

Synthèse de nouveaux composés organophosphorés macrocycliques

« Ethers couronnes Exo-Gem-Bisphosphorylés macrocycliques »

F. Fallouh⁽¹⁾, R. Aboutayeb⁽²⁾, D. Virieux⁽²⁾,

H.J. Cristau⁽²⁾ and J.L. Pirat⁽²⁾

⁽¹⁾Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Damas, Syrie

⁽²⁾Laboratoire de Chimie Organique ENSCM - UMR 5076 du CNRS, 8, Rue de l'Ecole
Normale 34 296 Montpellier Cedex 5, France

Received 03/05/2005

Accepted 15/11/2005

Resume

Au cours de cette étude, nous avons pu réaliser la synthèse de deux nouveaux composés organophosphorés macrocycliques: le 1-N-(aza-[15-5] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1a** et le 1-N-(aza-[18-6] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1b**, avec des rendements moyens.

La première étape est la préparation des 1-aza éthers couronnes [15-5] **2a** et [18-6] **2b** (*Schéma 1*).

La deuxième étape est la préparation de l'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque (*Schéma 2*).

La troisième étape est la préparation du 1-N-(1-aza-[15-5] éther couronne) - 3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1a** et du 1-N-(aza-[18-6] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1b**.

Les composés sensibles à l'humidité ou à l'oxygène ont été manipulés sous azote en utilisant les techniques de Schlenk. Les solvants anhydres sont distillés sous azote avec l'agent desséchant approprié.

Mots cle: Aza éther couronne [15-5], Aza éther couronne [18-6], Gem-Bisphosphorylés

« - - »

(2) (2) (1)

(2) (2)

(1)
(2)

2005/05/03

2005/11/15

b1 a 1:

(1) (18.6) (15.5)

(2)

Schlenc

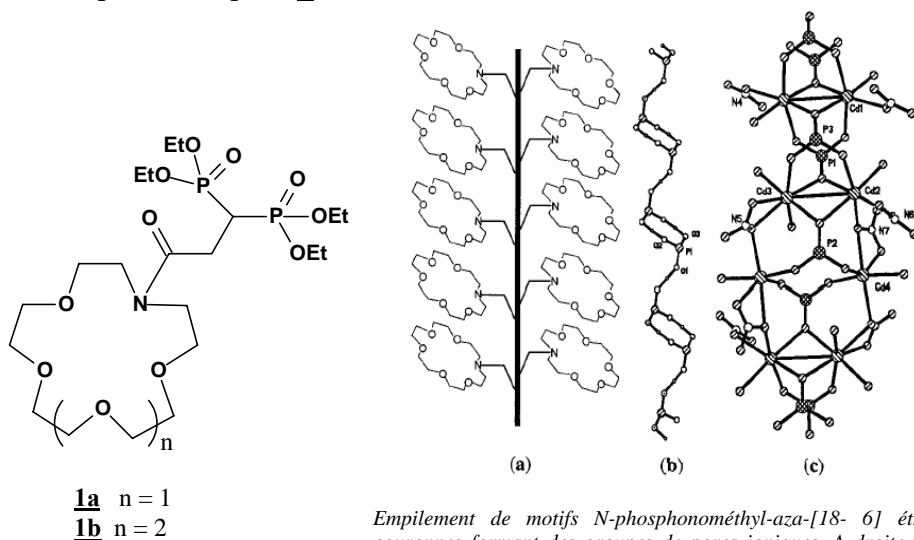
(3) a1,b1

- 5- -15 6 18 :

I - Introduction

Les ligands macrocycliques analogues à des éthers couronnes exo-gem-bisphosphorylés présentent des caractéristiques comparables à ceux des canaux ioniques naturels. Ils suscitent l'intérêt des chimistes dans les domaines de la biomimétique et de la chimie supramoléculaire. Ainsi la structure gem-bisphosphonylée forme "une pince chélatante" particulièrement efficace lors de l'auto-assemblage de ces structures, comme l'indique Clearfield & *al.*^[1] et Cristau & *al.*^[2] Cette caractéristique est mise à profit pour différentes applications en chimie thérapeutique, telles que l'ostéoporose, l'hypercalcémie, la maladie de Paget... ainsi que pour l'extraction et la séparation des actinides lors du traitement des effluents du combustible nucléaire.^[3,4,5]

Le but de notre étude est de synthétiser de nouvelles structures telles que le composé **1**.



