

## CRYPTATES—X

### SYNTHESES ET PROPRIETES PHYSIQUES DE SYSTEMES DIAZA-POLYOXA-MACROBICYCLIQUES<sup>a</sup>

B. DIETRICH, J. M. LEHN,\* J. P. SAUVAGE<sup>b</sup> et J. BLANZAT

Institut de Chimie, 1, Rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France<sup>c</sup>

(Received in France 5 January 1973; Received in the UK for publication 11 January 1973)

**Résumé**—La synthèse et les propriétés physiques et conformationnelles de composés diaza-polyoxa-macrobicycliques sont décrites.

**Abstract**—The synthesis and the physical and conformational properties of diaza-polyoxa-macrobicyclic compounds are described.

#### INTRODUCTION GENERALE

L'association de deux ou plusieurs espèces chimiques pour former une espèce "complexe" est un des phénomènes moléculaires les plus fondamentaux autant en biologie qu'en chimie. Une telle association se caractérise par sa *stabilité* et sa *sélectivité*, c.a.d. par la quantité d'énergie et la quantité d'information mises en jeu, l'espèce complexe elle-même ayant une *structure* et une *réactivité* propres.

Conceptuellement, énergie (interaction) et information sont ainsi la base du phénomène de *reconnaissance* d'une entité chimique par une autre.

Sur la voie menant de l'association de deux molécules d'hydrogène aux associations moléculaires hautement spécifiques que l'on rencontre dans les systèmes vivants (enzyme-substrat; bases conjuguées des acides nucléiques; synthèse protéique; replication des acides nucléiques etc.), les complexes (molécule-ion, molécule-molécule) de la chimie organique occupent une position de choix.

En effet, stabilité et sélectivité, structure et réactivité sont des fonctions de variables multiples qui, initialement cachées, peuvent être étudiées et révélées à l'aide de *modèles*, accessibles par la synthèse chimique et conçus de manière à permettre une séparation des variables et une analyse de la forme de la fonction par incrémentation structurale.

Une première étape, la plus simple, serait alors l'étude de la *reconnaissance* d'une particule *sphérique*, neutre ou ionique, par une structure moléculaire adéquate.

Les interactions entre espèces neutres sont en général faibles sauf en présence de liaisons hydrogène multiples.

Les ions monoatomiques, par contre, donnent lieu à des interactions bien plus fortes. De ce fait, l'étude des facteurs déterminant la stabilité des complexes formés par des ions sphériques avec des ligands organiques neutres ou chargés constitue une approche prometteuse du problème, cations et anions formant les deux volets.

Les cations métalliques et les cations organiques (sels d'ammonium, par ex. l'acétylcholine) sont a priori susceptibles de former des complexes, et, parmi les cations métalliques, les cations alcalins et alcalino-terreux, sont de par leur structure électronique, les plus proches de la notion d'ion sphérique même à l'état complexé.

Les complexes formés par les cations des métaux de transition sont connus depuis longtemps et ont fait l'objet de très nombreux travaux autant théoriques qu'expérimentaux. Ces complexes ont une stéréochimie bien déterminée dépendant avant tout de la nature du cation central. Ils jouent en biologie le rôle d'oligoéléments, présents principalement dans les sites sièges de réactions spécifiques, auxquelles en général ils participent.

Les cations alcalins et alcalino-terreux occupent une place importante à la fois quantitativement et qualitativement dans le monde minéral et le monde vivant, où ils sont notamment à la base des phénomènes d'équilibres et d'échanges ioniques, par exemple de ceux accompagnant la transmission de l'influx nerveux, pour ne citer que la manifestation la plus "haute" de leur rôle. Il fallut attendre ces dernières années (le milieu de la décennie 1960-1970 environ) pour voir se développer rapidement l'étude des complexes stables d'ions alcalins et alcalino-terreux avec des ligands organiques; cet essor est dû essentiellement à la découverte de substances organiques naturelles et synthétiques

<sup>a</sup>Publication précédente: voir réf 1.

<sup>b</sup>Partie de la thèse de Doctorat d'Etat de J. P. Sauvage, Strasbourg, Novembre 1971.

<sup>c</sup>Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.

présentant envers ces cations des propriétés complexantes spécialement intéressantes. Il s'agit notamment de composés *macrohétérocycliques naturels* (cyclodepsipeptides comme l'enniatine et la valinomycine; nactines comme la monactine et la nonactine; revues récentes, voir réf. 2, 3) ou *synthétiques* (polyéthers macrocycliques<sup>4,5</sup>) et de composés *macrobicycliques synthétiques*.<sup>6,7</sup> Ces derniers et leurs complexes font l'objet d'études qui seront décrites dans la présente série de communications.

Les composés macrocycliques connus antérieurement au présent travail possèdent la propriété de complexer sélectivement les cations alcalins, par inclusion dans la cavité moléculaire du macrocycle<sup>2-5</sup> avec formation de complexes liposolubles permettant le transport des cations à travers des membranes naturelles ou artificielles<sup>8</sup> et la dissolution de sels minéraux en milieu organique.<sup>4,5</sup>

### Objectifs

Le but du présent travail était de mettre au point un système dont on pouvait espérer une exaltation du type de propriétés complexantes présentées par les macrocycles naturels ou synthétiques et susceptible d'être modifié par voie synthétique de sorte à permettre l'étude des relations entre la structure et les propriétés du ligand et à pouvoir contrôler celles-ci par celle-là.

Il s'agissait donc

(1) de choisir un système approprié,

(2) d'en faire la synthèse,

(3) d'en étudier:

les propriétés,

les relations entre structure et propriétés, notamment celles ayant trait à la sélectivité de complexation, c.à.d. à la "reconnaissance" des divers cations.

Le système à définir devait être susceptible de présenter les propriétés suivantes

(a) former des complexes ayant une *stabilité* élevée.

(b) montrer une haute *sélectivité* avec les cations alcalins et alcalino-terreux.

(c) permettre la dissolution de substances ioniques (minérales ou organiques) en milieu organique et produire une *activation anionique*: augmentation de la réactivité des anions, par rupture des paires d'ions, d'où des applications mécanistiques et synthétiques.

(d) effectuer le *transport de cations* à travers des phases organiques (membranes artificielles ou naturelles) et permettre l'étude des mécanismes de transport.

De nombreuses applications dans divers domaines de la chimie, de la biologie ou autres, étaient aussi envisageables.

### Le système

Un système devant servir de ligand aux cations alcalins et alcalino-terreux peut être caractérisé par:

(1) ses *sites* de complexation: leur nature, leur nombre et leur disposition; les cations alcalins et alcalino-terreux étant des "acides durs", il faut utiliser des "bases dures", de préférence des atomes d'oxygène;

(2) la *nature des liaisons*; si le système doit être utilisable pour des études d'activation anionique il faut exclure tout groupement fonctionnel réactif; les fonctions de type éther et amine tertiaire conviennent le mieux (liaisons C—O, C—N, C—C, C—H);

(3) la nature des interactions; le système peut être soit neutre soit porteur d'une charge négative; le complexe formé sera soit cationique soit neutre respectivement;

(4) son caractère *lipophile/hydrophile* qui peut influencer sa sélectivité; par ailleurs l'étude des phénomènes de transport de cations nécessite une très bonne solubilité en milieu organique; le système à l'état complexé doit donc être extérieurement lipophile et peu polaire et intérieurement polaire;

(5) sa *topologie*; de multiples topologies peuvent être considérées, nous ne discuterons ici que celle choisie pour la première série de composés. Le ligand doit de préférence être un *macrocycle*, susceptible d'entourer le cation métallique. Cependant la cavité centrale d'un système macrocyclique est un cercle, opérant une discrimination principalement bidimensionnelle. Une meilleure inclusion d'un cation sphérique peut être obtenue si on utilise une cavité de type sphérique opérant une *discrimination tridimensionnelle*, par exemple la cavité intramoléculaire d'un système *macrobicyclique*, la taille de la cavité pouvant être modifiée en agissant sur la longueur des ponts du système.

Les *têtes de pont* du système bicyclique peuvent être des atomes d'azote qui, par rapport au carbone présentent certains avantages:

— ils s'inversent facilement;

— ils peuvent participer à la complexation;

— ils augmentent la solubilité dans l'eau;

— ils peuvent permettre le contrôle de la complexation par le pH du milieu.

Il en résulte que des *aminopolyéthers macrobicycliques* sont des systèmes particulièrement bien adaptés au but poursuivi.

### Le schéma de synthèse

Le problème principal lors de la synthèse est le nombre d'étapes utilisées pour la construction du macrobicyclique.

Parmi les divers schémas de synthèse envisageables, nous avons utilisé une voie en deux étapes.

(1) construction d'un macrocycle par condensation de deux chaînes linéaires;

(2) construction du macrobicyclic par addition d'une troisième branche.

Les raisons en étaient principalement

(a) la construction par étape, permettant un contrôle plus facile et la caractérisation des composés intermédiaires;

(b) l'obtention intermédiaire de macrocycles pouvant aussi posséder des propriétés intéressantes;

(c) l'existence d'une méthode de synthèse de diamines macrocycliques,<sup>9</sup> utilisée ultérieurement lors de la synthèse de diamines macrobicycliques par Simmons et Park.<sup>10,11</sup>

Nous décrivons ci-dessous la synthèse et la propriété de sept *diazapolyoxamacrobicycles* 11a-g.

Des publications ultérieures porteront sur d'autres systèmes présentant des variations dans la nature des sites hétéroatomiques, dans la nature des interactions (ligands neutres et chargés), dans la nature du squelette hydrocarboné et dans la topologie générale du système.

#### METHODES ET RESULTATS

*Les diaza-polyoxa-macrobicycles 11a-g ont été synthétisés en deux temps*

(1) condensation d'une  $\alpha,\omega$ -diamine linéaire avec un  $\alpha,\omega$  dichlorure d'acide linéaire, suivie de la réduction de la diamide macrocyclique obtenue;

(2) condensation de la diamine macrocyclique provenant de (1) avec un  $\alpha,\omega$ -dichlorure d'acide

linéaire suivie de la réduction de la diamide macrobicyclique résultante.

Les étapes de construction du macrocycle et du macrobicyclic sont ainsi des condensations d'une diamine avec un dichlorure d'acide, réactions très rapides, donc particulièrement bien adaptées aux conditions de "haute dilution" dans lesquelles il faut travailler. Celles-ci requièrent une réaction intramoléculaire aussi rapide que possible, susceptible de s'être produite avant qu'une collision efficace ne conduise à une réaction intermoléculaire.

#### Synthèse des composés linéaires 1-6\*

Les diamines 4a-c ont été obtenues par synthèse de Gabriel. Le dichlorure 2a et les dibromures 2b,c (préparés par action du tribromure de phosphore sur le diol 1 correspondant) sont traités par le phthalimide de potassium dans le diméthylformamide (DMF) à chaud. On obtient les composés diphtalimido 3a-c (rendement 90-95%) qui par hydrazinolyse dans l'éthanol suivie d'une extraction en continu par le benzène fournissent les diamines 4a-c avec un rendement d'environ 60-75%. Les dichlorures d'acide 6a-c ont été obtenus de préférence par action du chlorure d'oxalyle dans le benzène sur les diacides correspondants, eux-mêmes obtenus par oxydation des diols 1 par l'acide nitrique.

