10c**). P.f. 96°. CCM (C₆H₁₄/CHCl₃ 7:3): *R*_f 0,47. IR (KBr): 1158 et 1339 (SO₂), 2300 (CN). RMN-¹H (CDCl₃): 1,18–2,29 (*m*, (CH₂)₄–CH(3')), 3 NCH₂CH₂CH₂N; 2,35 (*s*, 4 CH₃Ar); 2,60–3,00 (*m*, 8 CH₂N); 7,19–7,62 (*m*, 16 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 16,87 (CH₂CN); 21,43 (4 CH₃Ar); 25,11, 25,51, 28,32, 30,86, 31,87 ((CH₂)₃–C(3')), 3 NCH₂CH₂CH₂N; 37,82 (C(3')); 48,38, 48,97, 53,22 (8 CH₂N); 107,80 (CN); 127,18, 129,82, 134,98, 143,65 (arom. C).

[*(Méthylthio)-4'-butyl-6-tétratosyl-1,4,8,11-tétraaza-1,4,8,11-cyclotétradécane (11b)*]. A 2,08 g (0,029 mol) de NaSCH₃ dissous dans le minimum de DMF est additionnée goutte à goutte et sous agitation une soln. de 6 g (0,006 mol) de **9b** dans le minimum de DMF. Le mélange est agité pendant 1 h à temp. amb., puis porté à 70° pendant 2 h. Après refroidissement et addition de 40 ml d'H₂O le précipité obtenu est filtré, lavé plusieurs fois à l'H₂O et séché à l'air. Après recristallisation dans CHCl₃/EtOH, on récupère 3,6 g (65%) de **11b**. P.f. 130°. CCM (CHCl₃/EtOH 9:1): *R*_f 0,50. IR (KBr): 1159 et 1345 (SO₂), 1312 (CH₃S). RMN-¹H (CDCl₃): 1,46–1,61 (*m*, (CH₂)₃–CH(6)), NCH₂CH₂CH₂N; 1,99 (*s*, CH₃S); 2,44 (*s*, 4 CH₃Ar); 3,01–3,14 (*m*, CH₂S, 8 CH₂N); 7,26–7,76 (*m*, 16 arom. H). RMN-¹³C (CDCl₃): 15,45 (CH₃S); 21,57 (4 CH₃Ar); 25,36 (CH₂S); 28,60, 28,97, 33,80 ((CH₂)₃–C(6)), NCH₂CH₂CH₂N; 37,33 (C(6)); 48,47, 50,19, 50,81, 53,00 (8 CH₂N); 127,54, 130,05, 133,82, 144,01 (arom. C).

(*Tétraza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-4-butanol (**12b**). A une soln. de 3,45 g (0,0039 mol) de **7b** dans 305 ml d'une soln. HBr/AcOH à 33% sont additionnés 10 g de phénol sous agitation. Le mélange est agité à 60–65° pendant 24 h, puis à temp. amb. pendant 24 h. Après addition de 100 ml d'Et₂O suivi d'agitation pendant 2 h à 0°, le bromohydrate déposé est filtré, lavé plusieurs fois à l'Et₂O, placé en suspension dans Et₂O/EtOH 5:1 et maintenu à reflux pendant 30 min. Le bromohydrate est alors filtré sur fritte, séché rapidement à l'air, dissous dans le minimum d'H₂O et traité avec du NaOH 5N jusqu'à pH 13. La tétramine libre est extraite au CHCl₃ puis séchée (Na₂SO₄). Après évaporation, 0,7 g (66%) de **12b** sous forme d'huile sont récupérés. Le **12b**·4 HBr est purifié par recristallisation dans EtOH. P.f. 212°. RMN-¹H (CDCl₃): 1,20–2,42 (*m*, NCH₂CH₂CH₂N, (CH₂)₃–CH(6')); 2,30–3,45 (*m*, CH₂OH, 8 CH₂N); 4,75 (*s*, 4 NH). RMN-¹³C (CDCl₃): 24,59, 25,74, 27,65, 31,31 ((CH₂)₄, NCH₂CH₂CH₂N); 36,69 (C(6')); 46,77, 47,31, 48,35, 49,47, 52,56, 56,28, 57,57, 58,97 (8 CH₂N). Anal. calc. pour C₁₄H₃₂N₄O·4 HBr (596,10): C 28,20, H 6,08, Br 53,62, N 9,39; tr.: C 27,82, H 5,73, Br 52,92, N 9,01.