Empilement de motifs *N*-phosphonométhyl-aza-[18- 6] éthers couronnes formant des pores ioniques. A droite : (a) l'empilement des motifs d'éthers couronnes s'ordonne autour d'une « colonne vertébrale » constituée de groupes phosphorylés, reliés entre eux (b) par des liaisons hydrogène (cristallisation dans le méthanol) (c) par des liaisons de coordination (ici en présence de CdNO_3 , après recristallisation dans le méthanol)

II - Résultats et discussion

II – 1 - Synthèse des 1-aza éthers couronnes

La première étape est la préparation des 1-aza éthers couronnes [15-5] **2a** et [18-6] **2b** (Schéma 1). La tosylation du tri- ou du tétraéthylène glycol est réalisée, avec un bon rendement (>90%), en utilisant le chlorure de l'acide *paratoluène* sulfonique (APTS) dans le THF, puis une solution aqueuse de KOH.^[6] Les 1-aza-[15-5] éther couronne **2a** et 1-aza-[18-6] éther couronne **2b** sont ensuite obtenus, avec des rendements moyens, en une seule étape, par traitement de la diéthanolamine avec le tosylate correspondant en utilisant comme base soit l'hydruure de sodium, soit le *tertiobutanolate* de potassium, dans le *tert*butanol dans des conditions de haute dilution.^[7]

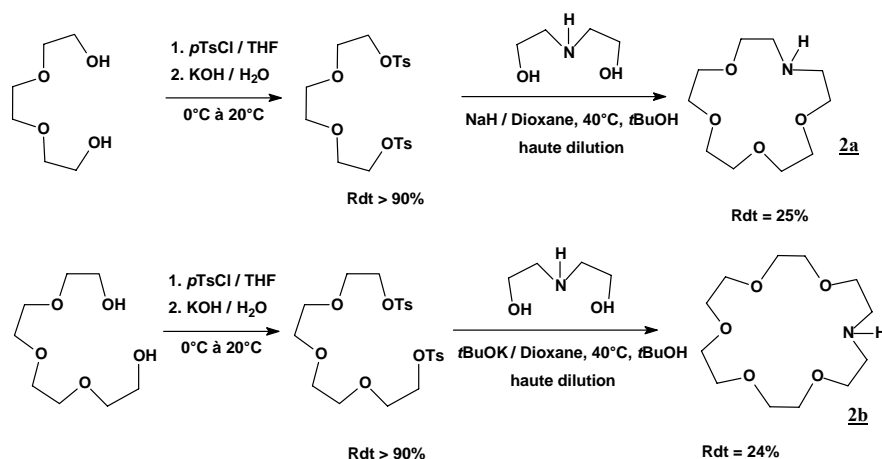


Schéma 1 : Préparation des 1-aza éthers couronnes [15-5] **2a** et [18-6] **2b**.

II–2–Synthèse de l'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)-propanoïque^[8]

L'acide est préparé à partir du méthylène bisphosphonate d'éthyle, lui-même obtenu, avec un rendement de 36%, à partir du phosphite de diéthyle et d'éthanolate de sodium dans le dichlorométhane au reflux. Le bromoacétate d'éthyle, commercial, est condensé sur le carbanion du méthylène bisphosphonate d'éthyle dans le THF. L'ester obtenu est transformé, par un traitement basique de KOH dans le méthanol, en

carboxylate qui est ensuite reproté par une solution aqueuse saturée de KHSO_4 (Schéma 2).