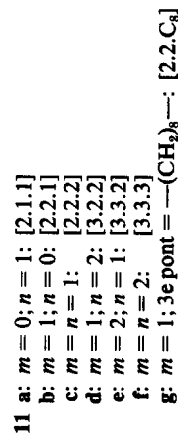
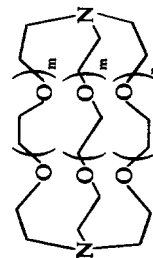
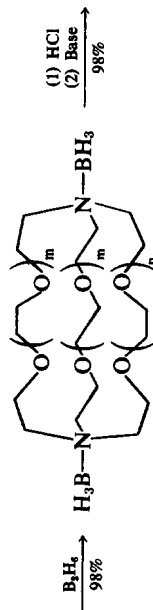
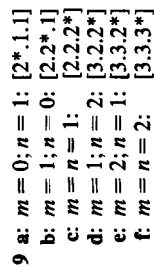
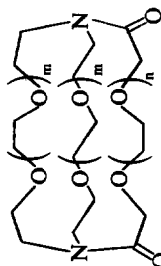
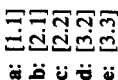
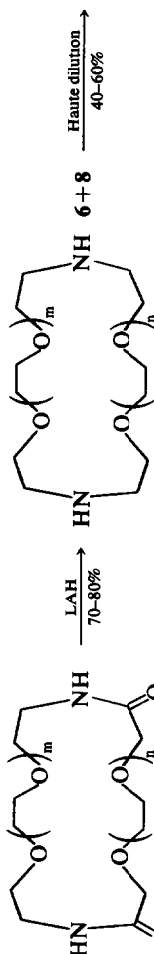
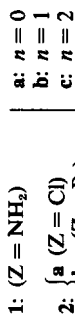
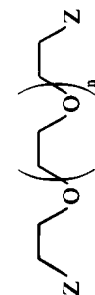
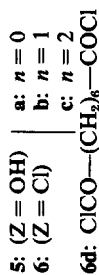
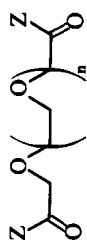
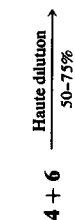
Dans le cas de la série 1-6c il est nécessaire de procéder à une purification soignée, le tétraéthyl-èneglycol 1c pouvant contenir des diols supérieurs et du triéthylèneglycol 1b. Lors de la préparation de la diamine 4c la purification est effectuée par distillation soignée du dibromure 2c et par recristallisation du composé diphtalimido 3c. Dans le cas de l'acide 5c la purification a été effectuée par conversion en dichlorure d'acide, puis en dianilide qui est purifié par cristallisation répétée et dont l'hydrolyse basique fournit ensuite le diacide 5c pur. Les dichlorures d'acide 6a-c semblent beaucoup moins stable que leurs analogues à chaîne polyméthylénique. Leur purification est rendue difficile par leur sensibilité à la chaleur; ils semblent subir une décarbonylation avec formation d'un chlorométhyléther  $\text{—OCH}_2\text{Cl}$ . Leur décomposition devient plus facile lorsque la taille de la chaîne augmente de 6a à 6c. Cette réaction n'a pas encore été étudiée en détail. Elle nous paraît cependant intéressante étant donnée la possibilité d'invoquer la participation d'un atome d'oxygène du type éther pour faciliter la décarbonylation.†

#### Synthèse des composés macrocycliques 7-8

Les diamides macrocycliques 7a-c sont obtenues par condensation des diamines 4a-c avec les dichlorures d'acide 6a-c dans des conditions de *haute dilution* (dans le benzène), de sorte à défavoriser la formation de polymères, suivant la

\* Afin de faciliter la lecture et d'éviter au lecteur d'avoir à se reporter aux formules développées, nous emploierons par la suite une double nomenclature: d'une part un numéro renvoyant à la formule développée, d'autre part un ensemble de deux ou trois chiffres entre crochets désignant le nombre d'atomes d'oxygène présents dans chaque pont du système macrocyclique ou macrobicyclique entre les deux atomes d'azote. Par exemple, les composés 8b et 11d seront respectivement désignés par [2.1] et [3.2.2]. Dans le cas des diamides 9 un astérisque désigne le pont portant les deux groupes carbonyles. Par exemple: 9e est désigné par [3.2.2\*].

† Il est connu que le chlorure de l'acide pivalique  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$  se décarbonyle en présence de chlorure d'aluminium<sup>14</sup> alors que le chlorure d'acétyle donne l'ion acylium dans les mêmes conditions. La réaction semblerait donc être liée à la possibilité de stabiliser le développement d'une charge positive en  $\alpha$  du groupe  $\text{—COCl}$ . Tel est certainement le cas avec des chlorures d'acide  $\alpha$ -éthers du type 6. On peut aussi mettre leur instabilité en parallèle avec la réactivité accrue des  $\alpha$ -halo-éthers  $\text{—O—CH}_2\text{X}$ . Une étude plus détaillée des composés 6a-c serait cependant nécessaire pour préciser les divers facteurs déterminant la réactivité, notamment l'effet de la longueur de la chaîne.



méthode proposée initialement par Ruggli<sup>12</sup> en 1912 et développée ensuite par Ziegler.<sup>13</sup>

La technique employée est semblable à celle mise au point par Stetter et Marx<sup>9</sup> pour la préparation de diamides macrocycliques du même type que **7** mais ne contenant pas d'atomes d'oxygène dans les chaînes. On emploie une quantité double de diamine **4** par rapport au dichlorure d'acide **6**, la moitié servant à fixer HCl libéré par la réaction. Il avait été montré<sup>9</sup> que cette façon de procéder conduit à des rendements plus élevés que lorsqu'on utilise une amine tertiaire comme la triéthylamine.

Les rendements obtenus sont plus élevés pour **7b-c** que pour **7a** et sont comparables à ceux de Stetter et Marx<sup>9</sup> qui observent aussi une augmentation d'environ 10% en passant du cycle à 13 chaînons aux cycles à 14–18 chaînons.

La réduction des diamides **7** a été effectuée par LiAlH<sub>4</sub> dans le tétrahydrofurane (THF) sous reflux avec des rendements généralement de l'ordre de 80%.

#### Synthèse des composés macrobicycliques 9–11

Les systèmes macrobicycliques **9** ont été obtenus par condensation d'une diamine macrocyclique **8** avec un dichlorure d'acide **6** dans des conditions de haute dilution dans le benzène. Pour cette deuxième étape effectuée en haute dilution les proportions des deux réactifs sont 1/1 et on utilise un équivalent de triéthylamine pour fixer HCl. Des conditions semblables ont été employées par Simmons et Park<sup>10</sup> lors de la synthèse de systèmes macrobicycliques du type **9** ne contenant que des ponts polyméthyléniques  $-(CH_2)_n-$  ( $n = 6-10$ ).

Toutes les diamides **9** sont des solides qui peuvent être purifiés par chromatographie et par recristallisation. Les rendements sont de l'ordre de 45–50% (60% pour **9f**). La condensation de **7a** avec **6a** fournit une faible quantité de monomère du type **9** ( $m = n = 0$ ) et principalement un dimère tricyclique de structure semblable à celui obtenu par Simmons *et al.*<sup>11</sup> Ces résultats seront décrits dans d'autres communications.<sup>15,16</sup>

Le composé [2.2.C<sub>8</sub>], **9g**, est obtenu par condensation de la diamine [2.2], **8c**, avec le dichlorure de l'acide subérique.

La réduction des diamides **9** a été effectuée par le diborane dans le THF.<sup>17</sup> On obtient d'abord les composés bis-(amine-borane) **10a-g**, qui ont été isolés et caractérisés dans certains cas (**10a-d**). Ces composés **10** sont ensuite hydrolysés dans l'acide chlorhydrique 6N à l'ébullition. Des conditions plus douces ne donnent qu'une hydrolyse très lente. Il semble que les amine-boranes sont spécialement stables.

L'hydrolyse acide fournissant les bis-chlorhydrates des diamines **11** il reste à libérer celles-ci par traitement basique. Cependant, puisque nous

espérons obtenir des composés **11** ayant la propriété de complexer les cations métalliques et spécialement les cations alcalins et alcalino-terreux, il s'agissait d'éviter l'emploi d'un hydroxyde métallique. En admettant que l'hypothèse initiale était correcte il fallait choisir un hydroxyde dont le cation avait une taille beaucoup trop grande pour pénétrer dans la cavité intramoléculaire et être complexé. Un hydroxyde de tétraalkylammonium semblait convenir.

De plus afin d'éviter d'avoir à séparer la base du produit résultant du traitement basique, l'emploi d'une résine échangeuse d'anions était tout indiqué. De fait, en faisant passer une solution aqueuse des bis-chlorhydrate de **11a-f** sur une colonne de résine échangeuse d'anions sous forme OH<sup>-</sup> et dont le cation est un groupe ammonium quaternaire (DOWEX 1;  $R-N(CH_3)_3^+OH^-$ ) on obtient directement, après évaporation de l'eau, les diamines **11a-f**. Dans le cas de la diamine [2.2.C<sub>8</sub>], **11g**, la solution de bis-chlorhydrate est traitée par une solution de NEt<sub>4</sub>OH et la diamine, très peu soluble dans l'eau, est extraite au benzène. Dans tous les cas le rendement global de transformation des diamides **9** en diamines **11** est au moins égal à 95%.

Les diamines [2.2.2], **11c**, [2.2.C<sub>8</sub>], **11g**, cristallisent facilement; [3.3.2], **11e**, cristallise à basse température; les autres sont des huiles visqueuses. Etant donné le rendement très élevé de la transformation **9** → **11** la pureté des composés **11** non cristallisés dépend de celle des composés **9**, d'où la nécessité de purifier soigneusement les diamides **9**. Les produits d'ouverture du système bicyclique qui auraient pu se former lors de l'hydrolyse acide devraient quant à eux être séparables par passage sur colonne d'alumine. Les composés **11a-g** ont été obtenus analytiquement et spectroscopiquement purs de cette manière.

Le traitement de la diamide **11c** par LiAlH<sub>4</sub> dans le THF sous reflux donne lieu à la perte d'un pont du système bicyclique avec reformation de la diamine macrocyclique [2.2], **8c**. Par contre le produit de réduction [2.2.2], **11c**, est obtenu lorsque la réaction est conduite vers 30–40° (rendement ~ 90%).

Nous avons aussi effectué quelques essais préliminaires de préparation directe des diamines macrocyclique **8c** et macrobicyclique **11c** par condensation des diamines **4b** et **8c** respectivement avec le dibromure **2b** (ou le diiodure correspondant) en haute dilution dans des solvants tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le dioxane à ébullition. Les résultats obtenus pour l'instant sont moins satisfaisants (surtout pour la synthèse de **11c**, [2.2.2]) que ceux de la méthode initiale décrite ci-dessus, une difficulté majeure étant la séparation des produits désirés des polymères formés en grande quantité. Il est vraisemblable cependant

que cette méthode plus directe puisse être améliorée, notamment pour la préparation des macrocycles 8.