Macrocycles 13b et 14. Ils sont obtenus par détosylation respective de **11b** et **10** selon le même mode opératoire décrit pour la préparation de **12b**. Après recristallisation dans Et₂O/CHCl₃, on obtient **13b**, **14a**, **14b** et **14c** avec des rendements respectifs de 69, 66, 63 et 67%.

[(*Méthylthio*)-4'-butyl]-6-tétraza-1,4,8,11-cyclotétradécane (**13b**). P.f. 115–117°. RMN-¹H (CDCl₃): 1,20–1,76 (*m*, (CH₂)₃–CH(6), NCH₂CH₂CH₂N, 4 NH); 2,01 (*s*, CH₃S); 2,20–2,87 (*m*, CH₂S, 8 CH₂N). RMN-¹³C (CDCl₃): 15,52 (CH₃S); 26,67 (CH₂CH₂–C(6)); 29,38 (NCH₂CH₂CH₂N); 32,07 (CH₂–C(6)); 34,20 (CH₂CH₂S); 39,08 (C(6)); 49,28, 49,39, 50,55, 56,04 (8 CH₂N). Anal. calc. pour C₁₅H₃₄N₄S (302,52): C 59,55, H 11,32, N 18,51; tr.: C 59,38, H 11,11, N 18,30.

(*Tétraza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-3-propionamide (**14a**). Produit pâteux. P.f. 86–88°. IR (nujol): 1625 (CONH₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,43–1,99 (*m*, CH₂–CH(6'), NCH₂CH₂CH₂N, 4 NH); 2,23–3,70 (*m*, CH₂CONH₂, 8 CH₂N). RMN-¹³C (CDCl₃): 25,18 (CH₂–C(6')); 28,98 (NCH₂CH₂CH₂N); 30,04 (CH₂CO); 33,48 (C(6')); 46,36, 47,54, 48,24, 48,37, 48,97, 49,20, 51,34 (8 CH₂N); 169,88 (CONH₂). Anal. calc. pour C₁₃H₂₉N₅O (271,41): C 57,53, H 10,77, N 25,80; tr.: C 57,21, H 10,93, N 25,60.

(*Tétraza-1',4',8',11'-cyclotétradécyl-6'*)-5-pentanamide (**14b**). P.f. 175°. IR (nujol): 1652 (CONH₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,25–1,56 (*m*, (CH₂)₃–C(6')); 1,60–2,11 (*m*, CH(6'), NCH₂CH₂CH₂, 4 NH); 2,43 (*t*, CH₂CO); 2,48–2,83 (*m*, 8 CH₂N); 5,41 (*d*, CONH₂). RMN-¹³C (CDCl₃): 25,59, 26,96 ((CH₂)₂CH₂–C(6')); 29,26 (NCH₂CH₂CH₂N); 31,91 (CH₂–C(6')); 35,65 (CH₂CO); 38,76 (C(6')); 49,15, 49,26, 50,56, 56,01 (8 CH₂N); 176,00 (CONH₂). Anal. calc. pour C₁₅H₃₃N₅O (299,46): C 60,16, H 11,10, N 23,38; tr.: C 60,12, H 11,37, N 23,10.