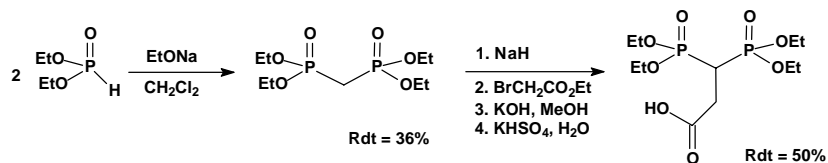


Schéma 2 : Préparation de l'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque.

II-3-Synthèse du 1-N- (1-aza- [15-5] éther couronne) -3-(bisdiéthylphosphono)-propanamide **1a** et du 1-N-(1-aza-[18-6] éther couronne)-3-(bisdiéthylphosphono)-propanamide **1b**

Les composés **1a** et **1b** sont obtenus par réaction de substitution nucléophile ($\text{S}_{\text{N}}2$) de l'éther couronne sur le chlorure d'acide, préalablement formé avec le chlorure de thionyle et l'acide correspondant,^[9] dans le toluène à 90°C (Rdt. $> 95\%$). La transformation, effectuée à température ambiante, en composés **1a** et **1b** est quantitative (réaction suivie par RMN du ^{31}P) (Schéma 3).

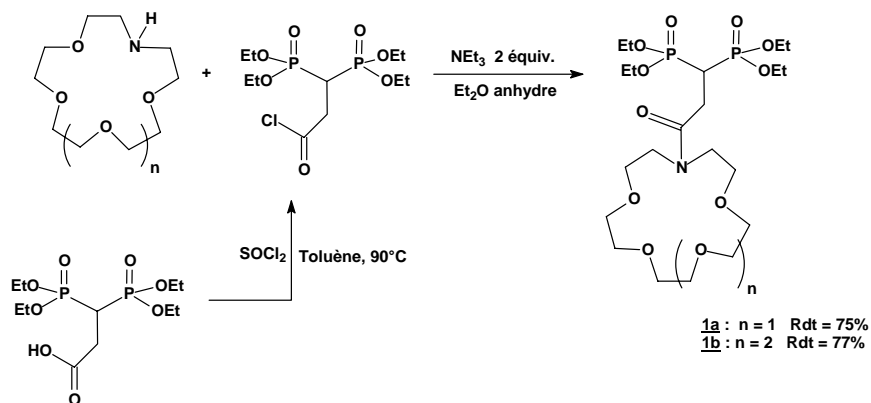


Schéma 3 .Préparation du 1-N-(1-aza-[15-5] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1a** et du 1 - N - (aza- [18-6] éther couronne) -3-(bisphosphonoéthyl) - propanamide **1b**.

III – Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons pu réaliser la synthèse de deux nouveaux composés organophosphorés macrocycliques: le 1-N-(aza-[15-5] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1a** et le 1-N-(aza-[18-6] éther couronne)-3-(bisphosphonoéthyl)-propanamide **1b**, avec des rendements moyens. La suite de cette étude va être réalisée en étudiant l'auto-assemblage de ces composés avec différents cations métalliques.

IV - Partie Expérimentale

Sauf indication contraire, les spectres de RMN ont été enregistrés dans le CDCl₃ sur un spectromètre BRUKER AC-200 travaillant à 200,13 (¹H), 81,01 (³¹P) et 50,32 MHz (¹³C), un spectromètre BRUKER AC 250 aux fréquences respectives de 250,13 MHz, 101,25 MHz et 62,90 MHz ou un spectromètre BRUKER AC 400 à la fréquence de 100,6 MHz (¹³C). Les spectres ³¹P des milieux réactionnels ont été réalisés, lorsque la solubilité des composés le permettait. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm/TMS pour ¹H et ¹³C et en ppm/H₃PO₄ 85% pour ³¹P; les constantes de couplage ⁿJ sont en Hz.