#### Propriétés physiques des diamines macrobicycliques 11

**Points de fusion.** Comme nous l'avons signalé plus haut les composés 11a-g sont soit des liquides visqueux, incolores, formant un verre à basse température, soit des solides dans le cas de 11c, 11e et 11g. Les propriétés physiques sont en accord avec les propriétés physiques des diazabicyclo[k.l.m.]alcane de Simmons et Park.<sup>10</sup> En effet ces derniers présentent tous un point de fusion bas (30–50°) lorsque le nombre de CH<sub>2</sub> par chaîne est impair ( $k = l = m = 7$  et 9) ou lorsque les ponts sont de longueurs différentes (par exemple  $k = 6$ ,  $l = 8$ ,  $m = 10$ ), les composés symétriques à nombre pair de chaînons ayant des points de fusion bien plus élevés (120° pour  $k = l = m = 8$  et  $k = l = m = 10$ ).

La conjugaison de ces deux effets: nombre impair de chaînons et ponts de longueurs inégales, auxquels s'ajoute le remplacement de groupes CH<sub>2</sub> par des atomes d'oxygène dont l'effet est d'accroître la flexibilité des chaînes, explique ainsi les caractéristiques physiques des diamines bicycliques 11; le composé [2.2.2], 11c, qui satisfait à ces critères, a un point de fusion assez élevé (68–69°).

Les diamines macrocycliques 8d et 8e présentent le même phénomène. Les diamides 7a-e et 9a-g reflètent moins ces tendances sauf 7d, 7e et 11f. Des variations de ce genre sont bien documentées en série macrocyclique.<sup>18</sup>

**Solubilités.** Alors que les diamides macrobicycliques 9 sont en général peu solubles, même à chaud, dans les solvants organiques peu polaires et dans l'eau, les diamines 11 sont par contre très solubles à la fois dans l'eau et dans la majorité des solvants organiques. Cependant la diamine [2.2.2], 11c, est peu soluble dans l'éther de pétrole et dans l'éther à froid et la diamine [2.2.C<sub>8</sub>], 11g, est très peu soluble dans l'eau. Les solutions aqueuses de ces diamines sont basiques. Leurs propriétés acido-basiques ainsi que les phénomènes de protonation seront décrits ultérieurement.

**Propriétés spectrales.** Les spectres de RMN du proton et les spectres de masse sont décrits dans la partie expérimentale. Nous ne donnerons ici que les caractéristiques générales des spectres de RMN des substances macrobicycliques (solutions dans CDCl<sub>3</sub>).

Les diamides 9a-g ont des spectres très complexes dans lesquels on peut néanmoins dis-

tinguer un système AB pour les groupes CO—CH<sub>2</sub>—O vers 4.0–4.3 ppm ( $J_{AB} \sim 12$  Hz) et un massif complexe entre 3.3 et 4.5 ppm pour tous les autres protons à l'exception de 4 protons, non identifiés pour l'instant, qui donnent un signal complexe vers 3.0 ppm et sont probablement déplacés vers les champs élevés par l'effet des groupes carbonyles. [2.2.C<sub>8</sub>], 11g, donne en plus des signaux vers 1.4 ppm. Ces spectres se modifient à température plus élevée en se simplifiant, et notamment la coalescence du système AB/CO—CH<sub>2</sub>—O en une raie A<sub>2</sub> unique peut être observée. Ces phénomènes peuvent être attribués à une accélération de la vitesse de rotation autour des liaisons amides CO—N à température élevée. Le spectre du composé [3.3.3\*], 9f, présente dès la température ordinaire un signal très large pour les protons CO—CH<sub>2</sub>—O. A titre d'exemple, pour la diamide bicyclique [2.2.2\*], 9c, la température de coalescence est d'environ +70° et l'enthalpie libre d'activation correspondante est de 17.3 kcal/mole.\* Les spectres des amides monocycliques 7a-e comportent tous un singulet pour les mêmes protons CO—CH<sub>2</sub>—O.

Les spectres des bis-(amine-boranes) 10a-d, (10e-g n'ont pas été isolés) présentent en général un singulet vers 3.6 ppm (O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O) et deux triplets ( $J \sim 5$  Hz) à 3.2 et à 3.9 ppm (N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O). Cependant le spectre de 10a est plus complexe, les protons N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O donnant des multiplets à 3.1 et à 4.5 ppm sans doute par suite d'une non-équivalence des protons méthyléniques.

Les diamines macrobicycliques 11a-f donnent des spectres contenant deux triplets ( $J = 6.5$  Hz) pour les groupes N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O vers 2.65–2.85 ppm (N—CH<sub>2</sub>) et vers 3.60–3.70 ppm (CH<sub>2</sub>—O) et un singulet (plus ou moins fin suivant les cas) vers 3.6–3.7 ppm pour les groupes O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O. Le spectre du composé [2.2.C<sub>8</sub>], 11g, à 220 MHz contient des signaux distincts pour les groupes CH<sub>2</sub>—N des deux types de pont ainsi que pour certains groupes —CH<sub>2</sub>— du pont —(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>— (voir Partie expérimentale).

Les spectres de ces diamines dans l'eau présentent des modifications des déplacements chimiques et parfois des raies élargies, qui s'affinent à température plus élevée. Par ailleurs, l'addition de traces d'eau à une solution de la diamine [2.2.2], 11c, dans CDCl<sub>3</sub> (ou dans l'hexane) n'affecte pas le spectre du composé lui-même mais donne naissance à deux singulets dus aux protons H<sub>2</sub>O; l'un d'entre eux se trouve vers 4.6 ppm, position normale de résonance des protons de l'eau, l'autre est à champ beaucoup plus élevé, vers 2.5–3.0 ppm (intégration correspondant à environ 2–2.5 H) et provient probablement de molécules d'eau associées avec le composé macrobicyclique.

\*Ces phénomènes seront décrits en détail dans une autre communication. Les diamides bicycliques peuvent exister sous deux formes, *syn* et *anti*, et les barrières de rotation autour des liaisons CO—N pourront donner des indications sur la rigidité des systèmes bicycliques.

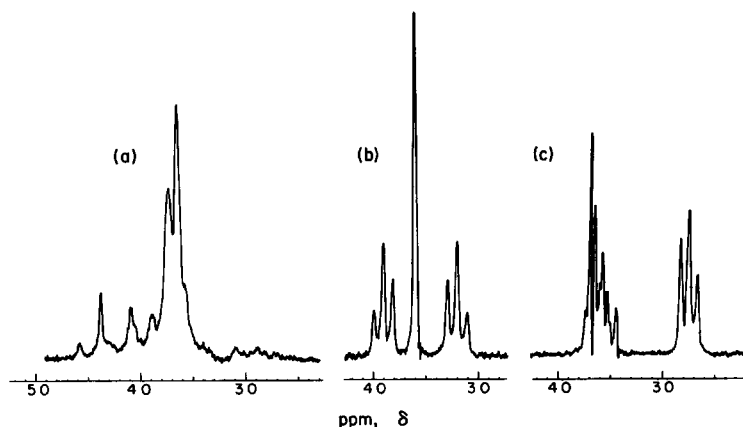


Fig 1. Spectres de RMN  $^1\text{H}$  des composés suivants: (a): **9c**, [2.2.2\*]; (b): **10c**, [2.2.2],  $2\text{BH}_3$ ; (c): **11a**, [2.1.1] (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS).

La Fig 1 représente les spectres de RMN de la diamide [2.2.2\*], **9c**, du dérivé bis-(amine-borane), **10c**, et de la diamine [2.1.1], **10a**. Le spectre de RMN de **11c**, [2.2.2], est donné dans la référence 7.

Le spectre de RMN de  $^{13}\text{C}$  (avec découplage des protons) du composé [2.2.2] présente trois signaux d'égale intensité:  $\text{NCH}_2$  à 56.6 ppm et  $\text{OCH}_2$  à 70.4 et 71.9 ppm (solvant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCl}$ ; référence: signal  $^{13}\text{C}$  du TMS).

## DISCUSSION

### Structure et Conformation des composés macrocycliques 7–8

Les données analytiques et spectrales (RMN, masse, IR) sont en accord avec les structures macrocycliques **7a–e** et **8a–e** des composés obtenus par la voie de synthèse décrite ci-dessus.

Les diamides **7** qui peuvent en principe présenter trois formes suivant la configuration des deux groupes amides: *cis-cis*, *cis-trans* et *trans-trans*, existent très probablement sous forme *trans-trans*. En effet la configuration *trans* d'une amide linéaire monosubstituée est d'environ 2.5 kcal/mole plus stable que la forme *cis* (voir par ex. réf. 19) et les systèmes cycliques **7a–e** ont tous un nombre de chaînons supérieur à dix, qui est la taille à partir de laquelle les lactames adoptent une configuration *trans* de préférence à la forme *cis* présente dans les cycles de taille inférieure.<sup>18,20</sup> De fait, une étude par diffraction des rayons X a montré que dans la diamide à 15 chaînons **7b**, le cycle est pratiquement plan, les deux groupes amides ayant la configuration *trans*.<sup>21</sup>

Nous n'avons pas étudié pour l'instant les con-

formations des diamines **8a–e**. L'étude du macrocycle [2.2], **8c**, par diffraction des rayons X<sup>22</sup> montre que dans le cristal, le cycle présente une conformation du type "couronne" analogue à la conformation la plus stable du cyclooctadécane.<sup>18</sup>

### Structure des composés macrobicycliques 9, 10, 11

La condensation des chlorures d'acide **6** avec les diamines macrocycliques **8** dans des conditions de haute dilution peut en principe conduire à de multiples produits de stoechiométries variées:  $(\text{diamine})_n/(\text{dichlorure})_n$ ,  $(\text{diamine})_n/(\text{dichlorure})_{n+1}$ ,  $(\text{diamine})_{n+1}/(\text{dichlorure})_n$ . Parmi ces compositions, seuls les produits ayant une composition  $n/n$  peuvent avoir une structure cyclique fermée ne contenant que des groupes amides et aucun groupe amine ou acide libre. Les produits  $n/n$  étant neutres sont facilement séparables des autres substances acides ou basiques. Finalement la spectroscopie de masse fournit la valeur de  $n$ .<sup>\*</sup>

Les données analytiques et spectrales (RMN, masse, IR) ne laissent subsister aucune ambiguïté quant aux structures macrobicycliques **9a–g** des substances obtenues par la voie synthétique décrite ci-dessus et dans la partie expérimentale; elles sont toutes des amides neutres, et leur masse moléculaire correspond aux structures **9**, donc à une stoechiométrie de réaction (amine **8**)/(chlorure **6**) = 1/1.

Les composés bis(amine-borane) obtenus par réduction des amides **9**, sont par conséquent les dérivés N— $\text{BH}_3$  bicycliques **10**, en accord avec les données spectrales. Finalement l'attribution des structures **11a–f** aux diamines obtenues à partir des composés **10** est aussi non-ambiguë de par leur composition centésimale et leurs propriétés spectrales.

Les composés synthésés sont donc bien les systèmes diaza-polyoxa-macrobicycliques **11a–f**, comme le confirme l'étude de la structure cristal-

\*Les résidus des deux étapes effectuées en haute dilution sont importants (25–50%) et peuvent contenir des polymères polyamides cycliques ou polycycliques. Nous ne les avons pas étudiés de plus près pour l'instant.

line du composé [2.2.2], 11c, par diffraction des rayons X.<sup>23</sup>

*Topologie moléculaire des composés macrobicycliques 10, 11: Configuration, conformation\**

Les systèmes bicycliques peuvent présenter par rapport aux monocycles, un nouveau type d'isomérisie topologique.<sup>10</sup> Les isomères possibles, au nombre de trois, se différencient par *inversion de configuration* des atomes en tête de pont; à strictement parler il s'agit donc de trois isomères à la fois configurationnels et conformationnels, la conformation des ponts du système subissant aussi des changements plus ou moins importants.