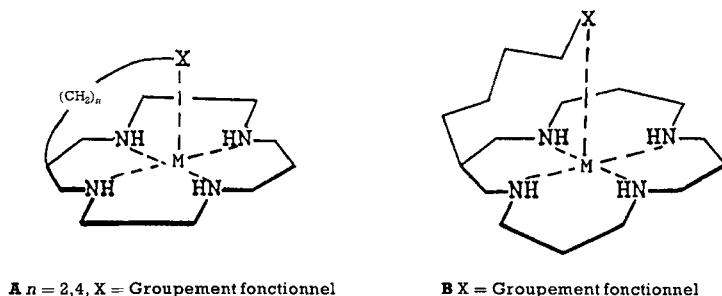
(*Tétraza-1',5',9',13'-cyclohexadécyl-3'*)-5-pentanamide (**14c**). Produit pâteux. P.f. 60–65°. IR (KBr): 1666 (CONH₂). RMN-¹H (CDCl₃): 1,29–1,39 (*m*, (CH₂)₃–C(3')); 1,42–1,70 (*m*, CH(3'), 3 NCH₂CH₂CH₂N, 4 NH); 2,27 (*t*, CH₂CO); 2,61–2,71 (*m*, 8 CH₂N); 5,54 (*d*, CONH₂). RMN-¹³C (CDCl₃): 25,59, 26,75 ((CH₂)₂CH₂–C(3')); 28,73 (3 NCH₂CH₂CH₂N); 31,56 (CH₂–C(3')); 35,64 (CH₂CO); 37,96 (C(3')); 48,00, 48,29, 53,73 (8 CH₂N); 175,32 (CONH₂). Anal. calc. pour C₁₇H₃₇N₅O (327,51): C 62,34, H 11,38, N 21,38; tr.: C 62,15, H 11,42, N 21,11.

Résultats et discussion. – La plupart des méthodes de synthèse publiées sur les azamacrocycles *C*-substitués portant un groupement fonctionnel en bout de chaîne latérale sont spécifiques et ne permettent d'accéder qu'à un type de composé bien particulier [10–14], contrairement aux méthodes générales utilisées pour leurs analogues *N*-fonctionnalisés.

La seule méthode de synthèse générale permettant d'obtenir toute une série de tétra-azamacrocycles diversement fonctionnalisés a été publiée en 1977 par *Tabushi* [15]. Elle consiste à faire réagir le diaza-3,7-nonane-diamine-1,9 sur le malonate de diéthyle préalablement substitué; les diamides cycliques obtenues sont ensuite réduites par B₂H₆ dans le THF. Cette méthode, paraissant a priori séduisante dans sa mise en œuvre, présente quelques limitations parmi lesquelles on peut citer les faibles rendements obtenus et les temps réactionnels pouvant atteindre 4 semaines pour certaines condensations. La modicité des rendements et les temps réactionnels excessifs mis en jeu sont probablement dus à une faible réactivité entre les produits de départ et à la formation de produits polymères résultant de condensations intermoléculaires.

Nous avons mis au point une stratégie de synthèse s'inspirant de la cyclisation de *Richman* et *Atkins* [16], qui nous a permis d'obtenir sous des conditions usuelles de