Quand les spectres sont du premier ordre, ou peuvent être considérés comme tels, les signaux sont désignés par les lettres s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet) et par combinaisons de ces lettres. Un signal élargi sera désigné par une de ces lettres suivie de la lettre l.

Dans certains cas, l'extrême complexité des signaux en RMN ¹H nous a dissuadé d'attribuer ces signaux avec certitude.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un JEOL JMS DX-300 en mode d'ionisation FAB positive avec comme matrice NBA (alcool *p*-nitrobenzylique).

Les composés sensibles à l'humidité ou à l'oxygène ont été manipulés sous azote en utilisant les techniques de Schlenk. Les solvants anhydres sont distillés sous azote avec l'agent desséchant approprié.

IV – 1 Ditosylate du triéthylène glycol

Dans un tricol de 250 mL, on introduit 100 mL de THF, dans lesquels on ajoute le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (42,0 g, 220 mmol) préalablement recristallisé dans le pentane, et le triéthylène glycol (11,0 g, 73.2 mmol). Le montage est surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL contenant l'hydroxyde de potassium aqueux (26,2 g, 467 mmol dans 25 mL d'eau). On réalise l'addition sur une durée de 3 heures, à 0°C (bain de glace). Une fois l'addition terminée, le bain de glace est retiré et on laisse la réaction se poursuivre pendant 7 heures. La suspension obtenue est versée dans 150 mL de mélange glace/dichlorométhane : 70/30, puis la phase aqueuse est extraite par 5 fois 50 mL de dichlorométhane. Les fractions organiques sont regroupées et lavées 3 fois à l'eau puis séchées sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est alors évaporé sous vide. On obtient 31,3 g (68,3 mmol, 93,2 %) d'un solide blanc cristallin, de pureté satisfaisante pour la suite de la synthèse.

pF = 82°C ; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) : δ = 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 4H, H_{méta} tosylate); 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 4H, H_{ortho} tosylate); 4,10 (t, J = 4,7 Hz, 4H, TsO-CH₂-); 3,61 (t, J = 4,7 Hz, 4H, TsO-CH₂-CH₂-); 3,48 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 2,40 (s, 6H, CH₃ tosylate).

¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ = 144,9 (C_α tosylate); 132,9 (C_{para} tosylate); 129,8 (CH_{ortho} tosylate); 127,9 (CH_{ortho} tosylate); 70,6 (TsO-CH₂-CH₂-O-); 69,3 (O-CH₂-CH₂-O-); 68,7 (TsO-CH₂-CH₂-O-).

IV – 2 Ditosylate du tétraéthylène glycol

Dans un tricol de 250 mL, on introduit 100 mL de THF, dans lesquels on ajoute le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (41,4 g, 217 mmol) préalablement recristallisé dans le pentane, et le tétraéthylène glycol (14,1 g, 72,6 mmol). Le montage est surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL contenant l'hydroxyde de potassium aqueux (26,2 g, 467 mmol dans 25 mL d'eau). On réalise l'addition sur une durée de 3 heures, à 0°C (bain de glace). Une fois l'addition terminée, le bain de glace est retiré et on laisse la réaction se poursuivre pendant 7 heures. La suspension obtenue est versée dans 150 mL de mélange glace / dichlorométhane : 70 / 30, puis la phase aqueuse est extraite par 5 fois 50 mL de dichlorométhane. Les fractions organiques sont regroupées et lavées 3 fois à l'eau puis séchées sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est alors

éaporé sous vide. On obtient 35 g (69,6 mmol, 96 %) d'une huile jaune pâle, de pureté satisfaisante pour la suite de la synthèse.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : $\delta = 7,74$ (d, $J = 8,2$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{méta}}$ tosylate); 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H, H_{ortho} tosylate); 4,11 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H, TsO-CH_2-); 3,63 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H, $\text{TsO-CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,51 (s, 8H, $\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$); 2,40 (s, 6H, CH_3 tosylate).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 50 MHz) : $\delta = 144,8$ (C_α tosylate); 132,9 (C_{para} tosylate); 129,8 (CH_{ortho} tosylate); 127,9 (CH_{ortho} tosylate); 70,7 ($\text{TsO-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$); 69,3 et 70,5 ($\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$); 68,6 ($\text{TsO-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$).