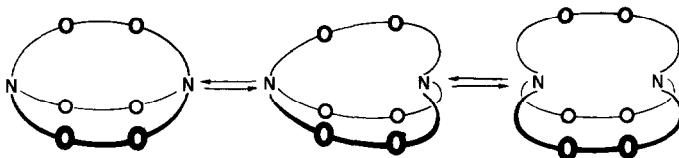


Fig 2. Topologies *exo-exo*, *exo-endo* et *endo-endo* (de gauche à droite) des systèmes macrobicycliques: cas particulier du composé 11c, [2.2.2].

Les trois topologies correspondantes sont représentées dans la Fig 2; elles peuvent être dénommées *exo-exo*, *exo-endo* et *endo-endo* ou, sous forme abrégée, *xx*, *xn* et *nn*, suivant l'orientation de la position libre (non liée à un pont) en tête de pont vers l'extérieur (*exo*) ou vers l'intérieur (*endo*) de la cavité intramoléculaire du système bicyclique.\*

Les énergies relatives des trois formes dépendent de la taille du système bicyclique. Lorsque le nombre  $k, l, m$  d'atomes des trois ponts du système bicyclique est 2 ou 3, seule la forme *xx* est susceptible d'exister, comme par exemple dans le diaza-1,4-bicyclo[2.2.2]octane. Cependant pour  $k, l, m > 3$  les autres formes peuvent aussi devenir énergétiquement accessibles. Il a été montré que c'est le cas déjà pour  $k, l, m = 5$ , dans des composés du type diaza-1,7-bicyclo[5.5.5]heptadécane<sup>15</sup> et a fortiori pour des systèmes plus grands ( $k, l, m > 5$ ).<sup>11,24,†</sup>

Dans le cas où des atomes d'azote occupent les positions en tête de pont, les trois formes peuvent s'interconvertir par simple *inversion* d'un ou deux

sites azotés, avec inversion de la direction du doublet électronique libre.

Les barrières d'inversion de l'azote dans des amines tertiaires  $NR_3$  ( $R$  = alcoyle) non tendues sont de l'ordre de 5–8 kcal/mole.<sup>25</sup> L'interconversion des formes *xx*, *xn* et *nn* doit donc être très rapide à température ordinaire ( $> 10^3 \text{ sec}^{-1}$ ).

Lors de la mise en place du troisième pont du système bicyclique, l'addition peut en principe se faire de deux manières: soit *cis*, soit *trans* par rapport au plan moyen du macrocycle (Fig 3). L'addition *trans* conduirait d'abord à une forme dans laquelle le pont nouvellement introduit passe à l'intérieur du macrocycle initial. Une condensation de ce genre est peu probable mais cependant

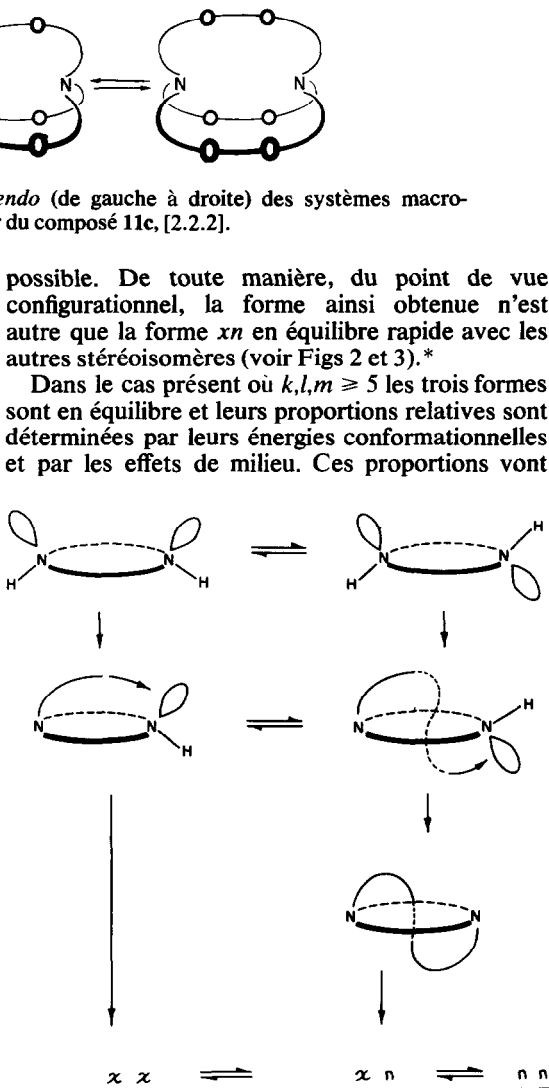


Fig 3. Modes de formation des systèmes macrobicycliques.

\* Dans la littérature anglaise, la dénomination proposée à l'origine pour ces trois formes est: *out-out* (*oo*), *out-in* (*oi*) et *in-in* (*ii*).<sup>10</sup>

† Aucune molécule du type bicyclo[4.4.4] n'a été synthétisée. Un tel système serait très intéressant à étudier.

\* Il convient de noter que dans les produits résultant directement de la condensation, les diamides 9, les sites azotés en tête de pont sont vraisemblablement très proches de la planéité; en conséquence la distinction des trois formes perd de son acuité



varier en fonction de la structure du composé, de l'état physique (solide, solution), du solvant, et la forme prédominante peut ne pas être la même dans les divers cas.

A l'état solide, la détermination de la structure cristalline de la diamine macrobicyclique [2.2.2], 11c, a montré que la conformation est *nn*.<sup>23</sup> La molécule a une forme aplatie, deux ponts étant plus proches l'un de l'autre que du troisième, un peu comme un ellipsoïde écrasé perpendiculairement au grand axe, avec une distance N...N de 6.87 Å, bien supérieure à la somme des rayons de Van der Waals des deux azotes ( $2 \times 1.50 = 3.0$  Å).

En solution, il n'a été possible d'identifier de façon certaine la conformation privilégiée pour aucune de ces diamines macrobicycliques. La symétrie des spectres de RMN (aussi bien à 60 MHz qu'à 251 MHz) correspond à une symétrie moléculaire moyenne  $D_{3h}$  pour les composés [2.2.2] et [3.3.3] ( $C_{2v}$  pour les autres), tous les protons d'un même type de groupe  $\text{CH}_2$  étant équivalents. La symétrie réelle de la forme la plus stable n'est sans doute pas  $D_{3h}$ , comme l'indiquent les résultats obtenus à température variable.

Par ailleurs dans le cas de la diamine [2.2.2], 11c, on observe un déplacement de 0.18 ppm du signal  $\text{N}-\text{CH}_2$  vers les champs faibles en passant du solvant  $\text{CDCl}_3$  (2.65 ppm) à l'eau (2.83 ppm), les autres signaux ne subissant qu'un faible déplacement. Ceci pourrait être un indice en faveur d'une modification conformationnelle en passant d'une solution à l'autre; cependant un simple effet de milieu ne peut être exclu.

Finalement les spectres de RMN du composé [2.2.2] à basse température indiquent la présence d'un processus cinétique de nature conformationnelle. Le spectre de résonance protonique à 251 MHz montre un dédoublement du signal  $\text{N}-\text{CH}_2$

\*On sait que dans les amines tertiaires, les protons des groupes  $\text{N}-\text{CH}_2$  peuvent être fortement non-équivalents (séparation de l'ordre de 1 ppm dans les hétérocycles à six chaînons).<sup>26, 27</sup>

†La barrière de rotation autour de la liaison  $\text{N}-\text{C}$  dans la triméthylamine est de 4.4 kcal/mole.<sup>28</sup>

‡Une telle explication permettrait aussi de comprendre pourquoi seulement les amines macrobicycliques à nombre pair de chaînons montrent des changements spectraux.<sup>10, 11</sup> En effet, la parité des chaînons des ponts du système bicyclique affecte vraisemblablement peu l'inversion de l'azote, mais a sans doute une grande influence sur les conformations des chaînes et sur leurs interconversions, comme c'est le cas dans les systèmes macrocycliques.<sup>18</sup>

§Nous remercions le Professeur F. A. L. Anet et le Docteur J. Wagner pour la prise des spectres à température variables décrits ci-dessus. Une étude détaillée des propriétés conformationnelles des diamines macrobicycliques 11 est en cours en collaboration avec le Professeur F. A. L. Anet. Une discussion des résultats obtenus fera l'objet d'une autre publication.

vers  $-125^\circ$  alors que le spectre de résonance du carbone-13 à 63 MHz reste inchangé. L'enthalpie libre d'activation à la coalescence ( $-125^\circ$ ) est d'environ 6.5 kcal/mole. Des modifications analogues des spectres de RMN du proton avaient été observées à basse température par Simmons et Park pour les diamines macrobicycliques ayant un nombre pair de chaînons ( $\Delta G \neq \sim 9$  kcal/mole vers  $-95^\circ\text{C}$ ).<sup>10, 11</sup>

Les résultats obtenus ici peuvent s'expliquer en admettant que le processus conformationnel observé à basse température n'est pas une inversion de l'azote entre les formes *xx*, *xn* et *nn*, mais une interconversion entre deux formes ayant une topologie de symétrie  $D_{3d}$  dans lesquelles les protons  $\text{N}-\text{CH}_2$  sont non-équivalents\* mais les carbones des groupes  $\text{N}-\text{CH}_2$  aux deux extrémités de la molécule sont équivalents. La valeur assez élevée† de la barrière d'énergie correspondante peut être due au fait que le système bicyclique impose plus ou moins strictement une rotation simultanée autour de plusieurs liaisons.‡

Un autre processus imaginable consisterait dans le passage d'un pont du système bicyclique à travers le macrocycle formé par les deux autres ponts, suivi d'une inversion des deux azotes. Cependant, pour des raisons stériques, un tel processus présenterait vraisemblablement une barrière plus élevée que le premier.

Les résultats décrits ci-dessus ne sont que fragmentaires. Il est clair cependant qu'en raison de la nouveauté de leurs propriétés conformationnelles une étude détaillée des systèmes macrobicycliques 11 se justifierait pleinement.§

## PARTIE EXPERIMENTALE

Pour les produits déjà connus (composés non cycliques) nous donnons la référence de la méthode de préparation, en indiquant éventuellement nos modifications.

Les spectres RMN ont été mesurés avec un appareil VARIAN A 60 à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au TMS (Tétraméthylsilane). Pour la description des spectres nous utiliserons les abréviations suivantes: s: singulet; d: doublet; t: triplet; m: multiplet; e: élargi.

Sans indication particulière, la température de mesure est de  $32^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$  et le solvant est  $\text{CDCl}_3$ .

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à Strasbourg.

Les données analytiques obtenues pour tous les composés décrits sont en accord avec les valeurs calculées dans les limites de  $\pm 0.3\%$  pour C,  $\pm 0.2\%$  pour H et  $\pm 0.2\%$  pour N.

Les spectres de masse ont été mesurés par le Service de Spectrométrie de Masse de Strasbourg.

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant Kofler, sauf indication contraire, et ne sont pas corrigés.

### Préparation des composés linéaires 1-6

(1) Préparation des diamines 4a-c. Ces diamines sont préparées par la méthode de Gabriel.