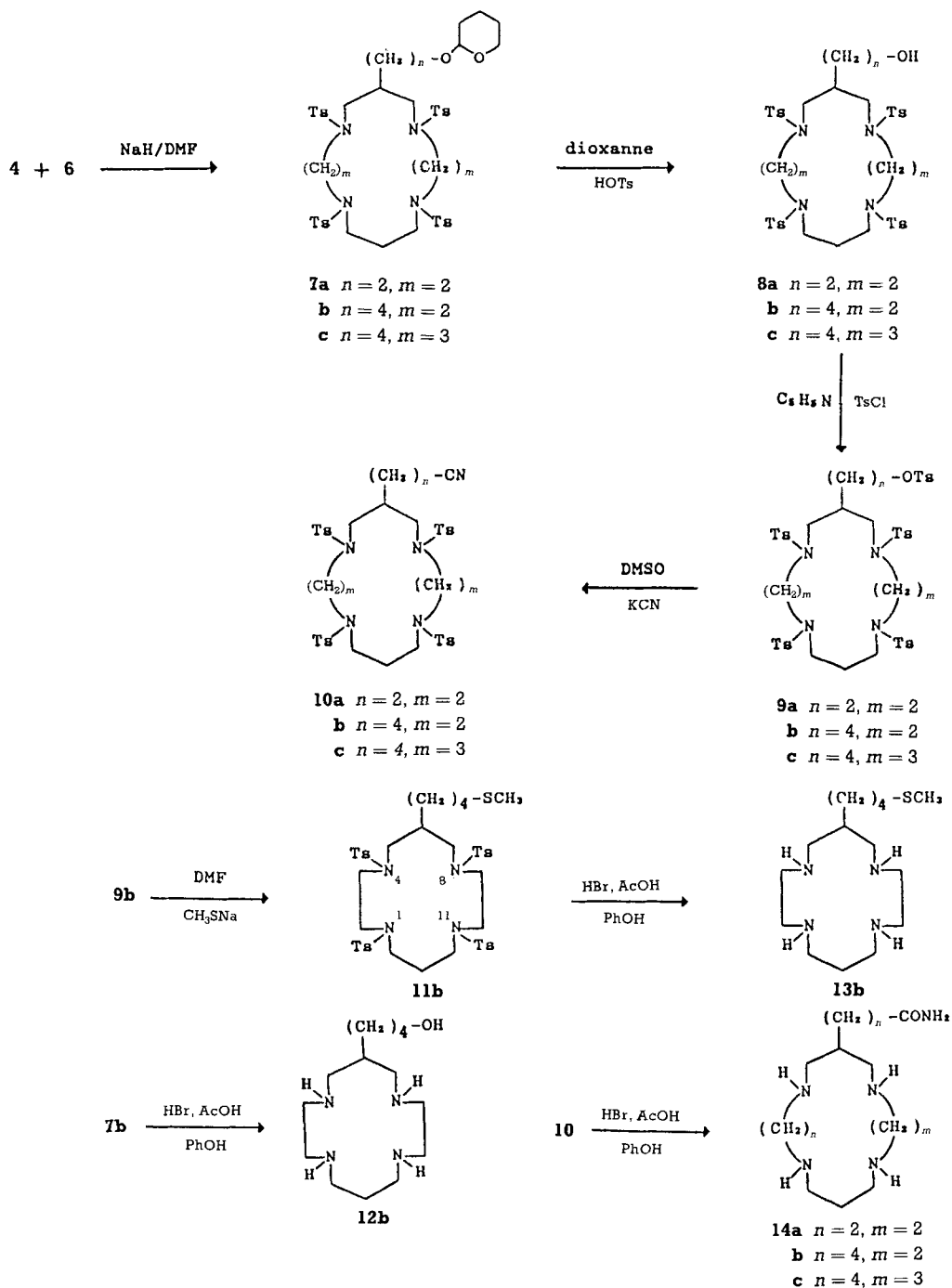
concentration, de milieu et de température, une série de macrocycles différents par les tailles de leurs cavités, par les longueurs de leurs chaînes latérales et par les groupements fonctionnels en bout de ces chaînes. Nous avons choisi comme modèle de base des systèmes de type [14] $\langle N_4\text{coronand-4} \rangle$ et [16] $\langle N_4\text{coronand-4} \rangle$ (v. **12b**, **13b** et **14a-c**) possédant des cavités moyennes devant piéger avec des constantes de stabilité acceptables les ions métalliques Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II), dont les rayons ioniques leur sont assez proches [17]. Nous avons également défini des bras moyens avec 2 et 4 atomes de C, qui d'après l'examen des modèles moléculaires, devaient se trouver facilement en position apicale pour coordonner le métal inséré entre les quatre atomes d'N (voir **A** et **B**).



Les acétals ω -chlorés **1** obtenus par protection des fonctions alcool du chloro-2-éthanol et du chloro-4-butanol à l'aide du dihydro-3,4-2*H*-pyranne [18] sont greffés sur le malonate de diéthyle [19] (*Schéma 1*). Les diesters **2** obtenus sont réduits en diols **3** [20] par le LiAlH_4 dans le THF et les diols tosylés selon la méthode de *Grossland* [21] ($\rightarrow$ **4**). La condensation des ditosylates substitués **4** sur les sels de sodium des tétramines tosylées **6** (obtenus à partir de **5**) selon la méthode de *Richman* et *Atkins* [16] conduit aux macrocycles à bras acétaliques **7a-c** (*schéma 2*). Les fonctions alcool des produits obtenus sont déprotégées de façon presque quantitative par un excès de TsOH dans du dioxanne [22] pour donner **8a-c** qui après tosylation conduisent aux produits pivots **9a-c**, pouvant servir de base de départ pour préparer différents macrocycles diversement fonctionnalisés. L'action du KCN dans le DMSO sur **9a-c** permet d'obtenir la série des macrocycles **10a-c** avec des rendements de l'ordre de 70%. Dans une réaction similaire, **9b** réagit avec le NaSMe dans le DMF pour donner le macrocycle à bras thiométhylé **11b**. La détosylation de **7b**, **10a-c** et **11b** dans AcOH/HBr/PhOH [23] permet d'obtenir les tétramines cycliques respectives **12b**, **14a-c** et **13b** avec des rendements variant entre 60 et 70%.