IV – 3 1-Aza [15-5] éther couronne **2a**

Le montage est constitué d'un tricol de 2 L (contenant 9,2 g de NaH, 383 mmol, ajoutés par portions en une heure dans 1,5 L de $^t\text{BuOH}$), surmonté d'un réfrigérant et de deux ampoules à brome isobares identiques (l'une remplie de 32 g, 69,8 mmol, de $\text{TsO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Ts}$ dans 100 mL de dioxane, l'autre de 8,10 g, 77,0 mmol, de diéthanolamine dans 100 mL de $^t\text{BuOH}$). Le milieu est conservé sous agitation, à température ambiante, pour toute la durée de l'addition. Les ampoules à brome sont réglées de façon à conserver chacune le même débit, permettant une addition lente de leur contenu, répartie sur 8 heures. Lorsque l'addition est terminée, on laisse la réaction se poursuivre pendant 3 heures à 40°C , puis le milieu est filtré et le solvant est évaporé sous vide. On ajoute alors au résidu 80 mL d'eau, et la solution est extraite une fois avec de l'hexane, puis plusieurs fois avec du dichlorométhane. Ces fractions dans le dichlorométhane sont regroupées, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est distillé sous vide au Kügelrohr pour donner 4,55 g (17,3 mmol, 24,8 %) d'un liquide incolore (litt. : p.F. $23-26^\circ\text{C}$).

$E_{\text{b } 0.02 \text{ mmHg}}$ $80-85^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : $\delta = 3,38$ et $3,49$ (m, 16H, OCH_2); 2,58 (m, 4H, NCH_2); 2,86 (br. s, 1H, NH).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 50 MHz) : $\delta = 70,1$; 69,8; 69,7; 69,6 (OCH_2); 48,8 (NCH_2).

IV – 4 1-Aza [18-6] éther couronne 2b

Le montage est constitué d'un tricol de 2 L (contenant 30,7 g, 274 mmol, de ¹BuOK dans 1,5 L de ¹BuOH), surmonté d'un réfrigérant et de deux ampoules à brome isobares identiques (l'une remplie de 46 g, 91,5 mmol, de TsO(CH₂CH₂O)₄Ts dans 100 mL de dioxane, l'autre de 9,60 g, 91,3 mmol, de diéthanolamine dans 100 mL de ¹BuOH). Le milieu est conservé, sous agitation, à température ambiante, pour toute la durée de l'addition. Les ampoules à brome sont réglées de façon à conserver chacune le même débit, permettant une addition lente de leur contenu, répartie sur 8 heures. (Débit d'environ 1 goutte toutes les 3-4 secondes). Lorsque l'addition est terminée, on laisse la réaction une heure à 40°C, puis le milieu est filtré et le solvant est évaporé sous vide. On ajoute alors au résidu 30 mL d'eau, et la solution est extraite une fois avec de l'hexane pour éliminer les matières les plus lipophiles, puis plusieurs fois avec du dichlorométhane. Ces fractions dans le dichlorométhane sont regroupées, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est distillé sous vide au Kugelrohr pour donner 5,86 g (22,2 mmol, 24,3 %) d'un liquide incolore qui cristallise à 47°C (litt. : m.p. 49-51°C, E_b.0.25 mmHg 125°C).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) : δ = 3,61 (m, 20H, OCH₂), 2,78 (m, 4H, NCH₂), 1,14 (s, 1H, NH).

¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 50 MHz) : δ = 70,7; 70,5; 70,4; 70,2 (OCH₂); 49,1 (NCH₂).