**Composés diphtalimido 3a-c.** Le composé dichloré 2a (Fluka AG, Bucks, Suisse) ou le composé dibromé 2b<sup>29</sup> ou 2c<sup>30</sup> est ajouté à une suspension de phthalimide de potassium fraîchement préparée dans le diméthylformamide (DMF). Après quatre heures d'agitation à 100°, le mélange est versé dans deux à trois fois son volume de glace et de soude à 5%. Après filtration, lavage du précipité à l'eau puis à l'acétone et recristallisation dans l'éthanol aqueux, le produit est séché sous vide.

Quantités utilisées (solvant 1 litre de DMF):

Composé préparé:	3a <sup>31</sup>	3b <sup>32</sup>	3c
Phthalimide de potassium (g):	300	273	260
Dichlorure (2a) ou dibromure (2b-c) (g):	116	181	217

**Diamines 4a-c par hydrazinolyse.** On ajoute l'hydrate d'hydrazine à 98% au composé diphtalimido dissous dans de l'éthanol à 96%. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique (6N) jusqu'à pH = 1. Il y a une précipitation abondante de phthalhydrazide. On chauffe une demi-heure sous reflux. Après refroidissement, filtration et lavage du précipité à l'éthanol, le filtrat et l'éthanol de lavage sont rassemblés et évaporés. Le chlorhydrate obtenu est dissous dans le minimum d'eau. La solution est saturée en potasse et la phase aqueuse est extraite par du benzène, en continu dans un extracteur liquide-liquide, pendant plusieurs jours. Le benzène est ensuite évaporé et l'amine est distillée;

Quantités utilisées:

Composé préparé:	4a <sup>31</sup>	4b <sup>32</sup>	4c
Hydrate d'hydrazine (ml):	100	100	50
Composé 3(g):	303	350	200
Ethanol (ml):	1000	1000	500

## (2) Préparation des diacides 5a-c

(a) **L'acide diglycolique 5a** est commercial (Schuchardt, Munich, Allemagne) à 99% de pureté (F = 141°). Ce produit a été utilisé tel quel après séchage sous vide.

(b) **Acide triglycolique 5b.** Le produit a été préparé par Wurtz,<sup>33</sup> mais celui-ci n'avait réussi à cristalliser que le sel de calcium. Nous avons modifié le mode opératoire de Wurtz et nous avons utilisé les renseignements aimablement communiqués par la B.A.S.F. (Ludwigshafen, am Rhein, Allemagne) pour préparer ce produit cristallisé et pur. Nous oxydons le triéthylèneglycol commercial (Fluka, purum) par l'acide nitrique.

Dans une fiole conique de 500 ml à col large, on chauffe au bain-marie à 45°, 100 g d'acide nitrique ( $d = 1.38$ ). On ajoute 4 g de triéthylèneglycol à l'acide nitrique. On augmente alors la température, jusqu'à 65° tout en agitant. Après quelques minutes, la solution commence à se colorer, et les vapeurs nitreuses se dégagent de plus en plus abondamment. Si le dégagement devient trop important, on refroidit rapidement au bain de glace. Lorsque les vapeurs nitreuses s'échappent d'une manière continue, la température doit se stabiliser entre 45 et 50°. On ajoute alors 16 g de triéthylène glycol, gramme par gramme, en agitant continuellement. La vitesse d'addition doit être suffisante pour que la température soit de 45° environ, sans qu'il soit nécessaire de chauffer.

La durée d'addition est environ d'une heure. On laisse reposer le mélange 20 minutes. On rechauffe au bain-marie 40 minutes à 45° avec agitation magnétique, puis 20 minutes à 80°. Après refroidissement, on transvase dans un ballon de 250 ml. On évapore la solution à l'évaporateur rotatif à 70° pendant 2 à 3 heures sous le vide de la trompe à eau.

Après addition de 120 ml de benzène à la pâte brunâtre ainsi obtenue, on sèche sous reflux par distillation azeotropique selon Dean-Stark pendant 10 heures. Par refroidissement, le produit cristallise dans le ballon. On recristallise dans un mélange acétone-benzène à ébullition.

(c) **Acide tétraglycolique.** Le tétraéthylèneglycol (Fluka, puriss) peut contenir des pourcentages importants d'impuretés (triéthylèneglycol ou diols supérieurs). La distillation de ce produit, même très soignée, ne suffit pas à le purifier parfaitement. Lors de la préparation de la diamine correspondante on peut purifier les produits par distillation ou cristallisation. Dans le cas de l'acide tétraglycolique, nous avons trouvé un dérivé cristallisé, ce qui permet une bonne purification.

**Préparation de l'acide tétraglycolique brut.<sup>34</sup>** Même mode opératoire que lors de la préparation de l'acide triglycolique. On obtient une huile jaune pâle.

**Préparation du dérivé cristallisé = dianilide.** 110 g du dichlorure de l'acide tétraglycolique brut sont dissous dans 200 ml de benzène. On refroidit au bain de glace. Un mélange de 170 g d'aniline et de 150 ml de benzène est ajouté goutte à goutte dans le milieu bien agité. La réaction est très violente et exothermique au début. 250 ml d'eau distillée sont ensuite ajoutés. Il se forme un précipité abondant. On met le tout dans une ampoule à décanter de deux litres et on ajoute du chloroforme (environ 1 litre) jusqu'à dissolution de la plus grosse partie du précipité. La phase organique est successivement lavée par H<sub>2</sub>O, HCl dilué (5%), H<sub>2</sub>O, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée. On obtient 130 g d'une huile visqueuse et brunâtre, que l'on dissout dans 150 à 200 ml d'acétone bouillante. 30 à 50 ml d'eau sont ajoutés (jusqu'à l'apparition d'un trouble). Après une nuit à température ordinaire, la solution contient des cristaux de produit. On filtre, on lave les cristaux avec 20 ml d'acétone froide puis 50 ml H<sub>2</sub>O. On recristallise le dianilide une ou deux fois dans un mélange acétone-eau bouillant et on sèche sous le vide de la trompe à eau (F = 56-58°).

Le spectre de RMN montre que le produit cristallise avec une molécule d'eau. Si l'on sèche le produit sous un vide poussé, les cristaux disparaissent et l'on obtient une huile. RMN (CDCl<sub>3</sub>): aromatiques: 7.3 (m; 10H); H<sub>2</sub>O: 4.61 (se; 2H); —CH<sub>2</sub>CO—: 4.03 (s; 4H); —OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O—: 3.73 (s; 8H); —NH—: 2.33 (se; 2H).

**Hydrolyse du composé dianilide—Acide tétraglycolique pur.** On chauffe sous reflux pendant 48 heures 86 g de dianilide en suspension dans 120 ml de NaOH à 15%. Après refroidissement, le mélange est décanté et la phase aqueuse est lavée deux fois au benzène, afin de bien éliminer l'aniline libérée pendant la réaction. La phase aqueuse est acidifiée par HCl dilué jusqu'à pH = 1 à 2.

Après évaporation et séchage sous vide on obtient un mélange d'acide tétraglycolique et de NaCl. Ce résidu est repris 3 fois par de l'acétone, soigneusement filtré, évaporé, séché sous vide. On obtient 45 g de produit sous forme d'une huile jaune pâle. Le rendement global de la purification varie de 40 à 60% en fonction du nombre de recristallisations du dianilide.

## (3) Préparation des dichlorures 6a–6d

Le dichlorure de l'acide diglycolique 6a a été préparé selon Anschutz et Biernaux.<sup>35</sup> Le chauffage de ce produit à une température supérieure à 60° entraîne une décarbonylation rapide des groupes  $-\text{CH}_2-\text{COCl}$ . On filtre très soigneusement le chlorure avant distillation, et on le distille sous un vide assez poussé, la température du bain d'huile n'excédant pas 70°; Eb = 56–56.5°/0.5 mm. Rendement = 85%.

Autre méthode de préparation de ce dichlorure: l'action du chlorure d'oxalyle (30 g) sur le diacide (15 g), en suspension dans le benzène (100 ml) avec deux gouttes de pyridine, dans un ballon relié à l'atmosphère par un tube desséchant à  $\text{CaCl}_2$ , pendant une semaine avec agitation, fournit le dichlorure brut après évaporation à la pompe à palettes (0.5 mm) à température ordinaire. Ce composé est pur en RMN et a été utilisé tel quel pour la suite des réactions.

*Chlorure de l'acide triglycolique 6b.* L'agent de chloruration idéal s'est avéré être le chlorure d'oxalyle. On ajoute 15 g d'acide triglycolique sec et 30 g de  $(\text{COCl})_2$  à 100 ml de benzène anhydre contenant 3 gouttes de pyridine. On bouche avec un tube de  $\text{CaCl}_2$  et on agite pendant 20 heures à température ordinaire. Le mélange réactionnel est filtré rapidement sur du sable et évaporé à la pompe à palette avec un évaporateur rotatif. On recommence deux fois l'évaporation en rajoutant à chaque fois 100 ml de benzène anhydre. Le produit est

une huile jaune pâle, cristallisant à  $-70^\circ$ . On recristallise deux fois entre la température ordinaire et  $-70^\circ$  dans un mélange éther–éther de pétrole. Après séchage sous vide (0.1 mm) pendant 30 minutes à 20°, le produit peut être utilisé ou stocké à  $-30^\circ$  pendant quelques semaines, sans décomposition.

*Préparation du dichlorure de l'acide tétraglycolique pur 6c.* Même mode opératoire que pour la préparation du produit brut. On obtient une huile jaune qui ne cristallise pas à froid. Le produit peut être utilisé ou stocké au froid pendant plusieurs semaines sans décomposition.

*Technique de travail en haute dilution*

Toutes les cyclisations sont effectuées par action d'une diamine sur un dichlorure d'acide dans des conditions de haute dilution.

*Appareillage.* Nous avons utilisé un montage semblable à celui décrit par Stetter et Marx<sup>9</sup> (Fig 4). La réaction est faite dans un ballon tétracol de 6 litres. Celui-ci comporte un rodage femelle central recevant le support de l'agitateur mécanique, deux rodages nécessaires à l'addition des produits et une petite ouverture rodée pour le passage de gaz. Le ballon a subi quatre renforcements vers sa base, disposés symétriquement par rapport à l'axe du rodage central; ceci a pour but d'empêcher le liquide de tourner dans le ballon en même temps que l'agitateur. L'agitation est alors meilleure. Le ballon repose sur un socle torique

Tableau 1. Préparation et propriétés des produits linéaires 2–6

Composé préparé	F ou Eb/mm Hg	Solvant de recristallisation	Rendement*	Ref.	Spectre de RMN†
2b	95/0.5 (134/4) <sup>29</sup>	—	70%	29	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.70 (s); $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ : 3.4 à 4 (m)
2c	123–125/0.4 (161–165/7) <sup>30</sup>	—	60%	30	
3a	156 (153–156) <sup>31</sup>	Ethanol	90%	31	H aromatique: 7.80 (m); $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.60 (t ou s) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.5 à 3.9 (m)
3b	185–186 (183–184) <sup>32</sup>	Ethanol	95%	32	
3c	104.5–105 (microscope)	Ethanol	85%	—	
4a	48–50/1	—	55%	31	$\text{OCH}_2$ : 3.50 (t); $\text{NCH}_2$ : 2.90 (t); $\text{NH}_2$ : 1.30 (s)
4b	77–78/0.2 (95/1) <sup>32</sup>	—	70%	32	$\text{OCH}_2$ : 3.60 (s); 3.50 (t); $\text{NCH}_2$ : 2.85 (t).
4c	115/0.2	—	70%	—	$\text{OCH}_2$ : 3.60 (s); 3.48 (t); $\text{NCH}_2$ : 2.85 (t); $\text{NH}_2$ : 1.3 (se).
5b	74–75	Acétone-benzène	90%	33	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.80 (s); $\text{OCH}_2\text{COOH}$ : 4.25 (s).
5c	—	—	90%	—	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.75 (s); $\text{OCH}_2\text{COOH}$ : 4.22 (s).
6a	56–57/0.5 (116/12) <sup>35</sup>	—	85%	35	$\text{CH}_2\text{COCl}$ : 4.52 (s)
6b	19–20	Ether–Ether de pétrole	90%	—	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.85 (s); $\text{CH}_2\text{COCl}$ : 4.52 (s).
6c	—	—	90%	—	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ : 3.75 (m); $\text{OCH}_2\text{COCl}$ : 4.52 (s).