Il est à noter que **12b** et **14a**, portant respectivement un groupement $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ et un groupement $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, présentent en $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ dans la région 40–60 ppm 8 pics correspondant à l'ensemble des atomes de C en position α des atomes de N et reflétant une dissymétrie du cycle, contrairement aux 4 pics observés dans les autres ligands relativement symétriques. Les spectres $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ de **12b** et **14a** réalisés dans des conditions d'échange (CF_3COOH) retrouvent leur symétrie avec l'apparition de la moitié des pics uniquement. Ce phénomène s'explique probablement par l'établissement d'une liaison H intramoléculaire entre un hétéroatome de la chaîne latérale (OH , CONH_2) de **12b** et **14a** et un atome N du cycle perturbant ainsi la symétrie du cycle. Ces liaisons H se rompent par protonation des atomes de N. En effet, il n'y a aucune raison de penser à des liaisons H intermoléculaires, étant donné que le même groupement CONH_2 dans **14b** et

Schéma 2



14c ne donne pas lieu à ce phénomène. Cette hypothèse est confirmée en ce qui concerne le macrocycle **14a** par les résultats de la spectroscopie IR ($\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ à 1625 cm^{-1} pour **14a** et à 1652 cm^{-1} pour **14b**. Nous suggérons en l'occurrence que dans **12b** et **14a** les groupements alcool et amide, contrairement aux autres macrocycles, sont bien en position axiale par rapport au plan formé par les quatre groupements amines du cycle et pourraient constituer un cinquième ligand apical dans les complexes métalliques.

L'étude de la coordination de l'ensemble de ces macrocycles substitués avec les ions Co(II) , Ni(II) , Cu(II) et Zn(II) fera l'objet d'un mémoire ultérieur [24].

REFERENCES

- [1] H. Stetter, W. Frank, R. Mertens, *Tetrahedron* **1981**, 37, 767.
- [2] H. Hafliker, Th. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 683.
- [3] S. Buoen, J. Dale, P. Groth, J. J. Krane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 1172.
- [4] K. P. Wainwright, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 2117.
- [5] W. Schibler, Th. A. Kaden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 603.
- [6] C. Pierpoint, P. Moore, 'Communication at the Macrocycles Mini-Symp.', Polytechnic of North London, 1982.
- [7] M. Hediger, Th. A. Kaden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 4.
- [8] H. Hediger, Th. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 861.
- [9] F. Stocklin, Ph. D. Thesis, Basel, 1981.
- [10] D. A. House, M. Harnett, W. T. Robinson, M. C. Couldwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 979.
- [11] B. Korybut-Daszkiewicz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 192.
- [12] E. Kimura, T. Koike, M. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 385.
- [13] E. Kimura, T. Koike, H. Nada, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1322.
- [14] E. Kimura, T. Koike, R. Machida, P. Nagai, M. Kodame, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4181.
- [15] I. Tabushi, Y. Taniguchi, H. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 12, 1049.
- [16] J. E. Richman, J. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2268.
- [17] 'Advanced Inorganic Chemistry', 4^e edn., Eds. F. A. Cotton et G. Wilkinson, J. Wiley Interscience, New York, 1980.
- [18] W. L. Parham, E. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4187.
- [19] A. H. Blatt, *Org. Synth., Coll. Vol. I* **1967**, 250.
- [20] L. H. Amundsen, L. S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 242.
- [21] G. P. Pettit, M. R. Chamberland, B. Green, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1556.
- [22] J. I. Sungchul, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311.
- [23] A. Feigenbaum, J. M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 198.
- [24] T. Benabdallah, R. Guglielmetti, *Nouv. J. Chim.*, à paraître.
- [25] E. K. Barefield, F. Wagner, A. W. Herlinguer, *Inorg. Synth.* **1976**, 16, 221.
- [26] W. L. Smith, J. D. Ekstrand, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3539.