IV – 5 Méthylène bisphosphonate d'éthyle

A température ambiante, dans un bicol de 500 mL, muni d'un réfrigérant, on introduit 250 mL d'éthanol et on ajoute par portions 12 g (522 m. mol) de sodium. Après dissolution complète (plusieurs heures), on ajoute 66,7 mL (522 mmol) de phosphite de diéthyle, puis après addition on laisse, sous agitation, la réaction à 60°C pendant 1 heure. L'éthanol en excès est évaporé et on obtient un sel blanc (83g). Ce dernier est dissous dans 150 mL de CH₂Cl₂.

Sous atmosphère d'azote, dans un tricol de 500 mL, muni d'un réfrigérant on introduit la solution de CH₂Cl₂ contenant le sel sodique du phosphite de diéthyle au reflux pendant 24 heures. Après avoir refroidi à température ambiante, on rajoute 200 mL d'eau. La phase organique est séparée de la phase aqueuse. Cette dernière est extraite deux fois par 100 mL de CH₂Cl₂, puis les phases organiques sont

regroupées et séchées sur MgSO_4 , et le solvant est évaporé sous vide. Le méthylène bisphosphonate d'éthyle est ensuite purifié par distillation sous vide. On obtient un liquide, 26,2 g (93,6 mmol), avec un rendement de 36 %.

^{31}P -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) : $\delta = 19,91$.

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : $\delta = 4,1$ (q, 8H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 2,4 (t, 2H, $\text{P-CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{PH}} = 21,1$ Hz); 1,3 (t, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz).

^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 50 MHz) : $\delta = 62,1$ (t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$, $J_{\text{PC}} = 3,0$ Hz); 25,0 (t, $\text{P-CH}_2\text{-P}$, $J_{\text{PC}} = 137,0$ Hz); 15,9 (t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$, $J_{\text{PC}} = 3,0$ Hz).

IV – 6 Acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque

Dans un tricol de 250 mL, et sous atmosphère d'azote, on introduit NaH (0,72 g, 30 mmol) que l'on recouvre avec 60 mL de THF anhydre. Le milieu est alors refroidi à environ 10°C à l'aide de glace. On ajoute le méthylène diphosphonate de tétraéthyle (8g, 27,8 mmol) et on continue l'agitation jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène (≈ 5 mn). Toujours à 10°C , on ajoute le 2-bromoacétate d'éthyle (4,64 g, 27,8 mmol). L'agitation se continue à température ambiante pendant deux heures (l'avancement de la réaction est suivi par RMN ^{31}P). On neutralise par une solution aqueuse de NH_4Cl saturée et on évapore le THF. On extrait alors la phase aqueuse par 4 x 50 mL de CHCl_3 , on sèche par MgSO_4 et on évapore le solvant (CHCl_3) sous vide. L'ester obtenu est repris dans 30 mL de MeOH, on ajoute une solution aqueuse de KOH (1,4 g de KOH dans 14 mL d' H_2O). On laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. On évapore le solvant (MeOH), et la phase aqueuse est extraite par 2 X 50 mL d'éther pour éliminer d'éventuel résidus d'esters. La phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 1$ par une solution aqueuse saturée de KHSO_4 , puis on extrait par 3 x 100 mL d'AcOEt. On sèche la phase organique par MgSO_4 et on évapore le solvant sous vide. On obtient alors une huile jaune visqueuse (4,79 g ; Rdt.= 50 %).

^{31}P (CDCl_3 , 81 MHz) : $\delta = 23,00$ ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 8,03$ (s large, 1H, CO_2H); $\delta = 4,16$ (qt, 8H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$; $J_{\text{HH}} = 7$ Hz); $\delta = 3,11$ (tt, 1H ; P-CH-P ; J_{PH}

= 23,9 Hz ; $J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz); $\delta = 2,82$ (dt ; 2H ; $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}_2\text{H}$; $J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz ; $J_{\text{PH}} = 16,2$ Hz); $\delta = 1,30$ (12H ; $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$; $J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$).