\*Rendement à partir du composé précédent dans la séquence des étapes.

†Les spectres de RMN sont pris dans  $\text{D}_2\text{O}$  pour les diacides et dans  $\text{CDCl}_3$  pour les autres composés.

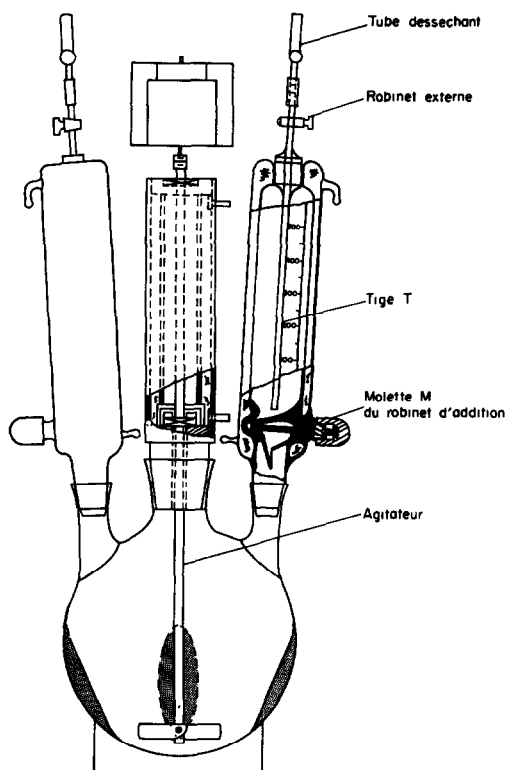


Fig 4. Montage expérimental utilisé pour les réactions effectuées dans des conditions de haute dilution.

en caoutchouc qui amortit partiellement les vibrations et est solidement fixé à une armature métallique rigide.

L'agitateur est composé d'une barre d'acier enrobée de téflon dans sa partie en contact avec le milieu réactionnel. Deux palettes en téflon sont fixées à une extrémité de la barre métallique, l'autre extrémité est raccordée au moteur par l'intermédiaire d'un cardan. L'ensemble est maintenu dans l'axe du montage par deux roulements à billes enserclés dans un corps de laiton cylindrique où circule de l'eau de manière à refroidir les roulements à billes. L'agitateur tourne environ à 3000 tours/minute pour les manipulations courantes.

Les ampoules à addition sont à pression constante munies d'un tube de Mariotte T (Normag, Dossiertrichter 8055). Leur volume est de 500 ml. Elles sont munies d'une jaquette thermostat parcourue par un courant d'eau (à environ 10–12°). L'utilisation d'ampoules thermostatées ne semble cependant pas nécessaire.

**Manipulation.** Un volume  $V$  de benzène anhydre (0.8 à 1.2 litre suivant les cas) est mis dans le ballon. Les ampoules à addition et l'agitateur, soigneusement séchés, sont mis en place. Les robinets externes et d'addition des ampoules sont ouverts, l'agitation est mise en route, au ralenti (environ 100 t/mn). On fait alors passer de l'azote sec par le rodage prévu à cet effet, et on le fait barboter dans le benzène. Après une demi-heure, l'appareillage est considéré comme sec et sous atmosphère d'azote. Dans l'ampoule 1 on verse le dichlorure d'acide dissous dans un certain volume  $v$  de benzène anhydre; dans l'ampoule 2, on verse la diamine, mélangée éventuelle-

ment à de la triéthylamine, dissoute dans le même volume  $v$  de benzène anhydre. Dans quelques cas, la faible solubilité des produits nous a conduit à utiliser un mélange chloroforme-benzène. Nous en indiquerons les proportions ultérieurement.

En règle générale, les réactions conduisant à des composés monocycliques sont faites par action de 1.02 mole de dichlorure sur 2 moles de diamine; le léger excès de dichlorure est dû au mauvais séchage éventuel de ce produit. Nous ne pouvons pas le sécher à température supérieure à 25° à cause de sa mauvaise stabilité thermique. Les réactions conduisant à des composés bicycliques sont faites par action de 1.02 mole de dichlorure sur un mélange de 1 mole de diamine monocyclique et de 2.2 mole de triéthylamine.

Lorsque les ampoules sont remplies, les robinets d'addition étant fermés, les robinets externes ouverts, en communication avec l'atmosphère par l'intermédiaire d'un tube desséchant à  $\text{CaCl}_2$ , la réfrigération des ampoules et de l'agitateur est mise en route, le courant d'azote est coupé et l'agitation est alors progressivement amenée au maximum de sa vitesse. Les robinets d'addition des deux ampoules sont ouverts simultanément, les colonnes de liquide intérieures à la tige T sont vidées doucement. Lorsque la première bulle d'air a pénétré dans l'ampoule les débits d'addition sont réglés par les mollettes M. Au début, on règle un goutte à goutte pour l'ampoule 2, et au fur et à mesure de l'addition on corrige l'un des débits, de telle manière que les volumes délivrés soient les mêmes. Les gouttes de la solution de chlorure et celles de la solution d'amine n'ont pas le même volume. C'est la raison pour laquelle il faut régler les débits d'addition sur les volumes délivrés, et non chercher à avoir deux goutte à goutte identiques. Approximativement, l'écart entre les deux volumes délivrés par les ampoules 1 et 2 ne doit pas excéder 10 ml pour une réaction normale. Le rendement de la cyclisation dépend dans une grande mesure de ce réglage et de la constance de l'addition. En cours de manipulation l'addition se fait à la vitesse d'environ une goutte par seconde.

L'addition de 500 ml de solution dure en moyenne 8H. Les temps d'addition peuvent être diminués dans certains cas. Lorsque les deux ampoules sont vides, l'agitation est arrêtée, l'appareillage démonté et les robinets d'addition sont ouverts en grand (pour éviter tout risque de gripper les rodages).

Le produit est ensuite isolé selon l'une des méthodes indiquées ci-dessous.

Au cours de la réaction, nous observons toujours un dépôt de polymères sur les parois du ballon ainsi que la précipitation des chlorhydrates, sous forme d'un précipité très fin et blanchâtre en général.

#### *Grandeurs variables d'une réaction*

(1) Nature et masse  $m_1$  de la diamine. Volume  $v$  de solvant utilisé pour la dissolution de cette amine. (Éventuellement masse de triéthylamine ajoutée).

(2) Nature et masse  $m_2$  du dichlorure. Le volume de solvant utilisé pour la dissolution de ce produit est toujours le même qu'en (1).

(3) Nature du solvant: benzène, en général; exceptionnellement, la faible solubilité des produits nous a conduits à utiliser un mélange de chloroforme et de benzène.

(4) Volume  $V$  de benzène mis dans le ballon avant réaction.

(5) Durée d'addition.

(6) Température du milieu réactionnel.

(7) Température des produits ajoutés.

(8) Vitesse d'agitation.

Certains paramètres ont été fixés pour toutes les réactions de haute dilution. La température de réaction est d'environ 20° au départ, mais monte rapidement à 40–50° par suite du dégagement de chaleur dû à l'agitation. La vitesse de rotation de l'agitateur est de l'ordre de 3000 tours/minute. La température des produits ajoutés est de l'ordre de 10–20°.

#### Diamides macrocycliques 7a–e

Ces diamides 7a–e sont obtenues par action d'une diamine 4a–c sur un dichlorure d'acide 6a–c dans des conditions de haute dilution.

Des paramètres expérimentaux typiques pour les réactions en haute dilution sont donnés dans le tableau suivant.

#### Diamines macrocycliques 8a–e

Ces diamines sont obtenues par réduction des diamides 7 par LAH. Une certaine masse de LAH est mise en suspension dans du THF anhydre. L'amide est introduite en solution dans du THF chaud par une ampoule à addition (la solubilité à froid est généralement faible), goutte à goutte, de sorte que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 30–40°.

La diamide [1.1\*] est trop peu soluble à chaud dans le THF, aussi est-elle introduite en continu au moyen d'un soxhlet. Le montage est protégé de l'humidité par un tube desséchant à chlorure de calcium. A la fin de l'addition, le mélange est mis sous reflux pendant 20 à 25 heures. On laisse ensuite refroidir à température ordinaire et on détruit l'excès de LAH. En ce qui concerne les amines [1.1], [2.2] et [3.3], la destruction se fait par addition successive d'un mélange de 20 ml H<sub>2</sub>O + 50 ml THF distillé puis de 20 ml d'une solution de

#### Quantités utilisées:

Diamide préparée	Diamine 4 masse m <sub>1</sub> (g)	Dichlorure 6 masse m <sub>2</sub> (g)	Volume v de solvant (ampoules; ml)*	Durée d'addition (heures)	Rendement
7a	4a (10.4)	6a (8.6)	100	0.8	65%
7b	4b (14.8)	6a (8.6)	500	9	75%
7c	4b (14.8)	6b (10.8)	500	8	75%
7d	4c (31.8)	6b (17.8)	1000	17	75%
7e	4c (15.4)	6c (10.4)	500	8	68%

\* Le volume de benzène V contenu dans le ballon au départ est de 1200 ml.

Après réaction, le mélange réactionnel est filtré, le résidu solide et les parois du ballon sont lavés par 3 fois 200 ml de solvant (CHCl<sub>3</sub> pour 7a; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> pour 7b–e). Les solutions sont rassemblées et évaporées. Des cristaux blanchâtres sont obtenus (sauf pour 7e, huileux). Le composé est déposé en suspension ou en solution dans du benzène sur une colonne d'alumine (100 g environ pour 10 g de produit à purifier; diamètre = 4 cm). On élue d'abord au benzène puis éventuellement par un mélange CHCl<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5/95) (dans le cas de 7a et 7d); environ 51 de solvant sont nécessaires pour récupérer le produit. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est blanc, cristallisé. Il est pur en RMN et peut être utilisé tel quel pour la suite des réactions.

*Remarque:* Etant donné la rapidité de la réaction amine + chlorure d'acide, il est probable que des vitesses d'addition plus élevées peuvent être utilisées lors de la réaction de haute dilution, avec cependant une certaine perte de rendement.

soude à 15% et finalement d'un mélange de 50 ml H<sub>2</sub>O + 50 ml THF distillé. Ces quantités correspondent à 10 g de LAH mis en réaction. En ce qui concerne les amines [2.1] et [3.2], de faibles quantités d'eau empêchent une bonne cristallisation de ces produits. La destruction se fait par addition d'un mélange eau-THF (environ 1/2). On arrête l'addition lorsque le dégagement gazeux qui suit l'addition d'une goutte est très faible, de sorte à ne pas détruire totalement l'excès de LAH. Dans tous les cas, le mélange est filtré sous vide sur verre fritté, les résidus solides sont lavés par 2 fois 100 ml de benzène chaud. Les solutions de lavage et le filtrat sont rassemblés et évaporés sous vide. Le produit est ensuite séché sous vide (10 heures – 0.1 mm Hg). Le composé [3.3] est huileux, les autres diamines sont cristallisées. Les caractéristiques physiques des produits macrocycliques 7 et 8 sont données dans le Tableau 2.

La réduction des diamides 7 en diamines 8 peut aussi être effectuée par le diborane suivant la technique décrite

#### Quantités utilisées:

Diamine 8 préparée	Diamide 7; masse (g)	LAH masse (g)	THF Volume total (ml)	Rendement
8a [1.1]	7a (5)	5	120	55%
8b [2.1]	7b (15.7)	15	350	85–90%
8c [2.2]	7c (13.8)	12	350	75%
8d [3.2]	7d (13.4)	7.6	160	85%
8e [3.3]	7e (20)	10	300	90%

Tableau 2. Propriétés des composés macrocycliques et macrobicycliques 7-11

Composé	Formule brute Masse molaire	Fusion (solvant de recristallisation <sup>a)</sup> ou Ebullition (mm Hg)	Spectre de masse Principaux pics	RMN à 32° dans CDCl <sub>3</sub> δ en ppm par rapport au TMS
7a	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> 202·21	182-183° (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -E.P.)	203, 202 172, 159, 146, 132, 120 ...	COCH <sub>2</sub> : 4·15 (s) NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3·60 (me) NH: 7·65 (se) OCH <sub>2</sub> : 3·66 (t) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·40 (se)
8a [1.1]	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> 174·25	83-84° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -E.P.)		COCH <sub>2</sub> : 4·08 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 et 3·67 (s + m) NCH <sub>2</sub> : 3·60 et 3·67 (s + m) NH: 7·15 (se) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t + s) NCH <sub>2</sub> : 2·75 (t)
7b	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> 246·27	149-150° (THF-Heptane)	247, 246 216, 203, 190, 189, 188, 158, ...	COCH <sub>2</sub> : 4·00 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·58 (s + t) NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·58 (s + t)
8b [2.1]	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 218·30	89-90° (E.P.)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
7c	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> 290·32	110-111° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -Heptane)	290, 261, 247, 231, 219, 215, 208, 203, 190, 189, 188, 177, 176 ...	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
8c [2.2]	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> 262·35 C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub>	115-116° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -E.P.) 90-91°	335, 334 303, 291, 275, 245, 232, 219, 217, 203, 176, 146, ...	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
8d [3.2]	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 306·41	< 20° (E.P. à -10°)	307, 305, 238, 231, 220, 217, 205, 176, 162 379, 378, 360, 348, 335, 334, 296, 291, 289	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
7e	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 378·43	49-50° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -E.P.)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
8e [3.3]	C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> 350·46	huile		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
9a [2*.1.1]	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> 316·35	151-152° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -Hexane)	316, 298, 288, 273, 259, 231, 229, 220, 215, 213, ...	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
10a [2.1.1], 2BH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> B <sub>2</sub> 316·06	205-210° (déc.) (CHCl <sub>3</sub> -E.P.)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
11a [2.1.1]	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> 288·38	huile ~ 130/2. 10 <sup>-3</sup>		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
9b [2*.2.1]	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub> 360·4	114-115° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -Heptane)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
10b [2.2.1], 2BH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> B <sub>2</sub> 360·0	204-209° (déc.) (CHCl <sub>3</sub> -Hexane)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
11b [2.2.1]	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> 332·45	huile 175°/10 <sup>-3</sup>	332, 301, 287, 271, 257, 243, 231, 227, 213, ...	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
9c [2.2.2*]	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 404·47	114-115° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -E.P.)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
10c [2.2.2], 2BH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>42</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> B <sub>2</sub> 404·17	164-166° (CHCl <sub>3</sub> -Hexane)		NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)
11c [2.2.2]	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> 376·50	68-69° (Hexane)	(415) <sup>b</sup> , (399) <sup>b</sup> , 376, 347, 346, 345, 333, 332, 331, 315, 301, ...	NCH <sub>2</sub> : 2·78 (t) OCH <sub>2</sub> : 3·5 à 3·7 (t + 2s) NCH <sub>2</sub> : 2·80 (t) NH: 2·10 (s) COCH <sub>2</sub> : 3·85 (s) OCH <sub>2</sub> : 3·60 (t)

Table 2. (Continued).

Composé	Formule brute Masse molaire	Fusion (solvant de recristallisation <sup>a</sup> ) ou Ebullition (mm Hg)	Spectre de masse Principaux pics	RMN à 32° dans CDCl <sub>3</sub> δ en ppm par rapport au TMS
<b>9d</b> [3.2.2*]	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>9</sub> N <sub>2</sub> 448.50	99–100° (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> –Heptane)	448, 419, 405, 391, 380, 361, 352, 345, 317, 301, 259, ...	COCH <sub>2</sub> : 4.0 à 4.3 (système AB) OCH <sub>2</sub> } 3.5 à 3.9 (m) NCH <sub>2</sub> }
<b>10d</b> [3.2.2], 2BH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub> B <sub>2</sub> 448.22	107–108° (acétone–Hexane)		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.57 (s) et 3.61 (s) NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.10 (t) et et 3.90 (t)
<b>11d</b> [3.2.2]	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub> 420.55	huile	420, 391, 375, 359, 345, 315, 301, 271, 257, ...	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.70 (s) OCH <sub>2</sub> : 3.65 (t) NCH <sub>2</sub> : 2.75 (t)
<b>9e</b> [3.3.2*]	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>10</sub> N <sub>2</sub> 492.56	114–115° (THF–E.P.)		pics entre 2.67 et 4.67. OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.60 (s) CO–CH <sub>2</sub> : système AB autour de 4.3
<b>11e</b> [3.3.2]	C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 464.61	48–50°	465, 464, 463, 449, 434, 419, 403, 389, 373, 359, 345, 329, 315, ...	OCH <sub>2</sub> : 3.63 (s + t) NCH <sub>2</sub> : 2.82 (t).
<b>9f</b> [3.3.3*]	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> O <sub>11</sub> N <sub>2</sub> 536.36	72–74°		pics de 3.17 à 4.58. OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.55 (s) CO–CH <sub>2</sub> : signal large autour de 4.3
<b>11f</b> [3.3.3]	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> O <sub>9</sub> N <sub>2</sub> 508.66	huile	508, 478, 463, 447, 433, 419, 403, 389, 359, ...	OCH <sub>2</sub> : 3.65 (s + t) NCH <sub>2</sub> : 2.84 (t)
<b>9g</b> [2.2.C <sub>8</sub> *]	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> 400.52	114–115° (CHCl <sub>3</sub> –Heptane)	401, 400, 399, 372, 371, 370, 369, 358, 357, 356, 355, 338, 332, 325 ...	COCH <sub>2</sub> et OCH <sub>2</sub> : 3.5 (me) NCH <sub>2</sub> : 2.4 (me)
<b>11g</b> [2.2.C <sub>8</sub> ]	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> 372.55	90–91° (hexane)	372, 342, 329, 327, 311, 297, 283, 267, ...	CH <sub>2</sub> aliphatiques: 1.4 (se) OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O: 3.60 (s) OCH <sub>2</sub> : 3.45 (t) NCH <sub>2</sub> : 2.4 (t) CH <sub>2</sub> aliphatiques: 1.4 (se)

<sup>a</sup>E.P.: éther de pétrole.<sup>b</sup>Les pics 399 et 415 correspondant à M + 23 et M + 39, c'est à dire, à ([2.2.2], Na<sup>+</sup>) et ([2.2.2], K<sup>+</sup>). Le composé [2.2.2] a sans doute été contaminé par ces cations pendant la prise du spectre de masse.

ci-dessous pour les diamides macrobicycliques **9**; par exemple, la diamide **7d** fournit la diamine **8d** avec un rendement de 95% en utilisant cette méthode.

#### Diamides macrobicycliques **9a–g**

Ces diamides sont préparées par l'action d'un dichlorure d'acide **6** sur une diamine macrocyclique **8** en présence de triéthylamine anhydre en excès. La condensation est faite dans des conditions de haute dilution (voir tableau ci-dessous). Le chlorhydrate de triéthylammonium précipite pendant l'addition.

Après réaction, le mélange est filtré, les résidus solides et les parois du ballon sont lavés trois fois par 200 ml de benzène. Le solvant est évaporé, le produit solide est repris dans 50 ml de benzène et filtré sur une colonne

Quantités utilisées:

Diamide <b>9</b> préparée	Dichlorure <b>6</b> masse (g)	Diamine <b>8</b> masse (g)	Triéthylamine (g)	Volume v de benzène* (ampoules; ml)	Durée d'addition (heures)	Rendement
<b>9a</b> [2*.1.1]	<b>6b</b> (13)	<b>8a</b> [1.1] (10.8)	13	600†	11	45%
<b>9b</b> [2*.2.1]	<b>6b</b> (8.6)	<b>8b</b> [2.1] (8.7)	8.8	500	10	40–45%
<b>9c</b> [2.2.2*]	<b>6b</b> (4.4)	<b>8c</b> [2.2] (5.24)	4.4	500	10	45%
<b>9d</b> [3.2.2*]	<b>6b</b> (4.4)	<b>8d</b> [3.2] (6.12)	4.5	500	8	45%
<b>9e</b> [3.3.2*]	<b>6b</b> (8.2)	<b>8e</b> [3.3] (11.7)	8.3	400	7	45%
<b>9f</b> [3.3.3*]	<b>6c</b> (5.3)	<b>8e</b> [3.3] (7.0)	4.4	250	4	60%
<b>9g</b> [2.2.C <sub>8</sub> *]	<b>6d</b> (8.5)	<b>8c</b> [2.2] (10.5)	8.8	500	8	55%

\*Le volume de benzène V contenu dans le ballon au départ est de 1200 ml.

†Le composé [1.1] étant peu soluble dans le benzène nous avons dissous ce produit dans un mélange CHCl<sub>3</sub> (200 ml) — C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (400 ml).

d'alumine (environ 150 g; diamètre 4 cm) avec élution au benzène (environ 31). Le produit cristallisé est ensuite séché sous vide, après une recristallisation éventuelle. Les propriétés physiques des diamides **9** sont données dans le Tableau 2.

#### Réduction des diamides bicycliques **9**

Les diamides **9** sont réduites par le diborane  $B_2H_6$  en solution dans le THF.

#### Mode opératoire:

Un ballon tricol de volume triple au volume total des liquides utilisés est équipé d'une ampoule à addition avec compensation de pression, d'un réfrigérant, d'une capsule en caoutchouc et d'un barreau magnétique pour agitation. La diamide à réduire est dissoute dans du THF anhydre à chaud (environ 10 ml par gramme); la solution est versée dans l'ampoule à addition, qui est alors bouchée. On met le montage sous azote en utilisant un ballon de ce gaz au sommet du réfrigérant. Ce ballon doit être peu gonflé car le volume gazeux augmente lors de la réaction.