^{13}C (CDCl_3 ; 100,1 MHz) : $\delta = 172,49$ (t, $\underline{\text{CO}_2\text{H}}$, $J_{\text{CP}} = 8,8$ Hz); 63,19 (dd, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, $J_{\text{CP1}} = 6,6$ Hz, $J_{\text{CP2}} = 24,2$ Hz); 32,56 (t, $\text{P}-\underline{\text{CH}}-\text{P}$, $J_{\text{CP}} = 136,1$ Hz); 30,30 (t, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}_2\text{H}$, $J_{\text{CP}} = 4,4$ Hz); 16,26 (dd, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_3}$, $J_{\text{CP1}} = 2,2$ Hz, $J_{\text{CP2}} = 5,7$ Hz).

IV – 7 Chlorure de l'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque

Dans un bicol de 100 mL, on introduit sous atmosphère d'azote, une solution de toluène anhydre (40 mL) contenant 1,37 g (3,96 mmol) d'acide 3,3-bis(diéthylphosphono)propanoïque. On ajoute 0,86 mL de SOCl_2 (11,9 mmol) et on chauffe à 90-100°C pendant 1,5-2 heures (suivi réactionnel par RMN du ^{31}P). On arrête le chauffage et on évapore le solvant sous vide. On fait trois fois une addition-évaporation de 20 mL de toluène anhydre pour éliminer complètement le chlorure de thionyle restant. Le chlorure d'acide, sous forme d'une huile jaune-marron, est conservé sous azote. (1,39 g, Rdt. = 96,3 %).

^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$, 81 MHz) : $\delta = 20,61$ ppm.

IV-8 3,3-Bis (diéthylphosphono) -1-N-(4',7',10',13'- tetraoxa -1'-azacyclopentadec-1'-yl)-propanamide **1a**

Sous atmosphère d'azote, dans un bicol de 50 mL on introduit 10 mL de diéthyléther anhydre contenant 0,17 g (0,76 mmol) de composé **2a** puis une solution de 278 mg (0,76 mmol) de chlorure d'acide fraîchement préparé dans 10 mL de diéthyléther anhydre. On ajoute 0,21 ml (1,52 mmol) de triéthylamine. Le milieu est alors mis sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes (suivi réactionnel par RMN ^{31}P). On évapore alors le solvant, l'excès de NEt_3 , et on redissout le résidu dans 30 mL d' H_2O . La phase aqueuse est extraite en continu par l'AcOEt. Après évaporation du solvant (AcOEt) on obtient 0,31 g d'une huile jaune avec un rendement de 75 %.

^{31}P (CDCl_3 ; 81 MHz) : $\delta = 24,01$ ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 ; 200 MHz) : $\delta = 4,13$ (q; 8H ; $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$; $J_{\text{HH}} = 7,05$ Hz); 3,60 (m, 20 H, OCH_2 éther couronne et NCH_2 éther couronne); 3,45 (H, 1H, $\text{P}-\text{CH}-\text{P}$); 2,85 (dt ; 2H; $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}-\text{N}$; $J_{\text{PH}} = 16,0$ Hz ; $J_{\text{HH}} = 5,9$ Hz); 1,29 (12H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$; $J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100,1 MHz) : $\delta = 169,79$ (t, $\underline{\text{C}}\text{-N}$, $J_{\text{CP}} = 8,1$ Hz); 71,45; 70,73; 70,34; 70,16; 70,10; 69,55; 69,48 ($\text{O-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-O}$); 62,74 (dd, $\text{O-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$, $J_{\text{CP1}} = 6,6$ Hz, $J_{\text{CP2}} = 36,6$ Hz); 50,28; 49,98 ($\underline{\text{NCH}_2}$ éther couronne); 31,93 (t, $\text{P-}\underline{\text{CH}}\text{-P}$, $J_{\text{CP}} = 135,4$ Hz); 29,07 (t, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C-N}$, $J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz); 16,34 (d, $\text{O-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$, $J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz).