Le ballon est refroidi par un bain de glace et l'agitation est mise en route. Par la capsule en caoutchouc, on injecte à l'aide d'une seringue la solution de diborane. Nous avons utilisé 4 moles de  $BH_3$  par mole de diamide, ce qui correspond à environ 10 ml de solution molaire (en  $BH_3$ ) par gramme de diamide. Après 20 minutes, la diamide macrobicyclique **9** est rajoutée goutte à goutte.

Si sa solubilité dans le THF est trop faible, et qu'elle recristallise dans l'ampoule à froid, on doit chauffer le THF de l'ampoule ou ajouter le produit en suspension.

Le temps d'addition peut être assez rapide, sans risques de réaction violente (par exemple 150 ml de solution contenant 10 g d'une diamide sont ajoutés en une demi-heure). Au fur et à mesure de l'addition, un léger dégagement gazeux est observé et il se forme dans le ballon un abondant précipité blanc floconneux. Lorsque tout a été ajouté, le bain de glace est enlevé et on laisse le mélange revenir à la température ordinaire.

Un autre mode opératoire peut être utilisé dans le cas des diamides bicycliques peu solubles (**9a** et **9b**); il peut en principe être utilisé dans tous les cas. On met la diamide à réduire en suspension dans du THF (environ 5 ml par gramme) contenu dans un ballon, placé dans un bain de glace et muni d'un réfrigérant et d'une capsule en caoutchouc. Le montage est ensuite mis sous azote et la solution de diborane est injectée à la seringue. On enlève ensuite le bain de glace et on laisse le mélange revenir à la température ordinaire.

Après une demi-heure, le mélange est porté à ébullition pendant 2 heures. Après retour à la température ordinaire, l'excès de diborane est détruit par addition lente d'eau distillée (en moyenne 2 ml d'eau distillée par 10 ml de solution molaire en borane utilisée; ces quantités peuvent toutefois être fortement réduites si le dégagement gazeux n'a plus lieu après addition de quelques ml d'eau). L'addition des premières gouttes est suivie d'un très fort dégagement gazeux et de la dissolution (au moins partielle) du précipité blanc.

Le mélange est ensuite porté à l'évaporateur rotatif. On obtient un résidu solide blanc après évaporation du THF et de l'eau en excès; c'est un mélange de dérivés minéraux du bore et de composé bis-(amine-borane) **10**. Nous pouvons alors soit isoler ce composé, soit l'hydrolyser par l'acide chlorhydrique dans le mélange.

*Isolement des composés bis-(amine-borane) 10a-d.* Le résidu solide blanc précédent est lavé trois fois par 50 ml de chloroforme chaud (environ à 50°) et filtré. La solution chloroformique est évaporée. On obtient soit des cristaux soit une huile incolore qui cristallise en quelques heures à température ordinaire. Les composés **10e**, **10f** et **10g** n'ont pas été isolés. Les caractéristiques physiques des composés **10a-d** sont données dans le Tableau 2.

*Hydrolyse acide des composés bis-(amine-borane) 10a-g.* Les composés **10** sont hydrolysés par l'acide chlorhydrique (6N) à raison de 20 ml d'acide pour 1 g de composé bis-(amine-borane). Si ce composé n'a pas été isolé, le mélange brut obtenu ci-dessus est hydrolysé à raison de 20 ml d'acide pour 1 g de diamide bicyclique utilisée lors de la réaction de réduction.

On porte à ébullition pendant 3 heures (température du bain d'huile: ~125°) en mettant éventuellement deux réfrigérants l'un au-dessus de l'autre, ou un peu de laine de verre dans le conduit du premier, pour éviter que les mousses formées ne débordent. L'acide chlorhydrique est ensuite évaporé sous vide, à chaud (1 à 2 heures; 20 à 30 mm Hg; bain-marie à 70–80°).

*Obtention des diamines macrobicycliques 11a-g.* Le résidu solide obtenu est repris dans la quantité minimum d'eau nécessaire à sa dissolution (en moyenne 5–10 ml d'eau par gramme de solide) et passé sur une colonne de résine échangeuse d'anion sous forme  $OH^-$  (Dowex 1; 50–100 mesh; hydroxyde d'ammonium quaternaire). On utilise en moyenne 15 g de résine humide par gramme de composé. La capacité de la colonne doit être suffisante pour retenir tout l'acide. Nous contrôlons ceci en prenant le pH (papier pH) de la solution qui s'écoule de la colonne. De basique au départ, le pH devient neutre quand

Quantités utilisées (rendements quantitatifs dans tous les cas):

Bis-(amine-borane) <b>10</b> préparé	Diamide <b>9</b> masse (g)	Volume de solution $B_2H_6$ (ml) (molarité en $B_2H_6$ )	Volume de solvant, THF (ml)	Volume d'eau utilisé pour la destruction de l'excès de diborane (ml)
<b>10a</b>	<b>9a</b> (9.5)	100 (1.5 M)	50	10
<b>10b</b>	<b>9b</b> (10.5)	105 (1.2 M)	20	5
<b>10c</b>	<b>9c</b> (10)	100 (1.0 M)	150	30
<b>10d</b>	<b>9d</b> (4.48)	30 (1.4 M)	20	5
<b>10e</b>	<b>9e</b> (1.2)	10 (1.6 M)	20	3
<b>10f</b>	<b>9f</b> (7.1)	70 (1.2 M)	30	5
<b>10g</b>	<b>9g</b> (7.0)	70 (1.0 M)	20	5



toute la diamine a été élue. En moyenne, 5 g de composé (soit 25 à 50 ml de solution acide au départ) nécessitent le passage de 500 ml à 1 l. d'eau sur la colonne pour l'obtention de la totalité du composé. L'eau est ensuite évaporée sous vide (2 heures; 15 à 25 mm Hg; bain-marie à 90°); les dernières traces d'eau sont éliminées par addition de 3 fois 100 ml de benzène et évaporation. Nous obtenons une huile incolore qui dans le cas de 11c cristallise en quelques minutes après refroidissement à la température ordinaire. Les autres diamines sont des huiles (voir Tableau 2). Les composés ainsi obtenus sont séchés sous vide (10 heures — 0.1 mm) et mis en tubes scellés pour être conservés. L'obtention des composés 11a à 11f à partir des diamides correspondantes 9a à 9f est faite avec un rendement de 95%. Le composé 11c [2.2.2] est recristallisé dans l'hexane. Les composés 11a, [2.1.1] et 11b, [2.2.1], sont distillables.

**Cas de la diamine macrobicyclique 11g.** Ce produit étant insoluble dans l'eau, le mélange brut obtenu après hydrolyse acide est repris par l'eau et traité par un excès d'une solution aqueuse d'hydroxyde de tétraéthyl ammonium. La diamine 11g ainsi libérée est extraite au benzène. Elle cristallise après séchage et évaporation du solvant (voir Tableau 2) (rendement 95%).

## REFERENCES

- <sup>1</sup>B. Dietrich, J. M. Lehn et J. P. Sauvage, *J C.S. Chem. Commun.* 15 (1973)
- <sup>2</sup>R. J. P. Williams, *Quater. Rev.* 24, 331 (1970)
- <sup>3</sup>J. J. Christensen, J. O. Hill, R. M. Izatt, *Science*, 174, 459 (1971)
- <sup>4</sup>C. J. Pedersen, *J Am. Chem. Soc.* 89, 7017, 2495 (1967); 92, 386, 391 (1970)
- <sup>5</sup>C. J. Pedersen et H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* 84, 16 (1972)
- <sup>6</sup>B. Dietrich, J. M. Lehn et J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters* 2885 (1969)
- <sup>7</sup>B. Dietrich, J. M. Lehn et J. P. Sauvage, *Ibid.* 2889 (1969)
- <sup>8</sup>C. Moore et B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 15, 562 (1964); B. C. Pressman, W. S. Jagger et J. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 58, 1949 (1967)
- <sup>9</sup>H. Stetter et J. Marx, *Liebigs Ann.* 607, 59 (1957)
- <sup>10</sup>H. E. Simmons et C. H. Park, *J Am. Chem. Soc.* 90, 2428 (1968)
- <sup>11</sup>H. E. Simmons, C. H. Park, R. T. Uyeda et M. F. Habibi, *Trans. N.Y. Acad. Sci. Ser. II*, 32, 521 (1970)
- <sup>12</sup>P. Rüggli, *Liebigs Ann.* 392, 92 (1912)
- <sup>13</sup>K. Ziegler, *Methoden der organischen Chemie*, Houben-Weyl, Vol. IV, part 2, p. 729. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
- <sup>14</sup>E. Rothstein et M. A. Saboor, *J. Chem. Soc.* 425 (1943)
- <sup>15</sup>J. Cheney et J. M. Lehn, *Chem. Comm.* 487 (1972)
- <sup>16</sup>J. Cheney, J. M. Lehn, J. P. Sauvage et M. E. Stubbs, *J C.S. Chem. Commun.* 1100 (1972)
- <sup>17</sup>H. C. Brown and P. Heim, *J Am. Chem. Soc.* 86, 3566 (1964)
- <sup>18</sup>J. Dale, *Angew. Chem.* 78, 1070 (1966)
- <sup>19</sup>T. Drakenberg et S. Forsén, *Chem. Comm.* 1404 (1971)
- <sup>20</sup>R. Huisgen, *Angew. Chem.* 69, 341 (1957)
- <sup>21</sup>G. Samuel et R. Weiss, *Chem. Comm.* 1654 (1970)
- <sup>22</sup>M. Herceg et R. Weiss, *Bull. Soc. Chim. Fr* 549 (1972)
- <sup>23</sup>R. Weiss, B. Metz et D. Moras, *Proceedings of the 13th International Conference on Coordination Chemistry*. Vol. II, 85. Varsovie, Pologne (1970)
- <sup>24</sup>C. H. Park et H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2429 (1968)
- <sup>25</sup>J. M. Lehn, *Fortschritte Chem. Forsch.* 15, 311 (1970) et références citées.
- <sup>26</sup>F. G. Riddell et J. M. Lehn, *J. Chem. Soc. B*, 1224 (1968)
- <sup>27</sup>J. B. Lambert et R. G. Keske, *Tetrahedron Letters* 2023 (1969)
- <sup>28</sup>D. R. Lide et D. E. Mann, *J. Chem. Phys.* 28, 572 (1958)
- <sup>29</sup>A. Luttringhaus, F. Cramer, H. Prinzbach, F. M. Henglein, *Liebigs Ann.* 613, 185 (1958)
- <sup>30</sup>J. R. Dann, P. P. Chiesa et J. W. Gates, Jr., *J. Org. Chem.* 26, 1991 (1961)
- <sup>31</sup>V. G. Yashunskii, D. D. Smolin, V. G. Erlolaeva et M. N. Shchukina, *Zh. Obshchei Khim.* 30, 3916 (1960); *Chem. Abstracts* 55, 22121 (1961)
- <sup>32</sup>F. P. Dwyer, N. S. Gill, E. C. Gyarfas et F. Lions, *J Am. Chem. Soc.* 75, 1526 (1953)
- <sup>33</sup>A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* 69, 351 (1863)
- <sup>34</sup>W. J. Peppel, *J. Polym. Science* 51, 566 (1961)
- <sup>35</sup>R. Anschütz et F. Biernaux, *Liebigs Ann.* 273, 64 (1890)