SM(FAB⁺): $\text{MH}^+ = 548$ m/e, HRMS(FAB⁺): calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{NO}_{11}\text{P}_2$: 548,2375. Trouvée : 548,2390.

IV – 9 3,3-Bis(diethylphosphono)-1-N-(4',7',10',13',16'-pentaaxa-1'-azacyclooctadec-1'-yl)-propanamide **1b**

Même protocole que pour le composé **1a**, en utilisant les quantités de réactifs suivantes : 200 mg (0,76 mmol) de composé **2b**, 278 mg (0,76 mmol) de chlorure d'acide fraîchement préparé et 0,21 ml (1,52 mmol) de NEt_3 . Après réaction et traitement, on obtient 0,34 g d'une huile jaune avec un rendement de 77 %. En produit isolé **1b**.

^{31}P -RMN (CDCl_3 ; 81 MHz) : $\delta = 24,14$ ppm.

^1H -NMR (CDCl_3 ; 200 MHz) : $\delta = 4,13$ ppm (q, 8H, $\underline{\text{OCH}_2}\text{CH}_3$, $J_{\text{HH}} = 7$ Hz); 3,62 (m ; 24 H ; $\underline{\text{OCH}_2}$ éther couronne et $\underline{\text{NCH}_2}$ éther couronne); 3,50 (H ; 1H ; $\text{p-}\underline{\text{CH}}\text{-P}$); 2,88 (dt ; 2H ; $\text{CH-}\underline{\text{CH}_2}\text{-C-N}$; $J_{\text{PH}} = 16,94$ Hz; $J_{\text{HH}} = 5,48 = 5,48$ Hz); 1,29 (12H; $\text{O-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$; $J_{\text{HH}} = 7$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 100, 1 MHz) : $\delta = 169,59$ (s, $\underline{\text{C}} - \text{N}$); 70,81; 70,78; 70,68; 70,59; 70,51; 70,35; 69,83; 69,45 ($\underline{\text{OCH}_2}$ éther couronne); 62,70 (dd, $\text{O-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$, $J_{\text{CP1}} = 6,6$ Hz, $J_{\text{CP2}} = 37,3$ Hz); 48,76; 47,52 ($\underline{\text{NCH}_2}$ éther couronne); 31,81 (t, $\text{P-}\underline{\text{CH}}\text{-P}$, $J_{\text{CP}} = 135,4$ Hz); δ 29,01 (t, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C-N}$, $J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz); 16,36 (d, $\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$, $J_{\text{CP}} = 5,9$ Hz).

SM(FAB⁺) : $\text{MH}^+ = 592$ m/e. HRMS(FAB⁺): calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NO}_{12}\text{P}_2$: 592,2634. Trouvée : 592,2652.

Remerciement

Le Professeur Dr. Faye Fallouh remercie le Ministère Syrien de l'Enseignement Supérieur, l'Université de Damas et le laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier France, pour lui avoir permis d'effectuer ce stage de recherche scientifique.

Références

- 1- Sharma C.V.K. et. Clearfield A, (2000) *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 1558-1559.
- 2- Fallouh F., Bernier D., Virieux D., Cristau H.J., Pirat J.L., *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2005, *sous presse*.
- 3- Fleisch H., (1997) *Medicina*, 57, 65-75.
- 4- Cristau H.J., Virieux D., Mouchet P. et Fruchier A., (1999) *Eur. J. Org. Chem.*, 7, 1561-1570.
- 5- Cristau H.J., Virieux D., Dozol J.F. et Rouquette H., (1999) *J. Radioanalytical Nuclear Chem.*, 241, 543-547.
- 6- Chen Y. et Baker G.L., (1999) *J. Org. Chem.*, 64, 6870-6873.
- 7- Maeda H., Nakatuji Y. et Okahara M., (1981) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 471-472.
- 8- Guervenou J. et Sturtz G., (1994) *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 101, 225-234.
- 9- Guervenou J. et Sturtz G., (1994) *Phosphorus Sulfur an Silicon*, 88, 1-13.